

PLAN

PLAN	1
PREMIÈRE PARTIE : ETUDE THÉORIQUE	6
I. Introduction	7
II. Rappel embryologique et histologique	8
1. Rappel embryologique	8
2. Rappel histologique	10
III. Epidémiologie.....	13
1. Introduction	13
2. Les variations géographiques	14
3. L'influence de l'origine ethnique	14
4. L'évolution des taux d'incidence et de mortalité	14
IV. Facteurs de risque	15
1. Les facteurs génétiques	15
2. Le tabagisme	15
3. Les facteurs environnementaux	16
V. Anatomopathologie	20
1. Définition et classification clinicopathologique des tumeurs urothéliales	20
2. Grading des tumeurs urothéliales	21
3. Stadification des tumeurs vésicales.....	28
4. Lésions urothéliales planes	40
5. Variantes histologiques des tumeurs urothéliales.....	47
6. pronostic et histopronostic des tumeurs urothéliales.	48
VI. Histoire naturelle.....	53
VII. Le pronostic des tumeurs urothéliales.....	57
VIII. Diagnostic.....	61
1. Les circonstances de la recherche des tumeurs urothéliales	61
2. Les signes cliniques révélateurs des tumeurs urothéliales	62

3. L'examen physique.....	63
IX. Evaluation de l'extension loco-régionale	90
1. La relecture des biopsies par un deuxième anatomopathologiste	90
2. La prise en compte de la présence ou non d'un envahissement de la muscularis mucosae	91
3. La réalisation d'une deuxième série de biopsies sur le même site que la tumeur initiale	92
4. La présence d'un envahissement prostatique	93
5. La présence d'une localisation sur le haut appareil urinaire	93
X. Le Traitement.....	94
1. Les Objectifs	94
2. Professionnels impliqués	94
3. Éducation thérapeutique	95
4. Les moyens :	96
XI. Prise en charge des tumeurs vesicales non infiltrantes	154
1. Recommandations des principales association d'urologie association française d'urologie	155
2. Échec des instillations endovésicales	159
3. L'association Européenne d'urologie	162
XII. Surveillance	165
XIII. Marqueurs biologiques et moléculaires aspects pratiques et prospectifs.....	172
1. Le pronostic	172
2. Le diagnostic	172
3. La thérapeutique	173
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE.....	174
I. Introduction	175
II. OBJECTIFS.....	175
III. Matériels et méthodes	176

RÉSULTATS	183
TROISIEME PARTIE:DISCUSSION.....	193
CONCLUSION	223
RESUMES.....	225
BIBLIOGRAPHIE.....	234

Abréviations

TVNIM	: Tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle
RTUV	: Résection transurétrale de vessie
AUF	: Association des Urologues Français
BCG	: Bacille de Calmet et Guérin
Cm	: Centimètre
CMV	: Cisplatine Methotrexate Vinblastine
CVC	: Circulation Veineuse Collatérale
ECBU	: Examen Cytobacteriologique des Urines
FVV	: Fistule vesico-vaginale
G/L	: Gramme par Litre
IUAC	: International Union Against Cancer
MVAC	: Methotrexate Vinblastine Adreamycine Cisplastine
NFS	: Numération Formule Sanguine
OMI	: Oedemes des Membres Inférieurs
UCR	: Uréto-cystographie Rétrograde
UIV	: Urographie Intraveineuse
TCK	: Temps de Cephaline Kaolin
TC	: Temps de Coagulation
TDM	: Tomodensitométrie
TNM	: Tumor Noeud (ganglion) Métastase
TS	: Temps de Saignement
mol/L	: Micromole par Litre
VS	: Vitesse de Sédimentation

A decorative border with a golden, ornate floral and scrollwork design surrounds the central text.

PREMIÈRE PARTIE :
ETUDE THÉORIQUE

I. Introduction

Les tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle représentent un large groupe de tumeurs ayant un comportement clinique très hétérogène. La définition de groupes à risque a permis de classer les patients en fonction des probabilités de récurrence tumorale et de progression.

Les tumeurs urothéliales pTa de bas grade multifocal qui ne présente aucun des critères de bas risque ou risque élevé ou très élevé sont classés dans le groupe des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle à risque intermédiaire.

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

L'hématurie est le signe d'appel le plus souvent rencontré.

La cystoscopie est l'examen clé du diagnostic.

Du fait de leur potentiel invasif, les TVNIM à risque intermédiaire constituent un groupe de tumeurs à haut risque de récurrence et de progression. Pour ces patients, l'enjeu du traitement est majeur. En effet, l'objectif de la prise en charge thérapeutique consiste non seulement à traiter la tumeur initiale mais aussi à prévenir la récurrence tout en conservant la vessie. Il est maintenant bien admis que le traitement de référence repose après une résection endoscopique complètement profonde de la tumeur associée à une chimiothérapie ou une immunothérapie par instillations endo-vésicales. Une prise charge thérapeutique rigoureuse et une surveillance stricte sont essentielles en raison du risque potentiel d'invasion et de récurrence de ce groupe de tumeurs.

II. Rappel embryologique et histologique :

1. Rappel embryologique:

La vessie se développe à partir de la partie supérieure du sinus urogénital (SUG) qui est en continuité avec l'allantoïde. L'allantoïde va s'oblitérer progressivement pour former un cordon fibreux, l'ouraque, qui deviendra après la naissance le ligament ombilical médian (fig1).

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

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

Evaluation préopératoire des marqueurs tumoraux sériques : ACE, CA19-9 et CA125 dans les tumeurs infiltrant le muscle vésical (Étude prospective-HMIMV)

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

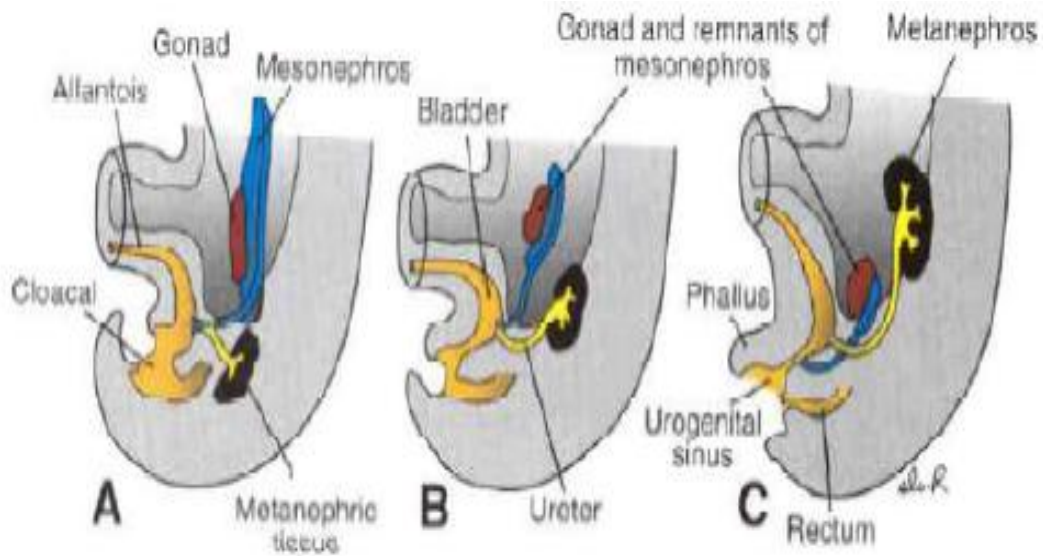


Figure 1: Division du cloaque en sinus urogénital en avant, et canal anal, en arrière. La partie caudale des canaux mésonéphrotiques est incorporée dans la vessie, au niveau où s'abouchent les deux uretères et les deux canaux éjaculatoires.

A. Fin de la 5^{ème} semaine. B. 7^{ème} semaine. C. 8^{ème} semaine.

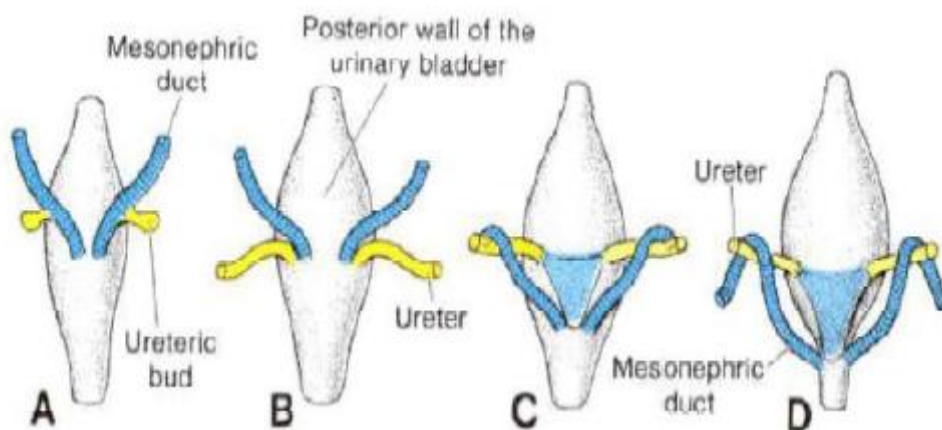


Figure 2: Vue dorsale des rapports entre les canaux mésonéphrotiques de Wolff et les uretères au moment de leur incorporation dans la paroi dorsale de la vessie (A). Les uretères sont d'abord formés par un développement à l'extérieur des canaux mésonéphrotiques puis ils se séparent (B-D). Notons le trigone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

2. Rappel histologique:

La paroi vésicale comporte trois couches de dedans en dehors (figure 3) :

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

2.1. L'urothélium :

L'épithélium qui tapisse l'ensemble des voies urinaires a reçu différents qualificatifs : urothélial, transitionnel, excréto-urinaire et para-malpighien.

Au microscope optique, l'urothélium apparaît stratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou en distention. Il repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou lamina propria. On décrit 3 couches de cellules urothéliales :

- La couche de cellules basales comporte des noyaux non alignés.
- La couche intermédiaire est formée de 1 à 4 assises. Ces cellules sont difficiles à distinguer des cellules basales. Elles sont aussi appelées cellules en raquettes ce qui a valu à cet épithélium le terme de pseudo-stratifié.
- La couche superficielle en contact avec la lumière vésicale, est composée de cellules de grandes tailles encore appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules en parapluie. Leur pôle apical est tapissé d'un film de glycosaminoglycane

Au sein de l'assise basale, il existe des cellules neuroendocrines mises en évidence par les marqueurs immuno-histo-chimiques (chromogranine A et synaptophysine).

2.2. Le chorion ou lamina propria :

Il est composé d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous-jacent, d'une épaisseur d'environ 1,4 mm selon Cheng [1]. Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme. Il comporte deux parties, l'une superficielle, l'autre profonde, qui sont séparées par la musculature muqueuse ou muscularis mucosae située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculature propre (figure 6). Cette musculature muqueuse décrite seulement en 1983 par Dixon et Gosling [2], se présente comme une mince couche de cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus. Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince. Sa fréquence est diversement appréciée selon les auteurs.

2.3. Le plan musculaire :

Le détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés.

Au niveau du trigone, la musculature résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche longitudinale de l'uretère intra-mural et du muscle détrusor.

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

2.4. iv. L'adventice :

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

Ainsi, ces connaissances de base sur l'histologie de la vessie nous permettront de mieux comprendre l'anatomopathologie des tumeurs de vessie.

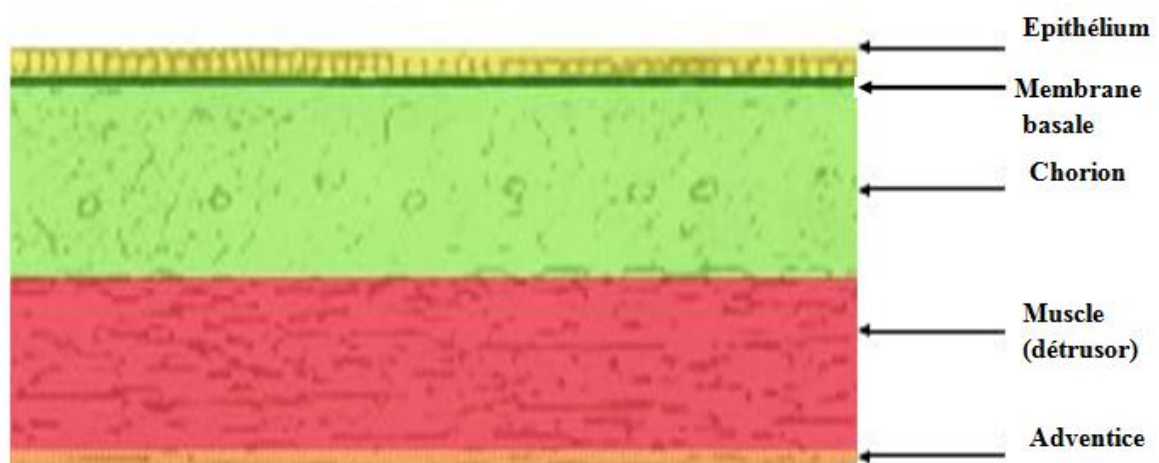


Figure 3 : Coupe histologique de la paroi vésicale

III. Epidémiologie:

L'étude des données épidémiologiques des tumeurs de vessie permet d'isoler des facteurs de risque afin de réaliser une prévention primaire de la maladie et de définir ainsi une population à risque au sein de laquelle un dépistage pourrait conduire à un traitement précoce de la maladie.

1. Introduction :

Le cancer de la vessie représente 3% de l'ensemble des cancers. Il occupe la 11^{ème} place parmi les cancers et vient au deuxième rang des cancers de l'appareil urogénital après celui de la prostate. Une prédominance masculine est constatée avec 4,7% des cas contre 1,3% chez la femme. L'incidence la plus élevée est observée en Europe, aux USA et en Afrique du Nord. Plus de 50% des cas sont observés dans les pays développés [4].

La mortalité par cancer de vessie est cinq fois plus élevée chez l'homme que chez la femme.

Dans les pays occidentaux, le carcinome urothélial représente plus de 90% des cancers de vessie [5]. Par contre, au Moyen orient et en Egypte, c'est le carcinome épidermoïde qui est le plus fréquent (endémie à schistosomae Hématobium).

Dans la communauté Européenne, les taux standardisés de mortalité par cancer de vessie sont de 10,8 pour les hommes et 2,2 pour les femmes. La France occupe le 10^{ème} rang des pays de la communauté. En Amérique du Nord, le cancer de vessie au 4^{ème} rang chez l'homme et 8^{ème} rang chez la femme et représente la quatrième cause de mortalité par cancer. Au Maroc, le cancer de vessie représente 3,05% des cancers chez l'homme et 0,69% des cancers chez la femme. Le sexe ratio est de 4,37. La tranche d'âge entre 50 et 70 ans et la plus touchées (61%) [6].

2. Les variations géographiques :

L'Italie et la Suisse ont l'incidence la plus élevée de cancer de vessie par rapport au reste des pays de l'Europe occidentale et aux USA. Les taux les plus bas sont observés en Asie et en particulier en Inde. L'incidence est très élevée au Moyen Orient et en Afrique dans les régions d'endémie bilharzienne.

3. L'influence de l'origine ethnique :

Aux USA, les taux de cancer de vessie sont en moyenne deux fois moins élevés chez les américains d'origine africaine que chez les américains d'origine caucasienne [7]. Les taux chez les américains asiatiques sont comparables aux afro-américains. Les taux chez les américains d'origine hispanique sont moins élevés que chez les américains caucasiens non hispaniques.

Ces différences seraient dues à l'intoxication tabagique et l'exposition professionnelle.

4. L'évolution des taux d'incidence et de mortalité :

L'incidence du cancer de vessie est en augmentation d'environ 1% par an au cours des trente dernières années [8]. Durant la même période, une lente mais continue diminution de la mortalité a été observée chez les hommes [9], alors qu'elle est stable chez les femmes.

Cette évolution de l'incidence est liée à une migration du stade mais aussi à l'amélioration des techniques diagnostiques. Des mesures préventives liées aux facteurs de risque et les progrès dans la prise en charge ont probablement contribué à l'évolution favorable de la mortalité spécifique.

IV. Facteurs de risque :

1. Les facteurs génétiques :

Les individus acétyleurs lents ont un pouvoir réduit de détoxification des métabolites N-hydroxylés des amines aromatiques par les N acétyltransférases (NAT1 et NAT2). Par conséquent, ils ont un risque accru d'apparition de tumeur vésicale [10].

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

2. Le tabagisme :

Il existe une forte corrélation entre le tabagisme et le développement de tumeur de vessie, avec une relation dose- réponse prouvée [11]. Le risque relatif est estimé entre 2 et 10 selon les séries, son élévation est liée d'une part au nombre de cigarettes fumées par jour et d'autre part à la durée de consommation.

Cette corrélation est valable pour les carcinomes urothéliaux, les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes.

Le risque attribuable de tumeur vésicale induite par le tabac est plus élevé chez les hommes que chez les femmes, le tabac serait responsable de 25 à 60% des cas de tumeur de vessie [12].

Ce risque relatif est en rapport avec la présence de carcinogènes vésicaux dans la fumée inhalée.

Ce sont essentiellement les hydrocarbures aromatiques polycycliques, Nnitrosamines, amines aromatiques (4-aminobiphényl et toluidine), amines hétérocycliques, aldéhydes, aza-arènes, composés inorganiques [13].

3. Les facteurs environnementaux :

3.1.1. L'eau contaminée :

Le risque de carcinome urothélial est augmenté chez les habitants dont l'eau de boisson est traitée par le chlore [14].

3.1.2. L'arsenic :

Le rôle de l'arsenic et de ses métabolites a été incriminé dans la carcinogénèse urothéliale.

Trois types d'exposition sont les plus fréquents :

- La consommation dans l'eau potable.
- L'exposition professionnelle.
- L'utilisation dans les drogues anti-cancéreuses.

3.1.3. La néphropathie endémique des Balkans :

C'est une néphrite tubulo-interstitielle d'origine mal connue qui prédisposerait aux tumeurs urothéliales à tout niveau de l'appareil urinaire [15].

3.1.4. Les facteurs nutritionnels :

a. Les aliments :

- Les graisses : les études sont contradictoires et ne permettent pas de conclure quant à la responsabilité des graisses dans les tumeurs de la vessie [16].
- L'alcool : il n'y a pas de corrélation entre consommation d'alcool et tumeur de vessie [17].
- Les vitamines : les caroténoïdes et la vitamine C auraient un effet protecteur.
- Les minéraux et les oligo-éléments : le sélénium aurait un effet protecteur.

b. Les boissons :

- Le café : la revue de la littérature a montré une légère augmentation du risque

de cancer de vessie pour une consommation importante (> 5 tasses / jour) [18].

- Le thé : Il semblerait que la consommation du thé en particulier le thé vert ait plutôt un effet protecteur sur le développement de tumeur vésicale.

c. L'industrie alimentaire :

Les colorants alimentaires sont des cancérigènes vésicaux.

3.2. Les facteurs infectieux :

3.2.1. La bilharziose :

Elle est responsable de tumeurs de vessie de type carcinome épidermoïde dans 75% des cas. Ces infections sont fréquentes en Afrique, en particulier la région de la vallée du Nil en Egypte [19].

3.2.2. Les infections urinaires chroniques :

C'est un facteur de risque en particulier chez les femmes et les personnes porteuses de lésions médullaires [20].

3.2.3. Les infections virales :

Ce sont les papillomavirus qui ont suscité plusieurs discussions surtout les sérotypes 16 et 18 [21].

3.3. Les facteurs iatrogènes :

3.3.1. Les antalgiques :

- Le rôle de la phénacétine a été bien établi [22], et le risque relatif varie de 2,3 à 11,2 selon les séries.
- Le rôle carcinologique du paracétamol apparaît seulement à des doses toxiques (très supérieur aux posologies utilisées en pratique clinique courante).

3.3.2. Le cyclophosphamide :

Le temps de latence est très variable allant de 6 à 13 ans [23]. Le risque de cancer de vessie serait de 11% à 12 ans de recul. Ses métabolites, en particulier, la moutarde de phosphoramidate, induisent des altérations sur le gène suppresseur de tumeur p53.

3.3.3. La radiothérapie :

L'intervalle d'apparition d'une tumeur de vessie peut parfois dépasser 20 ans [24].

3.3.4. Les autres agents anticancéreux :

- La chlornaphazine : utilisée dans les années 50 pour traiter la polyglobulie de vaquez.
- Les alkylants : le thiotepa, le melphalan [25].

3.4. Les facteurs professionnels :

3.4.1. Les amines aromatiques :

Leur rôle cancérigène est bien établi [26]. Elles peuvent induire jusqu'à 25% des tumeurs de vessie dans certains pays occidentaux. Certaines substances ont été particulièrement étudiées :

- Benzidine : utilisée dans l'industrie des colorants.
- Béta-naphtylamine : largement utilisée dans l'industrie des colorants.
- Ortho-toluidine et aniline.

3.4.2. Les hydrocarbures polycycliques :

Le plus connu est le benzo[α]pyrène. Les professions exposées aux hydrocarbures polycycliques sont la production d'aluminium, l'industrie du fer et de l'acier, la combustion du charbon...

3.4.3. Les nitrosamines :

Les secteurs d'activité exposant aux nitrosamines sont très variés comme l'industrie du caoutchouc, tannage de cuir, coiffure, industrie alimentaire, construction automobile, centrales nucléaires [27].

V. Anatomopathologie :

1. Définition et classification clinicopathologique des tumeurs urothéliales

Le stade et le grade ne peuvent être définis avec précision que suite à une analyse microscopique minutieuse. L'évaluation précise du degré d'extension et de l'agressivité de la tumeur est capitale dans l'évaluation du pronostic et le choix du traitement.

Stade

Le stade des tumeurs correspond à la description du degré d'infiltration de la paroi vésicale ou de l'extension loco-régionale des tumeurs.

Le stade histo-pathologique est établi en fonction de la classification internationale clinique pré-thérapeutique TNM actualisée en 2010 [28] (**Tableau3**).

Le principe de cette classification est simple.

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

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

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

La lettre «R» fait référence à la présence de reliquat tumoral après exérèse chirurgicale.

Pour chaque tumeur, 2 classifications peuvent être données.

Il s'agit de la classification clinique TNM qui se base sur les données pré-thérapeutique (examen clinique, biopsie, examen complémentaire).

Elle permet le choix du traitement. Puis, il y a la classification histopathologique post-opératoire pTNM qui complète la classification TNM par l'ajout de résultat

d'analyse microscopique de la pièce opératoire. Elle permet le choix d'un traitement adjuvant et l'évaluation du pronostic et de l'évolution. Une évaluation appréciable du stade histologique pTNM est possible uniquement lors de la disponibilité d'un prélèvement représentatif de la tumeur.

Sur une pièce de cystectomie, il est établi facilement. Cependant, sur une pièce provenant de résection endoscopique, cela peut être plus difficile et laisser planer un doute quant au degré d'extension locale exact de la tumeur.

Le matériel doit respecter certaines conditions pour être évalué, tels que de ne pas avoir été écrasé ou avoir coagulé et de ne pas présenter de cautérisation.

Le prélèvement doit être suffisamment profond afin de permettre la visualisation et l'analyse du plan pariétal sous-jacent non envahi du matériel examiné. La relecture des lames histologiques par un deuxième anatomopathologiste permet d'éliminer un doute qui subsisterait quant à la variabilité des interprétations subjectives des spécimens. Une tumeur qui infiltre le chorion alors que le plan musculaire n'est pas visible sera noté pT1. Le stade ne pouvant être évalué sur un prélèvement qui ne présente que des végétations tumorales sans présence de chorion et/ou musculaire, le stade pTx sera donc attribué

2. Grading des tumeurs urothéliales

Le grade cytologique est basé sur la description d'anomalies architecturales et cytonucléaires de l'urothélium tapissant les papilles, et ne tient pas compte du caractère invasif ou non de la tumeur. Toutefois il est lié à l'agressivité de la tumeur et est un facteur pronostique très important, prédictif de l'invasion de la paroi vésicale [29]. Le compte des mitoses n'est pas quantitativement défini mais il est pris en compte sur le plan qualitatif.

2.1. le papillome inversé

Il représente 1 % des tumeurs vésicales et c'est la seule tumeur urothéliale dont on est assuré à la fois du caractère constamment bénin et non récidivant. A l'endoscopie, il se présente comme une tumeur unique, polypoïde, à surface lisse, sans végétation papillaire et son siège préférentiel est la région cervico-trigonale. Microscopiquement il est tapissé d'un urothélium plan, qui par un mécanisme d'invagination donne naissance à des cordons de cellules tumorales qui se développent dans le chorion muqueux (**figure 3a**)

Il n'y a jamais d'extension dans le plan musculaire. Les cellules urothéliales présentent une organisation relativement régulière et il n'y a ni atypie cellulaire ni mitose. La tumeur est fréquemment creusée de petites cavités kystiques [30].

Le diagnostic différentiel peut se poser avec :

- des nids de von Brunn particulièrement abondants,
- un carcinome urothélial infiltrant, à type de nids qui est une variété tumorale très rare formée d'îlots épithéliaux très bien différenciés et infiltrant habituellement le plan musculaire,
- une tumeur urothéliale papillaire non infiltrante avec foyer d'architecture papillaire inversée. Il s'agit d'une tumeur de bas grade, d'architecture mixte, à la fois papillaire exophytique et papillaire inversée, qui ne doit pas être confondue avec le papillome inversé car elle a le même pouvoir récidivant que les formes papillaires communes.
- un carcinome urothélial à développement endophytique dont le diagnostic reposera sur la présence d'atypies cytonucléaires.

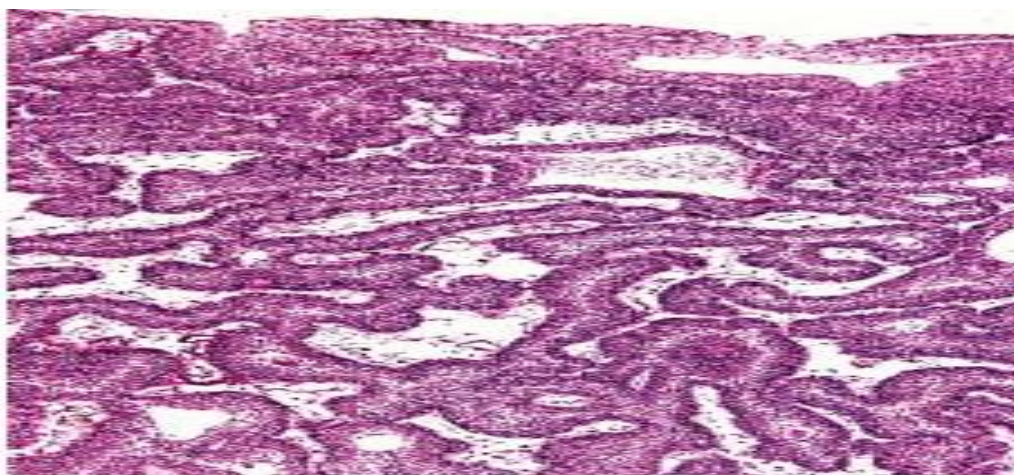


Figure 5 a : Papillome inversé : réseau de cordons épithéliaux anastomosés répartis dans le chorion et développés à partir du revêtement urothélial de surface par phénomène d'invagination

2.2. Le papillome bénin (papillome de mostofi)

Le terme de papillome, répond à une définition précise, impliquant des critères stricts de bénignité. Il s'agit d'une lésion unique à base pédiculée et dont les végétations sont fines et régulières soutenues par des axes conjonctivo-vasculaires grêles. Le revêtement épithélial qui tapisse ces végétations ne se distingue en rien d'un urothélium normal : il est sans anomalie cyto-architecturale et ne comporte pas plus de 6 à 7 assises de cellules. Ainsi défini, le papillome est rare représentant moins de 2% des tumeurs papillaires. Malgré son apparence parfaitement bénigne, la plupart des pathologistes reconnaissent que le papillome, n'est pas exempt de tout risque de récurrence. (**Figure 6 b et 7c**).

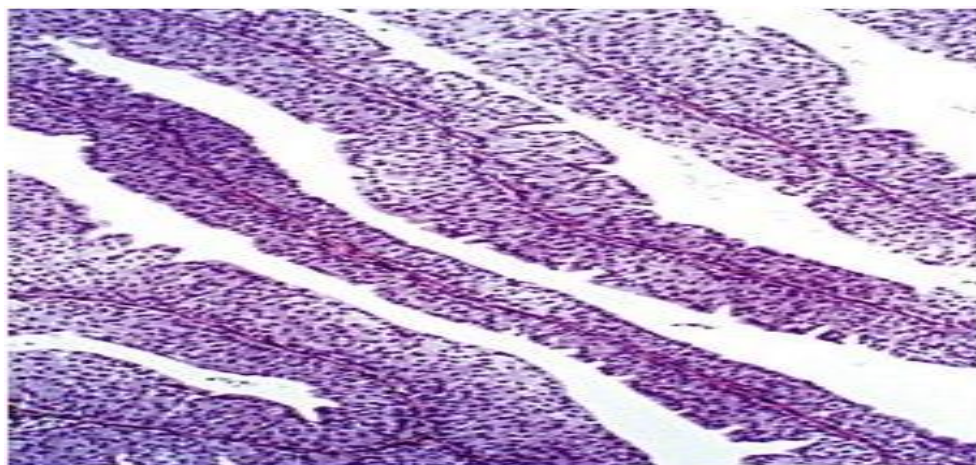


Figure 6 b : Papillome urothélial formé de végétations fines, régulières et dont les axes conjonctifs sont grêles

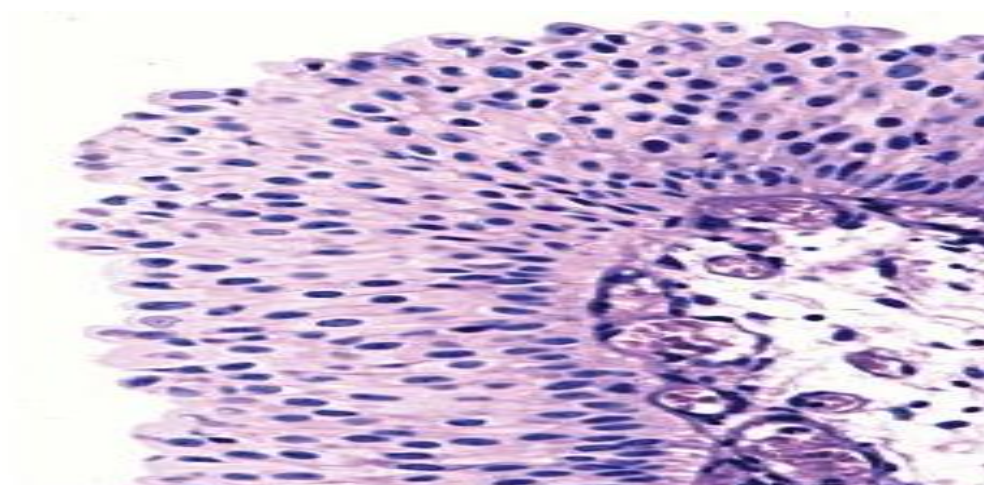


Figure 7c : Papillome urothélial. Le revêtement des végétations reproduit un urothélium normal avec 7 assises cellulaires et une couche de cellules superficielles bien visible

2.3. Tumeur urothéliale papillaire de bas potentiel de malignité (LMP-T) (figure 8)

Tumeur urothéliale papillaire qui ressemble au papillome urothélial exophytique, mais qui montre une augmentation anormale de la prolifération cellulaire.

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

Les papilles des LMP-T sont discrètes, minces, bordées par plusieurs couches urothéliales avec atypie cytologique absente à légère,

La densité cellulaire semble être augmentée par rapport à la normale, la polarité est conservée, il y a une impression d'ordre prédominant avec variation architecturale absente à légère.

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

Le pronostic est excellent, la récurrence est possible, mais moins fréquente par rapport au carcinome papillaire non invasif. Rarement associée à d'autres tumeurs de haut grade et/ou stade. [31]

2.4. Carcinome urothélial non invasif de bas grade (figure8)

Tumeur papillaire de la paroi urothéliale d'apparence organisée, avec variations architecturales et aspect cytologique, facilement reconnaissable,

La localisation et les signes cliniques sont similaires au LMP-T, dans 78% des cas la tumeur est unique, et multiples dans 22% des cas, [32].

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

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

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

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

L'expression du cytokératine 20, cd44, p53 et l'immuno-marquage p63 est intermédiaire entre les LMP-T et les carcinomes urothéliaux papillaires non invasifs de haut grade

Les tumeurs sont souvent diploïdes.

La progression de l'invasion et la mortalité par le cancer survient dans moins de 5% des cas. En revanche, la récurrence est fréquente (48 à 71%). [33].

2.5. Carcinome urothélial papillaire non invasif de haut grade : (figure8)

Tumeur de la paroi urothéliale papillaire montrant un aspect désorganisé prédominant, avec atypie architecturale et cytologie modérée à sévère,

L'aspect endoscopique peut montrer des lésions sessiles papillaires/nodulaires,

uniques ou multiples.

La tumeur est caractérisée par une architecture papillaire dans laquelle les papilles sont fréquemment fusionnées et ramifiées, montrant un aspect désorganisé prédominant avec atypie architecturale et aspect cytologique modéré ou marqué.

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

Le noyau est souvent pléomorphe avec variations modérées à marquées dans la taille et la distribution irrégulière de la chromatine, les nucléoles sont proéminentes, les mitoses sont rarement fréquentes, survenant à n'importe quel niveau.

L'épaisseur de l'urothélium peut varier considérablement souvent avec incohésion cellulaire.

La détection de la Cytokératine 20, p53 et p63 est plus fréquente que dans les tumeurs de bas grade. Les tumeurs sont souvent aneuploïdes.

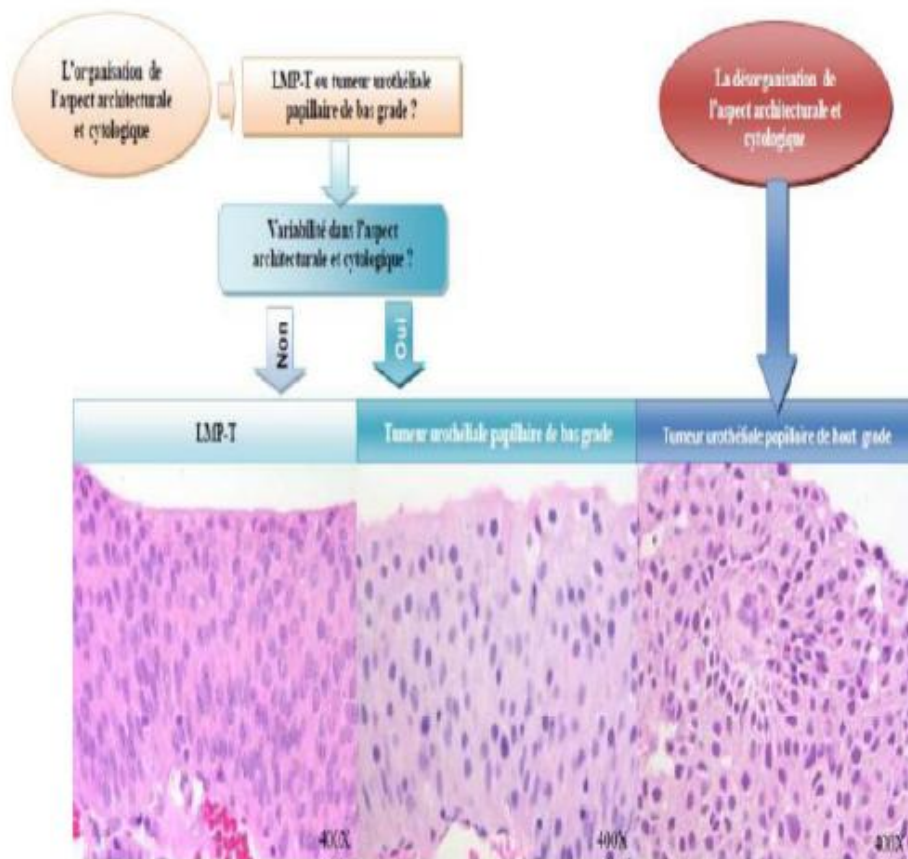


Figure 8: DIAGNOSTIC DES TUMEURS UROTHÉLIALES NON-INVASIVES selon la nouvelle classification de l'OMS 2004

3. Stadification des tumeurs vésicales

Par définition les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle ne dépassent pas les limites de la muqueuse. Pour comprendre l'importance et les difficultés d'établir le stade précis d'une tumeur superficielle il est utile de connaître la structure histologique de la paroi vésicale normale et les repères morphologiques essentiels (voir chapitre Histologie).

Le stade est un élément pronostique déterminant pour les tumeurs vésicales en général mais aussi dans le strict cadre des tumeurs dites superficielles. C'est ainsi que l'on sépare les tumeurs qui ne franchissent pas la membrane basale épithéliale (CIS et tumeurs papillaires non infiltrantes), des tumeurs papillaires ou non qui envahissent le chorion muqueux

3.1. Classification internationale ptnm

3.1.1. Degré d'infiltration de la paroi vésicale

Le degré d'infiltration de la paroi vésicale ou stade tumoral, ne peut être défini avec précision que par l'examen microscopique. Ce stade histopathologique s'établit en référence à la classification internationale TNM (**tableau 3**) qui est une classification clinique préthérapeutique dont la dernière mise au point date de 2016. Il utilise le même schéma de notation que le stade clinique mais le T est ici précédé de la lettre p, indiquant qu'il s'agit d'une analyse microscopique par le pathologiste

Les tumeurs n'infiltrant pas le muscle regroupent les stades pTis, pTa et pT1. Le terme de micro-invasion, utilisé pour certaines tumeurs pTa, sous-entend une effraction de la membrane basale épithéliale avec début d'infiltration du chorion superficiel et fait entrer la tumeur dans le cadre des pT1. Il en est de même pour l'envahissement des axes conjonctivo-vasculaires des végétations qui équivaut à une infiltration du chorion superficiel.

Une bonne évaluation du stade microscopique pTNM nécessite de disposer d'un prélèvement représentatif de la tumeur. Sur une pièce de cystectomie, il est établi sans difficulté. En revanche, sur un matériel de résection endoscopique, son évaluation est soumise à certaines conditions :

- le matériel examiné ne doit être ni écrasé, ni coagulé,
- le prélèvement doit être suffisamment profond, c'est à dire atteindre le muscle,
- le stade sera toujours fourni à l'urologue en mentionnant si du tissu musculaire de la couche musculuse était visible ou non dans le matériel de résection,
- on ne pourra conclure à un stade donné que si le plan pariétal sous-jacent est présent, analysable et non envahi dans le matériel examiné, c'est pourquoi

une tumeur qui infiltre le chorion alors que le plan musculaire n'est pas visible, sera étiquetée > pT1,

- le stade ne peut être défini sur un prélèvement ne comportant que des végétations tumorales, sans musculature, ni chorion. Dans de telles circonstances, la tumeur sera classée pTx.

Il est aujourd'hui fortement recommandé d'utiliser la dénomination TVNIM pour les tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle et celle de TVIM en cas d'infiltration tumorale du détrusor. La classification TNM 2010 fait référence (Figure 12 13 a).

3.1.2. Envahissement vasculaire

Dès lors qu'une prolifération tumorale franchit la membrane basale épithéliale, elle est susceptible de se propager dans le réseau vasculaire et surtout dans les vaisseaux lymphatiques. La présence de lymphangites néoplasiques est un élément de mauvais pronostic et doit être signalée dans le compte rendu du pathologiste (Figure 11 b).

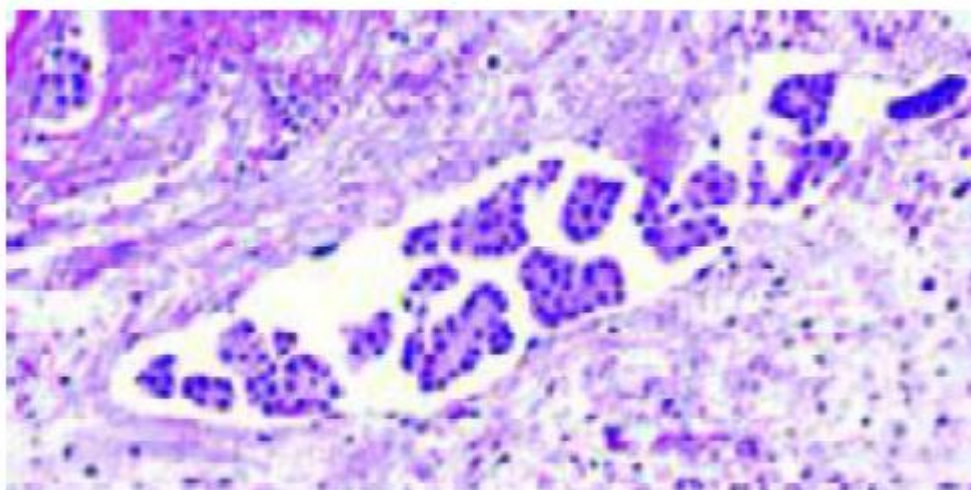


Figure 9 b : Embol tumoral dans un vaisseau lymphatique situé dans le chorion
Profond

Tableau 3 : Classification TMN 2010

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

Tableau 1. Classification des tumeurs de la vessie.		
Stade T	Description	Dénomination
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration du chorion	TVNIM ¹
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration du chorion	
pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration du chorion mais sans infiltration du muscle	
pT2	Tumeur qui infiltre au moins le muscle	TVIM ²

¹TVNIM : Tumeurs de la vessie sans infiltration du muscle.
²TVIM : Tumeurs de la vessie avec infiltration musculaire.

Figure 10: classification des tumeurs vésicales selon l'infiltration tumorales de muscle ou non

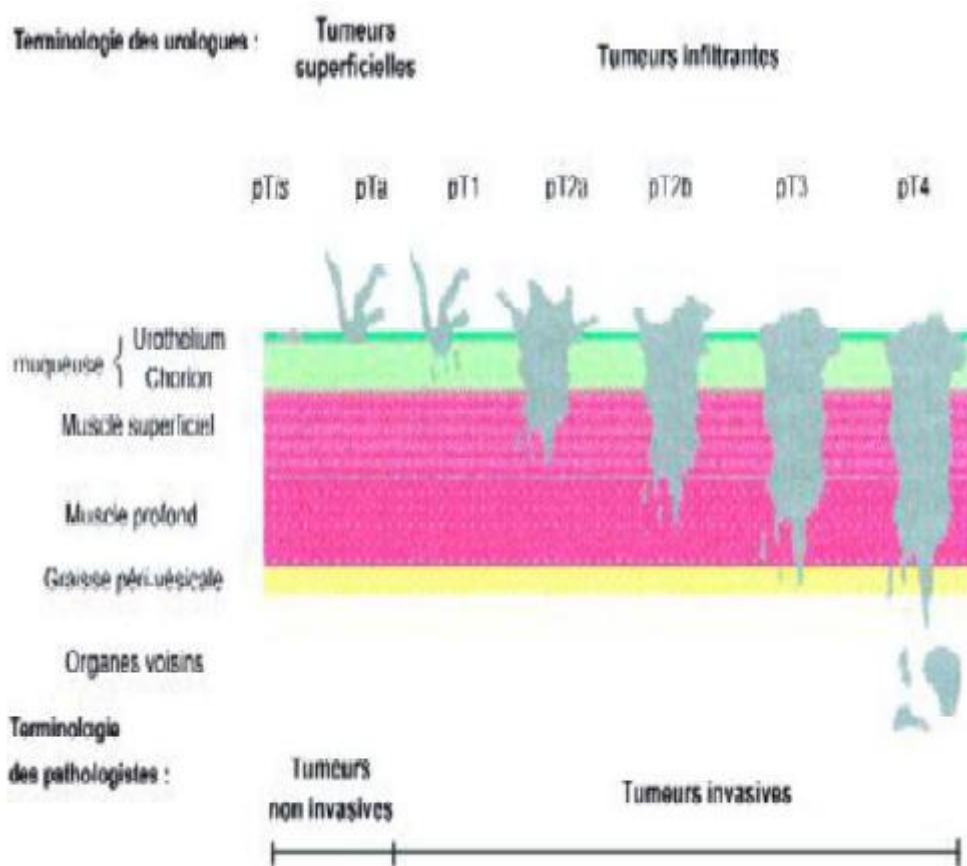


Figure 11 a : Représentation schématique des stades pT, selon la classification pTNM (UICC 2010)

3.1.3. Caractères morphologiques associés à l'infiltration tumorale du chorion

Dès lors qu'un carcinome urothélial franchit la membrane basale épithéliale, il est susceptible de s'accompagner d'un certain nombre d'anomalies morphologiques qui le distinguent d'une tumeur pTa.

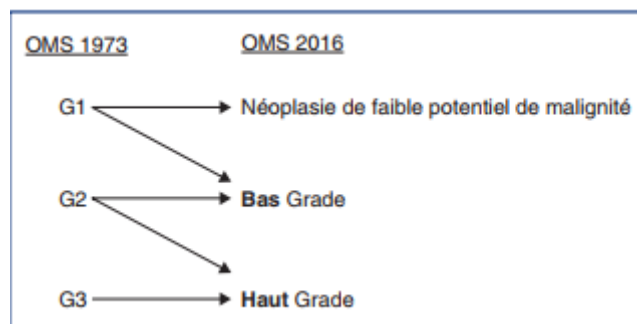
La connaissance de ces anomalies est utile pour éviter de surévaluer le stade d'une tumeur.

a. Grade de la tumeur

Il correspond au degré de différenciation de la tumeur vésicale et permet de prédire son agressivité (intérêt pronostique).

Les tumeurs sont classées en tumeur de bas grade (bon pronostic) et de haut grade (mauvais pronostic OMS 2016). (Anciennement grade 1, grade 2 et grade 3 OMS 1973).

Correspondance du grade tumoral entre classification OMS 1973 et 2016.



b. Aspect et organisation des cellules

Les cellules tumorales qui infiltrent le chorion s'agencent en cordons de taille variable ou forment des projections tentaculaires en doigts de gant. Plus rarement, elles sont isolées les unes des autres et leur identification, parfois difficile dans ce cas l'identification se fait à l'aide des marqueurs épithéliaux.

c. Présence d'une stroma-réaction

Une stroma-réaction fibreuse ou myxoïde au contact des structures épithéliales est en faveur d'une infiltration du chorion.

d. Sous-staging des tumeurs pT1 – microstaging

Il existe une grande disparité dans l'évolution des tumeurs T1 sans doute en raison du génie évolutif réellement différent de certaines d'entre elles, mais aussi du fait de la difficulté de distinguer une tumeur pTa d'une tumeur pT1 débutant. Pour améliorer la stratification des tumeurs pT1 il est apparu intéressant de préciser le niveau d'envahissement du chorion.

e. Plusieurs méthodes sont possibles:

❖ Sous-staging tenant compte du niveau d'envahissement du chorion par rapport à la musculaire muqueuse.

Deux systèmes de subdivision du stade T1 sont proposés : – subdivision en 2 niveaux : pT1a (infiltration du chorion superficiel) et pT1b (franchissement de la musculaire muqueuse et infiltration du chorion profond)(Figures 14 c, 15 d, 16 e, 17 f, 18 g, 19 i et) subdivision en 3 niveaux pT1a, pT1b, pT1c, correspondant respectivement à l'envahissement du chorion superficiel, de la musculaire muqueuse et du chorion profond

❖ Mesure de la profondeur de l'infiltration du chorion

Cheng a proposé en 1999, de mesurer, avec un micromètre, la profondeur de l'infiltration pariétale à partir de la membrane basale [34]

Dans une étude de 55 tumeurs diagnostiquées pT1 sur un matériel de RTU, il trouve une corrélation entre le degré d'infiltration et la progression, avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 83%. De plus, la survie à 5 ans est de 93% si l'envahissement est $< 1.5\text{mm}$, et de 67% si cet envahissement est $> 1.5\text{mm}$. Cependant la reproductibilité et l'intérêt pronostique restent à confirmer par de nouvelles études

❖ Recommandations pratiques

Importance de la qualité de la résection :

- matériel non altéré et atteignant le plan musculaire.
- Utilisation de la rubrique « pTa avec membrane basale douteuses : quand on suspecte une microinvasion sans pouvoir l'affirmer,

Si le prélèvement ne comporte pas de muscle alors que la tumeur infiltre largement le chorion, on précisera en conclusion que le stade est au moins pT1.

- Elle ne sera classée définitivement dans la catégorie des pT1 que si un nouveau prélèvement comportant du muscle montre l'absence d'envahissement de ce dernier.
- Le sous-staging pT1a et pT1b est fortement conseillé et recommandé par le

Consensus international On distinguera Donc, chaque fois qu'il sera possible :

1. pTa.
2. pTa avec « membrane basale douteuse » (si doute sur une microinvasion).
3. pT1a (chorion superficiel y compris la microinvasion et l'infiltration des axes conjonctifs des papilles).
4. pT1b (chorion profond).
5. pT1 s'il n'est pas possible de préciser le niveau a ou b, mais muscle présent.
6. pT1 au moins (> pT1) si muscle non visible.



Figure 12 c : Tumeur papillaire non Infiltrante (pTa) : chorion superficiel (a), chorion profond (b), musculaire muqueuse (m.m) plan musculaire (M).

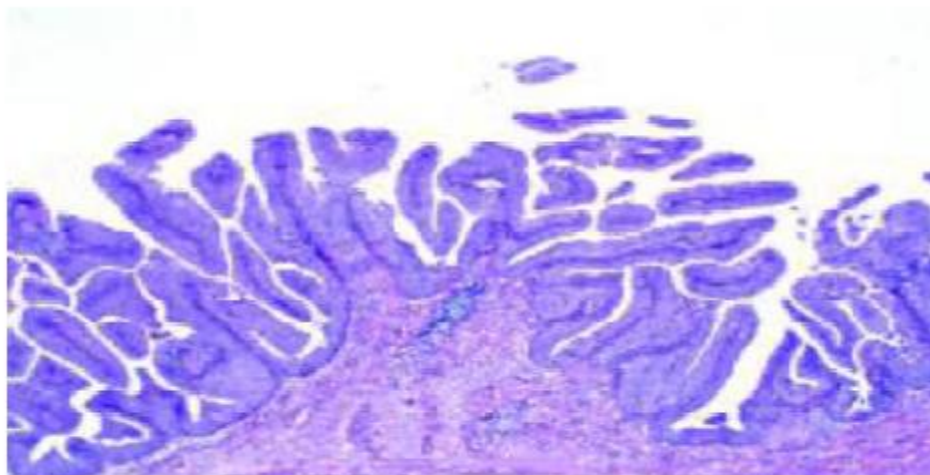


Figure 13 d : Tumeur papillaire de stade pTa



Figure 14 e : Carcinome papillaire infiltrant les axes conjonctivo-vasculaires des végétations et équivalent du stade pT1a.

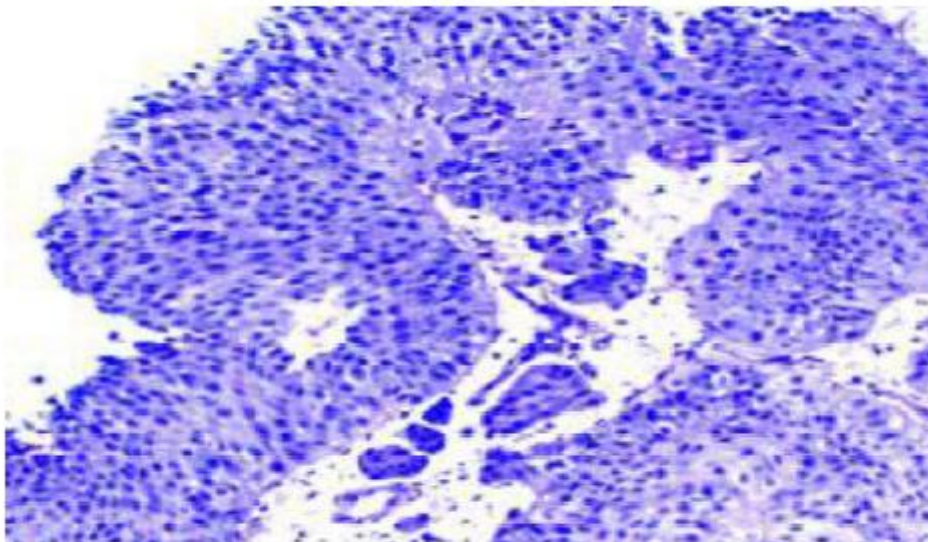


Figure 15 f : Carcinome papillaire de grade G2 envahissant l'axe conjonctif d'une végétation par des cordons épithélaux de taille variable



Figure 16 g : *Carcinome papillaire infiltrant le chorion superficiel (pT1a) sans atteindre la musculature muqueuse.*



Figure 17 l : *Carcinome papillaire infiltrant le chorion profond (Stade pT1b).*

4. Lésions urothéliales planes

Elles désignent un spectre d'anomalies histologiques intra-épithéliales de l'urothélium plan allant de l'hyperplasie plane au carcinome in situ. Certaines sont réactionnelles et de bon pronostic, d'autres sont des lésions préneoplasiques ou néoplasiques et sont respectivement :

- La dysplasie
- le carcinome in situ.

L'identification de ces lésions dans l'environnement d'une tumeur étendue est d'une importance capitale car elles participent à l'évaluation pronostique de cette tumeur et contribuent également à une meilleure compréhension de la cancérogenèse de l'urothélium.

4.1. Classification des lésions urothéliales planes

4.1.1. Hyperplasie urothéliale

L'hyperplasie urothéliale peut être plane ou papillaire.

a. Hyperplasie plane

Elle consiste en une augmentation de l'épaisseur de l'urothélium sans anomalie cytologique. Le nombre d'assises cellulaires est supérieur à 7, mais l'architecture est normale et la maturation cellulaire est conservée, depuis l'assise basale jusqu'à la couche superficielle. Ce type de lésion peut se voir au voisinage d'une tumeur urothéliale papillaire de bas grade. Si elle est isolée elle n'a pas de signification particulière et n'est pas considérée comme précancéreuse.

b. Hyperplasie papillaire

L'urothélium est d'épaisseur normale ou augmentée, sans atypie cellulaire mais il est ondulant, et tapisse de petites projections papillaires en épine du chorion, ébauchant ainsi des végétations papillaires. Cette lésion est focale, elle est

habituellement découverte dans le contexte d'une tumeur urothéliale papillaire, ou au cours de son évaluation et elle est l'équivalent d'une récurrence tumorale papillaire débutante.

4.2. Lésions urothéliales planes avec atypies

Pour décrire les différentes catégories d'atypies épithéliales nous adopterons la classification de Consensus Internationale de 1998 [35] qui s'est inspirée de la classification proposée par Amin en 1997 [36].

Elle distingue :

- les atypies réactionnelles (inflammatoires ou dystrophiques)
- les atypies de signification inconnue
- la dysplasie (néoplasie intra-urothéliale de bas grade)
- le carcinome in situ (néoplasie intra-urothéliale de haut grade)

Critères diagnostiques

Les paramètres histologiques pris en compte pour le diagnostic de lésions planes avec atypies sont :

- l'épaisseur de l'urothélium
- la polarité cellulaire
- le rapport nucléo-cytoplasmique
- la taille des noyaux, l'anisocaryose
- L'épaisseur de la membrane nucléaire
- la distribution de la chromatine
- la taille des nucléoles
- le nombre de mitoses et éventuellement leur caractère anormal
- les modifications du chorion sous-jacent (inflammation, néovascularisation)

a. les atypies réactionnelles

Il s'agit d'anomalies cyto-nucléaires de l'urothélium qui s'observent dans des contextes inflammatoires aigus ou chroniques. Les noyaux sont augmentés de taille, la chromatine est fine et vésiculeuse avec un nucléole bien visible et les cytoplasmes sont parfois vacuolaires. Des mitoses peuvent être vues, mais elles sont toujours de morphologie normale. Dans l'histoire clinique on relève souvent la notion d'instrumentation endovesicale, de calculs ou de traitement urotoxique.

b. Les atypies de significations inconnue

Ce sont des atypies cellulaires un peu plus importantes que ne le suggère le degré d'inflammation, elles ne permettent ainsi pas d'exclure formellement le diagnostic de dysplasie. Ce message sous-entendu pour l'urologue que le patient doit être suivi après le traitement de l'inflammation.

c. La dysplasie (néoplasie intra-épithéliale de bas grade)

Elle s'exprime par des anomalies cytologiques et architecturales de l'urothélium, celui-ci est généralement d'épaisseur normale (4 à 7 assises cellulaires) mais il peut être plus épais ou plus mince.

Il existe une perte minimale de la polarité et les cellules paraissent anormalement nombreuses du fait d'une petite augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique.

Les cytoplasmes sont plus basophiles que normalement.

Les atypies nucléaires concernent les cellules localisées dans les assises basales et intermédiaires, elles sont évidentes, mais discrètes et ne méritent pas le terme de CIS. Les noyaux sont augmentés de taille, les contours nucléaires sont irréguliers mais la structure de la chromatine n'est pas modifiée. Les nucléoles sont normaux ou un peu augmentés de taille, l'activité mitotique est le plus souvent absente, l'assise cellulaire superficielle est intacte, le chorion (ou lamina propria) est normal ou inflammatoire.

d. Le carcinome in situ ou CIS (néoplasie intraurothéliale de haut grade)

Il se caractérise par des anomalies cyto-architecturales évidentes de l'urothélium, intéressant toute la hauteur du revêtement et correspondant à des atypies de haut grade (comme dans le grade G3 des tumeurs papillaires).

L'urothélium est d'épaisseur normal, augmentée ou diminuée, parfois le chorion est presque nu , du fait d'un défaut de cohésion cellulaire qui conduit à une desquamation excessive de l'urothélium tumoral.

Cette anomalie explique la positivité quasi-constante des examens cytologiques urinaires dans les contextes de CIS.

La polarité des cellules est altérée ou a totalement disparu, les cellules sont pléomorphes avec des atypies nucléaires marquées et des mitoses nombreuses, visibles dans toutes les couches cellulaires.

Le chorion est habituellement inflammatoire et hypervascularisé, ce qui explique l'aspect érythémateux de la muqueuse en cystoscopie.

Le carcinome in situ peut revêtir des aspects morphologiques particuliers.

C'est ainsi que l'on décrit :

- une forme érosive ou dénudante, caractérisée par une desquamation très importante des cellules tumorales avec mise à nu d'une grande partie de chorion,
- une forme pagétoïde, dans laquelle la propagation intra-épithéliale du CIS s'effectue sous la forme de cellules isolées ou groupées en petits amas qui se mêlent aux cellules urothéliales normales de voisinage.

Dans une étude récente, Cheng résume, les caractères morphologiques permettant de distinguer les différentes catégories de lésions urothéliales planes[37], en précisant qu'il inclut les atypies de signification inconnue dans les atypies réactionnelles, (ces 2 catégories étant à ses yeux très proches) (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Tableau récapitulatif et comparatif des aspects histologiques**des lésions planes.**

Paramètres morphologiques	atypies réactionnelles	dysplasie	CIS
Nombre d'assises cellulaires	variable	variable	variable
Polarisation	légèrement anormale	légèrement anormale	anormale
Cytoplasme	vacuolisé	homogène	homogène
Rapport N/C	normal ou légèrement augmenté	légèrement augmenté	augmenté
Noyau			
- Position	normale	excentrée	excentrée
- Contours	réguliers, lisses	irréguliers	irréguliers
- Chromatine	fine	fine	épaisse
- Distribution de la chromatine	régulière	régulière	irrégulière
- Nucléole	gros	petit / absent	gros
Mitoses	variable	variable	variable
Décandation	variable	non	variable

4.3. Atypie cellulaire d'origine thérapeutique (chimiothérapie ou radiothérapie)

Elle est parfois un véritable piège car elles peuvent simuler un CIS.

L'endoxan administré par voie générale, la mitomycine C et la thiotépa en injections intravésicales, de même qu'une radiothérapie pelvienne sont susceptibles de donner des lésions dystrophiques impressionnantes de l'urothélium avec des cellules de taille variable à noyaux volumineux parfois multiples, nucléolés et dont la chromatine a un aspect homogène et délavé [38], [39].

Ces anomalies prédominent au niveau de l'assise cellulaire superficielle et respectent habituellement l'assise basale

4.4. Aspect érodé étendu de l'urothélium

Il peut s'observer dans ces multiples circonstances :

Une cystite aiguë, un traumatisme instrumental (sonde), une cystite interstitielle, un traitement toxique pour la vessie, un CIS.

4.5. Papilles tronquées = carcinome papillaire traité

La mitomycine C et le thiotépa en instillation intravésicale peuvent conduire à une abrasion des végétations tumorales et faire porter à tort le diagnostic de CIS quand la tumeur est de haut grade, alors qu'il s'agit d'une tumeur papillaire.

4.6. Cis avec micro-invasion

L'infiltration tumorale pariétale est la complication redoutée du CIS. Le terme de micro-invasion définit l'effraction de la membrane basale avec début d'envahissement du chorion. En pratique, la difficulté est de repérer quelques cellules tumorales isolées ou groupées en petits amas dans la partie superficielle du chorion. En faveur d'une micro-invasion, on retiendra l'aspect desmoplastique du chorion et la présence d'artéfacts de rétraction.

4.7. Cis propagé aux nids (ou îlots) de von Brunn

L'extension d'un CIS aux nids de von Brunn peut être à la fois un argument précieux de diagnostic si le CIS est totalement de squamé, et un piège car elle peut être confondue avec une micro-invasion du chorion.

4.8. Cis propagé aux glandes prostatiques

Un CIS vésical peut se propager au revêtement urothélial de l'urètre, puis coloniser l'épithélium des glandes prostatiques sans franchir la barrière de la membrane basale, Une telle extension intraglandulaire réalise parfois des massifs arrondis et compacts et peut donner l'illusion d'une infiltration tumorale du tissu interstitiel fibromusculaire de la prostate, Il ne faut pas porter abusivement le diagnostic de carcinome vésical de stade pT4 devant de telles images et il faut préciser au'on est en présence d'un CIS particulièrement étendu.

4.9. Infection par le virus polyome

Cette infection est habituellement bénigne et asymptomatique mais peut s'avérer très grave chez les patients immunodéprimés et en particulier chez les greffés rénaux. Le virus possède un tropisme urinaire, il touche les tubes distaux et collecteurs du rein ainsi que l'urothélium. Les cellules atteintes possèdent un noyau hypertrophié contenant de grosses mottes de chromatine refoulées par des inclusions virales pâles d'aspect vitreux. Ces cellules très atypiques simulent un carcinome.

5. Variantes histologiques des tumeurs urothéliales

Les tumeurs urothéliales ont tendance à présenter des types de différenciations histologiques particulières. Une tumeur urothéliale peut contenir des proportions variables de différents types histologiques, incluant certaines formes tumorales relativement rares mimant des structures bénignes [40]. Dans ce cas, on les caractérise sous l'appellation variantes histologiques. Ces formes variantes peuvent constituer la totalité ou une partie de la tumeur et sont en relation avec le degré de différenciation de la tumeur. La majorité d'entre elles correspondent à des tumeurs infiltrantes de haut grade. Malgré leur rareté, il est important de connaître leur existence, puisqu'elles peuvent influencer l'évaluation du pronostic.

Les différentes variantes sont :

- le carcinome variante «type de nids»,
- le carcinome variante «papillome inersé»,
- le carcinome variante «micropapillaire infiltrant»,
- le carcinome variante « pseudo-glandulaire »,
- le carcinome variante «microkystique infiltrant»,
- le carcinome variante «lympho-épithélial »,
- le carcinome variante «plasmocytoïde»,
- le carcinome variante «à cellules claires »,
- le carcinome variante « à cellules lipoïdes »,
- le carcinome avec cellules géantes syncytiotrophoblastiques,
- le carcinome à petites cellules, le carcinome sarcomatoïde,
- les carcinomes avec métaplasie (glandulaire, épidermoïde, squameuse),
- le carcinome à larges cellules indifférenciées,
- les carcinomes avec des réactions stromales inhabituelles (stroma pseudo

sarcomateux, métaplasie stromale cartilagineuse ou osseuse, à cellules géantes de type « ostéoclastes » ou avec un infiltrat lymphoïde saillant).

6. pronostic et histopronostic des tumeurs urothéliales.

Facteurs pronostiques reconnus et utilisés pour la prise en charge des patients

- Type histologique
- Grade
- Stade
- Taille de la tumeur
- Caractère multicentrique de la lésion
- Présence de CIS associé
- Invasion vasculaire ou lymphatique

Marqueurs biologiques ou cliniques dont la valeur pronostique Indépendante n'est pas établie

Sous-division du stade pT1 en pT1a et pT1b.

Index de prolifération :

- phase S.
- Index et compte mitotiques.
- Marqueurs de prolifération : Ki-67, PCNA.

Ploidie de L'ADN.

Perte des antigènes de groupes sanguins.

Marqueurs moléculaires :

- Mutation de p53.
- Perte d'une partie ou de tout le chromosome9 .
- Délétion du 11, duplication de 3p, isochromosome 5p.
- Perte du gène RB.

CONCLUSION

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle représentent la grande majorité des cancers de la vessie. Elle concernent en fait plusieurs entités (ptis, pTa, pT1) dont le pronostic et le risque évolutif sont différents. Un des buts actuels est de trouver le moyen d'identifier les patients à risque en temps de progressions tumorale et à moindre degré d'appréhender la réponse aux traitements. En plus des paramètres cytoscopiques et morphologiques classiques, des auteurs ont tenté de démontrer que des marqueurs biologiques pouvaient avoir un intérêt pronostiques (ploidie, marqueurs immunohistochimiques de proliférations , P53, FGFR3...)

Toute fois , compte tenu de la variabilité existant dans l'exécution et l'interprétation de ces techniques, aucun marqueur biologique n'est actuellement pris en compte dans la décision thérapeutique et des études prospectives portant sur un grand nombre de patients sont souhaitable

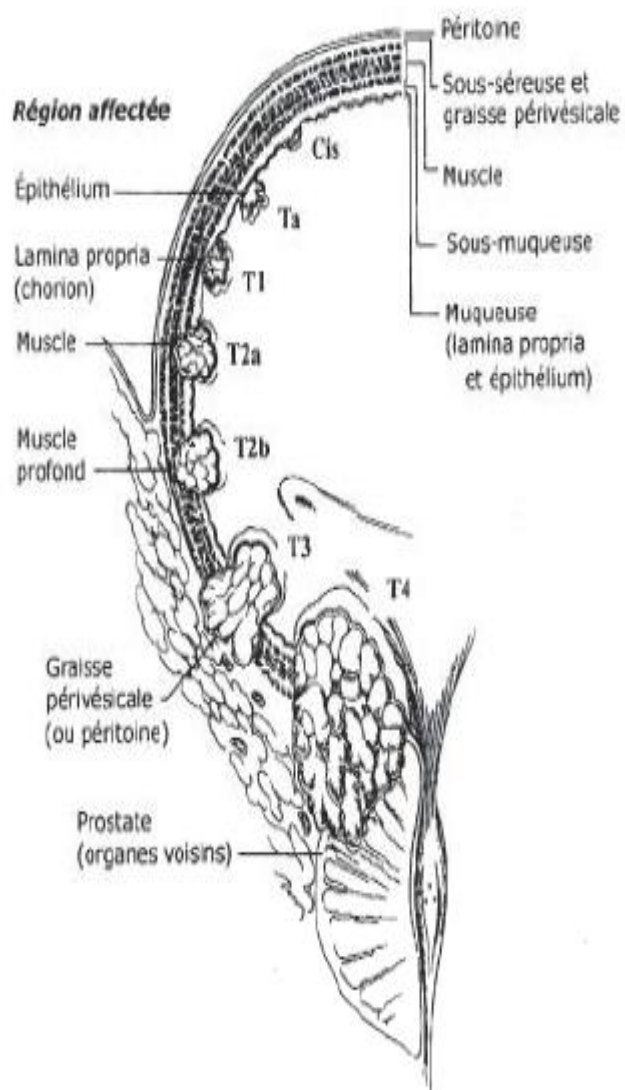
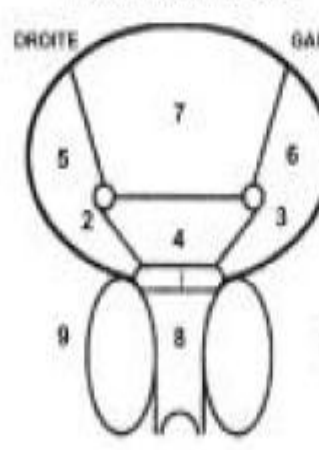


Figure 18 : Évaluation des stades du cancer vésical.

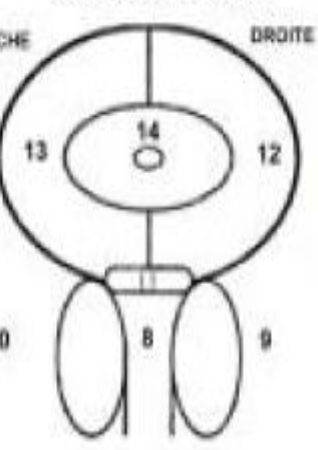
TUMEURS DE LA VESSIE - FICHE ANATOMO-CLINIQUE

<p>NOM</p> <p>Prénom _____</p> <p>Sexe _____</p> <p>Date de naissance _____</p> <p>Date du prélèvement _____</p>	<p>n° de dossier _____</p> <p>Urologue _____</p> <p>Pathologiste _____</p> <p>N° Ana-path _____</p>
<p>TYPE D'INTERVENTION</p> <p><input type="checkbox"/> Biopsie <input type="checkbox"/> Cystectomie totale</p> <p><input type="checkbox"/> Résection <input type="checkbox"/> Cystoprostatect. totale</p> <p><input type="checkbox"/> Cystectomie partielle <input type="checkbox"/> Pelvectomy antérieure</p>	<p>MACROSCOPIE / ENDOSCOPIE</p> <p>Localisation tumorale</p> <p><input type="checkbox"/> Col <input type="checkbox"/> Face latérale D</p> <p><input type="checkbox"/> Trigone <input type="checkbox"/> Face latérale G</p> <p><input type="checkbox"/> Orifice urétéral D <input type="checkbox"/> Dôme</p> <p><input type="checkbox"/> Orifice urétéral G <input type="checkbox"/> Face antérieure</p> <p><input type="checkbox"/> Face postérieure <input type="checkbox"/> Urètre prostatique</p> <p><input type="checkbox"/> Tumeur dans diverticule</p> <p>Nombre de tumeurs</p> <p><input type="checkbox"/> Pas de T. <input type="checkbox"/> T. unique <input type="checkbox"/> T. multiple <input type="checkbox"/> T. diffuse</p> <p>Mode de croissance de la tumeur</p> <p><input type="checkbox"/> non défini</p> <p><input type="checkbox"/> papillaire <input type="checkbox"/> pédiculé <input type="checkbox"/> sessile</p> <p><input type="checkbox"/> solide / bourgeonnant</p> <p><input type="checkbox"/> ulcéreux</p> <p><input type="checkbox"/> infiltrant pur (T. interstitielle)</p> <p>Taille de la plus grosse tumeur :</p> <p>Remaniements nécrotiques : 0 + ++ +++</p> <p>Extension aux organes de voisinage :</p> <p><input type="checkbox"/> prostate <input type="checkbox"/> rectum <input type="checkbox"/> vésicule séminale D</p> <p><input type="checkbox"/> utérus <input type="checkbox"/> vagin <input type="checkbox"/> vésicule séminale G</p>
<p>DONNEES CLINIQUES</p> <p>Antécédent de tumeur vésicale <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Traitement antérieur</p> <p><input type="checkbox"/> RTU</p> <p><input type="checkbox"/> BCG</p> <p><input type="checkbox"/> chimio intravésicale</p> <p><input type="checkbox"/> radiothérapie</p> <p>EXAMEN EXTEMPORANE</p> <p>Recoupe urétérale D Recoupe urétérale G Recoupe urétrale (0 : non prélevé, 1 non analysé, 2 : analysé)</p> <p>Ganglions ilio-obt. D..... G..... (0 : non prélevé, 1 nb nls / nb ganglions)</p>	

FACE POSTERIEURE



FACE ANTERIEURE



1. Col vésical : région postérieure

2. Orifice urétéral droit

3. Orifice urétéral gauche

4. Trigone

5. Face latérale droite

6. Face latérale gauche

7. Rétrotrigone

8. Urètre prostatique sus-montanal

9. Lobe prostatique droit

10. Lobe prostatique gauche

11. Col vésical : région antérieure

12. Face latérale droite antérieure

13. Face latérale gauche antérieure

14. Dôme vésical. Bulle d'air

LES DONNÉES MICROSCOPIQUES

Profondeur du prélèvement endoscopique : végétation tumorales seules
 chorio vu. muscle vu

Mode de croissance : Tumeur végétante papillaire
 Tumeur bourgeonnante/solide
 Tumeur interstitielle

Remaniement tumoral : Nécrose : 0 + ++ +++

Type de tumeur

Tumeur urothéliale : forme commune
 variante avec métaplasie épidermoïde avec métaplasie glandulaire autre variante (en clair) :

Grade (OMS) : G0 G1 G2 G3

Index mitotique : nombre de mitoses/10 champs de grandissement 40

Carcinome épidermoïde Adénocarcinome Carcinome sarcomatoïde Sarcome Autres

Stade pTNM

pTx pT1 pT2 pT4
 pT0 pT1A pT3A pT5
 pT0 avec basale douteuse pT1B pT3B

Envahissement des organes de voisinage : Prostate VSD Utérus Vagin Rectum

Emboles vasculaires : Lx L0 L- L+

Sections chirurgicales (0 : non analysée 1 : Saine 2 : Envahie)

Uretere D G

Uretere

Graisse périvésicale

Plan séminale

Lésions dues au traitement : Résection BCO Chimiothérapie Radiothérapie Autres

Urothélium plan à distance de la tumeur :

0 - non analysé 4 - CIS
 1 - ininterprétable 5 - métaplasie épidermoïde
 2 - normal 6 - métaplasie glandulaire
 3 - dysplasie 7 - autre

Dome F lat D F lat G Fant F post Trigone Col Uretere D Uretere G Uretere

Cancer prostatique associé : Siège : taille : capsule : limites : Gleason : pTNM :

Prélèvements pour études complémentaires :

Microscopie électronique Marqueurs de prolifération Congélation (banque)
 ADN ploïdie p53 autres

CONCLUSION et Codes lésionnels :

VI. Histoire naturelle

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle sont caractérisées par leur hétérogénéité et la difficulté de prédire leur histoire naturelle. Les tumeurs urothéliales sont rarement découvertes post-mortem, puisqu'elles sont presque systématiquement symptomatiques et nécessitent des examens qui mènent au diagnostic et au traitement. De cette façon, l'étude de leur histoire naturelle hors thérapeutique n'est que purement théorique [41]

Actuellement, l'histoire naturelle des tumeurs urothéliales est analysée en fonction de leur évolution suite à la résection endoscopique.

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle proviennent exclusivement de l'urothélium.

Initialement, il s'agit souvent d'une simple hyperplasie atypique de la muqueuse qui peut progressivement évoluer vers une tumeur papillaire de bas grade. Une dysplasie, plus grave, peut quant à elle évoluer rapidement vers une tumeur papillaire de haut grade ou un pTis.

La fréquence des dysplasies urothéliales isolées, sans tumeur associée, détectées à la cystoscopie est relativement faible [42].

Dans ces cas, la cytologie urinaire est rarement positive et il est recommandé de surveiller les dysplasies à très long terme par cystoscopie, dû à un risque significatif de progression pouvant s'étendre sur plusieurs années [43].

Il existe 3 sortes de progression possible pour les TVNIM, soit la progression du stade, la progression du grade ou l'apparition de métastases ganglionnaires ou à distance. Les tumeurs peuvent évoluer et/ou devenir plus agressives, en franchissant le chorion, puis infiltrant le muscle vésical, ce qui mène indéniablement à des risques de métastases lymphatiques ou à distance [44].

L'expansion clonale d'une lésion pré-néoplasique est l'évènement précoce dans la progression du cancer de la vessie. Le concept du développement du cancer de la vessie peut alors suivre deux voies (**Figure 21**). La majorité des tumeurs se développent selon la voie papillaire et, lors du diagnostic initial, elles sont retrouvées sous forme de tumeur papillaire non infiltrante où une lésion préneoplasique devient une tumeur papillaire de bas grade [45].

Les tumeurs se développant selon la voie plus agressive sont moins communes, mais sont retrouvées sous forme de tumeurs de haut grade et sont souvent infiltrantes au premier diagnostic.

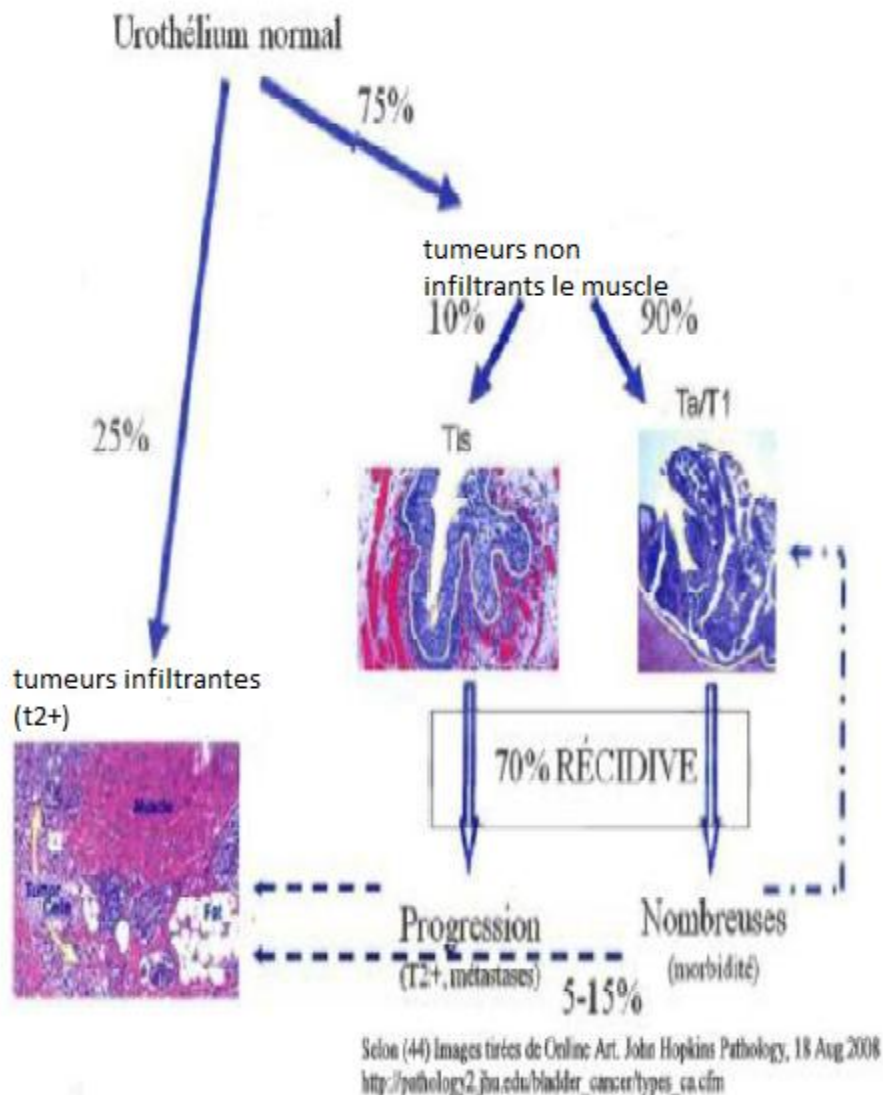


Figure 19 : Épidémiologie au premier diagnostic

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle posent deux problèmes

Évolutifs différents, soit un risque de récurrence sans progression apparente, donc un stade et un grade équivalent ou inférieur à ceux de la tumeur initiale ou encore, un risque de progression, défini comme étant l'aggravation du stade et/ou du grade par rapport à celui de la tumeur initiale. Le risque majeur de progression est l'invasion du muscle vésical, exposant alors le patient à des risques de métastases et de décès.

De manière générale, plus le stade et le grade sont élevés, plus les risques de récurrence et de progression augmentent [46]. **Tableau (5)** illustre les paramètres appliqués à divers facteurs pour calculer les scores totaux de récurrence et progression.

Le tableau (6) montre des scores stratifiés en quatre catégories déterminant les diverses probabilités de récurrence et de progression à 1 et 5 ans. Par combinaison de deux des quatre catégories de récurrence et de progression, le groupe de travail

EAU suggère l'utilisation d'un système à trois niveaux qui définit les groupes à faible risque, intermédiaire et à haut risque de récurrence et de progression, comme le montre le plus à droite colonne du tableau [32]

Tableau 5 : Les paramètres utilisés pour calculer les scores de récurrence et de progression.

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumours		
Single	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Tumour diameter		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤ 1 recurrence/year	2	2
> 1 recurrence/year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concomitant CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total score	0-17	0-23

CIS = carcinoma in situ; WHO = World Health Organization.

Tableau 6 : Probabilité de récurrence et de progression en fonction de score total.

Recurrence score	Probability of recurrence at 1 year		Probability of recurrence at 5 years		Recurrence risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Low risk
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)	Intermediate risk
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)	
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)	High risk

Progression score	Probability of progression at 1 year		Probability of progression at 5 years		Progression risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)	Low risk
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)	Intermediate risk
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)	High risk
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)	

Note: Electronic calculators for Tables 6 and 7 are available at <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.

VII. Le pronostic des tumeurs urothéliales

Est basé sur des données cliniques et histologiques classiques. Pour les TVNIM, les paramètres morphologiques dont on tient compte sont le stade, le grade, l'association à un Tis, le nombre et la taille des tumeurs, le délai pré-récidives, l'invasion vasculaire et les différentes variantes histologiques retrouvées.

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

Le grade est très utile dans l'évaluation du pronostic des tumeurs de stade pTa, puisque les tumeurs à faible potentiel de malignité (G 1) auront tendance à récidiver selon le même type que la tumeur initiale, alors que les tumeurs de hauts grades (G3) vont plutôt progresser. De la même manière pour les pT1, le grade est l'élément qui permet de prédire la progression vers l'invasion musculaire [48]. Ainsi, plus le grade est élevé, plus le risque de progression est élevé.

Le pTis associé à une tumeur papillaire est généralement synonyme de récurrences fréquentes et de progression rapide. Il accompagne plus souvent des tumeurs de haut grade (G3) [49]

La multifocalité Le risque de récurrence est d'autant plus important que la tumeur est multifocale [50]. La fréquence des récurrences varie selon les statistiques de 18% à 60% pour une tumeur unique et atteint 40% à 90% en cas de tumeur multiple [51]. La taille de la tumeur est corrélée avec le stade et le risque de progression vers une infiltration musculaire : ce risque de progression est de 35 % pour une tumeur de plus de 5cm et de 9% pour une tumeur de plus petite taille.

La taille de la tumeur est aussi connue pour amener une élévation du risque de récurrences, surtout si elle apparaît plus grosse ou égale à 3 cm [52].

Le délai d'apparition et l'emplacement de la récurrence suite à la résection semblent être des facteurs importants. Un délai de trois mois avant récurrence s'avère être une frontière vraisemblable pour distinguer les tumeurs à fort potentiel de récurrences de celles qui présentent moins de risques [53].

L'emplacement de la récurrence, au même endroit que la tumeur primitive (résection initiale incomplète ?) ou dans une zone qui était jugée normale lors de la première résection (anomalies muqueuses microscopiques préalables? présence de dysplasie ?), [54], est aussi un facteur qui influence le pronostic.

La présence de dysplasie expose à un risque significatif de progression vers un pTis (15 à 19 %) survenant en moyenne deux années et demie après le diagnostic initial. Il est donc recommandé de surveiller les dysplasies urothéliales à très long terme par cystoscopie et biopsie. (Cheng [55]).

L'invasion vasculaire augmente le risque de progression, car elle peut faire craindre l'apparition rapide de métastases ganglionnaires régionales ou à distance [56].

Les différentes variantes histologiques peuvent influencer le pronostic, certains types histologiques étant réputés plus malins. [Carcinome épidermoïde, Adénocarcinome, Carcinome sarcomatoïde, Tumeurs urothéliales]. Pour les tumeurs infiltrantes, les paramètres morphologiques liés au pronostic tiennent compte du stade, du grade, du modèle de croissance (solide ou diffus), de la taille des tumeurs, de l'aneuploïdie, de l'hydronéphrose, de l'invasion vasculaire et lymphatique.

On distingue 3 groupes à risque de récurrence pour les tumeurs urothéliales non envahissant le muscle [57] (**figure 20**).

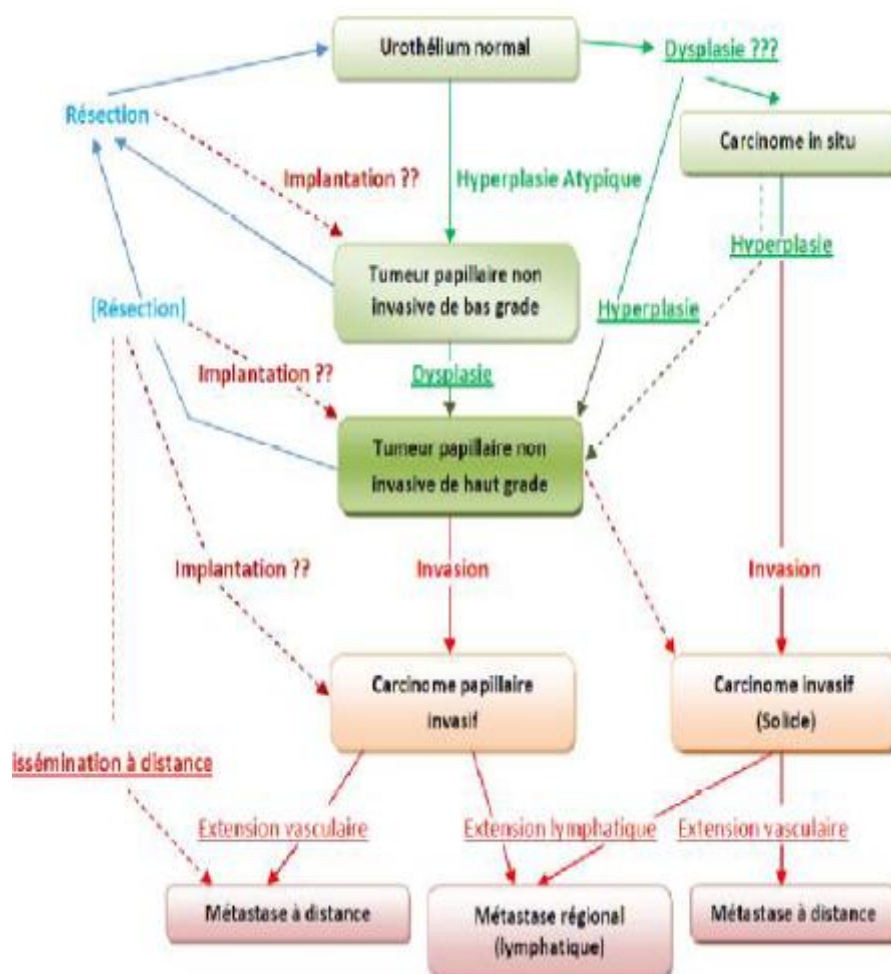
Stratification des TVNIM (2013)

Risque	Caractéristiques tumorales
Faible	Premier diagnostic et Ta et bas grade ou LMP (<i>low malignancy potential</i>) (grade 1) et unique et diamètre < 3 cm
Intermédiaire	Ta bas grade ou LMP (grade 1-2) multifocale et/ou récidivante, T1 bas grade (grade 1-2)
Élevé	Haut grade (grade 3) (quel que soit le stade) ou T1 récidivante ou CIS

Stratification des TVNIM (2016)

Risque	Critères
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
Intermédiaire	Tumeur urothéliale pTa de bas grade qui ne présente aucun des critères de risque élevé ou très élevé
Haut risque	Tumeur urothéliale présentant au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • pT1 • Haut grade (G3) • Présence de CIS
Très haut risque	<ul style="list-style-type: none"> • pT1G3 + CIS * • pT1G3 multifocal* • pT1G3 > 3 cm * • pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire* • pT1 G3 prostatique • pT1 de formes anatomopathologiques agressive

Figure 21 : Les groupes à risque de récurrence pour les tumeurs urothéliales non envahissant le muscle



Carcinogénèse urothéliale

VIII. Diagnostic:

Le diagnostic des TVNIM est aisé, il repose sur la cystoscopie qui permet de déceler les anomalies macroscopiques de la muqueuse vésicale.

La résection endoscopique biopsique de la tumeur, ou son prélèvement à l'aide d'une pince (froide), permettra un examen anatomo-pathologiste microscopique mais ne donne pas le stade de la tumeur.

A coté de ces examens de référence, simples mais invasifs, contraignants pour le patient et nécessitant l'intervention technique de l'urologue. la recherche s'est développé dans deux direction. D'une part grace à la mise au point de marqueurs biologiques associés ou non à la cytologie urinaire dont l'objectif est de permettre le dépistage et le diagnostic des tumeurs ou de leur récidence, d'autre part en améliorant les possibilités de la cystoscopie en utilisant des substances fluorescentes susceptibles de se fixer sur des zones pathologiques de la muqueuse non visibles en cystoscopie conventionnelle.

1. Les circonstances de la recherche des tvnim

La tumeur vésicale peut être recherchée dans quatre circonstances principales:

1. Le dépistage de masse, parmi une population non sélectionnée.
2. Le dépistage individuel, chez les patients asymptomatiques présentant un facteur de risque connu.
3. Le diagnostic, chez les patients consultant pour des symptômes évoquant une tumeur vésicale.
4. La surveillance d'une tumeur vésicale déjà connue et traitée.

2. Les signes cliniques révélateurs des tumeurs

2.1. Les troubles mictionnels

Il existe dans 20% des cas des symptômes d'irritation de la vessie associant des mictions fréquentes et impérieuses parfois douloureuses. Ces symptômes sont le plus souvent provoqués par un carcinome in situ. Ils peuvent aussi évoquer une cystite interstitielle, mais 1.3 % des femmes et 12 % des hommes traités pour une cystite interstitielle présentent en fait un carcinome in situ de la vessie [58]. Il peut aussi s'agir de troubles mictionnels en rapport avec une infection du bas appareil urinaire qui révèle une tumeur vésicale. Il est classique de rechercher systématiquement une tumeur vésicale lorsqu'une infection urinaire semble isolée chez un patient présentant des facteurs de risque.

2.2. L'hématurie microscopique et macroscopique

Le symptôme le plus fréquent révélant une tumeur vésicale est l'hématurie macroscopique qui est classiquement terminale. L'hématurie est observée chez 85% des patients présentant une tumeur vésicale. L'importance de l'hématurie est indépendante du stade et du grade tumoral. Dans une population non sélectionnée, seulement 1% à 5% des patients présentant une hématurie sont porteurs d'une tumeur vésicale [59].

L'hématurie peut aussi être microscopique qu'elle peut être décelée au microscope par un comptage des globules rouges dans l'urine ou plus simplement par la mise en évidence d'une hématurie à l'examen de la bandelette chez un patient exposé à un risque tumoral vésical .

- Le nombre de globules rouges au-delà duquel l'hématurie est dite pathologique est de 20 000 hématies par ml d'urine. En effet statistiquement 95% de la population générale saine présente une hématurie microscopique physiologique inférieur à ce chiffre [60]

3. L'examen physique

Il doit être systématique et complet.

1. L'examen de l'abdomen retrouve rarement une masse sus -pubienne évoquant une volumineuse tumeur du dôme vésical.
2. L'examen des fosses lombaire recherche une douleur à la palpation ou à la percussion évoquant une distention rénale.
3. le toucher rectal est un élément important de l'examen et du bilan d'extension.

Associé au palper hypogastrique, il recherche une masse perçue souvent au bout du doigt et apprécie sa mobilité par rapport au reste du pelvis.

4. Le toucher vaginal chez la femme permet, parfois, de sentir la tumeur.

Il apprécie sa mobilité par rapport à l'utérus.

L'examen clinique est très souvent normal en cas des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle.

L'intérêt d'un dépistage des tumeurs vésicales dans une population générale non sélectionnée est controversé.

- Pour certains auteurs [61] le dépistage systématique d'une hématurie microscopique dans une population la plus large possible est raisonnable car il permet de détecter des tumeurs vésicales à un stade précoce.

D'autres études [62] ont montré que l'exploration d'une hématurie microscopique permettait de mettre en évidence un taux de tumeurs de 2 à 20%, d'autant plus élevé que le patient a un âge supérieur à 50ans.

- Par contre, Mohr de la Mayo Clinic [63], en analysant 2312 patients présentant une hématurie microscopique asymptomatiques n'a retrouvé une tumeur vésicale que chez 0.5 % des patients.

Ce taux de détection particulièrement bas ne permet pas de recommander cette méthode comme examen de dépistage systématique dans la population générale. Par contre, le dépistage peut être recommandé chez les patients exposés à un facteur de risque toxique ou environnemental.

4. La paraclinique

4.1. L'imagerie

4.1.1. Echographie vésicale suspubienne

L'échographie vésicale est surtout utilisée en raison de son absence d'agressivité et de morbidité pour le patient [64] mais comme nous le verrons, elle ne présente qu'une valeur d'orientation et ne permet que de suspecter très fortement l'existence d'une tumeur lorsqu'elle montre une zone lacunaire de la paroi vésicale. L'échographie permet aussi d'étudier le haut appareil urinaire et d'éliminer une éventuelle dilatation de la voie excrétrice en rapport avec la tumeur vésicale.

L'évaluation globale de sa sensibilité est 74% et de sa spécificité de 90% lorsque l'on recherche la récurrence d'une tumeur vésicale connue, les carcinomes in situ étant exclus [65]

Ces résultats sont probablement moins bons lorsque le diagnostic initial n'est pas connu.

4.1.2. Examen tomodensitométrique

Uro-TDM En cas de tumeur de vessie, il est recommandé de rechercher une éventuelle localisation sur le haut appareil urinaire, car l'urothélium tapisse l'intégralité des voies excrétrices urinaires, et les lésions sont volontiers multifocales. L'analyse du haut appareil urinaire repose sur la réalisation d'un uroscanner (en hyperdiurèse avec temps excrétoire) Dans cette indication L'UIV tend à être remplacée par l'uroscanner. En cas de tumeur infiltrant le muscle, cet uro-TDM peut être réalisé lors du scanner

thoraco-abdomino-pelvien requis pour le bilan d'extension (cf.ci dessous), en fin d'examen. L'uro-IRM est une alternative en cas de contre-indication à l'injection de produit de contraste iodée.

4.1.3. Urographie intraveineuse

Son rôle diagnostique est mineur, et se limite à la l'élimination d'une autre pathologie, à la recherche d'une localisation tumorale sur le haut appareil urinaire et à sa surveillance au cours de l'évolution des tumeurs vésicales.

Seules 60% des tumeurs vésicales exophytiques sont mises en évidence par cet examen [66]. **Figure (24).**

De Fillippo [67] a mis en évidence, à l'urographie une tumeur vésicale dans 76% des cas lorsqu'il existait une hématurie macroscopique et dans 67 % des cas lorsque

L'hématurie était microscopique. Il recommande de rechercher les tumeurs sur les clichés post mictionnels de la vessie car la tumeur serait alors décelée dans tous les cas. L'obstruction d'un orifice urétéral par la tumeur avec dilatation d'amont évoque dans 92 % des cas une tumeur infiltrant le muscle vésical [68], mais les TVNIM de gros volume peuvent être obstructives en raison de leur poids qui comprime sans envahir l'orifice urétral.

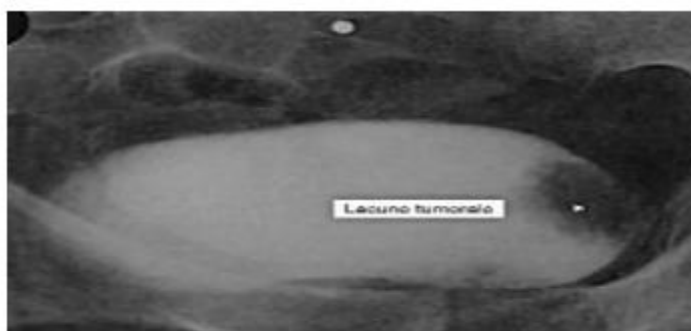


Figure 22 : Tumeur visible au temps cystographique de l'urographie intraveineuse

- Ainsi, l'urographie intraveineuse ne peut être recommandée pour le dépistage ou le diagnostic des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle.

4.1.4. Résonance magnétique nucléaire

Elle a été surtout étudiée pour déceler une infiltration musculaire pariétale vésicale par la tumeur et évaluer son stade évolutif locorégional [69]. La différenciation entre tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle et tumeur infiltrant le muscle vésical est très difficile à affirmer avec la résonance magnétique nucléaire seule [70].

4.2. Endoscopie vésicale (cystoscopie)

La cystoscopie, réalisée après contrôle de la stérilité des urines (ECBU), est

L'examen de référence. Elle est systématiquement devant toute suspicion de cancer de vessie, d'autant plus tôt que les examens précédents sont évocateurs de tumeur vésicale. Elle s'effectue : soit sous anesthésie locale au niveau de l'urètre sans hospitalisation, soit au bloc opératoire, sous anesthésie générale ou locorégionale, lorsqu'une résection transurétrale de vessie (RTUV) est réalisée (cf. ci dessous). La cystoscopie précise le nombre, la taille, la topographie (en particulier par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux) et l'aspect de la tumeur (papillaire ou solide) et de la muqueuse vésicale (pétéchies évocatrices de carcinome in situ). Il est recommandé de consigner les résultats sur un schéma. **(Figure 26)**. L'idéal est d'avoir la possibilité de prendre des photographies endoscopiques de la tumeur. Cela permet d'en conserver une reproduction précise de les comparer dans le temps en cas de récurrences et de disposer d'un document objectif médico-légal. Cela est parfaitement possible en pratique quotidienne urologique, à condition de disposer du matériel de photographie numérique et d'une imprimante couleur.

4.2.1. Le fibroscope souple de calibre 17 Charrière

Le fibroscope souple permet désormais des explorations sous anesthésie locale avec un taux de détection qui avoisine les 100% si la vision n'est pas gênée par une hématurie. La flexibilité et le faible calibre du fibroscope permettent d'explorer aisément toutes les faces de la vessie, surtout le dôme et le col vésical en rétro

vision, avec le minimum de douleur et d'inconfort pour le patient.

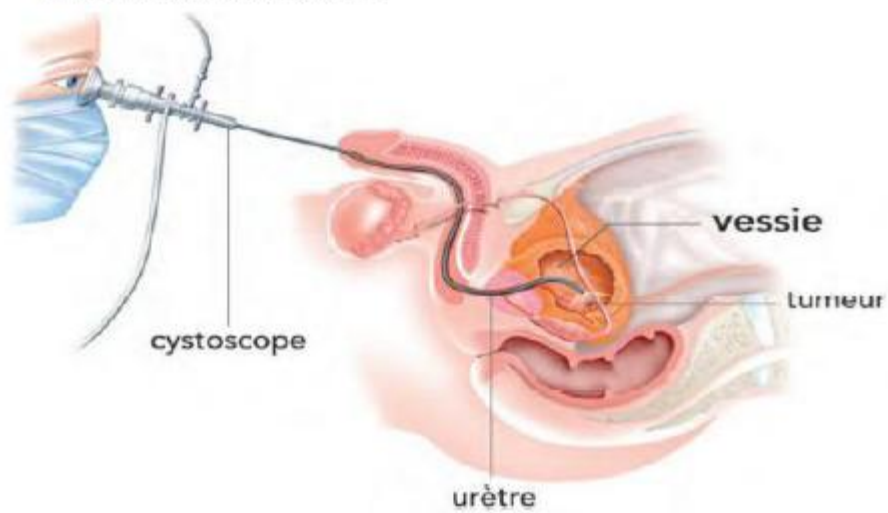
4.2.2. Le cystoscope rigide classique

Il est encore utilisé essentiellement chez la femme, en raison de la conformation de son urètre qui permet l'introduction de l'appareil sans douleurs. Il peut être parfois utile d'utiliser une optique de 70° voir 120° pour examiner au mieux toute la muqueuse vésicale, en particulier le dôme et le col qui peuvent être difficiles à voir avec une optique classique directe. On pourra s'aider du refoulement du dôme vésical vers l'optique grâce à une main placée en regard et exerçant une contre pression de la région abdominale sus pubienne [71].

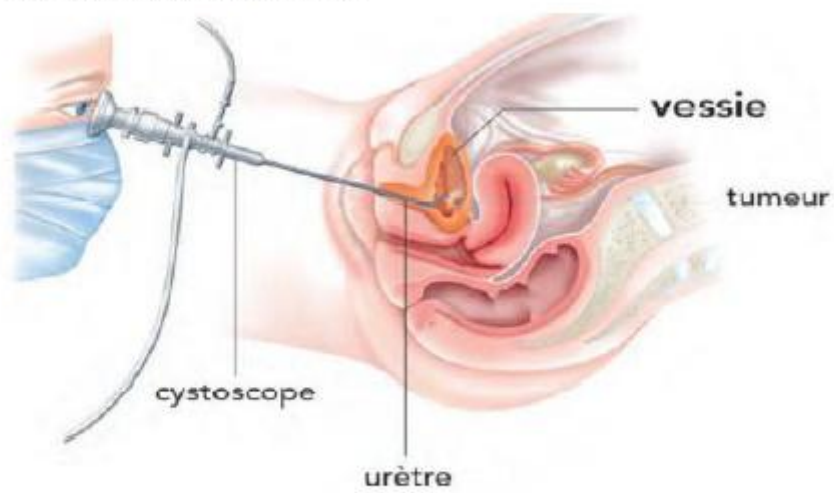
4.2.3. Le pourcentage de cystoscopies mettant en évidence une tumeur vésicale

Parmi les patients suspects de présenter une tumeur, est faible puisqu'il est estimé à 14% [72]. Il y a donc environ 86% de cystoscopies « inutiles ». Le coût, la morbidité et le faible rendement de la cystoscopie, soulignent l'intérêt d'une test discriminatif fiable et peu agressif.

Une cystoscopie chez l'homme



Une cystoscopie chez la femme



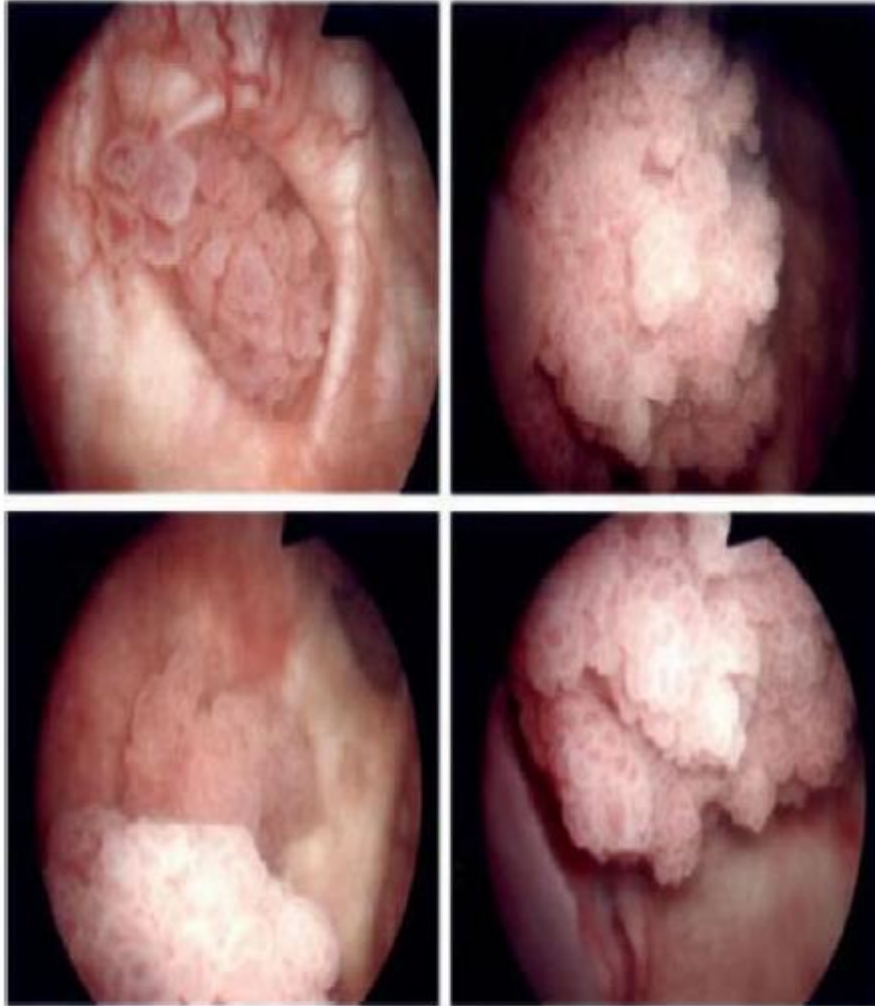
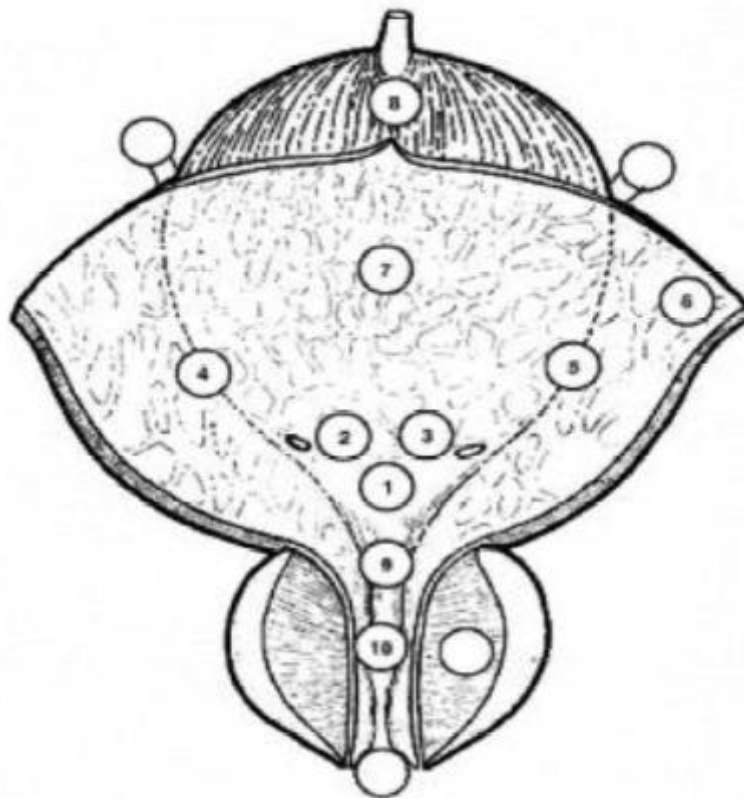


Figure 23 : photos endoscopiques des TNIMV



- | | |
|----------------------------|------------------------|
| 1 = Trigone | 6 = Anterior wall |
| 2 = Right ureteral orifice | 7 = Posterior wall |
| 3 = Left ureteral orifice | 8 = Dome |
| 4 = Right wall | 9 = Neck |
| 5 = Left wall | 10 = Posterior urethra |

Figure 24 : L'exemple d'une cartographie vésicale

4.2.4. Cystoscopie à fluorescence

Généralités :

La cystoscopie en lumière blanche et la cytologie urinaire sont les outils diagnostiques historiques et de référence des TVNIM. De multiples agents sensibilisants ont été explorés afin d'améliorer l'efficacité de la cystoscopie. En

1964, Whitmore fut le premier à décrire la cystoscopie à fluorescence en utilisant la propriété fluorescente de la tétracycline sous rayonnement ultraviolet [73]. En 1976, Kelly suggérait pour la première fois l'utilisation d'un dérivé de l'hématoporphyrine comme agent sensibilisant pour l'aide au diagnostic et au traitement des carcinomes urothéliaux [74].

Mais son utilisation fut limitée car, d'une part, l'intensité fluorescente obtenue restait faible. En 1990, l'utilisation d'un précurseur endogène de l'hème, l'acide delta-aminolévulinique (5-ALA), dont l'administration peut être réalisée par instillation endovésicale, permettait d'obtenir une fluorescence accrue [75]. Cela marque le début du développement de la cystoscopie à fluorescence telle qu'on la connaît aujourd'hui

Principe :

Une solution constituée d'un précurseur de l'hème (5-ALA ou hexylaminolévulinate [HAL]) est instillée dans la vessie. Il sera métabolisé par l'ensemble des cellules au contact et entrera dans la chaîne ubiquitaire de la biosynthèse de l'hème, les procédés de conversion et d'élimination sont différents dans les cellules malignes et dans les cellules normales si bien qu'il existe un gradient de concentrations entre les tissus tumoraux et les tissus sains du dérivé qui précède la formation de l'hème: la protoporphyrine IX.

Ce produit du métabolisme de l'hème est photoactif :

Il émet de la fluorescence rouge après une excitation par de la lumière bleue (**Fig 27**). Ce gradient permet donc de démarquer de manière nette les tissus pathologiques

des tissus sains.

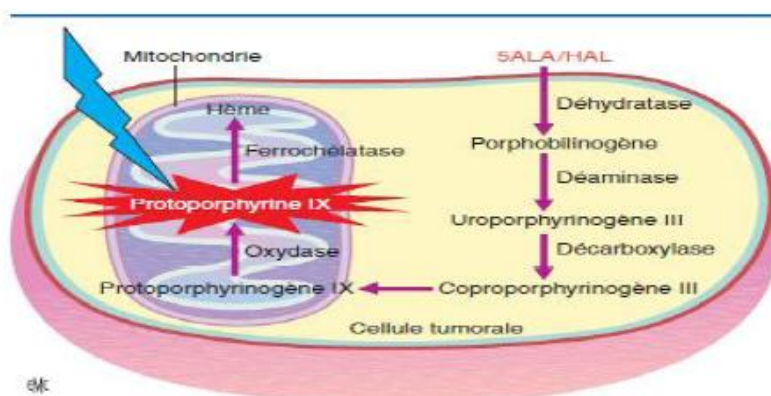


Figure 25 : Principe du diagnostic photodynamique, Apport exogène d'acide delta aminolévulinique (5-ALA) ou d'hexylaminolévulinate (HAL) et accumulation de la protoporphyrine IX dans les mitochondries des cellules tumorales par un défaut du métabolisme final de l'hème.

L'utilisation de la fluorescence vésicale par Hexvix© lors de la RTUV améliore significativement la détection des lésions tumorales (Ta, T1), et plus particulièrement du carcinome in situ [76.77], ainsi que la qualité de la résection avec un impact sur la survie sans récurrence tumorale. Des faux positifs peuvent être observés en cas d'inflammation, de RTUV récente et dans les 3 mois suivant un traitement par BCG. La fluorescence vésicale est indiquée en cas de suspicion de lésions à haut risque (cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie, d'antécédents de tumeur à haut risque T1G3 et/ou CIS) [78]

Le diagnostic photodynamique permet une décision significativement plus élevée des patients porteurs d'un carcinome urothélial. Son bénéfice est d'autant plus marqué qu'il concerne la détection des carcinomes in situ. De plus, la cystoscopie à fluorescence a prouvé son impact positif sur le taux de tumeur résiduelle et la survie sans récurrence [79]. En contrepartie, la spécificité de cette technique est moindre comparée à la cystoscopie en lumière blanche seule mais des éléments sémiologiques endoscopiques peuvent orienter le diagnostic [80].

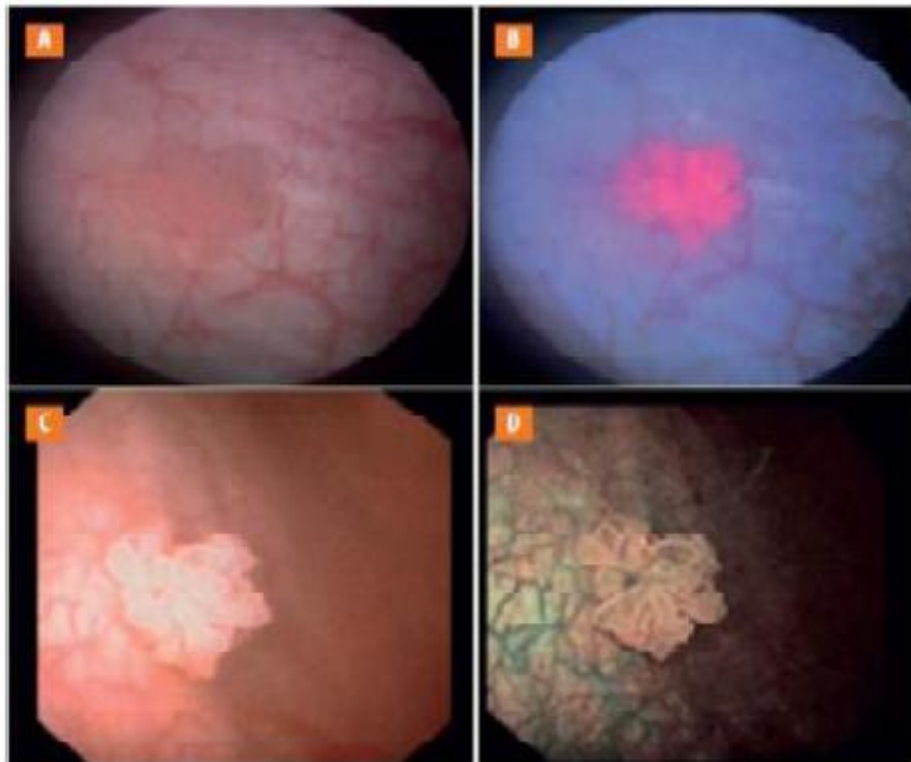
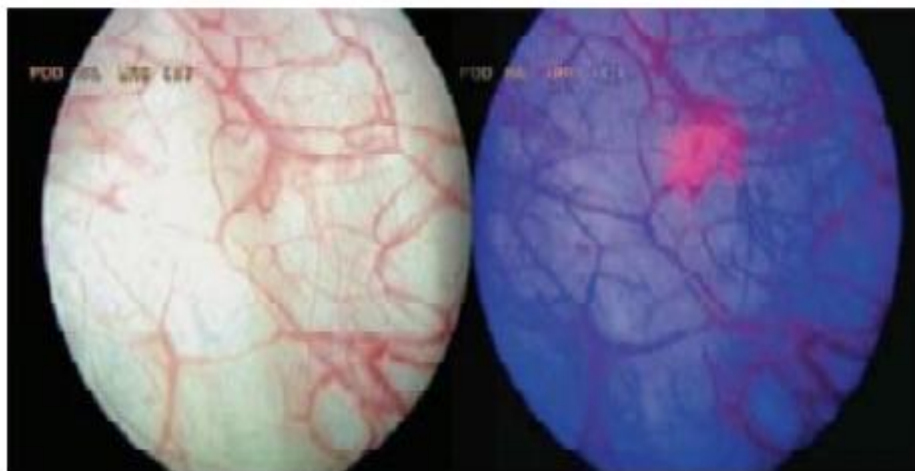


Figure 1. Comparaison de la vision endoscopique d'une tumeur urothéliale en lumière blanche standard (A), après instillation de 5-ALA en lumière bleue (B), avec un endoscope numérique (C) et en NDI (D).



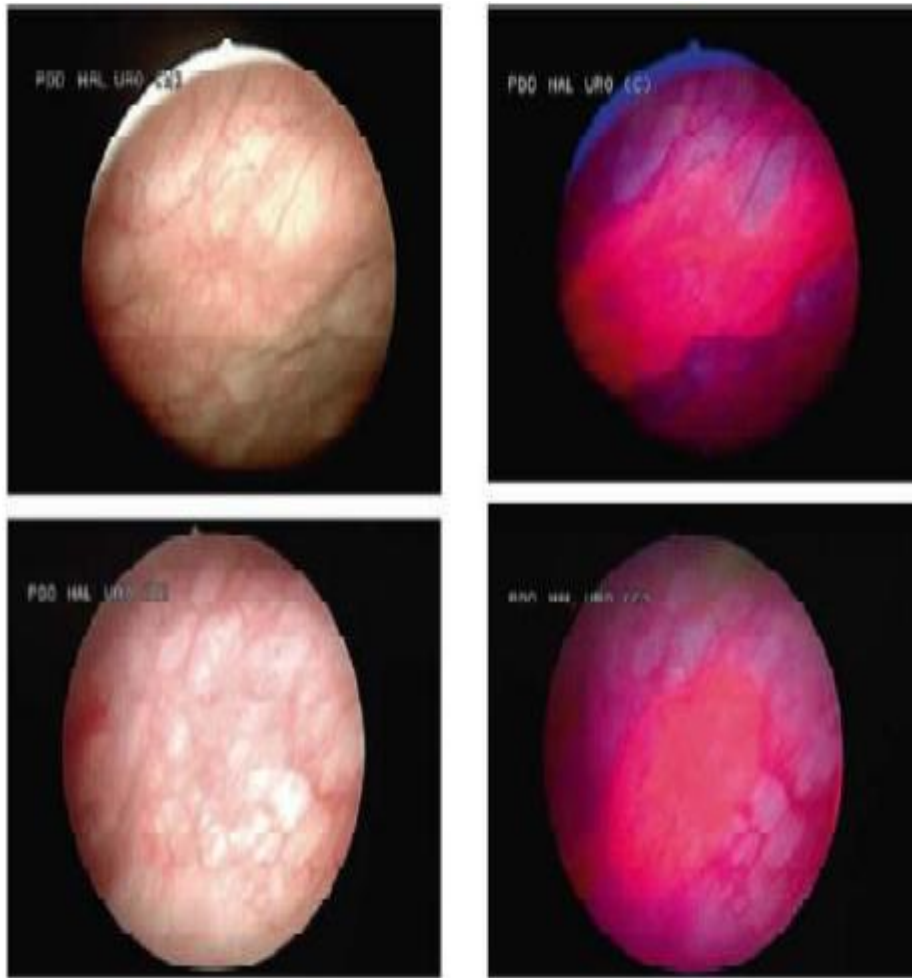


Figure 26 : Vues endoscopiques de tumeurs vésicales mises en évidence par fluorescence.

4.2.5. L'autofluorescence induite par le rayonnement laser

Cette méthode ne nécessite aucune instillation vésicale ni injection parentérale et permet de distinguer des tissus normaux, les tumeurs du colon, des poumons, du cerveau et de l'utérus [81].

En Urologie, cette technique permet de détecter les carcinomes in situ, non visibles en cystoscopie, lorsqu'elle est réalisée avec une lumière blanche traditionnelle. Les lésions érythémateuses de la vessie peuvent être aussi différenciées entre simple inflammation muqueuse de la vessie et dysplasie ou carcinome in situ.

L'auto-fluorescence des tissus est dérivée de la fluorescence de molécules endogènes variées appelées fluorophores qui sont constitués de tryptophane, collagène, dinucléotides adénine nicotamide, riboflavines oxydés et porphyrines endogènes. La fluorescence dépend de la concentration en fluorophore endogène et des propriétés optiques des tissus comme leur coefficient d'absorption [82].

8. Autres outils de diagnostic optique

« Narrow-band imaging [83] »

La technique de *narrow-band-imaging* (NBI) repose sur le principe de pénétration tissulaire de la lumière qui augmente avec sa longueur d'onde. La muqueuse vésicale est illuminée avec de la lumière composée d'une bande étroite de longueur d'onde, du bleu (415nm) au vert (540nm) .Ces longueurs d'onde sont fortement absorbées par l'hémoglobine. Ainsi les réseaux vasculaires en surface et en profondeur apparaissent foncés en comparaison des autres tissus. Les tumeurs étant plus vascularisées que la muqueuse normale, cette technique permet d'améliorer leur détection [84]. Néanmoins, des études cliniques comparatives doivent être menées avant de valider la technique.

Tomographie par cohérence optique [85]

Cette technique s'apparente à l'échographie en mode B avec l'utilisation de la lumière au lieu des ultrasons. En temps réel, la lumière réfléchiée par les tissus traversés est analysée. Elle est mesurée à différents niveaux de profondeur. L'image obtenue apparaît en niveau de gris et est comparable en apparence à une coupe histologique avec une résolution supérieure à 10 micromètre pour une profondeur de 2 à 3 mm. Cette technique permet de distinguer urothélium, le chorion (lamina propria) et la musculature au sein d'une paroi normale. Cette distinction est rendue possible par une réflexion différente de la lumière selon les tissus traversés. La détection des tumeurs urothéliales est rendue possible par la mise en évidence de la désorganisation dans différentes couches habituellement observées en zone saine.

Comme pour le NBI, son utilisation en pratique clinique nécessite d'autres investigations.

Spectroscopie Raman [86]

Cette technique permet une cartographie moléculaire précise d'un tissu grâce à la mesure de l'effet Raman [87]. L'effet Raman est un phénomène physique par lequel un milieu peut diffuser de la lumière en modifiant légèrement sa fréquence.

Le décalage en longueur d'onde obtenu est spécifique de la matière traversée et lui est caractéristique. Ainsi le spectre tissulaire obtenu change quand la composition moléculaire vraie, Crow a montré qu'il était possible de différencier in vitro un tissu normal, inflammatoire et pathologique avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 % [88].

Si cette technique peut être appliquée in vivo, sa capacité à discriminer un tissu inflammatoire d'un tissu cancéreux sera d'une grande aide pour le praticien.

4.3. La Biologie

4.3.1. Cytologie urinaire

La première description de la cytologie urinaire a été faite par Papanicolaou en 1942 et il a proposé cette méthode pour dépister et surveiller les tumeurs vésicales.

La cytologie urinaire reste encore la référence des examens biologiques utilisés en 1945 pratique courante surtout en termes de spécificité qui peut atteindre 100% lorsque l'examen est réalisé par un cytologiste entraîné

L'interprétation de cet examen reste néanmoins subjective et dépend beaucoup de l'expérience du lecteur.

La sensibilité de la méthode varie entre 40 % et 60% suivant les séries [89], elle est améliorée si l'examen est réalisé sur 3 prélèvements d'urine recueillis 3 jours de suite [90]. Par contre le recueil d'urines par sondage et lavage de la vessie augmentent la fréquence des résultats faux positifs en raison de la présence d'artéfacts provoqués par le traumatisme de la muqueuse vésicale par les manœuvres de recueil de l'urine [91]

La sensibilité des résultats dépend essentiellement du grade tumoral [92] :

- La cytologie, utilisée dans les tumeurs de haut grade et le carcinome in situ, présente de très bonnes performances statistiques puisque la sensibilité atteint au moins 90 % et la spécificité 98 à 100 % [93]. Ces bons résultats sont expliqués par la plus grande facilité, pour le cytologiste, de reconnaître les cellules tumorales dont le noyau présente des atypies nettes et évidentes [94].
- Par contre dans les tumeurs de bas grade et les dysplasies, la sensibilité et la spécificité de la cytologie urinaire ne sont pas aussi performantes en raison du caractère bien différencié des cellules tumorales qui ressemblent à des cellules normales. Une revue de la littérature sur ce sujet montre des résultats très contradictoires puisque la sensibilité varie selon les séries de 0 % à 100%

et la spécificité de 6 % à 100 % ce qui montre la grande dépendance des résultats selon l'expérience du cytologiste [95].

4.3.2. Les nouveaux tests diagnostiques de biologie moléculaire

Depuis quelques années, de nombreux nouveaux tests diagnostiques de biologie moléculaire, non invasifs, ont été mis au point et sont en cours d'évaluation. L'objectif de ces tests est de remplacer les méthodes de référence actuelles (cystoscopie et cytologie urinaire) voire de détecter le plus précocement possible, avant qu'elle soit visible en cystoscopie, une récurrence ou une progression de la tumeur [96]. En fait, les applications éventuelles de ces nouveaux marqueurs diagnostiques sont doubles :

Le dépistage de tumeurs vésicales asymptomatiques dans une population sélectionnée à risque, et la surveillance des patients présentant une tumeur vésicale connue et traitée, pour lesquels l'intervalle entre les cystoscopies de contrôle pourrait être allongé [97].

Ces nouveaux marqueurs doivent donc être comparés à la cytologie urinaire mais aussi à la cystoscopie. Les avantages potentiels des nouveaux marqueurs moléculaires sont multiples car ils ne sont pas « opérateurs dépendants », en particulier lorsqu'ils sont quantitatifs, et peuvent être réalisés pour certains par l'urologue lui-même lors de la consultation.

Les meilleurs semblent être les tests quantitatifs, car les tests qualitatifs entraînent comme la cytologie une part de subjectivité dans l'interprétation des résultats.

Certains ont une sensibilité très supérieure à la cytologie urinaire et une excellente spécificité, mais leur évaluation est toujours en cours.

4.3.3. Bta stat test et bta trak (bladder tumor antigen)

Il s'agit d'un test, mis au point il y a environ 5 ans, qui permet de mettre en évidence dans les urines des composants de la matrice extracellulaire des cellules tumorales incluant des fragments de la membrane basale [98]. Il existe différents tests BTA qui permettent de détecter des antigènes différents, dont les spécificités et sensibilité ne sont pas identiques.

a. Le BTA test original

Dans la première génération du test (BTA test), l'antigène est un complexe de haut poids moléculaire (16 à 165 kd) de dégradation protéolytique composé de polypeptides spécifiques. Ces composants sont détectés par une réaction d'agglutination sur latex en mélangeant un échantillon d'urines avec de l'IgG humaine. Le test est réalisé en trempant une bandelette spécifique dans l'urine.

Lorsque le complexe de dégradation protéolytique est présent il se produit une Réaction d'agglutination qui entraînent un changement immédiat de la couleur de La bandelette trempée dans l'urine [99].

b. Le BTA stat Test

Il s'agit de la deuxième génération du BTA test. Son principe est la mise en évidence de l'antigène hCFhrp [100], En pratique, cinq gouttes d'urine sont placées sur la bandelette du test. L'urine se mélange à un anticorps colloïdal conjugué à de l'or situé sur la bandelette, ce mélange filtre à travers une membrane vers des anticorps. Si l'antigène tumoral est présent, il se forme un complexe qui crée en cinq minutes une ligne visible sur la bandelette [101]. Il s'agit donc d'un test purement qualitatif.

c. Le BTS TRAK Assay

Le BTA correspond au hCFHrp (human complément factor H-related protéin).

Il joue un rôle d'inhibition dans la voie accessoire du complément participant à la

lyse des cellules reconnues étrangères à l'hôte. Il autorise ainsi l'échappement des cellules tumorales au système immunitaire, c'est un test quantitatif immuno-enzymatique utilisant 2 anticorps monoclonaux différents, spécifiques du BTA. Les réactions sont évaluées quantitativement par étude de l'absorption d'un rayon de 405 nm, cette absorption étant proportionnelle à la concentration de l'antigène retenu par les anticorps spécifiques.

Ce test peut être réalisé sur des urines fraîches, réfrigérées ou congelées. Il doit être réalisé dans un laboratoire d'analyses spécialisé et ne peut être utilisé par l'urologue à son cabinet comme les tests précédents. La concentration de l'antigène est comprise entre 0 et 100 U/ml, la valeur normale varie de 0 à 14 U/ml, avec une spécificité de 97 % pour un chiffre de 14 U/ml [102].

4.3.4. Le nmp 22 urinaire (nuclear matrix protein)

a. principe du test :

Les protéines de la matrice nucléaire font partie intégrante de la structure interne du réseau nucléaire et sont impliquées dans la réplication du DNA et la transcription de L'ARN.

Ces protéines pourraient également jouer un rôle dans la régulation de l'expression des gènes [103].

b. Réalisation pratique du test :

Le kit de test NMP22 des protéines de la matrice nucléaire (Matritech, Newton, MA) permet d'évaluer un complexe nucléaire protéique de la mitose (classe spécifique des protéines de la matrice nucléaire). Ce complexe protéique est associé à la formation du fuseau mitotique au cours de la mitose et pourrait être impliqué dans la distribution des chromatides pour les cellules filles.[104]

En cas de distribution anormale des chromatides durant la mitose (cas des cancers de vessie), on observe une concentration du complexe nucléaire protéique de

la mitose 10 à 25 fois plus élevée que celle d'un urothélium sain [105].

La protéine NMP22 peut être dosée quantitativement dans les urines, dans des laboratoires de référence, grâce à un kit spécifique. Les résultats de ce test sont exprimés en valeurs numérique d'activité (unités /ml). La valeur normale de NMP22 est différente chez l'homme et la femme, la femme présente une valeur normale de 3.90 U/ml et l'homme de 2.38 U/ml (différence statistiquement significative). La

Présence d'une tumeur de la vessie doit être suspectée lorsque la valeur de NMP22 est supérieure à 10 U/ml [106].

c. Résultats de la littérature

Les résultats varient en fonction d'une éventuelle pathologie associée (infection, lithiase, pathologie rénale) qui peuvent donner des résultats faux positifs [107].

Les résultats varient aussi en fonction du stade tumoral lorsque la valeur seuil du test NMP22 est inférieure à 6.4 U/ml,

- la sensibilité est de 51.7 % dans les tumeurs pTa, de 85.7 % dans les pTis et de 100 % dans les pT1 et les pT2,
- la sensibilité moyenne tous stades confondus étant de 65 % [108].
- La sensibilité est aussi variable selon le grade de la tumeur [109], elle varie de 69 % à 86 % dans les grades 1, de 86 % à 97 % dans les grades 2 et de 90 % à 98 % dans le grade 3.

4.3.5. Les produits de la dégradation de la fibrine et du fibrinogène ou pdf (fibrin/ fibrinogen degradation products)

a. Principe du test

Les tumeurs de la vessie produisent un facteur de l'angiogénèse connu sous le nom De « facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ». Ce facteur augmente la perméabilité de la paroi des micros vaisseaux tumoraux, ce qui entraîne une fuite de protéines plasmatiques et sanguines comme le plasminogène et le fibrinogène, et des

facteurs de la coagulation dans l'espace extracellulaire.

La conversion du fibrinogène en fibrine entraîne des résidus de lysine qui se lient au plasminogène.

Cette liaison entraîne une conversion du plasminogène en plasmine qui permet la dégradation de la fibrine et du fibrinogène en PDF.

Les PDF passent dans la circulation et dans l'urine, chez les patients présentant une tumeur vésicale [110]. Les PDF passent dans l'urine soit directement à partir de la tumeur vésicale, soit par excrétion glomérulaire rénale [111].

b. Réalisation pratique du test

De nombreuses méthodes de détection ont été proposées, il existe actuellement un kit (nom commercial : « Accu-Dx ») permettant, grâce à un anticorps monoclonal, de détecter qualitativement le FDP urinaire [112]. Le test est positif lorsqu'une couleur rouge apparaît sur le kit après 7 minutes de mise en contact avec l'urine.

c. Résultats de la littérature

Des études utilisant la recherche de FDP par anticorps monoclonal ont mis en évidence une sensibilité allant de 68 % à 83 % pour tumeurs de vessie n'infiltrant pas les muscles [113].

La sensibilité varie en fonction du grade de la tumeur, elle est de 61.5 % dans les grades 1, 63.9% dans les grades 2 et 86.4 % dans les grades 3 [114]. Quelques études sur le carcinome in situ ont rapporté une sensibilité allant de 20 % à 100 % mais le nombre de patients étudiés étant faible, ces résultats demandent à être confirmés.

4.3.6. L'immunocyt

a. Principe du test

Ce test améliore les performances de l'examen cytologique des urines grâce à l'utilisation d'une réaction d'immunofluorescence. L'Immunocyt permet de détecter des marqueurs cellulaires des cellules exfoliées des tumeurs vésicales en utilisant 3

anticorps monoclonaux fluorescents. L'anticorps 19A21 détecte l'antigène carcino

- embryonnaire de haut poids moléculaire et, les anticorps MO0.344 et LDQ10 détectent les mucines qui sont exprimées par les cellules destumeurs vésicales mais pas par les cellules normales.

En pratique, après réaction avec l'Immunocyt, les cellules urinaires sont examinées au microscope fluorescent par un cytologiste entraîné.

b. Résultats de la littérature

Mian [115] a étudié chez 264 patients, dont 79 présentaient une tumeur de la vessie, le test de l'Immunocyt, il a retrouvé une sensibilité globale de 90% dont 84% pour les grades 1, 88 % pour les grades 2 et 96 % pour les grades 3.

La spécificité était de 79 % contre 98.2 % pour la cytologie utilisée seule. Par contre les faux positifs atteignaient 50% en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate et 40 % en cas de cystite.

4.3.7. Le gène p53 utilisé comme marqueur de la détection des tumeurs vésicales

a. Principe du test

La différence génétique la plus fréquente entre une cellule normale et néoplasique est une altération du gène suppresseur de tumeur p53 [116].

b. Résultats de la littérature

Sidransky [117] a constaté le premier que les mutations de p53 permettaient de Déceler, dans un échantillon d'urine, les tumeurs de vessie. Une technique Immunochimique permet de déclarer l'altération du p53 dans les urines avec une sensibilité de 23.5 % et une spécificité de 75 % [118]. Mais, ces techniques ne sont pas actuellement utilisées en pratique courante et sont à l'état de recherche [119].

c. **D'autres applications de la recherche sur le gène p53 sont actuellement en cours d'évaluation :**

P53 pourrait être utilisé comme marqueur de l'efficacité du traitement par BCG, comme marqueur du risque de progression des tumeurs vésicales et Comme marqueur de la chimiosensibilité des tumeurs.

4.3.8. Le test ha-haase

a. **Pincipe du test**

Ce test mesure l'acide hyaluronique et la hyaluronidase urinaires par deux Techniques d'ELISA-like [120].L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane non sulfaté présent dans les tissus et fluides humains normaux.

La concentration de l'acide hyaluronique est élevée dans certaines lésions en particulier les tumeurs vésicales. L'acide hyaluronique facilite les métastases des tissus tumoraux. La hyaluronidase est un enzyme qui dégrade l'acide hyaluronique en petits fragments qui peuvent être détectés dans l'urine de patients présentant une tumeur de vessie [121].

Dans des études préliminaires [122], l'acide hyaluronique urinaire était élevé de 2.5 à 6.5 fois et l'hyaluronidase urinaire 3 à 7 fois, par rapport à la normale, dans les tumeurs de la vessie.

b. **Réalisation pratique du test**

Le dosage de l'acide hyaluronique et de l'hyaluronidase se fait par une technique d'ELISA-like, comme le PSA. Les échantillons d'urine doivent être dosés dans un laboratoire de référence.

c. **Résultats de la littérature**

Le test de l'acide hyaluronique présente une sensibilité de 83.1 % et une spécificité

De 90.1% dans la détection de tumeurs vésicales, l'acide hyaluronique a une

sensibilité de 81.5 % et une spécificité de 83.8%. En combinant les deux tests (Ha-Haase test), la sensibilité atteint 91.2 % et la spécificité varie suivant le grade de la tumeur puisque la spécificité est de 86.4 % dans les grades 1, de 95.7 % dans les grades 2 et elle atteint 93.3 % dans les grades 3 [123].

Le test HA-Haase a été évalué dans la surveillance des tumeurs vésicales récidivantes par Lokeshwar [124]. Il a mis en évidence une sensibilité de 89 % et une spécificité de 73 %.

4.3.9. Le test quanticyt

a. Principe du test

Le test de quanticyt est une méthode automatisée d'analyse d'image qui permet d'évaluer la forme des noyaux et le contenu en ADN des cellules vésicales exfoliées dans l'urine [125].

b. Résultats de la littérature:

Ce test a une sensibilité de 59 % à 69 % et une spécificité de 70 % [126]. La sensibilité du test varie suivant le grade de la tumeur : 57 % dans les grades 1, 56 % dans les grades 2 et 85 % dans les grades 3 [127].

Ce test présente un grand nombre de faux positifs et nécessite une grande quantité de cellules tumorales pour être interprétable.

4.3.10. La recherche d'une perte d'hétérozygote (loh) des cellules urinaires par analyse de microsatellites :

a. Principe du test

Le processus de transformations d'une cellule normale en cellule tumorale conduit souvent à la duplication ou à la perte de matériel génétique. Ce phénomène peut être appréhendé par l'étude des microsatellites qui sont des régions chromosomiques composées de répétition de 2 ou 4 bases. Les chromosomes 9, 17, 8 et 18 sont fréquemment retrouvés délétés dans les cellules tumorales de la vessie

[128].

b. Réalisation pratique du test

En pratique, la recherche d'une perte d'hétérozygotie associée à la présence de cellules tumorales desquamées dans l'urine, pourrait être réalisée en routine grâce à un séquenceur automatique.

La prise de sang n'est utile qu'au début de la surveillance, ensuite un simple prélèvement urinaire est suffisant. En effet, les résultats obtenus sur l'ADN sanguin permettent l'élaboration d'une carte des profils des différents microsatellites utilisés et la comparaison avec celle obtenue sur les différents prélèvements urinaires. On considère que le génome de chaque individu est constant et exception faite de l'existence d'une leucémie, l'ADN des cellules du sang est représentatif des **cellules normales de l'individu**.

c. Résultats de la littérature :

Le nombre de microsatellites étudiés varie d'une étude à l'autre mais la sensibilité du test est toujours très élevée (de 83% à 95%) et la spécificité est de 100%, ce qui pourrait permettre une détection précoce des récives tumorales [129].

4.3.11. La cytokératine 19 (cyfra 21)

a. Principe du test

Les kératines, que l'on appelle aussi cytokératines, appartiennent à une famille codée par plusieurs gènes et correspondent à des polypeptides fibreux intracellulaire, insolubles dans l'eau, présents dans pratiquement toutes les cellules épithéliales. A la mort de la cellule, les cytokératines 19 sont libérées sous la forme de fragments solubles dans le sérum ou les urines (CYtokératine FRAGments). Le CYFRA 21-1 est un fragment soluble de la cytokératine19. L'intérêt du cyfra 21-1 est d'avoir une meilleure sensibilité que la cytopathologie pour les tumeurs de bas grade [130].

b. Résultats de la littérature

Le CYFRA 21, utilisé comme test quantitatif et dosé dans un échantillon d'urine, présente une sensibilité de 96 % et une spécificité de 74 % alors que la sensibilité comparée de la cytologie urinaire n'est que de 43 % dans les séries rapportées [131].

❖ Synthèse : caractéristiques des principaux marqueurs des tumeurs vésicales

Le tableau (7) reproduit une synthèse des caractéristiques des marqueurs diagnostiques les plus étudiés et les plus performants en termes de sensibilité et de spécificité.

Tableau 7: Caractéristiques des principaux tests diagnostiques des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle

Test	Marqueurs	Echantillon testé	Type de test	% Sensibilité	% Spécificité
Hemastix (hématurie)	Hémoglobine	Urine	Bandelette	67-90 %	faible
BTA Stat, BTA TRAK	Complément humain facteur H	Urine	Immunologique	57-83 %	46-73 %
NMP22	Mitose nucléaire	Urine	ELISA	47-100 %	60-70 %
Accu-Dx	Produits de dégradation fibrine et fibrinogène	Urine	Immunologique	52-81 %	75-90 %
Immunocyst	Mucines, haut poids moléculaire Antigène carcinoembryonnaire	Urine, cellules exfoliées	Immunofluorescence	86 %	79 %
Téломérase	Téломérase humaine	Urine, cellules exfoliées	RT-PCR	70-86 % (moyenne 7-100)	60-90 %
HA-Haase	Acide hyaluronique, hyaluronidase	Urine	ELISA-like	92 %	84 %
Quanticyt	Forme du noyau, contenu en DNA	Urine, cellules exfoliées	Analyse d'image	60-70 %	70 %
Microsatellites	Perte d'hétérozygotie	Urine, cellules exfoliées	Génétique séquenceur	90-96 %	100 %

4.4. Recommandations des principales associations d'urologie pour diagnostic des TVNIM.

4.4.1. Le comité de cancérologie de l'association française d'urologie (ccafu 2016)

En pratique, les examens recommandés pour le diagnostic d'une tvnim sont :

- Cytologie urinaire.
- Cystoscopie avec cartographie des lésions associée à une résection endoscopique.
- Évaluation du haut appareil par Uro- TDM.

L'utilisation de la fluorescence lors de la RTUV est indiquée en cas de suspicion de lésions à haut risque (cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie ; antécédents de tumeurs à haut risque T1G3 Et/ou Cis).

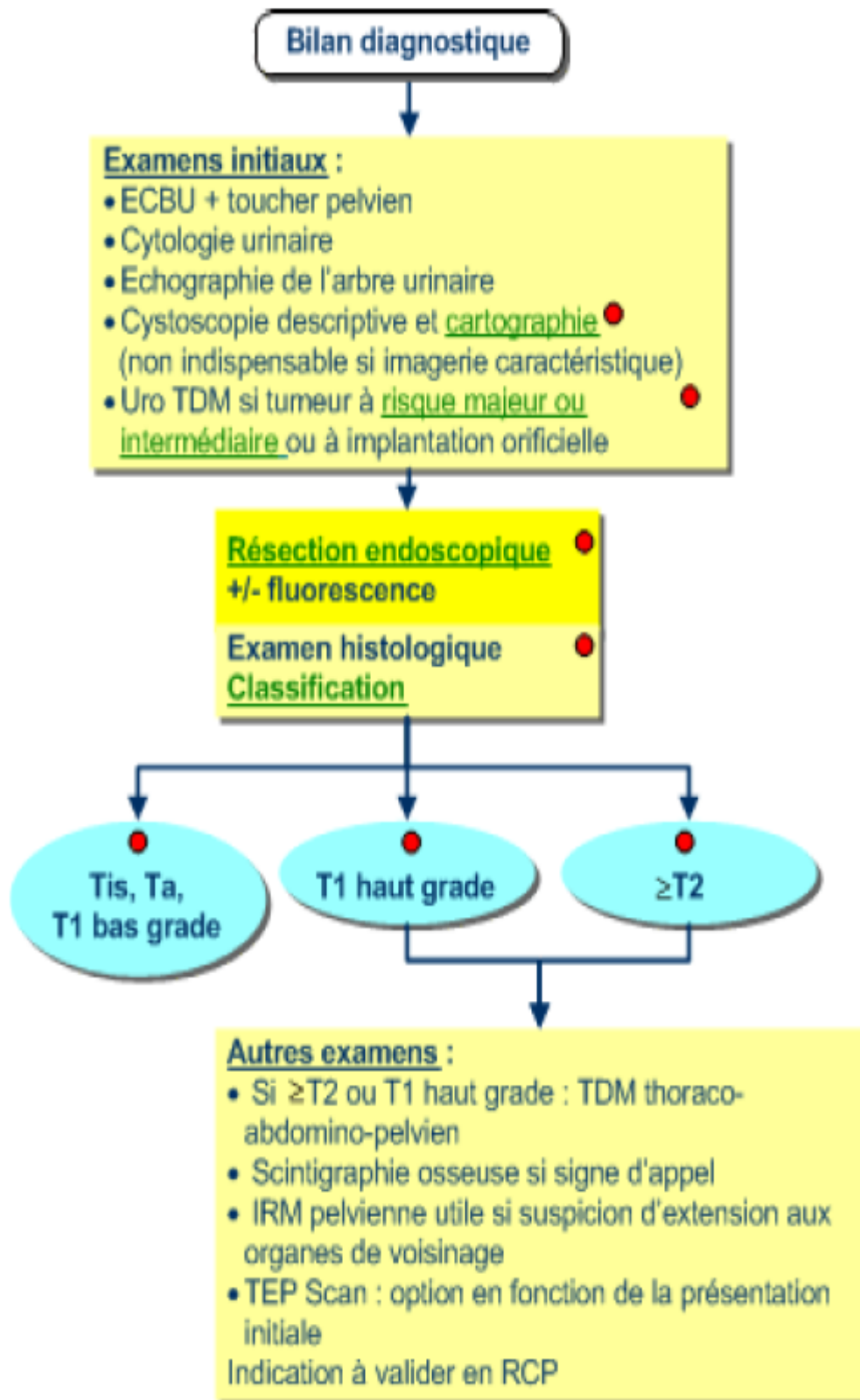


Figure 27: RECOMMANDATION DU COMITE DE LA CANCEROLOGIE DE L'ASSOCIATION FRANCAISE D'UROLOGIE

IX. Evaluation de l'extension loco-régionale :

L'évaluation précise du degré d'extension et de l'agressivité des tumeurs vésicales non infiltrants les muscles peut être obtenue grâce à :

- La relecture des lames histologiques par un deuxième anatomopathologiste.
- La prise en compte de la présence ou non d'un envahissement de la muscularis mucosae dans la stadification des tumeurs pT1.
- La répétition d'une deuxième série de biopsie de la ou des tumeurs, avec en particulier des prélèvements en profondeur au niveau d'implantation de la tumeur initialement réséquée.
- La recherche de localisations tumorales prostatiques.
- La recherche d'une localisation tumorale sur le haut appareil urinaire.

1. La relecture des biopsies par un deuxième anatomopathologiste :

De nombreuses études [132.133.134] ont abordé ce problème parmi eux : VANDER MEIJDEN [135] a étudié une cohorte de 1400 patients présentant une tumeur vésicale superficielle primitive ou récidivante dont la biopsie a été soumise à deux lectures successives par deux anatomopathologistes différents. L'analyse des résultats montre une grande variabilité dans l'interprétation du stade et du grade tumoral. Une concordance entre les deux lectures n'a été obtenue que pour 57% des tumeurs pTaG1 et 50% des pT1G3. La seconde lecture a permis de reclasser 53% des stades estimés en première lecture pT1, en un stade pTa. Parmi les tumeurs pT1G3, 10% ont été reclassées à la seconde lecture en pT2.

Donc, lorsque la tumeur semble agressive (pT1G3), une seconde lecture peut permettre de la reclasser dans un stade inférieur ou supérieur et ainsi, modifier le projet thérapeutique initial.

2. La prise en compte de la présence ou non d'un envahissement de la muscularis mucosae :

De nombreux anatomopathologistes classent les tumeurs pT1 en deux sous stades selon que la muscularis mucosae est envahie (pT1b) ou n'est pas envahie (pT1a).

L'analyse de la littérature, met en évidence un pronostic très différent de ces deux sous stades tumoraux :

HASUI [136] a étudié 164 cas de tumeur vésicale superficielle, les tumeurs pT1 ont été restadiées en pT1a (60 patients) et pT1b (28 patients) et ont été suivies pendant une moyenne de 78 mois. Il a mis en évidence 25% de récurrences dans les tumeurs pTa, et 31.7% de récurrences dans les pT1a et 64.2% dans les pT1b. De même pour la progression, les tumeurs pTa ont progressé dans 6.6% des cas, les tumeurs pT1a dans 6.7% et les pT1b dans 53.5% des cas, ces résultats étant statistiquement significatifs.

Cette étude montre clairement que l'envahissement de la muscularis mucosae semble être un facteur majeur du risque de récurrence et de progression. Ces résultats ont aussi été confirmés par d'autres auteurs comme Younes [137].

Ainsi, l'existence d'un envahissement de la muscularis mucosae pourrait faire proposer, d'emblée ou rapidement en cas d'échec du traitement conservateur local, un traitement agressif avant l'apparition d'une invasion de la couche musculaire ou de métastases.

3. La réalisation d'une deuxième série de biopsies sur le même site que la tumeur initiale :

La résection endoscopique peut être incomplète vers la profondeur de la paroi vésicale. Cela va entraîner un nombre non négligeable de sous stadification et de tumeurs résiduelles qui seront de fausses récurrences ou progressions. Ces stadifications insuffisantes sont particulièrement fréquentes lorsque la biopsie ne contient pas de muscle. Dans ces cas, il peut se produire un retentissement sur la qualité du résultat du traitement appliqué car celui-ci devient insuffisant.

Brauers [138] a étudié 42 patients présentant une tumeur vésicale pTIG2 au G3 associée ou non à un carcinome in situ à la première résection endoscopique. Une deuxième résection systématique a été réalisée 2 à 6 semaines après la première. Il n'y avait pas de tumeur résiduelle dans 36% des cas, par contre dans 24% des cas la seconde résection a permis de mettre en évidence un stade réel PT2 ou un CIS conduisant à un changement dans la stratégie thérapeutique initiale. La seconde résection montrait une tumeur résiduelle de stade identique à la tumeur dans 24% des cas et une tumeur de garde inférieure (Ta) chez 16% des patients.

Klan [139] a réalisé une seconde résection. Chez 46 patients présentant une tumeur vésicale pT1, de 8 à 14 jours après la résection initiale. Une tumeur résiduelle a été mise en évidence dans 25% des cas, alors même que l'opérateur expérimenté de la première résection estimait avoir réalisé une exérèse macroscopiquement complète.

L'analyse de ces données conduit à recommander une deuxième résection endoscopique, dans les 04 à 08 semaines suivantes la résection initiale, dès qu'il existe un doute sur l'exactitude du stade de la tumeur et lorsque la connaissance du stade réel est déterminante pour le choix thérapeutique. Il s'agit plus particulièrement des tumeurs de haut grade et stade tels que les G3 et les pT1, ainsi que les tumeurs

pT1 dont les biopsies ne comportent pas de muscle et donc ne permettent pas d'affirmer leur caractère non infiltrant.

Cette pratique permettait de diminuer la fréquence des fausses récives, d'obtenir une stadification exacte de la tumeur, de proposer d'emblée le traitement le plus adapté et probablement de limiter le risque de progression des tumeurs pT1 pouvant conduire à une exérèse vésicale.

4. La présence d'un envahissement prostatique :

L'association d'une localisation prostatique à une tumeur vésicale aggrave le pronostic des tumeurs vésicales superficielles qui deviennent alors à haut risque évolutif. Ce risque est majoré en cas de CIS multifocal et de tumeurs siégeant au niveau du col vésical et du trigone.

Hillyard [140] a démontré en 1988 l'efficacité du traitement par le BCG lors de l'atteinte de la muqueuse urétrale.

Montie [141] ensuite, a montré l'intérêt de la résection endoscopique de la muqueuse prostatique pour établir le diagnostic et l'efficacité du BCG lors de l'atteinte de la muqueuse et des canaux superficiels de la prostate.

5. La présence d'une localisation sur le haut appareil urinaire :

L'apparition d'une atteinte du haut appareil urinaire est une évolution vers l'aggravation du pronostic de la tumeur vésicale. L'atteinte du haut appareil urinaire apparaît d'autant plus fréquemment, que la durée d'évolution de la tumeur vésicale est élevée.

La réalisation d'une cystectomie permet de diminuer le risque de décès de façon très significative puisque, dans une série comparative, Herr l'évalue à 8% après cystectomie, alors qu'il atteint 34% lorsque la vessie tumorale est conservée.

X. Le Traitement:

1. Les Objectifs :

1. Conduire un traitement adapté au patient et à sa maladie.
2. Informer le patient des risques évolutifs de la maladie, de la nature des traitements envisageables ainsi que des risques fonctionnels (en particulier sexuels et urinaires après la chirurgie). Les différentes techniques doivent être exposées au patient, avec leurs avantages et inconvénients respectifs pour une décision éclairée.
3. Réduire le risque de complications et de séquelles thérapeutiques.
4. obtenir, s'il y a lieu, l'arrêt du tabac
Préserver la qualité de vie : le besoin en soins de support¹⁰ (En particulier du fait d'une symptomatologie douloureuse) est systématiquement recherché.
5. Proposer un soutien au patient et à son entourage.
6. Accompagné le patient et son entourage dans l'acquisition et le maintien des compétences dont ils ont besoin pour participer à la prise en charge.

2. Professionnels impliqués

Dans les pays développés la prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, elle concerne notamment :

médecin généraliste, urologue, oncologue médical, radiologue, oncologue radiothérapeute, pathologiste, gériatre, biologiste, anesthésiste, psychologue , médecin du travail, tabacologue, personnels paramédicaux, infirmier spécialisé en stomathérapie, assistant socio-éducatif.

Le médecin traitant assure la surveillance du patient en ambulatoire en lien avec l'équipe spécialisée. D'autres professionnels peuvent être sollicités en fonction du contexte clinique.

D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, avec des prestataires de services (nutrition, matériel médical).

3. Éducation thérapeutique :

L'éducation thérapeutique (ETP) vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'auto-soins et d'adaptation, et à prévenir les complications évitables. L'ETP contribue à l'amélioration ou maintien de l'état de santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

L'éducation thérapeutique contribue au développement de compétences qui permettent au patient :

1. De comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables éventuels, les précautions à prendre ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique.
2. D'améliorer son adhésion au traitement ambulatoire en particulier pour mieux soulager ses symptômes
3. De participer à la planification de son suivi après le traitement.
4. De faire face à des changements de son mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, etc.).
5. D'être aidé pour un éventuel sevrage tabagique.
6. De prendre en charge sa stomie après une cystectomie, aidé par un infirmier spécialisé en stomathérapie.
7. D'apprendre les auto-sondages éventuellement nécessaires.
8. D'apprendre le fonctionnement de sa néovessie, différent de celui d'une vessie Naturelle.
9. de l'aider dans la prise en charge d'une éventuelle dysfonction sexuelle.

10. d'impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussion qui en découlent.

4. Les moyens :

4.1. La résection transurétrale de la vessie (rtuv) matériel

Le traitement endoscopique des tumeurs de vessie fut introduit par Edwin Beer en 1910. Il décrit une fulguration des lésions papillaires à l'aide d'un courant monopolaire dans une vessie distendue par de l'eau stérile. En 1931, Stern et Mc Carthy améliorent la technique en créant une anse de résection. Il est surprenant de voir que sa forme n'a que peu varié depuis. C'est l'outil de section et de coagulation le plus communément utilisé. La résection transurétrale de la vessie prit alors le pas sur la fulguration des tumeurs papillaires.

Techniques de section et de coagulation

Courant électrique de section et de coagulation

Jusque dans les années 2000, la résection transurétrale de vessie n'utilisait qu'un courant monopolaire, issu d'un générateur, le courant passe dans l'électrode, est absorbé par le corps du patient et ressort par l'intermédiaire d'une plaque collée au patient et reliée à la terre. L'utilisation de solution d'irrigation à base de glycolle 1,5 % permet le passage du courant électrique mais expose au risque de sa réabsorption par l'organisme (transurethral resection of the prostate [TURP] syndrome [142]). Sa survenue est rare dans les résections de vessie comparée aux résections transurétrales de prostate. Le courant électrique bipolaire représente une alternative récente au courant monopolaire.

A la sortie du générateur, le courant chemine dans l'anse afférente du résecteur puis dans l'anse efférente avant de retourner vers le générateur.

Cette technique permet d'utiliser du sérum physiologique comme liquide

d'irrigation et donc supprimer le risque du TURP syndrome[143]. De plus, la conservation de l'architecture tissulaire semble meilleure en microscopie optique (Fig 29). Elle permettrait de plus de réduire le risque de stimulation du nerf obturateur pendant la résection.

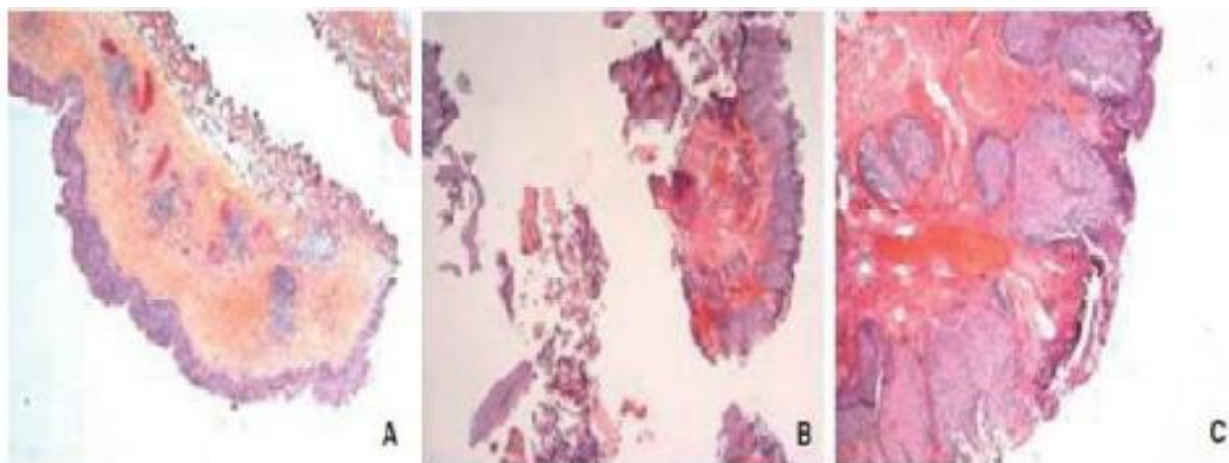


Figure 28 : Comparaison des copeaux de résection obtenus en bipolaire (A $\times 40$) et en monopolaire (B, C $\times 40$ et $\times 100$). En microscopie optique, les fragments de tissu prélevés avec un courant bipolaire présentent une meilleure conservation architecturale tant en profondeur qu'en surface grâce à une diminution de la diffusion électrique.

Laser

Le laser représente un tout autre type d'énergie, utilisable dans le traitement des tumeurs de vessie n'envahissant pas le muscle, le laser holium-yag avec son faible pouvoir de pénétration (de 0,3 à 0,4 mm) semble le mieux approprié. Les avantages du laser holium sont l'amélioration de l'hémostase, l'utilisation de sérum physiologique et une possibilité de résection en bloc [144].

L'inconvénient de cette technique est la destruction des tissus prélevés compromettant ainsi l'analyse anatomopathologique (Fig. 30) [145].

Cette technique peut être utilisée pour la prise en charge de tumeurs de stade Ta de bas grade récidivantes, sous anesthésie locale, éventuellement en secteur Ambulatoire, à l'aide d'un fibroscope souple. Cette procédure consiste à vaporiser

totalément les lésions. Elle permet d'éviter une anesthésie générale ou locorégionale et peut donc s'adresser aux patients fragiles. L'inconvénient reste l'absence de matériel histologique observable [146].

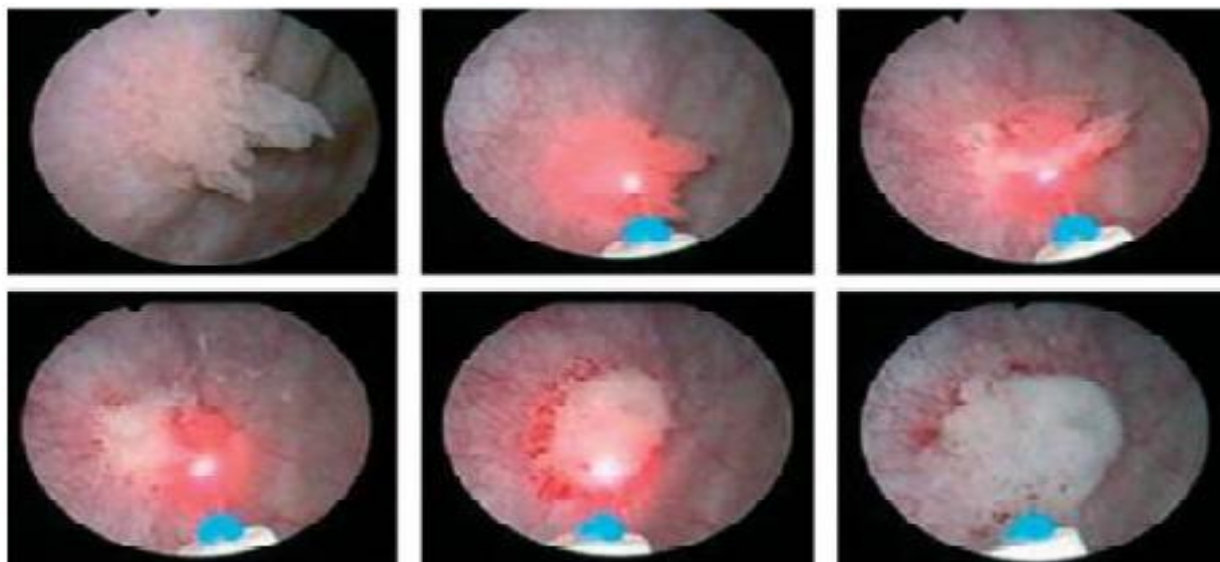


Figure 29 :Vaporisation laser d'une tumeur papillaire évocatrice d'une lésion de bas grade et de stade Ta.

Outils optiques

L'effort réalisé par les constructeurs sur la qualité des outils optiques a réellement apporté un confort technique pour les urologues. Les caméras à capteur tri-CCD (dont les inventeurs Charles K. Kao, Willard S. Boyle, George E. Smith ont reçu le prix Nobel de physique en 2009) et les écrans à cristaux liquides (LCD) permettent une qualité optique telle que les résections transurétrales des tumeurs de vessie sont réalisées dans des conditions optimales, améliorant indéniablement la prise en charge des patients.

Matériel d'irrigation

La résection doit être effectuée au contact d'une muqueuse entièrement dépliée. En revanche, la vessie ne doit pas être totalement distendue. Cet état de

réplétion est facilement obtenue par les systèmes de flux continu à l'aide de chemises à double courant qui permettent une entrée et une sortie synchrone du liquide d'irrigation en maintenant une pression constante choisie (Fig 31).

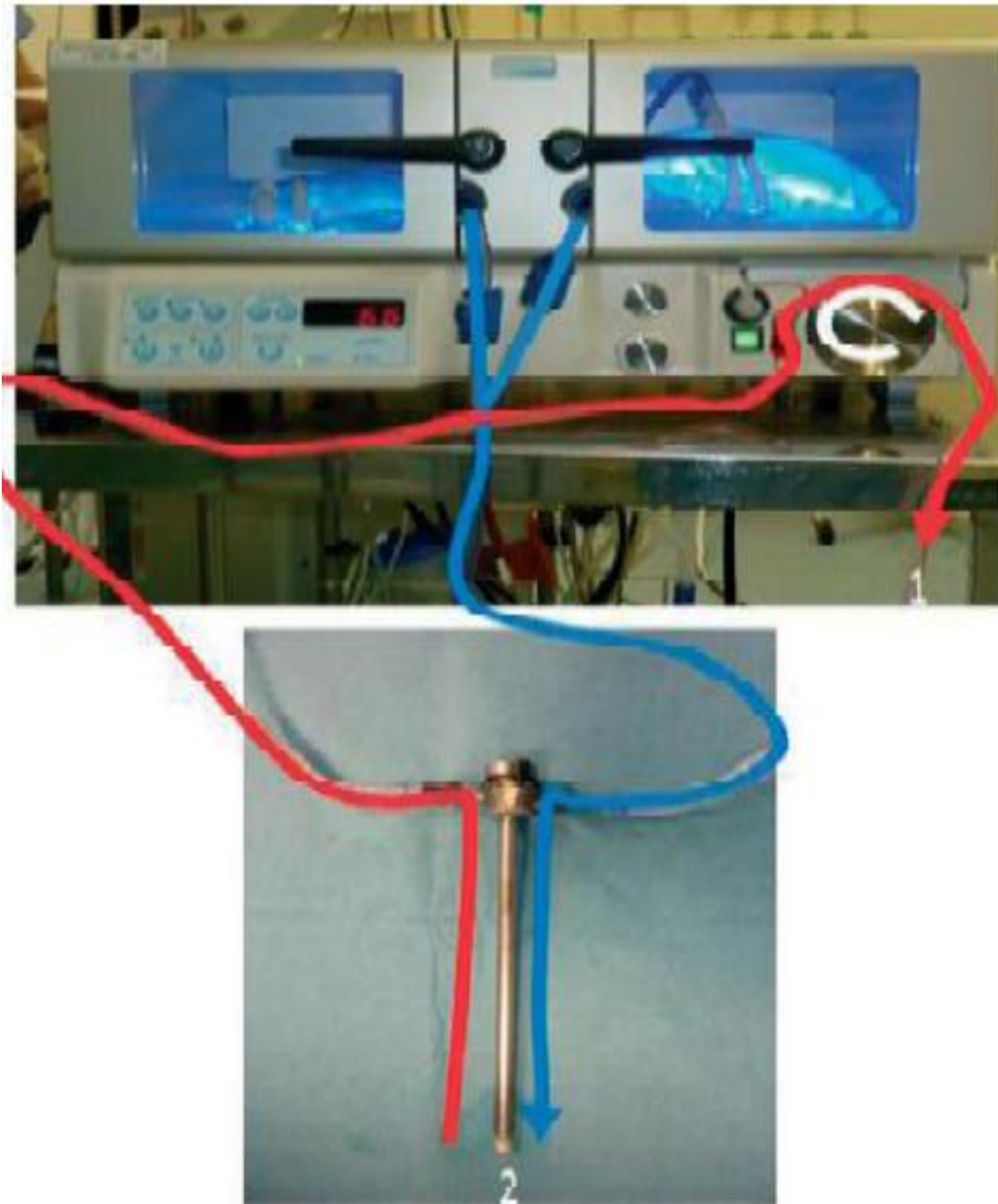


Figure 30 : système d'irrigation continue Endoflow maintenant une pression intravésicale constante. 1. Évacuation, 2. Vessie.

Préparation de la résection :

Considérations préopératoires

Comme tout geste endoscopique, la résection transurétrale de vessie doit être réalisée sous couvert d'un examen cytobactériologique stérile des urines récent ou après 48 heures d'antibiothérapie adaptée [147].

Une imagerie du haut appareil urinaire est recommandée et généralement utile en préopératoire. La présence d'une dilatation de l'uretère pelvien est généralement évocatrice d'une lésion periurétérale infiltrant le muscle qui rend le repérage du méat concerné souvent difficile. Dans ce contexte, une injection de bleu de méthylène peut être utile. Un retard d'excrétion s'associant au phénomène obstructif, l'injection du bleu de méthylène associée au furosémide (Lasilix®) peut être demandée en début d'anesthésie.

La cytologie urinaire est un élément essentiel à considérer. Elle sera réalisée préférentiellement lors de la consultation initiale ou de la résection. Elle est recommandée dans le diagnostic et le suivi des TVNIM. Elle a une sensibilité et une valeur prédictive positive estimées à 80-90 % pour les lésions de haut grade [148].

Ainsi une cytologie de haut grade positive sans lésion papillaire visible doit conduire à la recherche de carcinomes in situ (CIS) par des biopsies randomisées ou dirigées sur des zones suspectes. Il s'agit aussi d'une indication électorale de la cystoscopie à fluorescence [149].

Étapes de la résection endoscopique des tumeurs de vessie

Installation du patient et anesthésie

Le patient est installé en position de la taille, les jambes relevées sur des jambières à appui plantaire de préférence, afin d'éviter toute compression au niveau du mollet et du sciatique poplité externe (**Fig 32**). L'intervention se déroule sous anesthésie générale ou rachianesthésie en fonction des caractéristiques et de la

préférence du patient. En cas de rachianesthésie, on demandera au patient de prévenir tout effort de toux.



Figure 31 : Installation du patient en position de la taille avec jambières à appui plantaire (A, B).

Palpation bimanuelle

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

Cytologie de lavage

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

Exploration vésicale

Le col et l'ensemble de la vessie doivent être explorés avant de débiter la résection. Les lésions sont cartographiées et leurs apparences notées sur un schéma de la vessie en trois dimensions (**Fig 33**). La fibroscopie souple en consultation permet une exploration complète de la vessie. Si celle-ci n'a pas été réalisée avant la résection proprement dite on l'effectuera au fibroscope souple ou à l'optique de 70°. En effet, les optiques de 12° ou 30° habituellement utilisées pour la résection ne permettent pas une visualisation complète de la vessie notamment la zone antérieure du col (**Fig 34**).

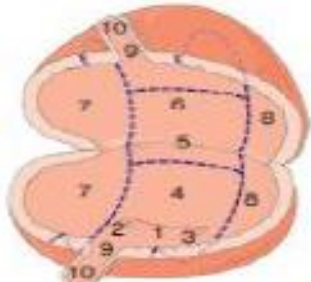
Si la fluorescence est utilisée, un descriptif séparé des lésions en lumière blanche et en lumière bleue est réalisé.

Aspects cytoscopiques

Nom : _____ Date de la RTV : _____
 Prénom : _____
 Âge : _____

- Aspect macroscopique de la tumeur Pédiculée
Sésoloïde
Infiltrante

- Taille (mm)
 - Nombre



1 : Trigone

2 : Uretere droit

3 : Uretere gauche

4 : Mur postérieur

5 : Dôme

6 : Mur antérieur

7 : Mur droit

8 : Mur gauche

9 : Col

10 : Uretere

- Perception de la tumeur par palpation abdominale: oui non
 - Sensation d'infiltration par TR + palpation: oui non

- Résumé : _____ Stade clinique : _____ Stade réel
 Grade

Exploration en consultation : fibroscopie souple

Exploration 1^{re} au bloc opératoire : endoscopie 70° (12°/30°)

Résection : endoscope 12° ou 30°

©

Figure 32 : L'exploration vésicale doit être retranscrite sur un schéma nominatif en trois dimensions de la vessie. Il précise l'aspect macroscopique des lésions, leur taille, leur nombre et leur localisation ainsi que les données de l'examen clinique.

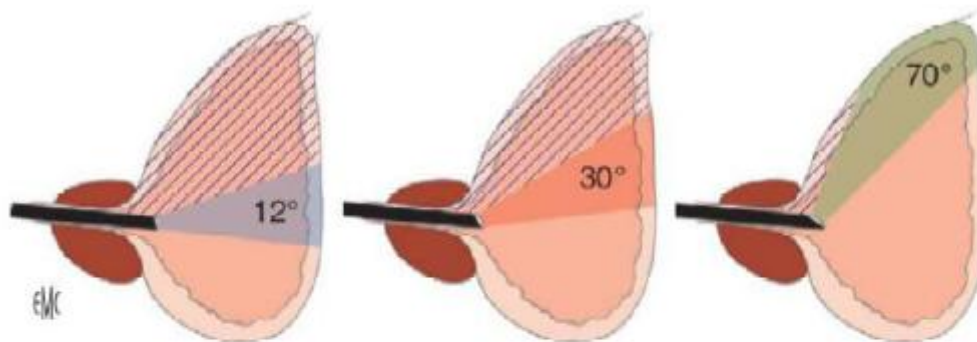


Figure 33 : Exploration vésicale à l'endoscope rigide. L'exploration du dôme et de la face antérieure de vessie s'effectue en imprimant une rotation de 180° à l'optique. Les optiques de 12° et 30° ne permettent pas une exploration complète de la vessie notamment à la face antérieure du col (surface hachurée). L'optique de 70° permet l'exploration quasi complète de cette zone.

Biopsies randomisées ou dirigées

Selon les recommandations européennes et françaises, les biopsies randomisées ne doivent plus être réalisées systématiquement [150]. En effet, une étude comparative montre que le résultat de biopsies dirigées sur des zones apparemment saines n'influe pas sur le devenir du patient en termes de progression et de récurrence [151]. En revanche, en cas de cytologie positive sans lésions suspectes retrouvées, elles devront être effectuées. De plus, des biopsies seront dirigées sur des zones suspectes de CIS qu'elles soient urétrales ou vésicales.

Résection des lésions

Que réséquer ?

La résection ne doit pas seulement concerner la partie exophytique de la tumeur. Une résection de qualité emporte aussi une partie du muscle détrusorien sous-jacent afin de ne pas sous-estimer le stade tumoral. En effet parmi les lésions classées pT1, 4 à 10 % sont au moins pT2 [152]. De plus, lorsqu'une tumeur résiduelle est diagnostiquée 4 à 6 semaines après une première résection, elle se situe dans 45 % des cas sur le site de résection initiale [153].

La résection concerne aussi la muqueuse adjacente à la lésion. En effet, même macroscopiquement saine en lumière blanche, elle peut être le siège d'atypies cellulaires.

Cette observation répond à la théorie du field effect qui propose que

L'ensemble de l'urothélium vésical est instable sur le plan génétique dans un

Contexte de carcinome urothélial [154]. La cystoscopie en fluorescence permet d'utiliser ce concept.

Tumeurs papillaires : fractionnement ou résection en bloc ?

La technique conventionnelle consiste à réséquer par passage successif de l'anse en commençant tout d'abord par la partie la plus accessible de la lésion, c'est-à-dire celle opposée à la paroi de la vessie. La résection progresse ainsi pas à pas en profondeur vers le muscle. Le fractionnement de la tumeur peut être source d'erreur quant à l'évaluation du stade tumoral pour certains auteurs [155].

Ainsi de nombreuses techniques de résection en « un bloc » ont été décrites

[156]. La plupart utilisent une anse en crochet ou anse soc et consistent à circonscrire la lésion papillaire par une tranchée à sa base puis à la décrocher de la paroi par une section intradétrusorienne de son implantation.

Mais la charrière du résecteur est un facteur limitant à la résection en

« Un bloc ». Babjuk propose que cette technique de résection soit réservée aux lésions inférieures à 1 cm. Les lésions plus larges doivent être fractionnées.

Dans ce cas, la partie exophytique de la tumeur et sa partie profonde (base d'implantation et muscle détrusorien sous-jacent) sont envoyées de manière séparée en anatomopathologie. Cette distinction facilite le travail du pathologiste et pourrait permettre une meilleure évaluation du stade tumoral. Les recommandations de l'European Association of Urology (EAU2012) sont en faveur, pour les lésions supérieures à 1 cm, d'une résection de la partie exophytique, puis du pied puis des

berges. L'objectif de cette recommandation n'est pas clair car un anatomopathologiste entraîné sait immédiatement différencier les éléments muqueux et conjonctifs (chorion et détrusor) du prélèvement et il n'a jamais été montré que cette attitude améliorerait la qualité du diagnostic histologique. Elle a cependant pour l'intérêt d'attirer l'attention de l'anatomopathologiste vers le pied de la lésion, notamment dans les cas où il n'inclut pas la totalité des copeaux de résection.

Lésions multiples : par laquelle commencer ?

On privilégiera la résection première des plus petites lésions situées dans des zones qui ne sont pas à risque de perforation intrapéritonéale.

D'une part la visibilité est souvent meilleure en début d'intervention et une atmosphère hémorragique même minime peut gêner au repérage des lésions les plus petites, d'autre part une perforation intrapéritonéale en début d'intervention impose l'arrêt de la procédure.

Si des biopsies dirigées sur des zones planes suspectes sont indiquées, elles devront être effectuées avant tout geste de résection au risque qu'elles se confondent avec des lésions traumatiques secondaires à la procédure.

La production de bulles peut ensuite venir gêner la résection du dôme.

L'utilisation de la fonction d'aspiration de la pompe péristaltique ou le changement de position du patient en proclive ou léger décubitus latéral peuvent alors être utiles.

Lésions difficiles à réséquer

Certaines lésions peuvent être techniquement difficiles à réséquer ou à haut risque de complication. Au premier rang de celle-ci, les lésions du dôme vésical posent plusieurs difficultés. Le geste peut être limité par la longueur insuffisante du résecteur notamment en cas de vessie de grande capacité. L'opérateur doit alors exercer une pression suspubienne en bas et en arrière afin de rapprocher la paroi vésicale du

résecteur. De plus, le dôme est au contact de la cavité péritonéale, tant séparé de celle-ci que par le péritoine. Cette situation anatomique expose donc le geste à un risque de perforation intrapéritonéale.

En conséquence, la résection peut être par prudence incomplète et sous-estimer le stade de la lésion. Les lésions de la face latérale de la vessie ne sont pas techniquement difficiles à réséquer. Mais il existe un risque de contraction des adducteurs par stimulation du nerf obturateur. Celle-ci peut entraîner une perforation latérale sous-péritonéale de vessie. Une résection en semi-réplétion (obtenue par un système d'irrigation continu) et un bloc spécifique du nerf obturateur permettent d'éviter la stimulation du nerf obturateur, l'utilisation d'un résecteur bipolaire permettrait aussi en théorie de diminuer ce risque [157].

On peut aussi orienter l'anse de résection non pas perpendiculairement mais parallèlement à la surface vésicale afin d'éviter de perforer la paroi en cas de stimulation du nerf obturateur. Une tumeur de vessie au sein d'un diverticule vésical pose plusieurs problèmes techniques :

1. le passage du résecteur peut nécessiter une incision du collet préalable.
2. l'orientation du diverticule peut rendre difficile l'identification de la base de la tumeur.
3. l'absence de muscle au niveau de la paroi du diverticule expose à un risque élevé de perforation [158].

Le traitement endoscopique des tumeurs urothéliales intradiverticulaires prête à discussion. Pour certains auteurs, l'absence de paroi musculaire les classe d'emblée à un stade invasif et elles doivent être traitées comme telle (cystectomie) [159].

Lésions périméatiques

Le but premier de la résection transurétrale de vessie est l'exérèse de la totalité

des lésions tumorales. Celle-ci nécessite parfois une résection du méat urétéral. Les complications possibles sont les sténoses du méat et le reflux vésicourétéral.

Lorsque la résection concerne la région périurétérale, un reflux vésico-urétéral est authentifié dans 50 à 77 % des cas [160].

Dans ce contexte, le risque de développer un carcinome urothélial du haut appareil est 22 fois supérieur à celui d'un patient sans reflux [161].

Il existe peu de données sur le taux de sténose urétrale, Gottfries n'en rapporte aucune sur une série de 19 patients [162]. Il est classiquement recommandé de ne coaguler ni les lésions ni le lit de résection à proximité de l'orifice urétral.

Résection et anticoagulation

Il existe peu de données sur les complications hémorragiques des patients traités par anticoagulants après une résection. Un traitement par antivitamine K

(AVK) doit être relayé par une héparine sous-cutanée plus maniable en cas de complications hémorragiques il n'y a pas de consensus quant au délai nécessaire avant la reprise des AVK. Le tabac étant un facteur de risque de maladie cardiovasculaire et de carcinome urothélial, de nombreux patients sont traités par un voire deux antiagrégants plaquettaires. La décision de suspendre temporairement ces traitements sera le fruit d'une discussion multidisciplinaire associant le chirurgien, l'anesthésie et le cardiologue, il n'existe actuellement pas clairement défini, mais Le rapport bénéfice/risque sera toujours mûrement réfléchi.

Hémostase

La réalisation d'une hémostase soigneuse est un élément clé pour garantir des suites simples. Elle est effectuée à l'aide de l'anse boule en coagulant l'ensemble des lits de résection et de leurs berges. Elle évitera néanmoins les zones périméatiques.

Drainage des urines

En l'absence de perforation vésicale, un drainage vésicale avec une sonde double

courant siliconée est laissé en place pendant 24 à 72 heures. Le lavage vésical peut être interrompu dès que les urines sont claires.

Envoi en anatomopathologie

Chaque lésion est envoyée séparément en analyse anatomopathologique.

Chaque spécimen devra être fixé immédiatement après sa récupération. Tous les renseignements cliniques seront soigneusement transmis au pathologiste.

Complication de la résection transurétrale de vessie

Les hémorragies

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

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

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

La perforation vésicale

La perforation vésicale est une complication fréquente. Elle est favorisée par de nombreuses circonstances qui sont souvent associées.

Les principaux facteurs favorisants sont :

- une résection trop profonde,
- Une vision de mauvaise qualité,
- Une tumeur située dans un diverticule,
- Lorsque le nerf obturateur est stimulé par le courant électrique,

- lorsque la vessie subit une distension trop importante.
- et, lorsque la paroi vessie a été fragilisée par des multiples séances de résection endoscopique et d'instillations intra vésicales.

L'infection urinaire

L'infection urinaire a une incidence très variable suivant les séries, puisqu'elle est notée dans 2 à 39% des cas [163].

Pour Appell [164], qui retrouve une incidence des de bactériuries postopératoire de 39.9%, l'infection urinaire est provoquée par la présence de germes dans la tumeur elle-même dans 62.5% des cas, mais cette constatation n'a pas été faite par d'autres auteurs qui rendent responsable le geste endoscopique dans l'inoculation bactérienne [165].

Le traumatisme des orifices urétéraux

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

La stimulation du nerf obturateur

Elle survient lors de la résection de tumeurs siégeant sur la face latéroinférieure de la vessie ainsi que sur le col et la face latérale de la prostate.

Les voltages de basse fréquence générés par l'électrode de la section, stimulent le nerf obturateur ce qui entraîne une contraction violente des muscles adducteurs de la cuisse pouvant provoquer une perforation de la vessie par l'électrode. La fréquence de ce risque a été évaluée à 10.6 % dans une série 160 résections par Kihl [166]. En cas de risque prévisible important, il est possible de bloquer préventivement le nerf obturateur en l'infiltrant avec un produit anesthésiant local [167].

Le risque d'essaimage de cellules tumorales avec implantation sur la muqueuse vésicale

Ce risque a été étudié expérimentalement chez la souris par Soloway [168]. Il a

comparé la fréquence d'apparition de tumeurs sur la muqueuse vésicale après avoir instillé dans la vessie des cellules tumorales et réalisé ou non des coagulations de la muqueuse. Une tumeur est apparue dans 52 % des cas dans le groupe dont la muqueuse avait subi une coagulation et dans 12 % des cas dans le groupe dont la muqueuse était intacte ($p < 0.005$).

Ces résultats sont en faveur d'une majoration du risque de récurrence après résection endoscopique de la tumeur, et plaide en faveur d'une chimiothérapie (mitomycine C) intra vésicale précoce après la résection vésicale.

Le risque d'essaimage de cellules tumorales avec implantation extravésicale

Ce risque qu'il découle d'une perforation vésicale a été étudié par Mydlo [169] qui a mis en évidence, chez 11 patients, un cas de métastases diffuses après perforation intra péritonéale d'une vessie contenant une tumeur pTa G2.

La réabsorption du liquide de perfusion vésical

[TURP SYNDROME].

L'utilisation d'un liquide de perfusion contenant du glycolle isotonique a permis de faire disparaître les hémolyses provoquées par l'eau. Biologiquement, il se produit une hyperhydratation extracellulaire entraînant une hyponatrémie parfois sévère pouvant provoquer un œdème cérébral avec nausées, vomissements et troubles de la vision. Le traitement repose sur la restriction hydrique et les diurétiques [170]. Ce risque est moins important dans la RTUV que dans la RTUP.

L'explosion de la vessie

Elle survient lorsque l'air contenu dans la vessie se mélange aux gaz créés par l'électrosection. Une étincelle produite par le courant électrique entraîne l'explosion du mélange gazeux qui peut mener à la rupture de la vessie [171]. L'accumulation de gaz à pouvoir détonnant se fait essentiellement au niveau du dôme vésical.

La mortalité de la résection endoscopique

Elle est faible mais pas nulle, elle est rapportée à 0.8% dans une série de 1250 résections endoscopiques [172].

4.2. Instillations endovesicales

4.2.1. Introduction :

Les instillations endovésicales sont représentées essentiellement par la chimiothérapie dont le principal produit est la mitomycine C (MMC) et l'immunothérapie endovésicale par le bacille de Calmette et Guérin (BCG).

La chimiothérapie permet la réduction des récurrences et le BCG permet de retarder la progression dans les tumeurs à haut risque. Cependant, il existe des complications et des inconvénients liés à ces instillations. L'objectif, actuellement, est de diminuer les effets indésirables tout en préservant ou éventuellement en améliorant l'efficacité de ces instillations.

4.2.2. La chimiothérapie endovésicales [173]:

a. La mitomycine C (MMC) :

La Mitomycine C est la chimiothérapie endovésicale la plus employée en France actuellement. Elle a un impact sur les récurrences, son rôle sur la progression n'est pas démontré. Elle n'est pas le traitement de première ligne dans les G3 et autres tumeurs à haut risque (groupe 3).

Il s'agit d'un antibiotique isolé de *Streptomyces caespitosus*. La mitomycine C est stable à la chaleur, soluble dans l'eau et dans les solvants organiques et a un pic d'absorption unique à 365 nanomètres. La mitomycine en solution est lentement inactivée par la lumière visible mais non les ultraviolets. La Mitomycine C est extrêmement instable à pH acide et à des pH très basiques. Une urine acide inactive toute instillation de Mitomycine C

La mitomycine C est disponible sous forme de poudre en flacons de 5 et 20 mg. Ils peuvent être stockés à température ambiante. 10 ml d'eau stérile doivent être

ajoutés par 5 mg de drogue, ce qui permet une reconstitution et une solubilisation correctes. Une fois reconstituée, la solution doit être protégée de la lumière si elle n'est pas utilisée dans les 24 heures

Le traitement classique est de 8 instillations de 40 mg dans 20cc. Une instillation précoce post opératoire réduit également les récurrences et doit être comparé de façon plus approfondie au traitement classique pour mieux préciser la part respective de ces deux chimioprophylaxies

Principaux résultats :

1. carcinome in situ :le taux de réponse complète avoisine les 50%. C'est pour cette raison que le BCG reste l'instillation de première intention dans le CIS.
2. Chimioprophylaxie des tumeurs réséquées : il existe un gain sur la récurrence évalué par D. Lamm à 15% pour la RTUV + MMC versus RTUV seule.
3. Instillation post opératoire précoce (IPOP) : les IPOP de MMC entraînent une réduction de 34 à 50% des récurrences précoces [174,175].Compte tenu de la fréquence élevée des récurrences précoces pour les tumeurs multifocales et/ou récidivantes, leur utilisation pourrait être privilégiée dans ces cas. L'hémostase endoscopique doit être satisfaisante.

b. Les anthracyclines : doxorubicine et épirubicine :

❖ Pharmacologie et mode d'action :

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

Elle agissent par intercalation et par inhibition des topoisomérases I et II et inhibent par conséquent la synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN ribosomale).

Ce sont des drogues cardio-toxiques.

❖ Modalités et protocole d'utilisation :

La dose recommandée est de 50mg diluée dans 50ml de sérum salé isotonique (NaCl 0.9%) et instillée pour environ 2 heures dans la vessie une fois par semaine, pendant 8 semaines. Des doses plus élevées (80mg) pouvant être administrées en fonction de la tolérance [176].

❖ Effets indésirables :

La thrombopénie ou leucopénie sont exceptionnelles. La cystite chimique a été observée chez 4 à 26% des patients recevant la doxorubicine et dans 3 à 26% de ceux recevant l'épirubicine [177]

❖ Résultats :

Carcinome in situ : les études de phase II et III ont montré une faible réponse pour la doxorubicine et l'épirubicine [178, 179,180]. Les antracyclines ne sont donc pas recommandées dans les CIS.

Chimio prophylaxie des tumeurs réséquées : sur une analyse de 1389 patients, le taux de récurrence est de 53% dans les groupes contrôles et de 38% dans les groupes traités [181].

Instillation post opératoire précoce d'épirubicine : sur une étude [182] la différence était significative entre le groupe traité et le groupe contrôle pour les tumeurs pT1G1 et G3 et pTaG2 alors qu'elle n'était pas significative pour les tumeurs pTaG1.

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

4.2.3. L'immunothérapie endovésicale :

Le bacille de Calmette–Guerin (BCG) :

Qu'est ce que le BCG [183] :

Le BCG est une souche atténuée de mycobactérium bovis, à effets immunostimulants. Il existe différentes souches de BCG, et les préparations commercialisées diffèrent en nombre, pathogénicité, viabilité et immunogénicité des bacilles. Toutes les souches de BCG utilisées, dérivent de la souche développée initialement par l'institut de Pasteur de Lille.

Il existe différents types de BCG, les plus courants sont ceux de PASTEUR,

GLAXO, TICE, CONNAUGHT. Mais en 1990, suite au rapprochement Pasteur–mérieuxConnaught, l'usage thérapeutique au Canada de la souche Connaught (Immucyst®) dans le cadre des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle et sa conservation plus facile ont contribué à sa mise en place sur le marché de l'Espagne et le Portugal en 1992, la Belgique en 1993, la France délivra L'AMM, aujourd'hui, Immucyst® est enregistré dans 42 pays à travers le monde.

a. La pharmacocinétique et la sensibilité aux antibiotiques :

La pharmacocinétique des instillations endovésicales de BCG reste encore mal connue. Le passage systémique du bacille reste possible avec des localisations viscérales (foie, poumons) [184, 185, 186].

Le BCG est résistant à la pyrazinamide et à la cycloserine et sensible à l'INH, la rifampicine et aussi l'ofloxacine.

Pour traiter une infection urinaire au cours des instillations du BCG, il faut se limiter aux nitrofuranes et à la triméthoprimine qui sont des antibiotiques inactifs sur le BCG.

b. Le mécanisme d'action du BCG**❖ La réponse immune locale endovésicale après BCG :**

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

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

Initiation-intervention : c'est l'adhésion, la pénétration puis l'activation des cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques, cellules endothéliales, monocytes, lymphocytes B)

Présentation d'antigènes aux lymphocytes T auxiliaires.

Activation des cellules cytotoxiques.

Les cellules présentatrices d'antigènes (APC) produisent un certain nombre de cytokines (IL 6, 8, 10, IFN-gamma, TNF alpha)[187,188]. Ces cytokines sont indispensables au recrutement des cellules immunocompétentes (macrophages, lymphocytes T, PNN) qui infiltrent la paroi vésicale en grand nombre au cours des instillations.

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

1. Le CMH II pour la présentation aux cellules CD4+(thelper).
2. Le CMH I pour la présentation aux CD8+.

La réponse efficace contre les mycobactéries est une réponse TH1 (activation de la réponse lymphocytaires T) : immunité cellulaire [189]. Cette réponse TH1 entraîne l'expansion et la prolifération des cellules cytotoxiques (CD8+) et la production de cytokines comme IL2 et IFN-gamma.

Plusieurs autres cellules cytotoxiques ont été mises en évidence : les PNN,

les cellules NK, les BAK (BCG-activated killer), les LAK et les lymphocytes gammalambda, toutes ces cellules produisent elles aussi des cytokines qui participent à la régulation de la réponse immunitaire.

❖ **Les cytokines urinaires après instillation de BCG :**

L'interféron gamma (IFN gamma)

La production de L'IFN gamma dans les urines a été rapportée au début des années 90 par plusieurs auteurs [190,191].

C'est à partir de la troisième instillation que le taux d'IFN gamma augmente dans les urines avec un maximum vers la 5^{ème} et la 6^{ème} instillation.

Si l'IFN gamma semble être un marqueur pronostique de la réponse au BCG après traitement. La corrélation entre ses concentrations urinaires et le risque de récurrence ou de progression n'a pas été confirmée [192,193].

L'interleukine2 (IL2)

L'IL 2 et L'IFN gamma reflètent l'activation T qui serait indispensable à l'efficacité anti-tumorale du BCG. L'IL2 apparaît vers la 3^{ème} , 4^{ème} instillation et le pic de concentration se voit 4 à 6 heures après l'instillation [194].

Les concentrations de L'IL2 semblent clairement associées à la réponse thérapeutique au BCG et sont significativement associées au risque de récurrence mais pas de progression [195,196].

En conclusion, la réponse immunitaire TH1 est essentielle à la réponse au BCG et se caractérise essentiellement par la production d'IFN gamma et L'IL2. On peut définir trois groupes de patients :

- Les bons répondeurs avec, dès la première série de six instillations, la réponse TH1 est suffisante pour être protectrice.
- Les répondeurs différés nécessitant plus de six instillations pour présenter une réponse TH1 protectrice.

- Les non répondeurs qui, même après deux cures de BCG, ne pourront pas développer une réponse TH1 et vont récidiver [197].

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

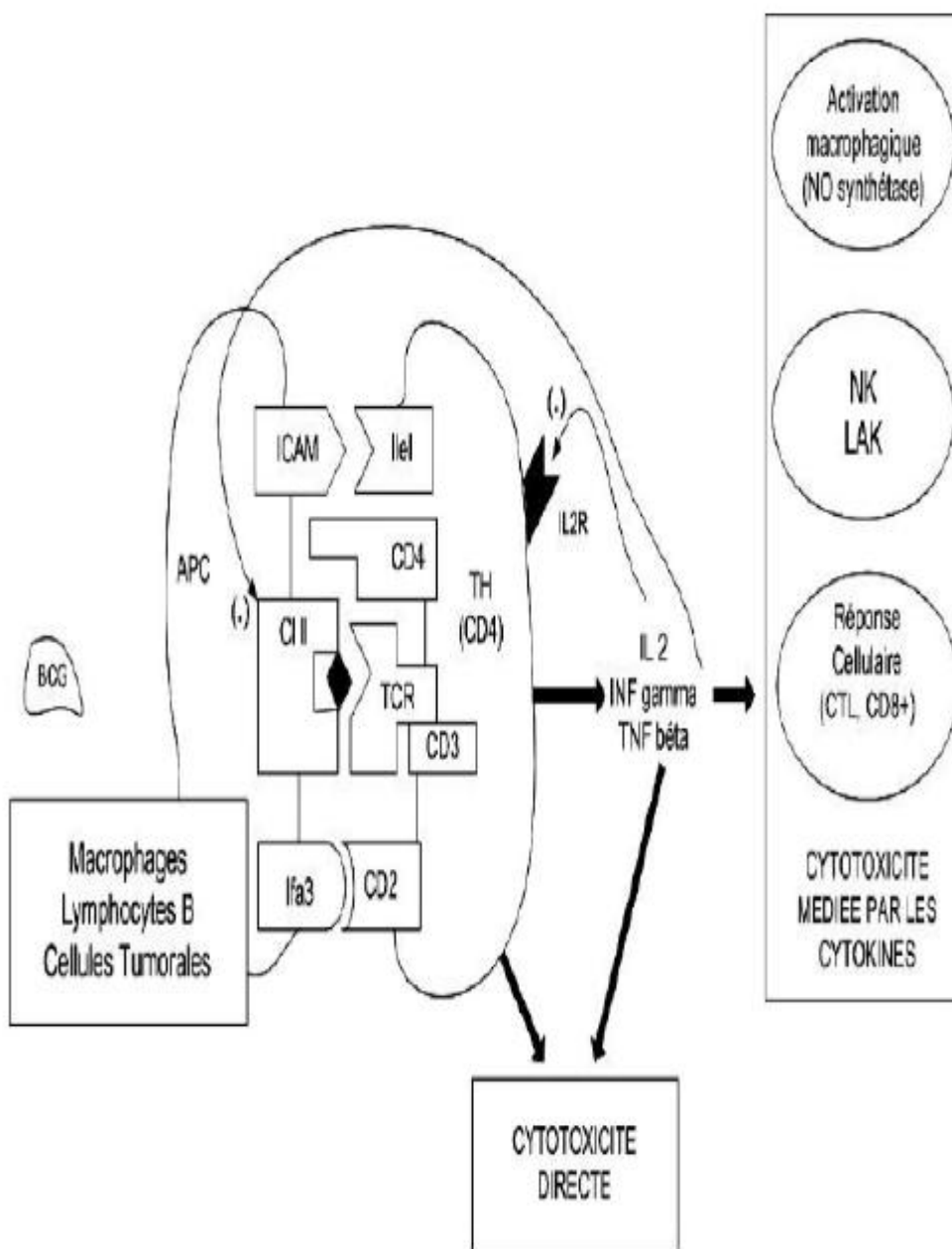


Figure 34 : Schématisation du mode d'action du BCG.

4.2.4. Réalisation pratique des instillations endovésicales (selon les Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'urologie (CC-AFU)2016

Consultation médicale

Une information préalable aux instillations doit être délivrée en consultation par l'urologue qui les réalise. Elle doit préciser l'objectif, les modalités de réalisation, les complications éventuelles des instillations. Elle précisera le délai et le calendrier choisi pour le rythme, la fréquence et la durée de ces instillations ainsi que l'agent pharmacologique qui aura été choisi entre le BCG et la mitomycine C.

Cette information orale est complétée par la remise de supports écrits au patient en fin de consultation pour lui permettre de s'y reporter, de suivre le bon déroulement du traitement et d'en discuter éventuellement avec son entourage [198.199.200]

Anamnèse et examen clinique

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

Bilan paraclinique

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

Information du médecin traitant référent

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

Conditions de réalisation

❖ BCG

✓ Avant l'instillation

Avant de débiter la première instillation de BCG, il est recommandé de respecter un délai de quatre semaines après la résection de tumeur de la vessie mais également après tout autre geste invasif urologique (biopsie de prostate par exemple).

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

Avant chaque instillation, il est fortement recommandé de s'informer sur la tolérance de l'instillation précédente par un interrogatoire oral du patient et de valider systématiquement une « check-list » simple, permettant d'éliminer les principaux EI rencontrés avec le BCG : fièvre, hématurie, troubles mictionnels et signes de cystite, douleur génitale, arthralgie, allergie, dermite. Dans la très grande majorité des cas, les EI rencontrés au cours des instillations par BCG correspondent à des effets secondaires mineurs ne nécessitant pas une interruption définitive du traitement [201]. Cette check-list correspond donc aux principaux EI rencontrés au cours des instillations, contre-indiquant temporairement le BCG et nécessitant d'adapter le schéma posologique : il ne faut pas hésiter à reporter d'une semaine au moins l'instillation en cas de contre indication temporaire et à sursoir aux instillations jusqu'à résolution complète en cas d'infection urinaire.

Il faut systématiquement vérifier que l'ECBU réalisé, dans l'idéal, moins de 36 heures avant l'instillation de BCG, n'objective pas d'infection urinaire. Il faut sursoir aux instillation jusqu'à la résolution complète de ladite infection en cas d'infection urinaire.

L'administration du BCG par voie endovésicale doit être effectuée dans un établissement de santé public ou privé présentant les conditions requises pour la mise

en œuvre d'endoscopie des voies urinaires. Il est donc difficilement envisageable de réaliser des instillations endovésicales dans un cabinet médical qui serait seulement dédié à la consultation.

D'un point de vue organisationnel, l'instillation endovésicale est un acte médical qui pourrait être délégué, d'après l'enquête de pratique, les instillations sont réalisées dans la majorité des cas par l'urologue lui-même mais parfois aussi par une infirmière[202]. Cela est envisageable à condition que le personnel infirmier qui s'y consacre soit un personnel paramédical dédié et formé spécifiquement à la gestion des instillations.

Une dose d'Immucyst* consiste en l'utilisation vésicale de 81 mg de bactéries BCG lyophilisées (poids sec). Chaque dose (un flacon reconstitué) est diluée dans

50 mL de soluté physiologique stérile sans conservateur. La reconstitution du produit nécessite de porter un masque, des gants et des lunettes. Il faut préparer le produit dans un lieu distant de celui où sont préparées ou pratiquées les chimiothérapies injectables. Il faut interdire la préparation aux personnels immunodéprimés et aux femmes enceintes. Les règles d'asepsie doivent être strictement suivies. Il faudra éliminer les déchets dans le circuit infectieux dédié.

✓ Pendant l'instillation

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

On procède au drainage de la vessie, puis on instille lentement la suspension de 50 mL d'immucyst*, au mieux par gravité, puis on retire la sonde. Le patient doit retenir cette suspension aussi longtemps que possible, au minimum deux heures.

Lors des 15 premières minutes suivant l'instillation, il est conseillé que le patient reste allongé. Il lui est ensuite permis de se lever.

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

En cas de traumatisme mis en évidence après la réalisation de l'instillation, il faut faire uriner le patient puis rincer la vessie au sérum physiologique. Il faut systématiquement instaurer un traitement actif par fluoroquinolones (sauf contreindications) à la posologie de 200mg deux fois par jour pour huit jours.

✓ **Après l'instillation**

Au terme de la période de deux heures, tous les patients doivent uriner en position assise pour éviter la dispersion des urines, pour des raisons de sécurité de l'environnement. La neutralisation des urines par 200mL d'eau de javel dans les toilettes n'est pas nécessaire.

❖ **Mitomycine C**

Outre les éléments déjà mentionnés pour le BCG, et notamment la réalisation dans un établissement de santé public ou privé présentant les conditions requises pour la mise en œuvre d'endoscopie des voies urinaires et la vérification systématique de la stérilité des urines à l'ECBU, il existe quelques spécificités propres à la MMC listées ci-après, valable tant pour l'IPOP que pour le traitement d'attaque.

✓ **Avant l'instillation**

Les conditions dans lesquelles sont réalisées ces instillations sont essentielles car la MMC peut être facilement inactivée. Son efficacité dépend de son mode d'utilisation.

Il est recommandé de prévoir :

- une réduction de la diurèse huit heures avant l'instillation.
- une alcalinisation des urines par du bicarbonate de sodium.

La préparation doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné, ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions

assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui les manipule [203]. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Les principales précautions d'usage liées à la préparation de la MMC sont rapportées dans le Tableau [9]. Si le respect du système clos est assuré pendant la préparation du produit, il n'y a nul besoin de hotte aspirante.

Tableau 9: Précautions d'usage à l'attention du personnel soignant réalisant les instillations de mitomycine C.

Comme pour tout cytotoxique, la préparation et la manipulation de ce produit nécessitent un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement, dans les conditions de sécurité requises du patient

En plus des précautions usuelles pour préserver la stérilité des préparations injectables, il faut :

- mettre une blouse à manches longues et poignets serrés, afin d'éviter toute projection de solution sur la peau
- porter également un masque chirurgical à usage unique et des lunettes enveloppantes
- mettre des gants à usage unique en PVC, et non en latex, après lavage aseptique des mains
- préparer la solution sur un champ de travail
- détruire les déchets toxiques
- manipuler les excréta (les urines) avec précaution
- les femmes enceintes ou susceptibles de l'être doivent éviter la manipulation des cytotoxiques

✓ Pendant l'instillation

Malgré la rapidité avec laquelle la MMC s'inactive, il est toutefois recommandé de garder le produit dans la vessie pendant deux heures.

✓ Après l'instillation

Pour chaque miction survenant dans les six heures, il est nécessaire de neutraliser les urines par 200mL d'eau de javel prête à l'emploi (9°chl, soit 2,6 % de chlore actif), avant chaque miction, dans des toilettes dédiées. Les patients doivent également uriner en position assise. La chasse d'eau est actionnée après avoir attendu quelques instants (environ 30 secondes). Cette manipulation sera effectuée pour chacune des mictions survenant durant les six heures qui suivent l'instillation.

Cette adjonction devra respecter les règles d'utilisation de l'eau de javel et en particulier ne pas faire de mélange avec un produit acide (production de chlore).

Les principales recommandations communes aux instillations de BCG et de mitomycine C sont rapportées dans le **Tableau [10]**.

Tableau 10 : Recommandations de bonne pratique pour les Instillations Intravésicales de BCG et de mitomycine C.

Communiquer des documents écrits au patient pour le PPS
Diminuer les apports liquidiens au moins huit heures avant (alcalinisation des urines pour la mitomycine)
ECBU négatif
Interroger le patient sur les effets constatés après l'instillation précédente et vérifier la check-list des effets indésirables fréquents
Cathétérisme urétral atraumatique par urologue (ou personnel infirmier dédié)
Instillation réalisée par urologue (ou personnel infirmier dédié)
Chaque miction survenant durant les 6 heures doit être effectuée assise (neutralisation par eau de Javel pour la mitomycine)
Boire abondamment (au moins 2 litres par jour) de 2 heures à 48 heures après l'instillation
Prescrire ECBU et programmer la date en vue de la prochaine instillation
Éliminer tout matériel ayant servi à la préparation de la solution (seringues, compresses, champs, flacon) dans un conteneur réservé à cet effet

Prophylaxie systématique des effets indésirables du BCG

La prise en charge des effets secondaires est basée sur des avis de groupes experts (IBCG, CCAFU) et doit être adaptée à leur sévérité. On distingue (tableau ci dessous) les effets secondaires mineurs pour lesquels la poursuite du BCG est possible sous réserve de la mise en place de mesures symptomatiques, prophylactiques ou d'une interruption temporaire du BCG, des effets secondaires majeurs pour lesquels l'arrêt du BCG est le plus souvent définitif. Outre l'interrogatoire, il est recommandé d'utiliser une check-list ou un autoquestionnaire avant chaque instillation pour l'évaluation des effets secondaires. Les effets secondaires mineurs peuvent être classés en trois stades de sévérité dont dépend leur prise en charge. Les effets secondaires majeurs correspondent aux effets secondaires de stade IV de sévérité. Ils sont généralement secondaires à un passage systémique du BCG. La présence de symptômes faisant évoquer ces affections doit faire interrompre les instillations et

envisager une hospitalisation et une prise en charge spécialisées. Le traitement comprend généralement un traitement par corticoïdes à forte dose et une antibiothérapie antituberculeuse.

Effets secondaires liés aux instillations de BCG

Mineurs	Locaux (cystite) <ul style="list-style-type: none"> ● hyperactivité vésicale ● hématurie ● incontinence urinaire ● douleurs sus-pubiennes ● brûlures mictionnelles Généraux (syndrome grippal) <ul style="list-style-type: none"> ● asthénie ● myalgie ● fièvre < 38°5 < 48 heures
Majeurs	<ul style="list-style-type: none"> ● détresse respiratoire ou circulatoire ● septicémie ou infection d'organe (prostate, poumon, épидидyme, testicule, rein, foie, articulation) ● insuffisance hépatique ● réaction allergique (rash cutané, arthralgies)

Schémas posologiques, indications et contre-indications

En utilisant six principaux paramètres clinicopathologiques (grade, stade, taille de la tumeur, taux antérieur de récurrence, présence de carcinome in situ concomitant et nombre de tumeurs), il est possible de calculer la probabilité de récurrence et de progression d'une TVNIM selon les tableaux de risque élaborés par l'EORTC [11]. Ainsi, il est classique de différencier les TVNIM en fonction du risque de récurrence et de progression : faible, intermédiaire et élevé. Les indications des instillations en fonction des groupes à risque TVNIM sont rappelées dans le (Tableau12). La prévention des EI passe par le respect et la connaissance des indications et des contre-indications de chacun des produits.

Tableau 11: groupe à risque de récurrence et de progression des TVNIM selon le comité de cancérologie de l'association de cancérologie de AFU.

Risque	Critères
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
Intermédiaire	Tumeur urothéliale pTa de bas grade qui ne présente aucun des critères de risque élevé ou très élevé
Haut risque	Tumeur urothéliale présentant au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • pT1 • Haut grade (G3) • Présence de CIS
Très haut risque	<ul style="list-style-type: none"> • pT1G3 + CIS * • pT1G3 multifocal* • pT1G3 > 3 cm * • pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire* • pT1 G3 prostatique • pT1 de formes anatomopathologiques agressive

Tableau 12 : Schéma thérapeutique pour les insillations intravésicales des TVNIM selon le comité de cancérologie de AFU

Risque	Critères	Traitement
Faible	Tumeur urothéliale pTa de bas grade, de moins de 3 cm, unifocale, sans antécédent de tumeur de vessie, incluant les tumeurs à faible potentiel de malignité	IPOP
Intermédiaire	Tumeur urothéliale pTa de bas grade qui ne présente aucun des critères de risque élevé ou très élevé	Instillations endovésicales <ul style="list-style-type: none"> • Mitomycine C ou • BCG-thérapie avec entretien de 1 an
Haut risque	Tumeur urothéliale présentant au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • pT1 • Haut grade (G3) • Présence de CIS 	Instillations endovésicales <ul style="list-style-type: none"> • BCG-thérapie avec entretien de 3 ans La tumeur doit avoir été re-réséquée au moins une fois avec présence de détrusor
Très haut risque	<ul style="list-style-type: none"> • pT1G3 + CIS * • pT1G3 multifocal* • pT1G3 > 3 cm * • pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire* • pT1 G3 prostatique • pT1 de formes anatomopathologiques agressives 	Proposer une cystectomie avec curage * Ces tumeurs peuvent être reclassées à haut risque si la dernière re-réséction est < pT1 et que le muscle est vu. La cystectomie est alors optionnelle

❖ Instillation postopératoire précoce (IPOP) de mitomycine C

Après la RTUV, IPOP de mitomycine C (MMC) est une option thérapeutique, en respectant systématiquement les contreindications (hématurie et perforation vésicale) [204]. Compte tenu de complications graves, mais rares (nécrose vésicale), il convient de toujours bien évaluer la balance bénéfice–risques pour le patient. L'IPOP doit être réalisée idéalement dans les 2 premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV (niveau de preuve 2). Une alcalinisation urinaire est nécessaire. Elle diminuerait ainsi le risque de récurrence tumorale à 1 et 5 ans de 35 % et 14 % respectivement [205]. La méta-analyse des données individuelles de 2 278 patients inclus dans des études sur l'utilisation d'IPOP (de MMC, gemcitabine ou pirarubicine) a montré un bénéfice en réduction de 32 % du risque de récurrence ultérieure après la première résection de primo–diagnostic de TVNIM dont le score EORTC est < 5 , soit [205]:

- au maximum 7 tumeurs, < 3 cm et supposément $pTaG \leq 2$ ou T1G1 ;
- une tumeur unique ≥ 3 cm et supposément $pTaG \leq 2$ ou T1G1.

Dans ces conditions, exclues par une cytologie urinaire suspecte de présence d'une tumeur de haut grade, une IPOP de MMC est recommandée après la première résection de primodiagnostic de TVNIM (niveau de preuve 1).

Contre indications

L'IPOP doit être proscrite en cas d'hématurie macroscopique et/ou de perforation vésicale

Instillations de mitomycine C hors instillation postopératoire précoce

Indication

Le traitement actuellement classique est de six à huit instillations hebdomadaires de 40mg d'Ametycinec, suivies ou non d'instillations mensuelles [206].

Instillation de BCG

Indications

Modalités d'administration Le BCG ne sera débuté qu'après cicatrisation vésicale, généralement 2 à 4 semaines après la résection et au plus tard au bout de 6 semaines et en l'absence de toute tumeur résiduelle. Le traitement d'induction comporte 6 instillations intravésicales hebdomadaires d'idéalement 2 heures. Le traitement d'entretien est recommandé dans tous les cas et comporte 3 instillations hebdomadaires à 3, 6 et 12 mois de la résection pour les tumeurs de risque intermédiaire (entretien de 1 an) poursuivies tous les 6 mois jusqu'au trente-sixième mois pour les tumeurs à risque élevé (entretien de 3 ans) (niveau de preuve 1). [207,208]

Contre-indications

Le BCG ne doit pas être administré dans les cas suivants :

Contre-indications formelles

- Antécédent de réaction systémique au BCG (infection d'organe ou septicémie à BCG).
- Déficit immunitaire sévère.
- Cystite radique.
- Tuberculose active

Contre indications relatives

- Persistance d'effets secondaires liés à la précédente instillation au moment de la nouvelle instillation (stade III).
- Infection des voies urinaires symptomatique.
- Absence ou incertitude de l'intégrité de l'urothélium (hématurie macroscopique, sondage traumatique, les 2 à 4 semaines qui suivent un geste sur le bas appareil urinaire).

Des études avec de petits échantillons de patients ont rapporté l'absence d'augmentation des effets secondaires et une efficacité maintenue en cas d'antécédent de radiothérapie de l'aire vésicale sans cystite radique, ou en cas de déficit immunitaire modéré (traitement immunosuppresseur, Human Immunodeficiency Virus (HIV) avec charge virale bien contrôlée). En l'absence d'alternative thérapeutique, il est recommandé d'y associer des mesures prophylactiques maximales qui pourront être ajustées à la tolérance observée (Stade II) (niveau de preuve 3). L'hématurie microscopique, la leucocyturie et la bactériurie asymptomatique ne sont pas des contre-indications à la réalisation des instillations de BCG et ne nécessitent pas de traitement (niveau de preuve 3).

Classification et propositions de prise en charge des effets secondaires mineurs.

Durée des effets secondaires	Sévérité	Traitement	Mesures symptomatiques/prophylactiques
> 2 heures et < 48 heures	Stade I	Poursuite du BCG Mesures symptomatiques	<ul style="list-style-type: none"> • AINS • Paracétamol
≥ 48 heures et < 7 jours	Stade II	Poursuite du BCG Mesures prophylactiques	<ul style="list-style-type: none"> • ofloxacine 200 mg à 6 heures et 18 heures • réduction de dose à 1/3 • temps de contact réduit à 1 heure
≥ 7 jours ou suspicion d'infection	Stade III	Interruption du BCG ≥ 1s Mesures thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> • ofloxacine 400 mg/j • corticoïdes 0,5-1 mg/j • isoniazide et rifampicine

Tableau 13 : Classification des effets indésirables des instillations intravesicales de BCG. (CLASSE A)

CLASSE IA	CLASSE IIA	CLASSE IIIA	CLASSE IV
Signes généraux Syndrome grippal > 2h et < 48h	Signes généraux Syndrome grippal ≥ 48h et < 7 jours	Signes généraux Syndrome grippal ≥ 7 jours	Collapsus cardio-vasculaire Détresse respiratoire aiguë CIVD Hépatite
T°C ≥ 38°C et < 38,5°C	T°C ≥ 38,5°C et < 48h	T°C ≥ 38,5°C et > 48h	Grade 1: Transaminases 1,2-2,5 x Normale
Douleurs musculaires < Grade 3	Douleurs musculaires - Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	Douleurs musculaires - Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	Grade 2: Transaminases 2,6-5 x Normale
Asthénie < Grade 3	Asthénie - Grade 3 (affectant les activités de la vie quotidienne) Arthralgie - Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	Réactions allergiques Grade 1: œdème Grade 2: bronchospasme régressif sous traitement per-os Grade 3: bronchospasme régressif sous traitement parentéral Grade 4: choc anaphylactique Rash cutané	Grade 3: Transaminases 5-10 x Normale Grade 4: Transaminases > 10 x Normale Septicémie
		Grade 1: Érythème Grade 2: Desquamation sèche prurit ou vésicule Grade 3: Desquamation suintante ou ulcération Grade 4: Dermite exfoliatrice avec nécrose cutanée Arthrites Uvéite iridocyclite	Miliaire Infection vasculaire Infection de prothèse
CLASSE IB	CLASSE IIB	CLASSE IIIB	
Signes locaux > 2h et < 48h	Signes locaux ≥ 48h et < 7 jours	Signes locaux ≥ 7 jours	
Cystite Pollakiurie nocturne > 2 et < 5 mictions/nuit Pollakiurie diurne > 6 et < 20 mictions/jour Impériosités mictionnelles < Grade 3 Hématurie < Grade 3 Brûlures mictionnelles < Grade 3 Fuites fin de miction < Grade 3 Dysurie < Grade 3	Cystite Pollakiurie nocturne ≥ 5 mictions/nuit Pollakiurie diurne ≥ 20 mictions/jour Impériosités mictionnelles - Grade 3 (nécessitant des narcotiques) Hématurie - Grade 3 (nécessitant une transfusion/chirurgie) Brûlures mictionnelles - Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux) Fuites fin de miction - Grade 3 (affectant la vie quotidienne malgré le port de protections) Dysurie - Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux/cathéterisme)	Cystite	
Signes régionaux Douleurs sus-pubiennes isolées Grade 3	Signes régionaux Douleurs sus-pubiennes Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	Signes régionaux Prostatite Épididymite	

Tableau 13 : Classification des effets indésirables des instillations intravesicales de BCG. (CLASSE B)

CLASSE IB	CLASSE IIB	CLASSE IIIB
Douleurs rénales isolées < Grade 3	Douleurs rénales isolées Grade 3 (nécessitant des analgiques intraveineux)	Orchite
Douleur péri-anales < Grade 3	Douleur péri-anales Grade 3 (nécessitant des analgiques intraveineux)	Abcès rénal
Constipation Grade 3	Constipation Grade 3 (fécalome nécessitant une évacuation manuelle)	Sténose urétrale

Tableau 14 : La gestion des EI du BCG

Gestion des effets indésirables du BCG	
Effet indésirable	Prise en charge spécifique
Cystite	<p>Survenue dans les 48 premières heures suivant l'instillation :</p> <p>Traitement symptomatique de la pollakiurie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - phloroglucinol 80 mg x 6/j, - ou oxybutinine 5 mg x 3/j, - ou phénazonepyridine 100 mg x 3/j, - ou bromure de propantholine 15 mg x 4/j - ou anti-inflammatoire non stéroïdien. <p>Persistance au-delà de 48 heures :</p> <p>Vérification de l'absence d'infection urinaire.</p> <p>Traitement symptomatique par anti-inflammatoire non stéroïdien.</p> <p>Réduction des prochaines doses de BCG proposé.</p> <p>Persistance au-delà de 7 jours :</p> <p>Corticothérapie intraveineuse à 0,5-1 mg/kg/j associée à l'ofloxacine ou à un traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j jusqu'à résolution des symptômes.</p> <p>Hospitalisation pouvant être nécessaire en l'absence d'amélioration.</p> <p>Arrêt définitif de la BCG-thérapie.</p> <p>Prévention :</p> <p>200 mg d'ofloxacine administrée 6 et 18 heures après la première miction suivant l'instillation.</p>
Hématurie macroscopique	<p>En l'absence d'anémie ou de rétention aiguë d'urine :</p> <p>Vérification de l'absence d'infection urinaire.</p> <p>Augmentation de la diurèse.</p> <p>Report de la prochaine instillation jusqu'à résolution de l'hématurie.</p> <p>Fibroscopie vésicale pouvant être réalisée en cas d'hématurie persistante à la recherche d'une récurrence tumorale.</p>
Prostatite granulomateuse	<p>En présence de symptômes infectieux :</p> <p>Traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j pendant 3 mois.</p> <p>Associé à une corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum. Arrêt définitif de la BCG thérapie.</p>
Orchi-épididymite	<p>Survenue dans les 48 premières heures suivant l'instillation :</p> <p>Traitement par ofloxacine ou ciprofloxacine.</p> <p>Persistance au-delà de 48 heures :</p> <p>Corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum.</p> <p>Arrêt définitif de la BCG-thérapie.</p>
Réaction systémique au BCG et/ou fièvre > 48 h	<p>Hospitalisation généralement indiquée en raison de l'altération de l'état général.</p> <p>Examens complémentaires bactériologiques (ECBU avec hémocultures), biologiques (transaminases) et radiologiques (cliché thoracique).</p> <p>Antibiothérapie par isoniazide 300 mg/j, rifampicine 600 mg/j et ethambutol 1200 mg/j associée à une corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j, intraveineuse puis per os. La durée recommandée du traitement antituberculeux est de 6 mois.</p> <p>Arrêt définitif de la BCG-thérapie.</p>
Arthralgie et/ou rash cutané	<p>En première intention :</p> <p>Traitement anti-inflammatoire (AINS) et antihistaminique.</p> <p>Suspension de la BCG-thérapie.</p> <p>Persistance des symptômes au-delà d'une semaine ou en cas de syndrome inflammatoire clinique :</p> <p>Corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum associée à un traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.</p>

Madame, Monsieur,

Le Docteur _____ vous a pris en charge dans le service d'urologie de pour un polype vésical. Celui-ci a été retiré par les voies naturelles.

Vous allez recevoir un traitement par des instillations intravésicales de Bacille de Calmette Guérin (B.C.G.) dans le but de compléter votre traitement et d'éviter les récurrences de votre tumeur de vessie.

Le principe n'est pas celui d'un vaccin. Le traitement agit par l'intermédiaire d'une souche atténuée de Mycobactéries dont l'effet est de déclencher une réaction inflammatoire et immunitaire locale, apte à empêcher une nouvelle tumeur de se développer et même dans certains cas permettant de supprimer certaines tumeurs planes. Ce traitement est connu et utilisé depuis 1976.

Le traitement consiste à réaliser plusieurs instillations de B.C.G. dans la vessie. Le traitement doit être commencé au minimum 15 jours après la résection endoscopique de vessie et lorsqu'il n'y a plus de saignement urinaire, après vérification de l'absence d'infection.

Chaque instillation consiste à instiller le produit dans la vessie par l'intermédiaire d'une sonde introduite par l'urètre. Il est recommandé de diminuer les boissons pendant les 2-3 h précédant l'instillation ; il vous est demandé de garder le produit dans la vessie sans uriner au minimum 1 h et au mieux 2 h.

Ce traitement consiste en des instillations de B.C.G. dans votre vessie et il est important que vous respectiez certaines précautions pour donner toute son efficacité à ce médicament et éviter d'éventuelles complications.

- Prévenez si vous prenez habituellement des médicaments, car certains peuvent altérer l'efficacité du B.C.G.
- Faites pratiquer un examen bactériologique des urines avant chaque instillation et en apporter le résultat.
- Réduisez vos boissons 2 à 3 heures avant l'instillation.
- Gardez le produit au moins 1 heure, au plus 2 heures.
- Nettoyez les toilettes où vous aurez uriné avec de l'eau de javel non diluée (vol/vol).
- Boire abondamment ensuite pendant 2 jours (minimum 3 litres/jour).

Ce traitement peut vous fatiguer et être responsable d'une fièvre transitoire de 24 heures qui ne doit pas vous inquiéter. Éviter pendant le traitement : les efforts, les longs voyages et protégez-vous lors des rapports sexuels pendant les 48 heures suivant l'instillation. Certains événements doivent vous faire consulter sans tarder : une fièvre > 38°C, la persistance au-delà de 48 heures de signes tels que : la fièvre modérée, du sang dans les urines, des malaises, des douleurs dans le bas ventre, des brûlures mictionnelles sévères, une éruption cutanée, l'impossibilité d'uriner, des douleurs testiculaires et des troubles visuels.

Si tel était le cas, n'hésitez pas à me téléphoner au numéro suivant : ou à vous présenter dans le service d'Urologie. Un médecin vous prendra alors en charge en urgence. Mais dans l'ensemble, sachez que ce traitement est bien supporté et n'entraîne qu'exceptionnellement ce type de complications.

Après le traitement, votre médecin vous demandera de vous soumettre à des examens périodiques afin de contrôler la guérison et ultérieurement de vérifier l'absence de récurrence.

Nous vous remercions, Madame, Monsieur, de votre collaboration.

L'équipe soignante.

4.3. Thérapie photodynamique

Le premier traitement photodynamique d'une TVNIM a été réalisé en 1975 par Kelly et Snell au Saint Mary's hospital à Londres [209], mais le concept existait depuis le début du vingtième siècle. A cette époque, le traitement photodynamique avait été réalisé en utilisant un dérivé de l'hématoporphyrine administré par voie intraveineuse puis activé par une lumière au mercure.

Depuis cette date plus de 495 patients, dont le traitement a fait l'objet d'une publication, ont été traités par cette méthode [210].

Le taux de réponses complètes à 3 mois est globalement évalué entre 57 % et 100 % suivant les séries. Parmi ces succès, de nombreux patients répondeurs avaient bénéficié de la thérapie photodynamique après un échec des instillations intravésicales de BCG ou de mitomycine C [211].

4.3.1. Principes du traitement photodynamique

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

Il est nécessaire de disposer de trois éléments pour obtenir une sensibilisation photochimique et la mort cellulaire : un photosensibilisateur, de la lumière et de l'oxygène.

4.3.2. Il existe plusieurs types de photosensibilisateurs

Les photosensibilisateurs les plus étudiés sont les porphyrines, les naphthalocyanines, les purpurines, les chlorines et les bactériochlorines. La Photofrine II (sodium porfimer) est la plus utilisée en clinique, elle est purifiée à partir d'un dérivé de l'hématoporphyrine.

Après injection intraveineuse, 88 % de la Photofrine est transportée dans le sang par des lipoprotéines, les 12% restant sont transportés par l'albumine.

La demi-vie de la Photofrine est estimée à 22 heures.

La partie active de ces complexes pénètre dans les tissus à croissance rapide comme les tumeurs malignes et les cellules inflammatoires.

La photofrine a pour propriété d'être fluorescente lorsqu'elle est excitée par un rayonnement ultraviolet (400 nm) ou bleu (510 nm), cette caractéristique a été utilisée pour détecter précocement les tumeurs malignes avant qu'elles soient décelables macroscopiquement.

4.3.3. La localisation et le stockage tissulaire du photosensibilisateur

Vingt deux heures après son injection intraveineuse, la Photofrine II se fixe en premier lieu sur le foie, la rate et les reins (cellules réticulo-endothéliales). Puis, elle se fixe secondairement sur la peau, les mastocytes, les macrophages et les cellules de Langerhans.

La fixation préférentielle et prolongée de la Photofrine II dans les tumeurs peut être attribuée à ses propriétés chimiques qui sont lipophile et hydrophobe. Les caractéristiques des tissus tumoraux sont aussi probablement importantes pour expliquer cette fixation élective de la Photofrine II, en effet les tissus tumoraux présentent une augmentation de la néo vascularisation et de la perméabilité vasculaire, un drainage lymphatique faible et une altération du collagène tissulaire.

La Photofrine qui est fixée dans les tissus tumoraux est activée par la lumière rouge, la longueur d'onde de la lumière rouge qui est de 630+3nm, a été choisie en raison de sa pénétration entre 0.5 à 1 cm dans la profondeur de la tumeur [212].

4.3.4. Le laser est la source de lumière principale utilisée pour la thérapie photodynamique en raison de son excellente transmission par les fibres optiques

Le rayonnement laser peut être conduit par des microfibres pour un traitement focalisé d'une tumeur vésicale, ou par une fibre à terminaison sphérique qui permet alors de traiter toute la vessie en cas de tumeur diffuse. Le laser photodynamique n'entraîne aucun effet thermique pour détruire la tumeur, comme le font les lasers à CO₂ ou les lasers ND : YAG qui agissent par un mécanisme d'action totalement différent.

a. Trois mécanismes de la destruction tumorale sont possibles

- Dans le premier mécanisme, la destruction tumorale est provoquée par la production de radicaux libres et d'oxygène à un seul radical libre qui sont cytotoxiques. L'oxygène à un seul radical libre entraîne une destruction du tissu visé, en particulier au niveau des mitochondries, des lysosomes et de la paroi cellulaire.
- Il peut se produire aussi une destruction indirecte de la tumeur provoquée par des lésions de son endothélium vasculaire ce qui conduit à l'hypoxie puis à la mort cellulaire.
- Le troisième mécanisme possible est une immunosuppression cytotoxique.

4.3.5. Application clinique de la thérapie photodynamique pour le traitement des TVNIM

a. Les indications

Les indications urologiques de la photothérapie dynamique sont essentiellement les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle de la vessie et les tumeurs infiltrantes de stade égal ou supérieur à pT2. Les tumeurs présentant une atteinte de l'urètre prostatique ne sont pas concernées par ce type de traitement.

Le carcinome in situ de la vessie est la meilleure indication en raison de la faible épaisseur de la tumeur.

Les autres indications sont les tumeurs pTa et pT1 récidivées après résection endoscopique et chimiothérapie ou immunothérapie intra vésicale.

La thérapie photodynamique peut aussi être utilisée comme traitement préventif des récives après résection endoscopique de la tumeur macroscopiquement visible, en détruisant les cellules tumorales non décelables en cystoscopie conventionnelle.

b. Les modalités du traitement

- Le patient reçoit, par voie intraveineuse, de la Photofrine II à la dose de 2mg/kg de poids corporel. Il est conseillé au patient d'éviter une exposition à la lumière forte pendant 4 semaines après l'injection, en raison du risque de photosensibilisation cutanée.
- Le traitement endovésical est appliqué 2 à 3 jours après l'injection, sous anesthésie locorégionale ou générale afin d'éviter les mouvements du corps du patient et ainsi obtenir une position fixe de la vessie, par rapport à la fibre optique, au cours de la photothérapie.

La lumière est introduite dans la vessie par l'intermédiaire d'un cystoscope souple ou rigide.

- Deux techniques de traitement sont possibles :

- Le traitement focalisé s'applique à des tumeurs de moins de 2 cm de diamètre. La fibre conduisant la lumière est introduite dans la vessie par l'intermédiaire d'un cystoscope rigide ou souple. La dose de lumière administrée est comprise entre 100 et 200 J/cm², à une puissance inférieure à 150 mW/cm² afin d'éviter une hyperthermie locale.
- Le traitement de l'ensemble de la muqueuse vésicale est surtout utilisé dans les carcinomes in situ et la prophylaxie des récurrences des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle. Il ne doit être appliqué qu'au moins 4 semaines après la résection endoscopique de la tumeur afin de minimiser le risque de réaction inflammatoire de la vessie. L'extrémité de la fibre doit être placée au centre anatomique de la vessie qui est déterminé par une échographie sus pubienne per opératoire.

4.3.6. Toxicité de la photothérapie

Les complications sont relativement fréquentes lors de la photothérapie dynamique, mais ce traitement est appliqué sur une vessie fragilisée car ayant déjà subi de nombreux traitements locaux sans succès, ce qui laisse penser que la photothérapie n'est peut être pas entièrement responsable des complications locales et cutanées.

a. Les complications locales :

- Une irritation vésicale plus ou moins importante est très fréquente. Celle-ci peut durer plusieurs semaines et entraîner le syndrome post photothérapique associant pollakiurie, impériosité, nycturie et douleurs vésicales.
- La complication la plus grave est la rétraction vésicale définitive qui a été rapportée dans 10 à 16 % des cas. Néanmoins il est difficile de faire porter l'entière responsabilité à la photothérapie car ces patients ont souvent subi auparavant, de nombreux traitements intra vésicaux qui par eux mêmes

peuvent entraîner une fibrose de la paroi vésicale.

- La survenue d'une fistule recto vésicale a été décrite lors d'une photothérapie appliquée sur une vessie radique.
- Des dépôts cristallins dans la vessie ont été décrits après brûlure de la muqueuse vésicale.

b. La phototoxicité cutanée

Elle a été rapportée dans 20 à 50 % des cas. Ces brûlures cutanées, favorisées par une exposition à une forte lumière, sont transitoires et disparaissent spontanément sans séquelles.

Ces complications peuvent survenir même en cas d'application d'une faible dose de Photofrine et de rayonnement, mais leur intensité est moindre.

4.3.7. L'avenir de la photothérapie

Les meilleures indications actuelles de la photothérapie semblent être les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle récidivantes et surtout le CIS.

La recherche porte sur de nouveaux photosensibilisateurs qui permettraient une meilleure cytotoxicité et pénétration tumorale.

Les photosensibilisateurs en évaluation sont les chlorines, les phtalocyanines et les porphines.

4.4. La cystectomie:

Le traitement des TVNIM a un double objectif : d'une part, diminuer la fréquence des récidives locales et d'autre part, prévenir la progression vers l'infiltration musculaire, la résection endoscopique des tumeurs associées à la chimiothérapie et l'immunothérapie intra vésicales sont actuellement les traitements conservateurs les plus efficaces de telle sorte qu'ils sont devenus les traitements de référence dans la plupart des situations.

Cependant, un certain nombre de patients, traités pour une tumeur vésicale à

haut risque évolutif, échappent à ces traitements et présentent un risque de progression tumorale, d'invasion du muscle vésical, de métastases et de décès en rapport avec la tumeur [213] posant alors le problème d'une exérèse vésicale. S'il est aisé de poser l'indication d'une cystectomie lorsque la tumeur de vessie n'infiltrer pas le muscle progresse et envahit le muscle vésical, la vraie difficulté est de prendre la décision d'exérèse vésicale lorsque la tumeur à haut risque reste encore non infiltrante mais récidive ou progresse malgré un ou des traitements locaux conservateurs bien conduits.

4.4.1. Les facteurs décisionnels

De très nombreux facteurs décisionnels sont à prendre en compte pour étayer l'indication de la cystectomie pour TVNIM.

- La connaissance de l'histoire naturelle et des facteurs pronostiques de ces tumeurs pour renseigner sur l'importance du risque évolutif.
- L'existence d'une sous stadification méconnue de la tumeur peut expliquer dans certains cas l'inefficacité des traitements conservateurs,
- La connaissance des limites de l'efficacité des différents traitements conservateurs.
- L'importance du risque ou la présence d'une atteinte extra vésicale, de la prostate ou du haut appareil urinaire, par la tumeur vésicale.
- L'efficacité réelle de la cystectomie sur le contrôle de la diffusion extra vésicale de la tumeur, par rapport à un traitement conservateur prolongé le plus longtemps possible.
- Et naturellement, les conséquences de la cystectomie sur la qualité de vie du patient, avec en particulier la possibilité de réaliser un remplacement de vessie.

L'histoire naturelle des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle

La grande variété des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle rend compte de la difficulté de prévoir leur évolution. Néanmoins, il y a deux risques qui sont communs à toutes les TVNIM, quels que soit leur stade et leurs grades, la récurrence et la progression. Globalement, toutes TVNIM confondues, le risque de récurrence est évalué à environ 75 % et celui de progression de 15 à 30 %.

Le risque de sous stadification anatomopathologique des tumeurs.

Le stade tumoral est l'élément le plus déterminant dans la décision thérapeutique, mais malgré la pratique d'une seconde résection endoscopique de contrôle chez les patients à haut risque (voir chapitre sur l'extension locorégionale des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle), le stade réel de la tumeur reste sous-estimé dans 34% à 62% des cas lorsqu'il est comparé à celui analysé sur la pièce de cystectomie. En effet, l'analyse des séries de cystectomie fait apparaître la grande fréquence de ces erreurs de stadification :

- a. Pagano [214] a rapporté, dans une série de cystectomies pour tumeurs de stade initial préopératoire pT1 et pTis, 51% d'erreurs de stade et 34% de tumeurs sous-stadifiées à l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.
- b. Soloway [215] a rapporté aussi une fréquence de 36% de sous-stadification.

Parmi ces patients, 30 % présentaient une tumeur de stade initial préopératoire inférieur à pT2 et 60% présentaient un pTis au bilan initial.

4.4.2. les résultats du traitement conservateur des tvnim de haut grade.

Le BCG en instillations vésicales est le traitement de choix des récurrences des [CIS, des tumeurs pT1 et des tumeurs pTa de haut grade ou à récurrences précoces et multiples].

De même, le BCG semble efficace pour diminuer le risque de progression.

Mais cette donnée n'est pas admise, à long terme, par tous les auteurs dont Lamm et Smith qui, dans des séries randomisées comparant les instillations de BCG à la simple résection endoscopique ne trouvent pas de différence significative dans la fréquence des progressions

a. Le carcinome in situ de la vessie (CIS ou pTis)

Le carcinome in situ est contrôlé dans 70 à 80 % des cas par les instillations intra vésicales de BCG. Les tumeurs ne répondant pas à ce traitement, ou récidivant à court terme, doivent faire discuter une cystectomie.

b. Les tumeurs de stade pTa

Les tumeurs pTa G3 présentent un risque de progression et de décès spécifique à long terme proche de celui des tumeurs pT1. Elles doivent donc être traitées et surveillées de façon identique.

c. Les tumeurs de stade pT1

Les tumeurs pT1 G3 sont des tumeurs à haut risque évolutif. L'inefficacité des instillations intra vésicales sur les récurrences doit faire discuter l'indication d'une cystectomie.

d. L'existence ou non d'un envahissement de la muscularis mucosae des tumeurs pT1.

La sous stadification des tumeurs pT1 selon la présence ou non d'un envahissement de la muscularis mucosae, semble être le facteur le plus important du risque de récurrence et de progression. L'existence d'un envahissement de la muscularis mucosae pourrait faire proposer, d'emblée ou rapidement en cas d'échec du traitement conservateur locale, un traitement agressif avant l'apparition d'une invasion de la couche musculaire ou des métastase.

4.4.3. La présence d'une localisation tumorale extra vésicale

La prostate et le haut appareil urinaire peuvent présenter une localisation tumorale urothéliale associée à une tumeur vésicale. Elles aggravent alors le pronostic de la tumeur vésicale.

- L'atteinte tumorale de l'urètre prostatique aggrave singulièrement le pronostic, en particulier s'il s'agit du stroma ou de glandes intra prostatiques. La cystectomie est alors indiquée, il semble nécessaire d'y associer une urètro-prostatectomie.
- L'incidence de l'atteinte du haut appareil dépend directement du stade et du grade de la tumeur vésicale.

4.4.4. La cytologie urinaire positive en l'absence de tumeur vésicale endoscopiquement décelable

Cette situation, relativement fréquente, nécessite la recherche d'une localisation tumorale méconnue de l'appareil urinaire.

Cette localisation pouvant siéger au niveau de l'urètre antérieur ou prostatique, de la vessie (Tumeurs microscopiques non visibles en endoscopie classique), et du haut appareil.

Les examens qui doivent être réalisés sont bien codifiés:

- **Au niveau de la vessie :**

Des biopsies, multiples et randomisées, de la muqueuse vésicale afin de mettre en évidence un éventuel pTis non décelable à l'examen endoscopique. Un examen endoscopique de la vessie avec fluorescence pourrait être utile.

- **Au niveau de l'urètre :**

Un examen endoscopique attentif de l'urètre sous sphinctérien et des biopsies au moindre doute.

- **Au niveau de la prostate**

Une résection endoscopique de l'urètre prostatique à la recherche d'une localisation méconnue en particulier intra prostatique. Des biopsies prostatiques par voie endorectale sous contrôle échographique peuvent être utiles en particulier lorsque l'on recherche une localisation intracanalair ou du stroma.

- **Au niveau du haut appareil :**

L'analyse du haut appareil urinaire repose sur la réalisation d'un uroscanner (en hyperdiurèse avec temps excrétoire). Dans cette indication l'UIV tend à être remplacée par l'uroscanner.

- Une cytologie urinaire positive implique la recherche d'une localisation tumorale méconnue de l'appareil urinaire. Un traitement ne sera proposé qu'en cas de découverte d'une localisation tumorale anatomopathologiquement documentée.

Il n'y a aucune indication à réaliser une cystectomie pour traiter résultat cytologique positif sans autre élément diagnostique objectif .

4.4.5. La qualité de vie après cystectomie, le remplacement vésical

Cet aspect entre en ligne de compte dans la décision thérapeutique, car il faut offrir au patient(e) un traitement efficace mais entraînant le minimum de retentissement sur sa qualité de vie.

Chez la femme, le principe du remplacement vésical est maintenant admis par La majorité des Urologues lorsque l'urètre est sain. Les résultats fonctionnels sur la qualité de la miction sont bons puisque les patientes sont continentes dans la majorité des cas. Une rétention vésicale complète nécessitant des auto-sondages intermittents survient dans 15 à 30 % des cas, l'incontinence urinaire est très rare.

Chez l'homme, les techniques opératoires classiques de cystectomie associée à une dérivation urinaire cutanée urétéro-iléale ou à un remplacement de vessie, sont maintenant couramment réalisées par la majorité des urologues.

Récemment, de nouvelles techniques opératoires ont été proposées pour tenter de préserver la puissance sexuelle et la fertilité car la cystectomie pour tumeur vésicale non infiltrante est souvent indiquée chez des patients jeunes.

Colombo [216] a récemment publié une technique opératoire visant à préserver les érections et la fertilité chez 8 patients ayant 48 ans d'âge moyen et présentant une tumeur vésicale non infiltrante ayant échappé aux traitements conservateurs. Le bilan préopératoire comprenait un dosage de PSA ainsi que des biopsies du col et de l'urètre prostatique afin de s'assurer de l'absence de tumeur prostatique et de localisation tumorale cervicale.

Le premier temps opératoire était une résection endoscopique de la prostate allant du col vésical au véru montanum et en profondeur jusqu'à la capsule prostatique. Les temps opératoires spécifiques comprenaient la conservation des déférents et des vésicules séminales, la section distale de la vessie au niveau de la partie proximale de la capsule prostatique et le respect des bandelettes neurovasculaires en restant au contact des déférents et des vésicules séminales (Figure 36). Les résultats sur la qualité des érections montraient la conservation des érections avec des rapports sexuels jugés hautement satisfaisants par tous les patients. Par contre, la fertilité n'était pas conservée puisqu'il y avait une éjaculation rétrograde avec présence de spermatozoïdes au sondage dans tous les cas mais aucune grossesse n'a été observée. Enfin la continence à 3 mois postopératoire était qualifiée de normale, par l'auteur, dans tous les cas. Toutes ces données indiquent qu'il s'agit de résultats préliminaires.

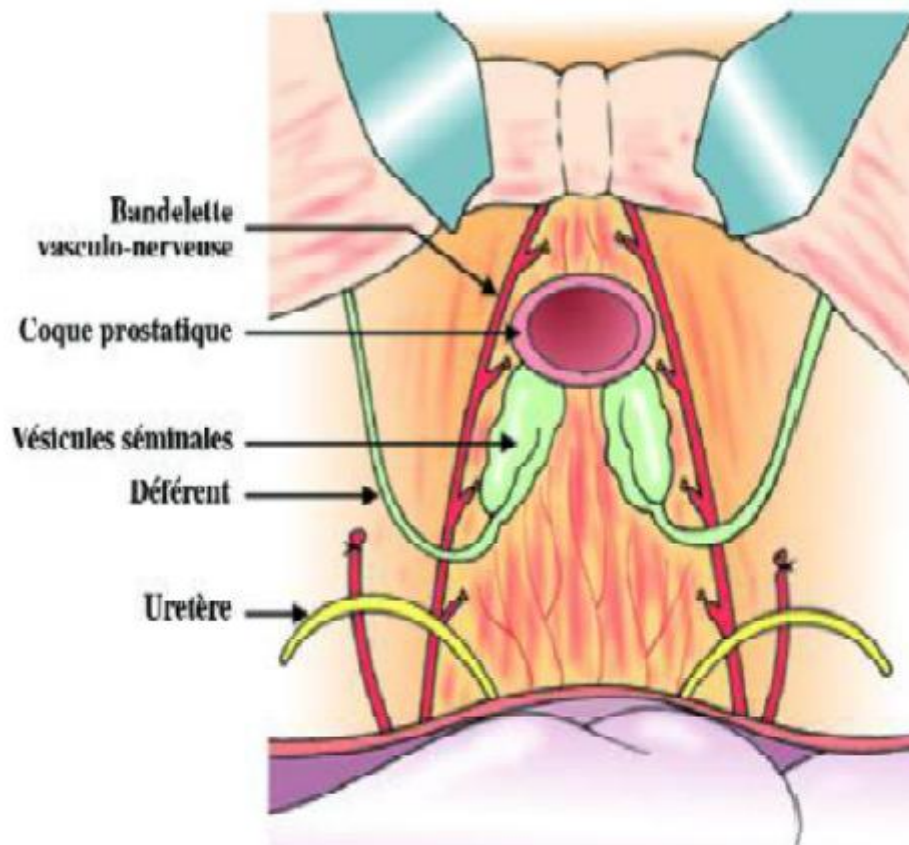
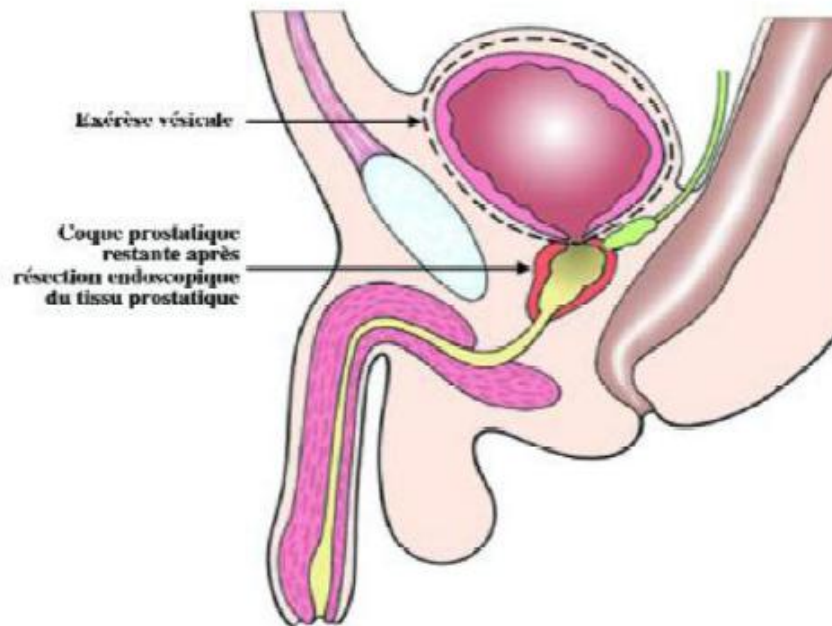


Figure 35 : *Vue du pelvis après cystectomie conservant la coque prostatique et épargnant les bandelettes neurovasculaires, les vésicules séminales et les déférents.*

Horenblas [217], dans un article récent, propose une conservation maximale des organes " non vésicaux " afin de préserver la fonction sexuelle mais aussi reproductrice. La technique opératoire décrite permet de conserver la prostate, les vésicules séminales ainsi que les déférents, en sectionnant en premier le col vésical puis en faisant l'exérèse vésicale de façon rétrograde en cheminant devant les vésicules séminales sans avoir à disséquer leur face postérieure ce qui permet d'épargner les bandelettes neurovasculaires. La vessie est ensuite remplacée par une entéroplastie classique (Figure 37).

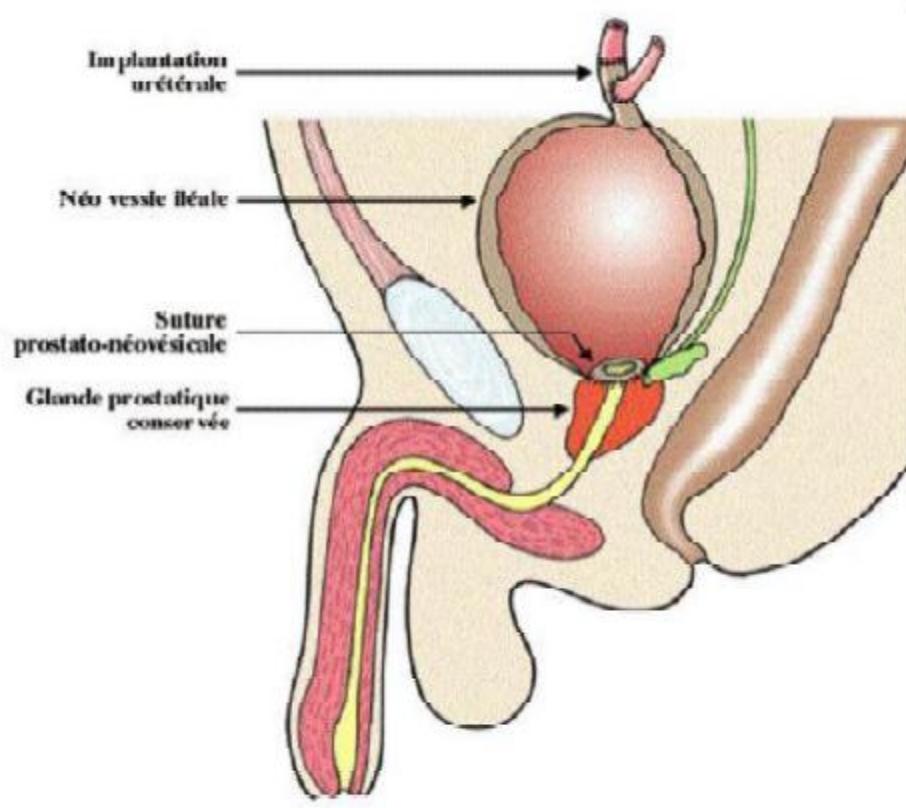


Figure 36 : Entéroplastie après cystectomie: les vésicules séminales, les déférents et la prostate ainsi que les bandelettes neurovasculaires sont conservés.

Les indications de cette technique seraient essentiellement les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle présentant un risque minimum d'atteinte uréthroprostatique (des biopsies urétrales et prostatiques doivent être réalisées avant la décision

thérapeutique).

La technique a été utilisée chez 6 patients avec un recul moyen postopératoire de 3.5 années. Il n'a pas été mis en évidence de récurrence locale, mais un patient a présenté un cancer de la prostate après 5 ans. Les érections restent conservées dans la majorité des cas avec des éjaculations anté ou rétrogrades. Ainsi cette technique de conservation maximale, dont les résultats demandent à être confirmés, semble intéressante chez des patients jeunes présentant une tumeur vésicale encore non infiltrante mais nécessitant une cystectomie en raison de son haut risque de progression.

Schoenberg [218] a présenté une série de patients traités par prostatocystectomie pour tumeur vésicale avec préservation des nerfs érecteurs avec un recul de 10 ans.

Il rapporte un pourcentage d'érections conservées de 42%, l'absence de marges chirurgicales positives et un pourcentage de récurrences pelviennes 5%.

4.4.6. Les résultats de la cystectomie pour tumeur non infiltrante de la vessie

Le principe de la cystectomie, pour les tumeurs de vessie n'infiltrant pas muscle à haut risque ayant échappé au traitement conservateur, est admis par la majorité des auteurs.

Le problème est de déterminer la date optimale de la décision: dès la première récurrence tumorale sans attendre la progression au risque de « sur traiter » le patient, ou seulement en cas de progression documentée vers l'infiltration de la musculature de la vessie au risque de voir apparaître des métastases en proposant trop tardivement une exérèse vésicale.

- la cystectomie réalisée « précocement », en cas de récurrences multiples ne répondant pas au traitement conservateur, sans attendre la progression vers le stade d'invasion musculaire ou l'apparition de métastases, donne les

meilleures chances de survie à moyen et long terme. Néanmoins, ces données ne sont admises par tous les auteurs, certains préférant attendre l'apparition d'une invasion du muscle de la vessie pour poser l'indication d'une cystectomie.

4.4.7. Les indications de la cystectomie pour tumeur vésicale non infiltrante.

Les indications de la cystectomie pour tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle ne présentent pas actuellement de consensus net. Le problème principal est le moment de la décision de l'abandon des traitements conservateurs en faveur d'un traitement plus agressif. L'indication de la cystectomie sera alors discutée en tenant compte des facteurs analysés précédemment qui sont essentiellement, les risques de progression tumorale locale et métastatique.

a. Les indications peu discutables de la cystectomie

L'indication d'une cystectomie ne prête pas à discussion lorsqu'apparaît une infiltration documentée de la paroi musculaire de la vessie.

De même, lorsqu'une tumeur de stade pTis récidive dans les 3 à 6 mois après un traitement local bien conduit, l'indication d'une cystectomie doit être posée après avoir exposé au patient les risques de la poursuite d'un traitement local, lorsque une tumeur non infiltrante diffuse, même de grade ou stade, n'est plus contrôlée par les traitements locaux et devient symptomatique. Lorsqu'il existe une atteinte du stroma ou des glandes et canaux prostatiques.

b. Les indications « à discuter » de la cystectomie

Les difficultés d'indication de la cystectomie apparaissent lorsqu'une tumeur vésicale à haut risque, de haut grade récidive sans progresser dans les 3 à 6 mois après des traitements locaux bien conduits.

Il est possible de proposer, en accord avec le patient, la poursuite d'un traitement conservateur, en modifiant éventuellement la nature des produits instillés

dans la vessie et en établissant une surveillance étroite pour déceler précocement une progression de la tumeur.

Néanmoins, la cystectomie réalisée « précocement » (avant deux années d'évolution) lorsque les récurrences se répètent dans les tumeurs à haut risque, semble entraîner une meilleure survie spécifique à 15 ans que la poursuite d'un traitement conservateur.

Ces indications difficiles doivent toujours être discutées avec le patient et lors des réunions multidisciplinaires des unités de concertation cancérologiques.

4.4.8. Les recommandations des principales associations d'urologie

L'analyse des propositions thérapeutiques des comités d'experts des principales associations d'urologues montre que la cystectomie est toujours présentée comme une option thérapeutique et non comme un standard ou une recommandation.

a. Le comité de cancérologie de l'association française d'urologie (ccafu) 2016

Ce Comité propose de discuter la cystectomie totale :

1. en cas de tumeur résistante ou de tumeur réfractaire au BCG, sous forme de récurrence de haut risque ou de CIS dans l'année, la cystectomie permet une survie à 5 ans comprise entre 80 et 90 %. Lorsque le traitement radical est décidé, il doit être réalisé sans délai (avant 3 mois), car le risque de progression de la maladie vésicale est important.
2. En dehors d'essais thérapeutiques, une cystectomie totale immédiate doit être indiquée chez les patients présentant une tumeur T1 de haut grade, avec des lésions associées de CIS, ou en cas de récurrences multifocales de lésions de haut grade

b. L'association européenne d'urologie (EAU) 2013

Cette association a publié, en 2013, ses recommandations concernant le traitement des cancers de la vessie incluant les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le

muscle. La cystectomie est proposée dans les situations suivantes :

1. La cystectomie est une alternative qui peut être proposée d'emblée chez les patients à haut risque de progression (Ta haut grade, T1 haut grade ou T1 récidivante, CIS).
2. La cystectomie est recommandée pour l'échec à la BCG thérapie pour les tumeurs (Ta bas grade ou LMP (OMS 73) multifocal et /ou récidivante, T1 bas grade).

XI. Prise en charge des tumeurs vésicales non infiltrantes

Indications de la résection endoscopique itérative (RTUV) avant Immunothérapie

- Résection incomplète
- Absence de muscle sur le prélèvement
- Tumeur multifocale
- Tumeur papillaire pT1 de haut grade ou présence de CIS
- Tumeur du dôme ou de la face antérieure.

Immunothérapie: schéma thérapeutique de BCG

Dose 81 mg par instillation lors du traitement d'attaque

Minimum de 6+3 instillations

Schéma d'entretien : 3 instillations à 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois à discuter en fonction de la réponse et de la tolérance (adaptation de doses et report à discuter).

Chimiothérapie : schéma thérapeutique par Mitomycine C

Schéma d'entretien : instillation mensuelle de 40 mg pendant 12 à 24 mois

Indications de biopsies à 3 mois de surveillance :

- Anomalies vésicales évocatrices
- Cytologies positives
- CIS initial : indication laissée à l'appréciation de l'opérateur si cytologie négative.

1. Recommandations des principales association d'urologie association française d'urologie (2016)

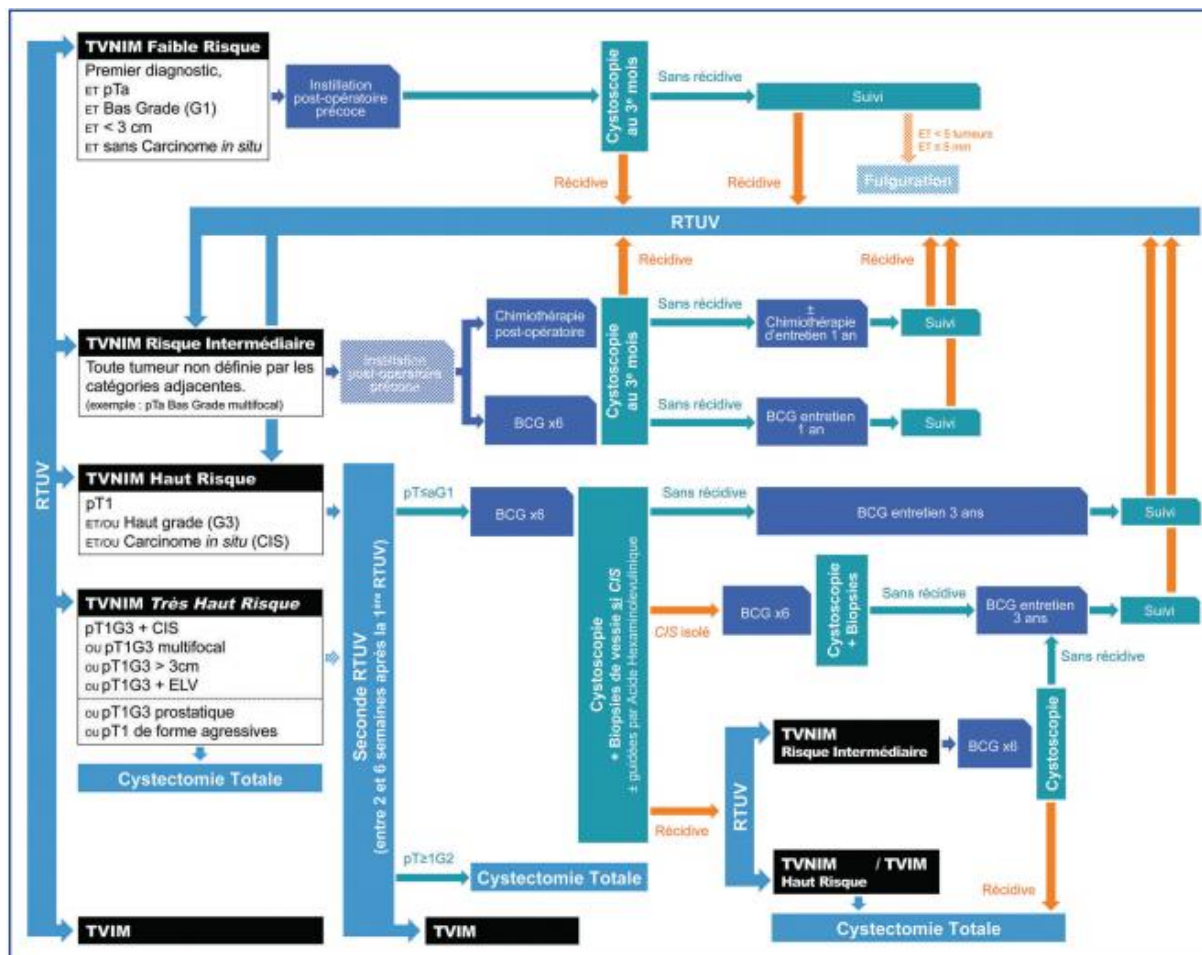


Figure 38 : Algorithme thérapeutique des TVNIM.

TVNIM : tumeur de la vessie n'infiltrant pas le muscle ; TVIM : tumeur de la vessie infiltrant le muscle ; IPOP : instillation postopératoire précoce ; MMC : instillation endovésicale de mitomycine C ; BCG : instillation endovésicale de BCG

BCGe : traitement d'entretien par BCGthérapie ; Ctrl Fibro : cystoscopie de contrôle pour le suivi carcinologique ; CT : cystectomie totale ; Haut R. : haut risque ; R.

Interm. : risque intermédiaire ; R.A.S. : rien à signaler ; REV : résection

endoscopique de vessie.

Tumeurs de risque intermédiaire Elles correspondent à toutes les autres tumeurs urothéliales pTa de bas grade qui ne présentent aucun des critères de risque élevé ou très élevé. Ces tumeurs ont un risque de progression faible mais un risque de récurrence élevé. Leur traitement fait appel aux instillations endovésicales par chimiothérapie [220] ou à la BCG-thérapie avec un entretien de 1 an [224] pour diminuer le risque de récurrence. Le BCG est plus efficace sur le risque de récurrence, mais son profil de tolérance étant moins bon et le risque de progression étant faible, on propose habituellement la MMC en première intention et le BCG en cas d'échec [220]].

Immunothérapie d'induction par BCG

Quatre à six semaines après résection endoscopique complète, le traitement adjuvant de référence consiste en six instillations hebdomadaires de BCG suivies de trois instillations hebdomadaires après un arrêt de six semaines (schéma classique 6 + 3).

L'objectif est de prévenir ou de retarder la récurrence tumorale et l'infiltration du [225].

Rarement, une cystectomie totale première peut être indiquée.

Traitement d'entretien par BCG

L'objectif de ce traitement chez les patients à haut risque est avant tout de prévenir la progression tumorale. Une méta-analyse de l'EORTC regroupant 24 essais, incluant un total de 4 863 patients, a démontré que le traitement d'entretien par BCG est associé à une réduction de 37 % du risque de progression en comparaison aux groupes contrôles (RTUV seule, RTUV et chimiothérapie intravésicale, RTUV et BCG d'induction seule) [226].

Le schéma optimal du traitement d'entretien reste à définir. Le protocole proposé par Lamm (six instillations hebdomadaires pour le traitement d'induction,

suivies de 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) reste actuellement le plus utilisé, même si le nombre optimal de cycles d'entretien sur 3 ans n'est pas toujours réalisable, les patients étant encouragés à accepter au moins 3 cycles d'entretien (soit un traitement d'entretien pendant 1 an) et à continuer les instillations tant qu'elles s'ont bien tolérées [227].

Pour les patients présentant un carcinome in situ vésical, la réponse à la BCG-thérapie doit absolument être évaluée 3 mois après le traitement d'induction (cytologie urinaire, biopsies vésicales randomisées ou sous fluorescence).

En cas de persistance du CIS, il est recommandé de poursuivre le traitement par 6 nouvelles instillations hebdomadaires. Si une réponse complète n'est pas obtenue après 6 mois, la cystectomie totale est alors nécessaire [228].

De même, une sous-population de TVNIM à très haut risque peut être clairement identifiée. En considérant l'ensemble des critères de mauvais pronostic, chez des patients jeunes, il est possible de sélectionner de rares candidats à la cystectomie précoce [229].

Les indications thérapeutiques selon les groupes de risque

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

2. Échec des instillations endovésicales :

2.1. Echec après chimiothérapie intravésicale

Les patients présentant des récurrences non infiltrantes (TVNIM) après la chimiothérapie intravésicale peuvent bénéficier dans un second temps des instillations endovésicales de BCG [230].

2.2. Echec après BCG- thérapie : définitions

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

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

Tumeur réfractaire :

- Lorsqu'une TVNIM de haut grade persiste lors de la première cystoscopie de suivi au 3e mois. La poursuite du traitement par BCG est alors associée à un taux de progression tumorale de 60 à 80 %. [231]. La présence de CIS associé est un facteur de pronostic indépendant : le taux de progression a été de 10 % à 1 an et 29 % à 5 ans pour les T1G3 sans CIS contre 29 % et 74 % respectivement en cas de CIS associé [232].
- Lorsque du CIS isolé est présent lors de la première cystoscopie de suivi au 3e mois ou de la seconde cystoscopie au 6e mois. La poursuite du traitement par BCG est alors associée à une réponse complète dans 50 % des cas [233].
- Lorsqu'une TVNIM de haut grade est présente lors du suivi chez un patient recevant un traitement d'entretien par BCG.

Résistance au BCG : lorsqu'une récurrence de TVNIM à haut risque est diagnostiquée après la fin du traitement par BCG [234].

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

secondaires importants. Dans la situation d'intolérance au BCG, il est proposé :

La réduction des doses : un traitement à tiers de la dose de BCG a montré la même efficacité à prévenir la récurrence tumorale et le risque de progression avec moins de toxicité. Une diminution de 40% des effets secondaires de classes 1 à 2 était observés, ainsi qu'une diminution significative des reports d'instillations et des arrêts de traitement dus à la toxicité du BCG [235].

Ces données semblent remises en cause par la récente étude de l'EORTC- GU qui ne retrouvait pas de différence de toxicité entre 1/3 et pleine dose et suggérait un traitement d'entretien de 1 an pour les TVNIM de risque intermédiaire et de ne réserver le traitement d'entretien de 3 ans qu'aux patients présentant une TVNIM à haut risque avec une diminution significative du risque de récurrence tumorale [236].

Un traitement pharmacologique associé : la prescription d'ofloxacine, 6 heures après instillation de BCG, permet de diminuer de manière significative les effets indésirables graves [237].

Prise en charge des échecs du BCG :

2.3. Cystectomie totale

Dans la prise en charge des TVNIM, en cas de tumeur résistante ou de tumeur réfractaire au BCG, sous forme de récurrence de haut grade ou de CIS dans l'année, le traitement de référence reste la cystectomie totale. Cette chirurgie permet une survie à 5 ans comprise entre 80 et 90%. Lorsque le traitement radical est décidé, il doit être réalisé sans délai (avant 3 mois), car le risque de progression de la maladie vésicale est important [238].

En dehors d'essais thérapeutiques, une cystectomie immédiate doit être indiquée chez les patients présentant une tumeur T1 de haut grade, avec des lésions associées de CIS, ou en cas de récurrences multifocales de lésions de haut grade.

2.4. Deuxième traitement par BCG

Un temps total de traitement et de suivi d'au moins 6 mois est nécessaire pour identifier l'échec précoce du traitement par BCG. Les patients qui récidivent sur le même (ou moindre) stade tumoral et grade cellulaire à 3 mois ne doivent pas être considérés comme des échecs puisqu'un deuxième traitement d'induction de 6 semaines de BCG va permettre d'obtenir une réponse dans 35 % des cas (patients résistants au BCG) [239].

Dans cette étude, les patients n'avaient pas de seconde résection. L'apparition d'une lésion plus péjorative en stade tumoral et/ou grade cellulaire ou la présence de CIS au décours du traitement doivent être considérée comme un échec et faire discuter la réalisation rapide d'une cystectomie.

2.5. Combinaison BCG et interféron

Après échec du BCG, il existerait en deuxième ligne de thérapie intravésicale une place pour l'interféron alpha 2b, dans un essai multicentrique de phase II, comparant le suivi de 467 patients en échec de BCG traités par faible dose de BCG et interféron alpha 2b et 536 patients BCG naïfs traités par une dose standard et BCG et interféron alpha, 45 % des patients en échec de BCG et 59 % des patients naïfs de BCG étaient indemnes de récurrence tumorale avec un suivi médian de 24 mois [240].

2.6. Gemcitabine endovésicale

Dans la situation d'une récurrence de TVNIM après un traitement par BCG, l'efficacité de la gemcitabine semble supérieure à celle de la MMC avec une fréquence de récurrence observée de 29% vs 38% avec un recul de 36 mois [26], et également supérieur à celle d'une seconde cure de BCG avec une fréquence de récurrence observée de 52,5% vs 87,5% à 15,2 mois [241].

3. L'association Européenne d'urologie (EAU) 2014

Recommandation sur le traitement adjuvant à la résection

RISQUE DE	FAIBLE	INTERMEDIARE	ELEVE
RECEDEIVE	IPOP	-IPOP suivi de chimiothérapie intravésicale, OU - BCG thérapie d'induction suivi d'un traitement d'entretien d'au mois un an	-IPOP suivi de chimiothérapie intravésicale, OU - BCG thérapie d'induction suivi d'un traitement d'entretien d'au mois un an
PROGRESSION	IPOP	idem	- BCG thérapie d'induction suivi d'un traitement d'entretien d'au mois un an

IPOP : Instillation post-opératoire précoce de chimiothérapie.

	GR
Le choix du type d'instillation est basé sur l'appartenance au groupe de risque de la tumeur.	A
Une IPOP est recommandée pour les tumeurs TaT1 à faible risque.	A
Pour les groupes de tumeurs TaT1 à risque intermédiaire ou élevé de récurrence et à risque intermédiaire de progression (tableau EORTC), une IPOP devrait être suivie de BCG thérapie pendant au moins 1 an ou d'instillations d'une chimiothérapie intra vésicale.	A
Une restriction hydrique et maintien d'un pH basique sont recommandés pour l'instillation de chimiothérapie. Son schéma optimal d'administration restant imprécis, l'emploi de chimiothérapie intra vésicale n'est pas recommandé au-delà de 12 mois.	B
Pour les tumeurs TaT1 à haut risque de progression, une BCG thérapie d'induction suivie d'un traitement d'entretien d'au moins un an est recommandé.	A
Pour les CIS, une BCG thérapie d'induction suivie d'un traitement d'entretien d'au moins d'un traitement d'entretien d'au moins un an est recommandé.	A
Pour les CIS localisés situés sur l'urètre prostatique, la réalisation d'une résection prostatique suivie d'une BCG thérapie est une alternative qui peut être proposée.	C
La cystectomie est une alternative qui peut être proposée d'emblée chez les patients à haut risque de progression.	C
Une cystectomie est recommandée pour les échecs à la BCG thérapie.	

GR : GRADE DE RECOMMANDATION.

IPOP : efficacité des instillations précoces d'amétycine, doxorubicine, épirubicine sont comparables. L'instillation doit être réalisée le plus tôt possible, au plus tard dans les 24h suivant le geste. Une suspicion de perforation vésicale, ou une hématurie sont des contre-indications à l'IPOP en raison du risque de toxicité. La réalisation d'une IPOP est indiquée pour les suspicions de TVNIM de risque faible et intermédiaire. Pour les TVNIM suspects d'être de haut risque au moment de la résection, l'IPOP est proposé comme une option, et ne modifie pas l'indication d'une BCG thérapie après confirmation anatomopathologique.

Les instillations de chimiothérapie intra vésicales sont proposées pour réduire les récives tumorales, mais n'ont pas démontré d'efficacité sur le risque de progression. Ces instillations sont indiquées en fonction du groupe de risque des TVNIM. Le schéma optimal d'instillation est actuellement inconnu en raison de données contradictoires dans la littérature. Les traitements entretien ne sont pas recommandés au-delà une année.

BCG : efficacité de la BCG thérapie entretien sur la réduction du risque de récive et de progression des TVNIM des groupes intermédiaire et élevé est démontrée. Le schéma optimal d'instillation est actuellement débattu, mais seule une BCG thérapie entretien au moins une année a prouvé une efficacité sur le risque de récive et de progression. En cas de mauvaise tolérance, un traitement d'entretien à tiers ou quart de dose a permis de diminuer la toxicité tout en conservant une efficacité.

CIS : le traitement par BCG thérapie a démontré une réduction du risque de progression et de récive. Une cystectomie emblée pour le CIS isolé a permis d'obtenir dans les études excellentes survies, au prix un surtraitement.

Cystectomie pour TVNIM : ce geste est proposé comme alternative à la BCG thérapie pour les TVNIM à haut risque (tumeurs de haut grade récidivantes, T1 de haut grade, tumeur de haut grade associée à du CIS). En cas d'échec des instillations de BCG, une cystectomie est recommandée dont le délai de réalisation sera associé à la survie spécifique.

XII. Surveillance

La surveillance des TVNIM est indispensable car le risque de récurrence est élevé. Les modalités de surveillance sont basées sur des études rétrospectives et des avis d'expert (**tableau 15**) [219].

Modalités

Cystoscopie et biopsies

La surveillance est principalement basée sur la cystoscopie qui ne peut être remplacée par aucune autre modalité de diagnostic. La cystoscopie à 3 mois est indispensable et a un rôle pronostique important afin de ne pas méconnaître une tumeur résistante au traitement. Des biopsies systématiques couplées à la cystoscopie sont recommandées à 3 mois lorsque du CIS était présent au diagnostic afin de vérifier l'efficacité du traitement par BCG. Elles seront également réalisées en cas de lésions suspectes en cystoscopie, sauf en cas de tumeur de faible risque où une électrofulguration est possible. Après 5 ans, les récurrences des TVNIM de faible risque sont rares ou peu menaçantes et la surveillance par cystoscopie peut être interrompue. Les TVNIM de risque intermédiaire progressent rarement après 10 ans et leur surveillance peut être interrompue ou faire appel à des modalités moins invasives telles que l'échographie. La surveillance est poursuivie à vie pour les TVNIM de risque élevé, ou lorsque l'intoxication tabagique est maintenue. La figure 4 résume le calendrier de suivi en fonction du risque.

Cytologie urinaire et marqueurs

La cytologie urinaire est utile pour le diagnostic des tumeurs de haut grade. Les TVNIM de faible risque progressent rarement vers ces tumeurs. La surveillance par cytologie est donc inutile dans ce groupe. Pour les autres groupes en revanche elle est systématiquement associée à la cystoscopie. Une cytologie urinaire positive isolée doit

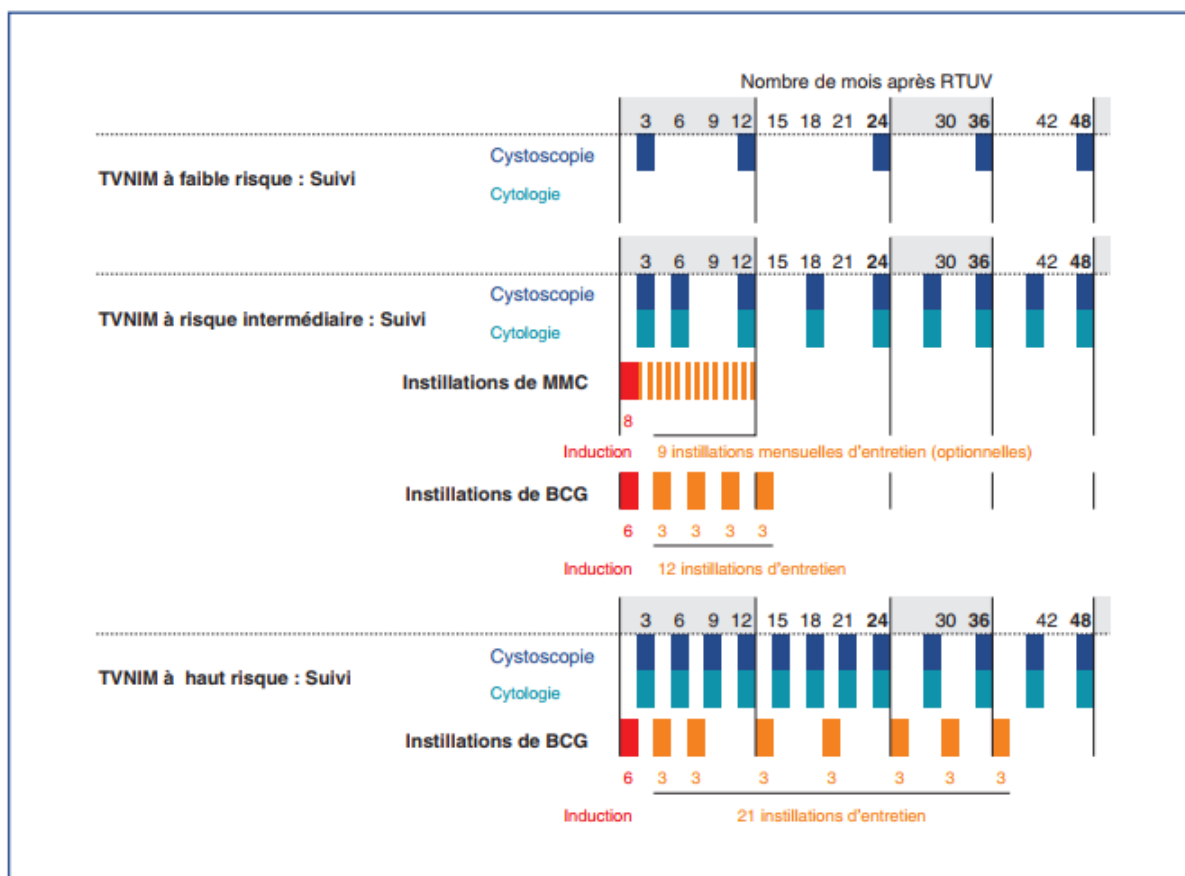
faire rechercher un CIS ou une tumeur du haut appareil urinaire. Aucun autre marqueur urinaire n'est aujourd'hui recommandé pour la surveillance [220].

Uro-TDM

La plupart des TVES chez les patients suivis pour une TV sont diagnostiquées à cause de symptômes et pas sur l'imagerie réalisée de façon systématique. Globalement environ 5 % des patients seront concernés au cours de leur suivi. Les facteurs de risque principaux sont les tumeurs de haut grade et les tumeurs multifocales, en particulier celles touchant le trigone [220].

	Cystoscopie	Cytologie	Uro-TDM
Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> • 3^e et 12^e mois puis • annuelle pendant 5 ans 	Non	
Risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> • 3^e et 6^e mois puis • tous les 6 mois pendant 2 ans puis • annuelle pendant au moins 10 ans 	Oui	Non systématique*
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> • 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	

- La réalisation régulière d'un scanner pour les tumeurs à haut risque reste une option à apprécier au cas par cas. TVNIM de faible risque : les récurrences dans ce groupe sont presque toujours des tumeurs de bas grade dont le risque de progression est quasiment nul. TVNIM de risque intermédiaire : ce groupe est caractérisé par un fort risque de récurrence mais un faible risque de progression. Les facteurs associés aux récurrences sont par ordre décroissant d'importance : La multifocalité, un taux de récurrence > 1 par an et la taille > 3 cm. Le risque peut être calculé à l'aide des tables de l'EORTC [219]. TVNIM de risque élevé : le risque de progression est particulièrement important les deux premières années où la surveillance doit être trimestrielle. Le rythme diminue ensuite progressivement.



Calendrier de traitement endovésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque.

Recommandations : surveillance du bas appareil urinaire	Grade
Réaliser systématiquement une cystoscopie à 3 mois, et y associer des biopsies vésicales lorsque du CIS était présent avant les instillations.	C
La fréquence des cystoscopies de contrôle dépend du risque de récurrence et de progression (tableau 6). Elle doit être associée à une cytologie pour les tumeurs de haut grade. Aucun autre test urinaire ne peut remplacer ces examens.	C

Recommandations : surveillance du haut appareil urinaire	Grade
Ne pas réaliser de surveillance systématique par imagerie du haut appareil urinaire dans les TVNIM	C
Faire un uro-scanner à la recherche d'une tumeur du haut appareil dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • En présence de symptômes évocateurs d'une TVES. Informer les patients de la nature de ces symptômes et de la nécessité de consulter. • Lors d'une récurrence uni- ou multifocale d'une tumeur de haut grade. • Lors d'une récurrence multifocale d'une tumeur de bas grade touchant les zones périméatiques urétérales ou le trigone. • En présence d'une cytologie urinaire positive sans lésion vésicale visible. 	C

Traitement des récurrences de TVNIM

Récurrence d'une TVNIM initialement classée comme de risque intermédiaire

Principes techniques

Utilisation de la luminofluorescence

Elle n'est pas recommandée de façon systématique lors de la RTUV des récurrences de TVNIM initialement de risque intermédiaire. La luminofluorescence a amélioré la détection des lésions Ta ainsi que la survie sans récurrence dans le groupe des TVNIM de bas risque (voir paragraphe). Ainsi, son utilisation est recommandée uniquement pour les récurrences de taille < 3 cm et présumées de stade Ta et de bas grade ou G1 (cytologie urinaire négative) [221]

IPOP de MMC

Elle n'est pas recommandée de façon systématique après la RTUV des récurrences de TVNIM initialement de risque intermédiaire. D'après la dernière méta-analyse, l'IPOP a un bénéfice en terme de réduction du risque de récurrence ultérieure uniquement en cas de récurrence [222] :

- unique ;
- taille < 3 cm ;
- supposément Ta bas grade ou G1/G2 (cytologie urinaire négative) ;
- après 1 an de rémission (délai sans récurrence supérieur à 1 an) ; et l'absence de contre-indication (perforation vésicale, hématurie macroscopique, résection étendue).

Traitement adjuvant à la résection

Le traitement adjuvant dépendra du stade et du grade de la récurrence.

Récurrence sous la forme d'une TVNIM de risque intermédiaire Les traitements adjuvants disponibles sont :

- La chimiothérapie endovésicale avec traitement d'entretien en l'absence de

prescription antérieure . Les modalités idéales du traitement d'entretien ne sont pas clairement définies, mais il semble que la durée ne doit pas dépasser 1 an (niveau de preuve 3) [220].

- les instillations de BCG avec un traitement d'entretien pendant 1 an (induction 6 hebdomadaires + entretien 3 hebdomadaires à 3, 6 et 12 mois) (niveau de preuve 1) [220,223].

Récidive sous la forme d'une TVNIM de haut risque

En l'absence de critères d'agressivité (stade pT1 de haut grade/G3 + CIS, variant histologique de mauvais pronostic) pouvant indiquer une cystectomie précoce, le traitement par instillations endovésicales de BCG est recommandé (6 hebdomadaires et 3 hebdomadaires à 3, 6, 12 et tous les 6 mois pendant 3 ans) [220,223].

Recommandations : traitement des récurrences après BCG			
Délai de récurrence	Grade de la TVNIM récidivante	Traitements recommandés	Niveau de preuve
Précoce < 12 mois	Bas grade	Instillations BCG ou chimiothérapie endovésicales	Grade C
	Haut grade	Cystectomie	Grade B
Tardive > 12 mois	Bas grade	Instillations BCG ou chimiothérapie endovésicales	Grade C
	Haut grade	RTUV second look et, en l'absence de lésion de haut grade résiduelle, instillations endovésicales BCG	Grade C
		Cystectomie	Grade B

Recommandations : utilisation de la luminofluorescence vésicale par hexaminolévévinate lors de la RTUV lorsque l'équipement est disponible		
Première résection de primodiagnostic	Toutes les tumeurs, sauf en cas de tumeur unifocale, < 3 cm avec cytologie urinaire normale.	Grade B
Seconde résection de primodiagnostic	Uniquement lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade et la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire (recherche de CIS).	Grade B
Récurrence d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque	Toutes situations.	Grade B
Récurrence d'une TVNIM initialement classée comme de risque intermédiaire	Uniquement pour les récurrences de taille < 3 cm et présumées de stade Ta et de bas grade ou G1 (cytologie urinaire négative).	Grade B
Récurrence d'une TVNIM initialement classée comme de haut risque	Uniquement lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade et la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire (recherche de CIS).	Grade B

XIII. Marqueurs biologiques et moléculaires aspects pratiques et prospectifs.

1. Le pronostic

Actuellement le pronostic d'une tumeur non infiltrante de la vessie est uniquement basé sur des critères clinicopathologiques dérivé de l'endoscopie et de l'anatomopathologie et pour certains de la cytologie. Avec les progrès de l'analyse moléculaire et génétique, il est tout à fait raisonnable de penser qu'à coté des critères histo-pathologiques classiques, l'utilisation de marqueurs permettra pour une tumeur donnée de définir les patients à risque de progression et éventuellement les capacités de répondre à différents schémas thérapeutiques. Il est donc raisonnable d'envisager à court terme une meilleure sélection des thérapeutiques qui seront individualisés pour chaque patient atteint de cancer vésical grâce à l'utilisation rationnelle des marqueurs.

Il existe cependant une controverse sur la valeur pratique des marqueurs biologiques comme indicateurs pronostic complémentaires des paramètres clinicopathologiques dans la prise en charge des tumeurs vésicales.

De nombreux marqueurs sont associés au stade et au grade pour être utilisables ces marqueurs doivent apporter une information additionnelle. Cette information nécessite une validation sur des études prospectives multicentriques.

Une fois cette information validée une méthodologie reproductible, robuste sur des préparations de routine doit également être validée pour être diffusable dans la communauté.

2. Le diagnostic

La possibilité d'avoir accès aux cellules du culot urinaire pour une analyse de leurs marqueurs de surface ou de leurs altérations génétiques, ainsi que l'automatisation de ces analyses devrait modifier la surveillance des TVNIM et

diminuer le nombre des contrôles endoscopique. L'efficacité de ces tests devra prendre en compte les schémas de surveillance en fonction des risques.

3. La thérapeutique

L'identification de voie de progression et le lien probable entre certaines formes graves de carcinome in situ et des tumeurs infiltrantes doit faire considérer l'utilisation de thérapeutiques systémiques communes en cas d'échappement aux thérapeutiques classiques. La recherche de marqueurs de réponse aux instillations est un objectif primordial de recherche clinique. Le développement de nouveaux outils ciblant les anomalies moléculaires critiques de la progression tumorale sera la conséquence des recherches plus fondamentales.

A decorative border made of green and gold floral and leaf motifs, framing the central text.

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE PRATIQUE

I. Introduction

Il s'agit d'une étude rétrospective sur les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le Muscle et sur leur prise en charge faite au sein du service d'urologie du centre hospitalier universitaire HASSAN II FES, concernant 25 patients durant cinq ans 2012–2017.

L'étude rétrospective s'est intéressée aux paramètres suivants :

1. LE SEXE.
2. L'AGE.
3. LES FACTEURS DE RISQUES.
4. MOTIF DE CONSULTATION.
5. LES ANTECEDENTS.
6. SYMPTOMATOLOGIE.
7. 7.L'EXAMEN CLINIQUE.
8. LES EXAMENS PARACLINIQUES.
9. CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE.(risque intermédiaire : pta bas grade multifocal, récidivante)
10. LE TRAITEMENT
11. LE SUIVI

II. OBJECTIFS

Rapporter et étudier les cas des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle à risque intermédiaire et sur leur prise en charge faite en sein du service d'urologie du centre hospitalier universitaire HASSAN II FES, durant cinq ans 2012–2017.

III. Matériels et méthodes :

Notre travail porte sur une étude rétrospective réalisée dans le service d'urologie CHU Hassan II Fès entre janvier 2012 et janvier 2017, 25 dossiers exploitables sur un nombre total de 37 dossiers ont été analysés concernant des patients hospitalisés dans le service d'urologie pour la prise en charge des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle à risque intermédiaire

Les paramètres étudiés étaient :

- L'âge, le sexe, les antécédents, les symptômes,
- Les examens paracliniques pratiqués pour le diagnostic,
- Le traitement effectué ainsi que le suivi.

Une fiche d'exploitation détaillée nous ont permis l'étude de tous ces paramètres.**1. fiche d'exploitation**

(Tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle)

Service d'urologie1 / CHU Hassan II étude rétrospective

(2012–2017)

N° Fiche :

N° série :

IP/NE :

Date d'entrée :

Date de sortie :

Identité

Nom et prénom :

Sexe :

Age :

FACTEURS DE RISQUE :

Tabac : Non

Oui : Durée : Nombre de PQ : Sevrage : depuis
quand :

Profession :

Exposition chimique : Non Oui si Oui Produit :

Irradiation vésicale : Oui Non

Indication de la RTUV :

- anomalie radiologique
- cystoscopie diagnostique
- récidive sur la cystoscopie de contrôle
- récidive sur (écho /TDM)
- résection incomplète
- muscle non vu
- Autre :

Motif de consultation :

Hématurie IR Echo abdominale RAU

Autre :

ATCD

-HTA -Diabète -Cardiopathie -Tuberculose Pulm.

Extra-pulm. Uro-génitale Précisions :

-Bilharziose urinaire non - sondage urinaire : non

-Chirurgie non

Oui Précisions :

-RTUV : nombre de série :

- BCGttt : non oui

Protocole : série 1 combien :

Série 2 combien:

-Familiaux:

-Autres:

I. Symptomatologie

-Hématurie : non

Oui : Permanente Intermittente Totale

Terminale Caillotante Non caillotante

-Pollakiurie non diurne nocturne RN :

-urgenterie non -RAU non oui nombre :

-douleurs pelviennes non -lombalgies non Dt Gche bilat

-AEG -Fièvre

-Autres :

II. Examen physique

-Etat général : bon assez bon altéré

-T° : -TA : -FR :

-Conjonctives : normo C légèrement C décolorées

-Abdomen : souple masse pelvienne HMG SPG

OH : libres HIDt HIGche

Précisions :

-Métat : normal pathologique :

-urèthre ant. : normal pathologique :

-Bourses : normal pathologique :

-TR :

Prostate : taille normal infiltrée inaccessible

Base vésicale : souple infiltrée fixe mobile inaccessible

Blindage pelvien

-TV : normal infiltration Blindage

-CV : normal pathologique :

-PP : normal pathologique :

-Aires ganglionnaires : Libres

ADP inguinales Dt Gche Bilat

Troisier oui non

-Autres :

III. Bilan radiologique et explorations

A-Echographie

Epaississement pariétal Bourgeon/masse

Siège: Plancher Lat Drt Lat Gche i nfiltration du méat

Ant+Dôme Col Totalité/circonférentielle

Dilatation des VES non Lat Drt Lat Gche Bilat

ADP non oui siège :

B-TDM

Epaissement pariétal Bourgeon/masse
 Siège Plancher Lat Drt Lat Gche infiltration du méat
 Ant+Dôme Col Totalité/circonférentielle
 Infiltration de la graisse périvésicale non oui
 Dilatation des VES non Lat Drt Lat Gche Bilat
 ADP non oui siège :
 Métastases non X
 Suspicion:

C-Cystoscopie :

Nombre : Pas de T T. unique T. multiple T. diffuse
 Dimension : : Max l__l__l cm Min l__l__l cm
 Localisation : Col Trigone Face LatD Face Lat G Orifice
 Urétéral D Orifice Urétéral G
 Face Ant Face Post Dome Urètre Prostatique T. dans
 Diverticule
 Aspect : Ulcéré végétant nodulaire papillaire Autre
 Complication : Non Oui : Hémorragie Perforation vésicale
 Anapath: Infection urinaire Sténose urétral

IV. Paramètres biologiques

*FR

-urée normale non :

-créat normale non :

Geste : non oui :

Créat de contrôle :

*Hémoglobine normale

Basse (chiffre) :

Transfusion (CG) : contrôle :

*ECBU : négative positive germe :

Sensibilité : Augmentin cipro triaxion tienam

Hématurie microscopique : Leucocyturie : Infection :

V. TRAITEMENT :

1- RTUV : N° de série :

2- Cystectomie :

Totale : Oui Non

Si oui type de dérivation :

Briker

Remplacement vésical

3- BCG thérapie :

Non Oui

Nombre d'instillation :

Cpc éventuelle : Fièvre Sd grippal Hématurie

Sx d'irritation vésicale

Autres

VI. SUIVI

	N° série	DATE (mois en pos-op)	BCG(oui ou non)
Cysto1			
Cysto2			
Cysto3			
Cysto4			

Traitement d'entretien :

Cystectomie

-indication :

-Type de dérivation :

Interne : : (Hautman ; Ghoneim)

Externe : : (Transcutanée ; Transiléale (Bricker))

-Précisions :

Transfusion : non oui Nombre de CG :

Accidents peropératoires : non Oui Précisions :

Durée de séjour en Réa : Précisions :

Extemporane : non Oui Précisions:

Anapath:.....

.....

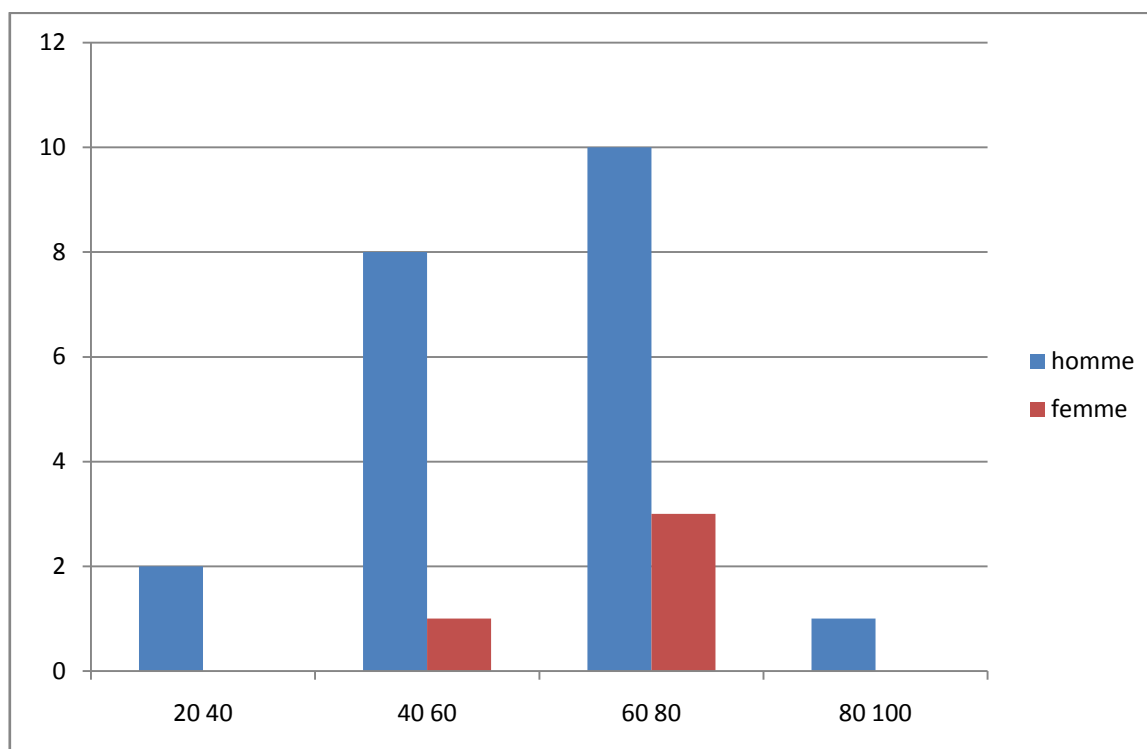
A decorative border made of green, stylized floral and leaf motifs, forming a rectangular frame around the central text.

RÉSULTATS

1. Profil des patients:

1.1. Répartition selon l'âge :

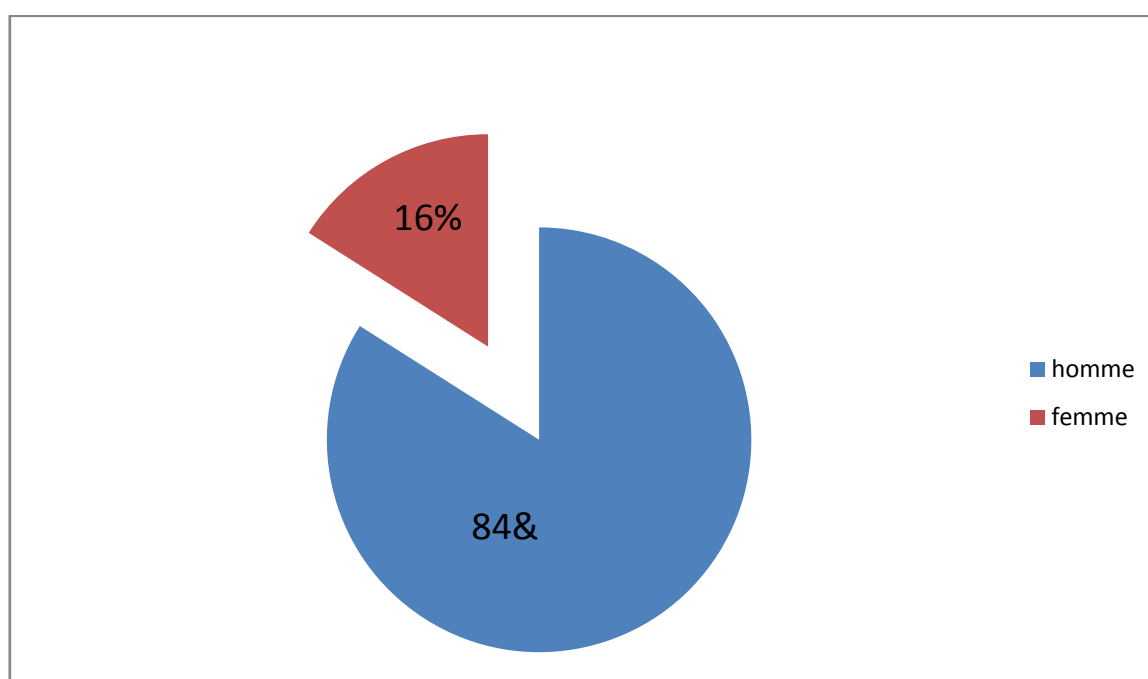
	<u>N°</u>	<u>Minimum</u>	<u>Maximum</u>	<u>Moyenne</u>
<u>AGE ans</u>	<u>25</u>	<u>33</u>	<u>88</u>	<u>60.5</u>



Commentaire : La tranche d'âge entre 60 et 80 ans (52%) semble être la plus exposée, à la survenue de tumeur de la vessie.

1.2. Répartition selon le sexe :

	<u>Effectifs</u>	<u>pourcentage</u>	<u>Pourcentage valide</u>
<u>Homme</u>	<u>21</u>	<u>84</u>	<u>84</u>
<u>Femme</u>	<u>4</u>	<u>16</u>	<u>16</u>
<u>Total</u>	<u>25</u>	<u>100.0</u>	<u>100.0</u>



Commentaire : il s'agit de 21 hommes (84%) et de 4 femmes (16%) .le sexe ratio était de 5.25.

1.3. Les facteurs de risque:

a. Tabagisme:

La notion de tabagisme a été retrouvée chez 18 patients soit 72% des cas dont aucune femme n'a reconnu avoir été tabagique avec un nombre de paquet année moyen de 18 PA.

b. Exposition professionnelle :

La profession à risque a été retrouvée chez seulement 2 patients soit 8% des cas.

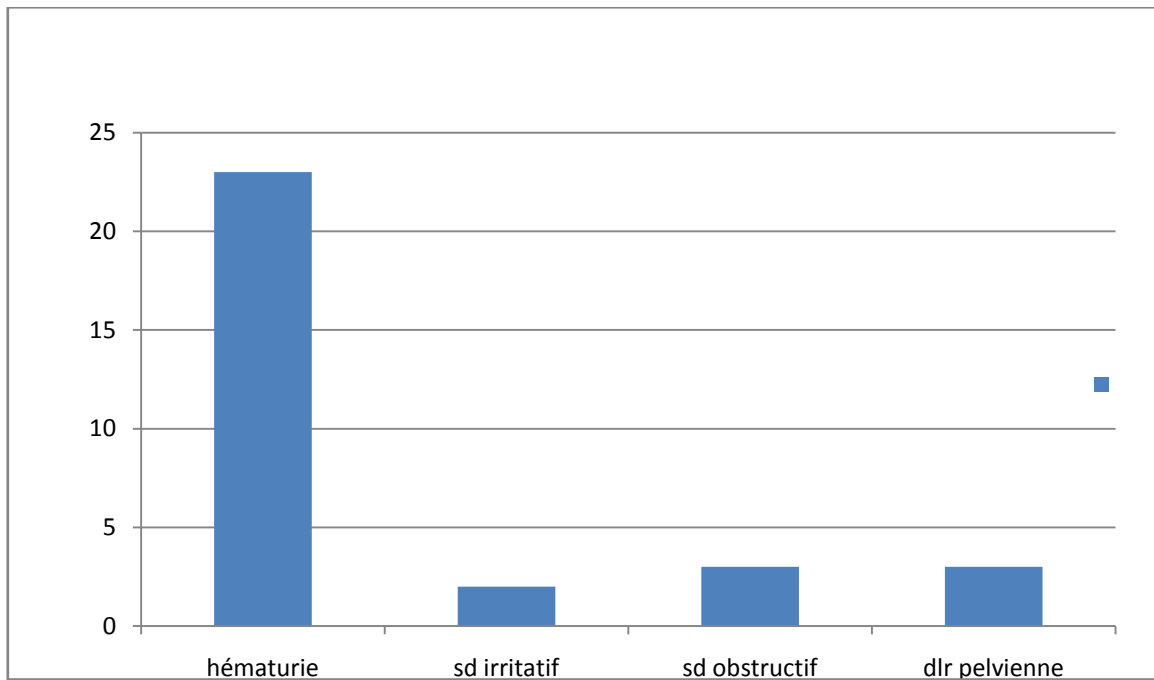
c. Facteurs irritatifs :

- La cystite chronique est retrouvée chez un seul patient soit (4%).

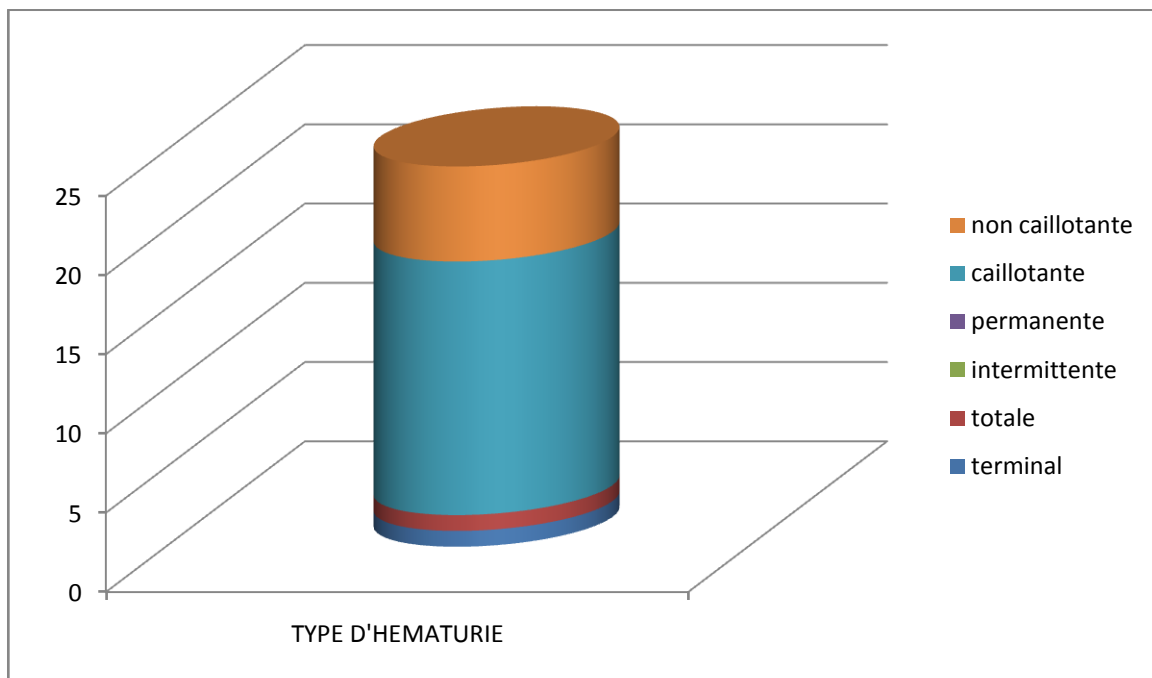
2. Le motif de consultation:

L'hématurie est le signe clinique révélateur chez 23 patients 92%, (associée des signes d'irritation vésicale chez deux patients 8% et des douleurs pelviennes avec des brûlures mictionnelles chez 3 patients). L'hématurie est absente chez 2 de nos patients, ils présentent d'autres signes cliniques (RAU+ signes irritatifs)

La découverte fortuite n'est pas notée chez aucun de nos patients.



Type d'hématurie :



Commentaire : 16 patients (64%) avaient une hématurie caillotante et 6 patients (24%) avaient une hématurie non caillotante.

3. L'examen clinique :

Était normal chez 15 patients (60%) des cas. Par ailleurs, il avait montré une HTA chez 5 patients, une hypertrophie prostatique chez 4 patients, une fièvre chez 2 patients et une conjonctive décolorée chez 2 patients.

4. Les examens complémentaires:

4.1. Les examens biologiques :

1. La numération formule sanguine (NFS) a montré une anémie chez 10 patients (40%).
2. L'ECBU réalisé chez tous nos patients avait montré une infection urinaire chez 6 patients soit (24%) des cas. Les germes retrouvés étaient : PSEUDOMONAS AERUGINOSA, KLEBSIELLA, E.COLI.
3. Une fonction rénale réalisée chez tous nos patients avait montrée une insuffisance rénale chez 3 patients,

Une association d'une anémie avec une infection urinaire est retrouvée chez 4 patients et l'association d'une anémie avec une insuffisance rénale est retrouvée chez 2 patients.

4.2. L'imagerie:

1. l'échographie réalisée chez tous nos patients, avait objectivé une tumeur intravésicale unique chez 10 patients soit (40 %) des cas. Et des tumeurs multiples chez 14 patients soit (56 %) des cas. Le retentissement sur le haut appareil urinaire a été retrouvé chez 4 malades. Il s'agissait d'une uretérohydronéphrose bilatérale chez un patient, et unilatérale gauche chez 2 patients et droite chez un patient, épaissement pariétale chez un patient, , masse prostatique chez un patient et une hématurie intravésicale chez un patient

2. l'urographie intraveineuse urinaire n'a été effectuée chez aucun de nos patients. 3-La tomodensitométrie (TDM) réalisée chez 10 patients (40 %)

4.3. L'endoscopie diagnostique et thérapeutique.

A été effectuée chez tous nos patients :

- La tumeur était unique chez 6 patients (24%) et multiple chez 18 autres (72%) dont 05 patients présentait une papillomatose vésicale.
- L'aspect papillaire de la tumeur a été précisé chez 23 patients (92%).
- La taille tumorale a été précisée chez 19 patients (76%), la taille moyenne était de 4.36 cm avec une taille minimale de 0.5cm et maximale de 15 cm.

	Taille minimale	Taille maximale	Taille moyenne
Taille tumorale	0.5cm	15cm	4.36cm

Une analyse anatomopathologique a été effectuée chez tous nos patients

Le carcinome urothélial non infiltrant de bas grade était le type histologique retrouvé chez tous nos patients.

IV. Le traitement:

Le traitement initial a consisté en une résection trans-urétrale (RTU). Il s'agissait d'une RTU complète chez 16 patients (64%) et incomplète chez 8 patients (32%) afin de faire une biopsie de la tumeur ou site à un accès difficile.

Deux de nos patients soit (8%) ont présenté une complication lors de la RTU : il s'agissait d'une hémorragie.

Un complément de traitement a été pratiqué chez les 8 patients ayant une RTU incomplète avec un recul moyen de 6 semaines.

17 patients ayant une tumeur à risque intermédiaire ont bénéficié d'une BCG thérapie à raison d'une séance par semaine pendant 6 semaines. (5 patients ont pas bénéficié d'une BCG thérapie à cause d'une rupture de stock de BCG et 3 patients ont été perdus de vue).

Une cystectomie totale a été pratiquée chez 5 patients :

- 5 patients pour une papillomatose vésicale.

1. La surveillance

La découverte d'une TVNIM fait entrer systématiquement le patient dans un cycle de surveillance endoscopique. Cette surveillance a pour but de dépister le plus tôt possible les récurrences et la progression. La constatation d'une récurrence conduit à poser l'indication d'une nouvelle RTU sous anesthésie en hospitalisation. La constatation d'une progression conduit généralement à une escalade thérapeutique pouvant aller jusqu'à la cystectomie. L'examen de référence pour la surveillance reste la cystoscopie (associée souvent à la cytologie urinaire). Les contraintes et le caractère « invasif » de cet examen ont conduit à chercher activement d'autres moyens de surveillance. Cependant, actuellement, ni l'imagerie ni les nombreux marqueurs urinaires qui ont été décrits n'ont montré leur capacité à remplacer la cystoscopie sur le plan des

performances diagnostiques

Le Tableau ci-dessous : extrait des recommandations de suivi du Comité de cancérologie de l'association française d'urologie résume le rythme et la durée de la surveillance qui dépendent des caractéristiques des TVNIM à risque intermédiaire [2].

	Fréquence	Durée	Modalités
Risque intermédiaire (= Ta de bas-grade, multifocale et/ou récidivante, T1 de bas-grade)	A 3 mois A 6 mois A 12 mois Puis T1 annuelle	10 ans	Cystoscopie e Cytologie

Dans notre série la surveillance a été réalisée par la clinique (recherche d'une hématurie, toucher rectal), l'échographie, Cystoscopie : au 3e, 6e, 12e mois puis annuelle pendant 10 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique).

2. L'évolution

Selon les données des dossiers cliniques 03 malades soit 12% des cas n'ont pas été revus à la consultation après le premier geste thérapeutique (RTUV).

Le recul moyen chez les autres (2 patients) soit 88% des cas était de 6 mois (03 mois et 24 mois).




Après un recul moyen de 3 mois, 16 patients n'ont pas présenté ni récurrence ni progression.

L'évolution a été marquée par la récurrence tumorale chez 6 patients (24%).

Après un recul moyen de 03 mois (03-04 mois), 03 malades soit 12% ont présenté une première récurrence

La progression a été notée chez 03 (812%) cas .leur évolution est rapportée dans le tableau 2 au-dessous :

- 01 cas classés G1 et stadifié PTA ont récidivé et progressé au vers une tumeur PT1GII
- 01 cas classés GII et stadifiés PTA ont récidivés et progressés vers une tumeurs PT1
- 01 cas classé GIII et stadifié PTA a récidivé et a progressé vers une tumeur PT1G3.

	TA	T1	T2	T3	T4
Stade					
Grade					
G1	cas 				
GII	cas 	P			
GIII	cas 	P			

A decorative border made of green and gold floral and leaf motifs, framing the central text.

TROISIEME PARTIE :

DISCUSSION

I. Epidémiologie:

Il existe une importante variabilité, des pratiques d'enregistrement du cancer de la vessie, entre les registres, mais également, pour un même registre au cours du temps.

1. Incidence et répartition géographique: [242]

A l'échelle mondiale en 2008 : le cancer de la vessie a été recensable de 386300 nouveaux cas, entraînant 150200 décès. En Europe, environ 110500 nouveaux cas ont été diagnostiqués. [243] Dans les pays développés, il occupe le 6^{ème} rang des cancers, et il représente le 4^{ème} cancer de l'homme et le 8^{ème} cancer chez la femme. Les taux d'incidence les plus élevés, sont observés dans les pays de l'Europe, l'Amérique du nord et l'Afrique du nord, particulièrement, en Egypte, où le taux d'incidence est le plus élevé : estimé à 37/100 000 habitants, à cause de l'infection chronique par le *Schistosoma Hematobium*.

Le cancer de la vessie est diagnostiqué le plus souvent (>70% des cas), à un stade non infiltrant le muscle, 20% des cas sont diagnostiqués à des stades infiltrant le muscle, et seulement 5% des cancers de la vessie sont d'emblée métastatiques.

En France et en 2015 : [244] Avec 12 305 nouveaux cas, dont 80% survenant chez l'homme, l'évolution du cancer de la vessie reste divergente (INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE [InVS] 2015. Leur incidence est en augmentation d'environ 1 % par an, avec une croissance plus importante chez la femme que chez l'homme. Les taux d'incidence standardisés sont de 14.7 chez l'homme et de 2.5 chez la femme, soit un rapport homme/femme de 5.88. Les taux de mortalité standardisés sont de 4.9 chez l'homme et de 1 chez la femme.

Au Maroc :

- Selon le registre des cancers du grand Casablanca (**figure 38**) Le cancer de la vessie occupe le 3ème rang par ordre de fréquence chez les hommes, avec une incidence 11 fois plus élevée que chez les femmes[245]

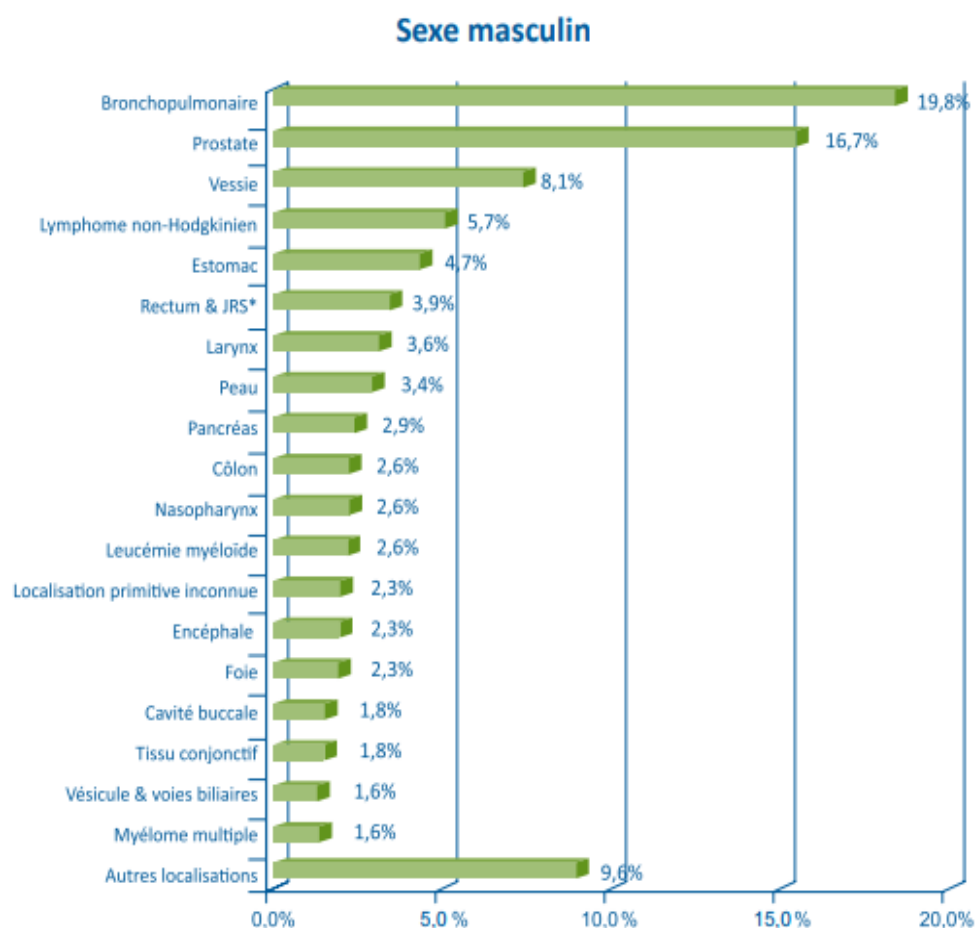
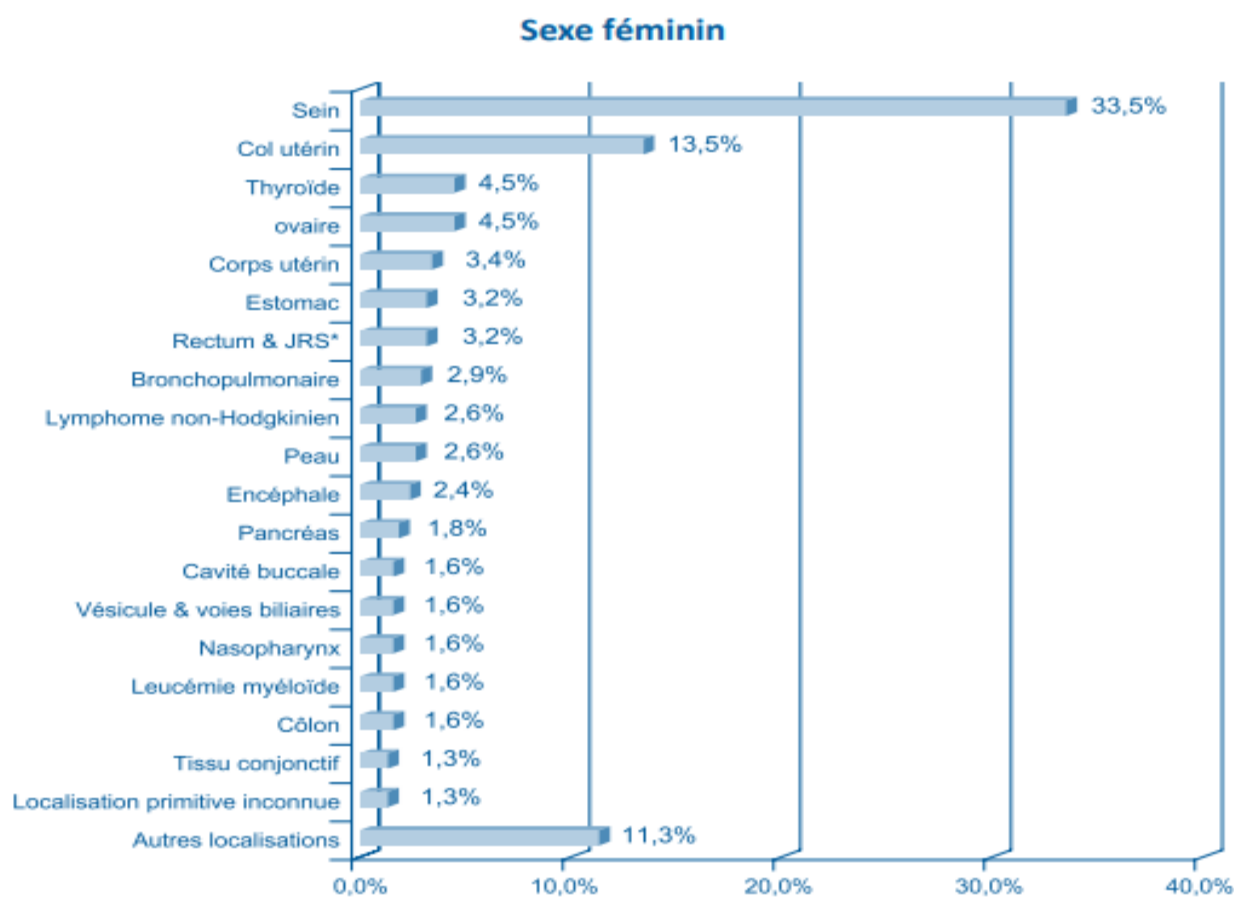


Figure 38: Distribution (%) du cancer à Rabat selon la localisation chez l'homme

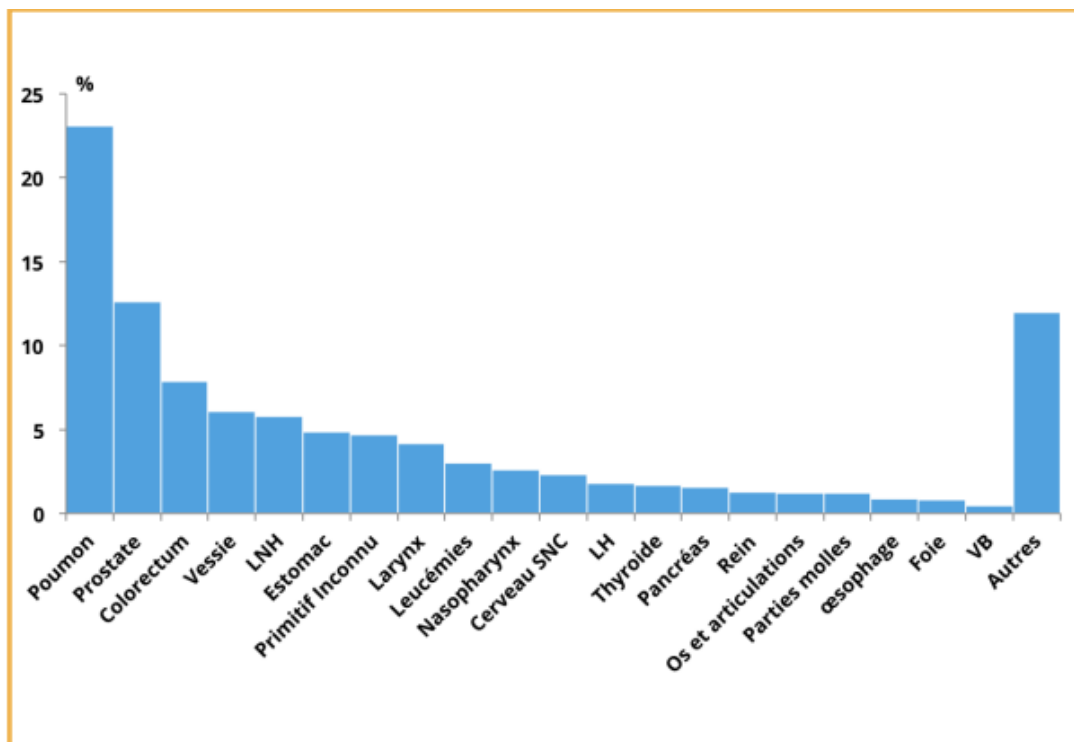
(RECRAB,2008)



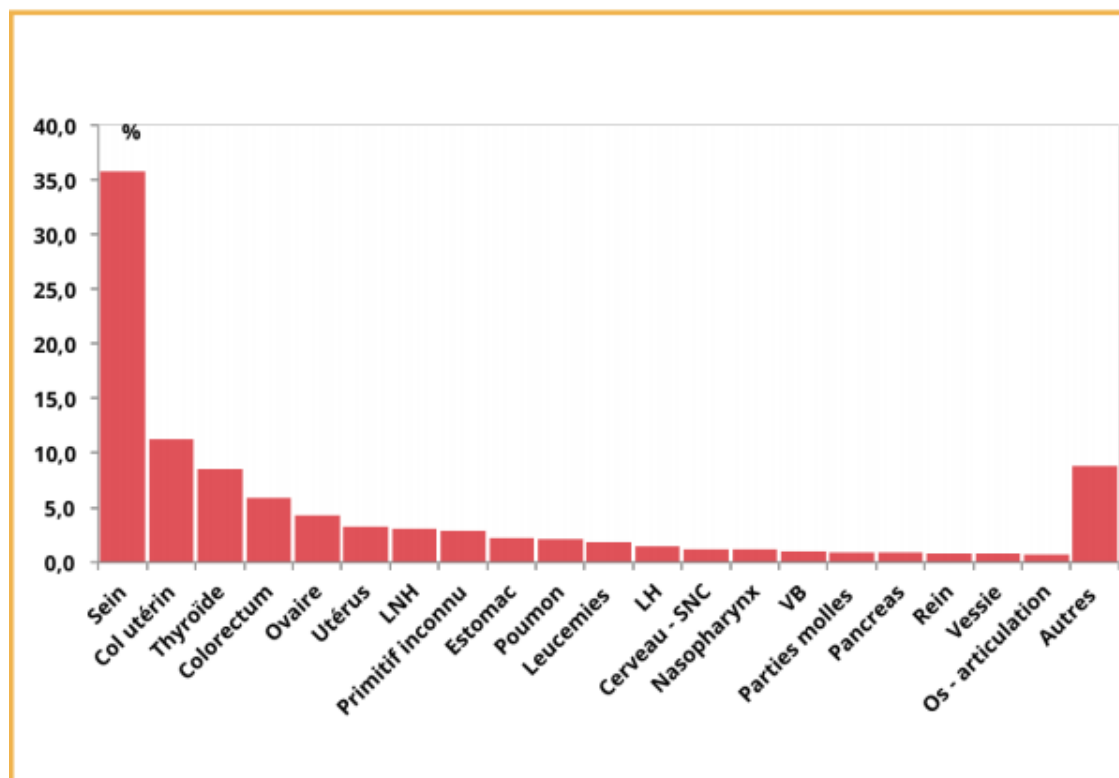
**Figure 39 : Distribution (%) des cancers à Rabat selon la localisation chez la femme
(RECRAB, 2008)**

Par contre, selon le registre des cancers du grand Casablanca (Edition 2012) :

Le cancer de la vessie représente le 4^{ème} cancer chez l'homme, chez la femme, il a été classé parmi les autres localisations occupant ainsi le 20^{ème} rang. [246].



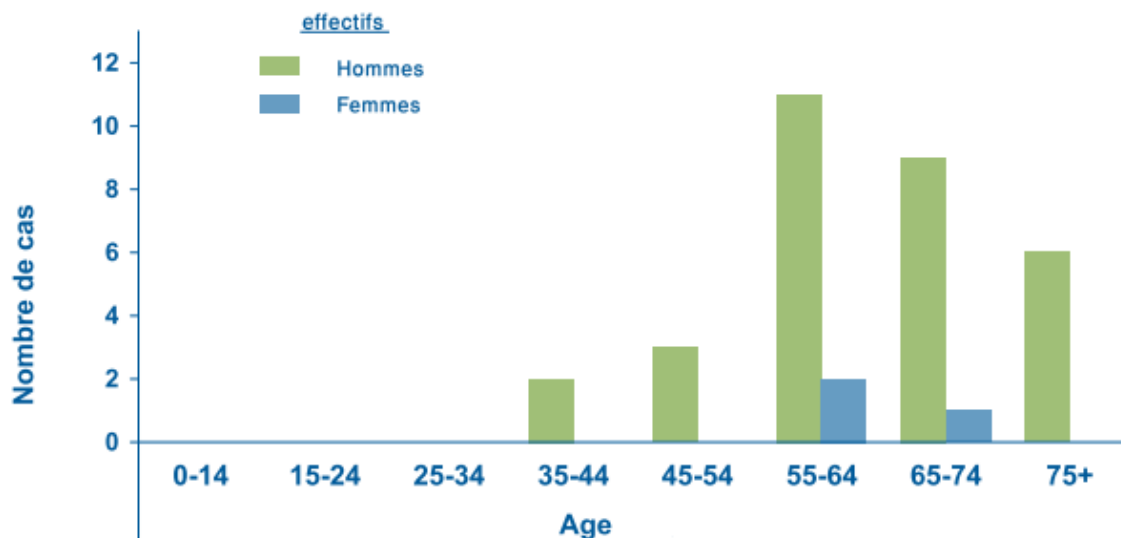
LES LOCALISATIONS LES PLUS FRÉQUENTES CHEZ LE SEXE MASCULIN, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 - 2012.



LES LOCALISATIONS LES PLUS FRÉQUENTES CHEZ LE SEXE FÉMININ, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 - 2012.

2. L'âge de survenu :

- Dans la majorité des cas, le cancer de la vessie est diagnostiqué après 60 ans. [247]
- En Europe, la moyenne d'âge lors du diagnostic était de 65 ans. [248]
- A. Ouattara et Al. ont démontré, par une étude rétrospective portant sur 158 cas au Bénin, que la moyenne d'âge de survenue du cancer vésical, était de 49.77+/-13.96 ans. [249]
- Au Maroc : la moyenne d'âge du cancer de la vessie chez les femmes est de 65.5 ans, elle se situe aux alentours de 64,7ans pour les hommes, avec près de 10% des patients sont âgés de moins de 50 ans.



Distribution des cas par tranches d'âge et par sexe, RCRC, 2005-2007

Dans notre série : L'âge moyen du diagnostic était de 60.4 ans chez l'homme, et 70.3 ans chez les femmes. Cette donnée concorde avec celle de la littérature puisque l'âge moyen du diagnostic est de 69ans chez l'homme et de 71 ans chez la femme.

3. Fréquence selon le sexe:

Les hommes sont touchés dans 84 %, soit 4 fois plus que les femmes.

Cette prédominance masculine a été observée dans les différentes séries de la littérature (tableau 19).

		B. CORNION [37]	G.A. CIFARO [69]	NOTRE SERIE
Atteinte	des	04	03	04
hommes/	femmes			

4. Facteurs de risque:

a. Intoxication tabagique:

Le tabagisme actif est le facteur de risque le plus clairement démontré en matière de cancérogenèse vésicale et serait responsable de 25 à 75% des cancers de vessie dans les pays industrialisés[250][251], notamment de par le fait que la fumée du tabac contient de nombreux cancérogènes vésicaux avérés tels que des amines aromatiques (4 amino-biphényl, -naphtylamine, orthotoluidine), des métabolites des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ou encore des nitrosamines.

Le risque de développer un cancer de vessie chez un individu non-fumeur, serait 2 à 6 fois moindre que le risque chez un fumeur [252].

Quel que soit le sexe, pour toute personne ayant fumé au moins 6 mois, on note une augmentation significative du risque de développer un cancer de vessie, au-delà de 10 cigarettes fumées par jour (Odds ratio à 1.6 [IC 95 : 1.2-2.1]) et pour une durée au moins égale à 10 ans (Odds ratio à 1.5 [IC95 : 1.1-1.9]). [253]

En 2006, Bjerregaard, a également publié les résultats d'une étude européenne, réalisée auprès de 429 906 personnes, parmi lesquelles 633 ont développé une tumeur vésicale. Ici encore a été mis en évidence, un risque accru de cancer de vessie à la fois chez les fumeurs actifs et anciens fumeurs, comparativement aux non-fumeurs.

Cette étude mettait aussi en exergue, l'augmentation du risque avec la durée du tabagisme et l'intensité chez les fumeurs actifs ; ce risque décroît avec un âge tardif au début du tabagisme et avec l'augmentation de la durée de sevrage. [254]

Nous pouvons également citer les travaux de Clavel, qui a mis en évidence, de la même manière que les autres études, une augmentation du risque de cancer de la vessie avec la durée du tabagisme et l'intensité du tabagisme au quotidien.

Cependant, il s'est aussi attaché à démontrer qu'il existait une association

significative entre ces 2 facteurs puisque le risque n'augmentait. Avec la consommation moyenne de cigarettes, qu'au-delà d'une période de tabagisme de 20 ans. [255].

De même, il existait un effet du type de tabac, le risque décroissant plus rapidement après sevrage chez les fumeurs de tabac brun par exemple. Par ailleurs, il existe des divergences quant à l'influence du sexe. Sur l'augmentation de ce risque, certaines études démontrant que celle-ci semble être la même pour les 2 sexes. D'autres s'attachant à démontrer que le risque est plus important chez la femme à des niveaux d'exposition similaires. Ce risque décroît avec l'arrêt du tabac, pour être sensiblement égal à celui d'un individu non-fumeur après 15 ans. Cette décroissance suit le même modèle quel que soit le sexe des individus [256].

Le tabagisme passif, qu'il soit environnemental ou professionnel, n'a quant à lui pas fait la preuve d'un sur-risque de cancer de la vessie, nous pouvons noter cependant, que les sujets ayant subi un tabagisme passif au cours de leur enfance ont un risque accru de développer un cancer de vessie à l'âge adulte.

De même, dans notre étude, le tabac présente un facteur de risque fréquent, vu son incidence estimée à 72.5%. D'où l'intérêt de la prévention primaire qui pourrait contribuer à la diminution de l'incidence de ce type de cancer.

Le sevrage a été fait chez 10 patients (40%). et la durée moyenne d'un tabagisme était de 12,94 ans.

b. carcinogène d'origine industrielle :

C'est le 2ème facteur de risque après le tabagisme. car il a été estimé que les expositions professionnelles peuvent expliquer 20% des atteintes par le cancer de la vessie. [257] Le 4-amino-biphényle (ABP), et la benzidine, sont les seuls agents spécifiques qui ont été clairement associés au cancer de la vessie. Ils sont connus dans la teinture, le textile et l'industrie du pneu et du caoutchouc. Dans notre série aucun

de nos patients n'avait aucun facteur de risque professionnel.

c. Infections chroniques des voies urinaires :

C'est un facteur de risque fréquemment décrit en cas de carcinome épidermoïde et surtout chez les femmes et les personnes porteuses de lésions médullaires. Dans les cystites chroniques, il y a une formation des nitrites et nitrosamines par la flore bactérienne et/ou par le processus inflammatoire, et en conséquence on aura une augmentation de la prolifération cellulaire, et ainsi plus de possibilités pour les erreurs génétiques spontanées. Pour nos patients, une notion d'infection urinaire récidivante a été retrouvée chez 6 patients soit 24%. Ce pourcentage ne reflète en aucun cas la fréquence décrite par la littérature.

d. Bilharziose urinaire :

L'association du carcinome épidermoïde de la vessie, à l'infection par *Schistosoma Haematobium*, a été connue pendant de nombreuses années. Elle est fondée à la fois sur les études cas-témoins et sur l'étroite corrélation de l'incidence du cancer de la vessie avec la prévalence de l'infection à *Schistosoma Haematobium* au sein des différentes régions géographiques [258]. Abol Enein a détaillé le rôle de la schistosomiase dans le cancer de la vessie. En ce qui concerne notre travail l'infection à *Schistosoma Haematobium* n'a pas été mise en évidence chez aucun patient.

e. Susceptibilité génétique : [259]

La susceptibilité individuelle face au risque du cancer de la vessie, est mise en évidence au niveau de gènes impliqués dans le métabolisme des substances exogènes, notamment au niveau de l'enzyme N-Acétyltransférase (NAT) qui présente un polymorphisme responsable de la variabilité quant à sa vitesse d'action,

En effet, il a été démontré qu'un individu avec un profil « Acétyleur lent » présente un excès de risque de cancer de vessie.

D'autres études mentionnent également le rôle des Glutathion-S-Transférases

dans la susceptibilité de développer un cancer de la vessie. [260] Par ailleurs, il a été évoqué notamment par Hemminki, en 2003 que la descendance des personnes ayant eu un cancer de vessie présente un risque de 70 à 80% plus élevé que la population générale, de développer la même pathologie. [261] Dans notre population d'étude, aucun patient n'avait un antécédent familial de cancer de la vessie.

f. Cyclophosphamide : [262]

Le cyclophosphamide est un médicament à élimination urinaire. Il multiplie le risque du cancer de la vessie par 9 avec une latence de 6 à 13 ans.

g. Facteurs alimentaires : [263]

Comme pour tous les autres cancers, les aspects nutritionnels ont été attribués comme facteurs de risque.

La consommation du liquide est généralement évaluée en raison de son impact sur la miction, mais l'association avec les tumeurs vésicales est controversée.

D'une part, la quantité de fluide ingéré peut réduire l'exposition de l'urothélium aux produits cancérigènes en diluant l'urine et en augmentant le nombre des mictions.

D'autre part, ce risque est lié au type du fluide : contenant ou non des substances

Cancérogènes tels que l'arsenic et les produits de désinfection, [264] Michaud et al, ont conclu après une étude cas-témoin, que le risque d'être atteint par un cancer de la vessie, diminue de moitié chez les sujets consommant une grande quantité de liquide par jour.

- Le café, mélange complexe de produits chimiques, a été suggérée comme agent cancérigène possible des tumeurs vésicales. Illanueva et al. ont récemment évalué la relation entre la consommation du café et la survenue du cancer de la vessie par une étude cas-contrôle et ont démontré une modeste augmentation du risque, chez les buveurs de café, qui était biaisée

par le tabagisme [265]

- Dans une récente méta-analyse, faite de 16 études cas-témoins et de trois cohortes, Pelucchi et al, n'ont retrouvé aucune association entre la consommation d'alcool et le cancer de la vessie. [266]
- L'arsenic est classé dans le groupe 1 de L'IARC (agent cancérigène pour l'homme), sa présence dans l'eau de boisson, augmenterait significativement le risque de cancer de la vessie pour une ingestion supérieure à 80 g/jour. [267]

5. Anatomopathologie:

5.1. Histoire naturelle du cancer de la vessie :

Cancer de la vessie non infiltrant le muscle : « Ta -Tis et T1 »

- Cette entité représente en moyenne 70% des cas lors du diagnostic.
- Avec un taux de récurrence superficielle estimée à 52%.
- Et seulement 28% comme taux de progression, ceci d'autant plus que la tumeur est grade 3. [Risque de progression à 5ans = 40%]

6. Classifications des tumeurs de la vessie:

Plusieurs classifications anatomopathologiques existent. Selon les NCCN Guidelines, le tableau clinique du cancer de la vessie se divise en trois catégories qui diffèrent dans leur pronostic, prise en charge et objectif thérapeutique :

- Tumeur de vessie non infiltrant le muscle TVNIM.
- Tumeur de vessie infiltrant le muscle TVIM.

7. Etude histologique :

7.1. Aspect macroscopique :

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

- L'aspect : papillaire, bourgeonnant, ulcéré, ulcéro-bourgeonnant ou infiltrant (figure 43)
- Le siège.
- La taille.
- L'uni ou la multi-focalité.
- Le nombre.
- La base d'implantation : plus la base est large plus le risque d'infiltration est important.

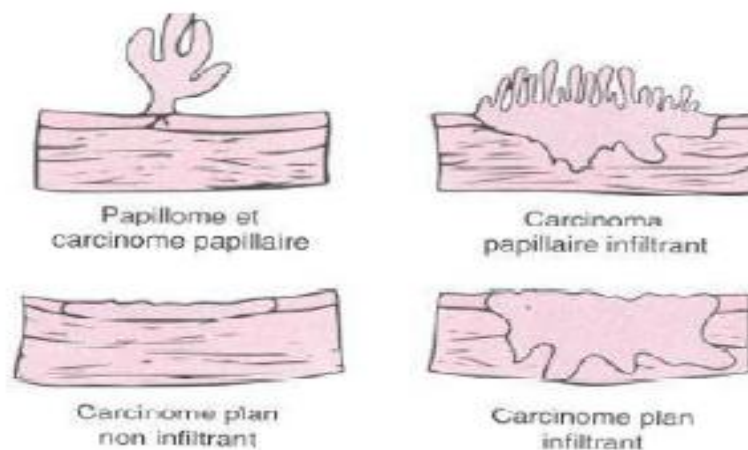


Figure 39: schéma représentant les quatre aspects macroscopiques des tumeurs vésicales.

7.2. Aspect microscopique :

Les tumeurs urothéliales représentent plus de 90% des tumeurs de vessie. En effet, dans notre série le carcinome urothélial était le seul type histologique retrouvé chez tous nos patients.

Dans la littérature, les tumeurs de stade pTa sont de loin les plus fréquentes car elles représentent 40% de l'ensemble des tumeurs de vessie, les tumeurs pT1 sont retrouvées dans 30% des cas et les tumeurs pTis sont peu fréquentes puisqu'elles ne sont présentes que dans 1.5% des cas [268]

Ces résultats sont aussi retrouvés dans notre série puisque les tumeurs pTa étaient les plus fréquentes et représentaient 50.9 % des cas, les tumeurs pT1 sont notées dans 45% des cas, et les tumeurs pTis sont retrouvées dans 3.9% des cas. La prise en charge des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle tient en compte essentiellement du risque évolutif de la tumeur et de son association à d'éventuelles localisations tumorales extra-vésicales.

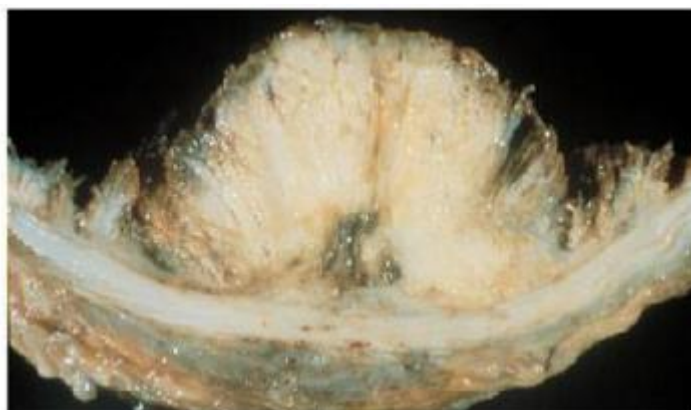


Figure 40: Aspect macroscopique d'un carcinome urothélial de la vessie

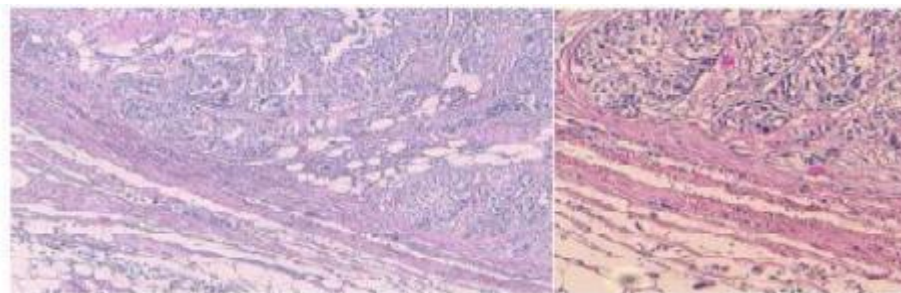


Figure 41: Aspect histologique d'un carcinome urothélial de la vessie: A: Hes x5:

Présence d'amas de prolifération tumorale dissociant les fibres musculaires. B : hes x 10 : les amas de prolifération tumorale atteignent la séreuse.(laboratoire d'Anatomo-pathologie du CHU Hassan II de Fès.)

8. Diagnostic positif:

8.1. Circonstance de découverte et signes fonctionnels :

L'hématurie macroscopique est le mode de révélation le plus fréquent des tumeurs urothéliales. Cette hématurie peut être abondante, responsable de caillots pouvant entraîner une rétention aiguë d'urine. Il est indispensable, de rechercher une tumeur urothéliale, devant tout épisode d'hématurie macroscopique, même en présence de facteurs pouvant favoriser celle-ci, comme la prise d'anticoagulants. Les tumeurs vésicales peuvent également se révéler par des troubles irritatifs du bas appareil urinaire, à type de douleurs vésicales, impériosités mictionnelles, pollakiurie avec un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) négatif. En cas de tumeurs plus évoluées, la symptomatologie ressentie par le patient peut être en rapport avec des complications de la tumeur: douleurs lombaires, voire pyélonéphrite en rapport avec une obstruction urétérale sur son trajet ou au méat ; douleurs osseuses en rapport avec une métastase.

Le diagnostic peut aussi être fait au cours d'explorations réalisées dans le cadre d'autres pathologies. Une étude menée au Sénégal par D.Diao et T.Amath, montre que l'hématurie était retrouvée dans 88% des cas. [269] Dans une thèse menée au sein du

service d'urologie du CHU Hassan II de Fès, l'hématurie était présente chez la totalité des patients.

Dans notre travail, le signe clinique prédominant, était par excellence l'hématurie, retrouvée dans 92% des cas.

Tableau 20 : Tableau comparatif entre le pourcentage des différents signes cliniques de l'étude de D.diao et T.amath [270] et notre étude.

Signes cliniques	Résultat de l'études de D.Diao	Résultats de notre étude
Hématurie	88%	92%
Troubles mictionnels irritatifs	94.3%	74%
Rétention d'urine	23%	8%
Douleurs lombaires	19.3%	10%
Altération de l'état general	46.7%	20%

8.2. Examen clinique:

Était normal chez 15 patients (60%) des cas. Par ailleurs, il avait montré une HTA chez 5 patients, une hypertrophie prostatique chez 4 patients, une fièvre chez 2 patients et une conjonctive décolorée chez 2 patients.

8.3. Examens complémentaires :

a. Biologique:

- La cytologie urinaire est actuellement un examen de routine, car il permet de détecter les cellules tumorales de haut grade avec une très grande spécificité.

Cependant, elle présente une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade. Son interprétation reste très dépendante du médecin qui la réalise.

Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire. La technique de FISH augmente la sensibilité de la cytologie en mettant en évidence des anomalies cytogénétiques spécifiques intéressantes dans les cas difficiles ou pour le dépistage des tumeurs des voies excrétrices supérieures. La cytologie demeure, avec la cystoscopie, un des examens de référence pour la détection et la surveillance des TVNIM notamment de haut grade. Dans notre étude la cytologie urinaire n'a pas été effectuée chez aucun de nos patients.

- Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) : doit être fait en premier lieu, avant toute investigation afin d'éliminer une infection urinaire.

Dans une étude menée au Burkina Faso à propos de 71 cas, L'ECBU était positif dans 26.2% des cas [271]. Ce pourcentage est plus important que celui de notre étude car 6 de nos patients soit 24% présentait une infection urinaire.

- La Numération de la formule sanguine et la fonction rénale permettent d'évaluer le retentissement.

Dans notre étude, l'anémie a été retrouvée chez 10 patients soit 40%. À noter que nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature pour comparer ce résultat. Fournier dans sa série de 60 patients rapporte une insuffisance rénale chez 3 patients soit 7.4% des cas. [272] Ennis dans une étude portant sur 85 cas a retrouvé le même pourcentage que Fournier. Dans notre étude, une insuffisance rénale a été rapporté chez 3 patients soit 12%.

Tableau 21 : tableau comparatif du pourcentage de l'insuffisance rénale entre notre étude et celle de Fournier et d'Ennis.

	Résultats de l'étude de Fournier	Résultats de l'étude de Ennis	Nos résultats
Insuffisance rénale	7.4%	7.4%	12%

b. Imagerie médicale :

1. Échographie sus pubienne: figure 46

L'échographie vésicale, reste un bon examen de dépistage des tumeurs vésicales. Avec une sensibilité de 61 % à 84 % pour les tumeurs de type polyploïde > à 5mm. Elle permet d'apprécier : le nombre, la morphologie, le siège, la taille et la base d'implantation. Elle permet aussi d'éliminer certains diagnostics différentiels, tel que les caillots (mobiles, pas de vascularisation Doppler, fragmentables par pression de la sonde).

Ses limites sont bien connues :

- une vessie non suffisamment remplie.
- l'obésité.
- la superposition des gaz intestinaux.

Ces limites représentent l'indication de la voie-rectale.



Figure 42: échographie vésicale montrant deux processus tumoraux au niveau de la paroi postéro-inférieure et latérale gauche de la vessie, (service d'urologie CHU Hassan

II de Fès)

Dans l'étude menée au Burkina Faso par Lougue Sorgho, la sensibilité de l'échographie pour la détection des tumeurs vésicales était de 98,5%. [273] Dans une autre étude menée au Cameroun par D. OMBEU, elle est de 95,23%. Dans notre étude l'échographie, a été réalisée chez la totalité de nos patients et a permis le diagnostic de la tumeur dans 94.1%. Lougue Sorgho a démontré dans son travail, que le dôme et le plancher sont les sièges de prédilection de ses tumeurs, avec respectivement 52% et 48%. [274] Tandis que dans notre étude, la plupart de nos tumeurs étaient latéralisées à droite avec un pourcentage de 20% ce qui est discordant avec les données de la littérature.

2. L'examen Tomodensitométrie:

En cas de TVNIM, le bilan d'extension par l'uro-scanner n'est pas systématique, il est demandé en cas d'une tumeur volumineuse ou de haut grade ou multifocale avec localisation périméatique.

En cas de TVIM la TDM est l'examen de référence pour le bilan d'extension, qui permet :

- l'évaluation du retentissement sur le haut appareil urinaire.
- d'apprécier l'envahissement des organes de voisinage et de la graisse périvésicale.
- la recherche d'adénopathies et/ou de métastases (les premiers sites métastatiques étant les ganglions et le poumon).

c. Examen endoscopique :

C'est l'examen clé du diagnostic des tumeurs de la vessie. Il est réalisé sous anesthésie générale avec un ECBU stérile. La cystoscopie a un double intérêt :

1. La visualisation de la tumeur: aspect macroscopique végétant ou infiltrant, taille, nombre, topographie, état de la muqueuse environnante; il réalise une véritable cartographie de la vessie; il permet aussi d'étudier l'urètre à la recherche d'autres localisations.
2. La réalisation de prélèvements pour l'étude anatomopathologique ; il peut s'agir d'une véritable résection ultérieurement en cas de petite tumeur ou encore de prélèvements biopsiques à compléter par une résection profonde, l'étude histologique précise le grade et surtout le caractère infiltrant ou non de la lésion ; elle permet également de faire des prélèvements étagés autour de la lésion (recherche d'îlots de carcinome in situ). Elle permet ainsi de poser l'indication thérapeutique en distinguant entre les deux catégories de tumeurs :

Les tumeurs non infiltrantes où la résection diagnostique peut suffire et les tumeurs infiltrantes qui nécessitent une chirurgie radicale.

La fiabilité de la résection profonde est excellente pour les tumeurs non infiltrant le muscle vésical .Mais elle a une efficacité plus faible pour les tumeurs infiltrant le muscle vésical (supérieures ou équivalentes au stade pT2) avec un taux de surestimation voisin de 10 % et de sous-estimation autour de 30 %, (pour les stades

pT3a et pT3b sur pièce de cystectomie). Les erreurs d'appréciation du stade tumoral s'observent quel que soit le type de classification utilisée. [275]

De plus, elle présente plusieurs inconvénients : le risque de perforation de la paroi vésicale, en cas de résection trop profonde ou de tumeur p impossible en cas d'abondants caillots. La présence d'une grosse hyperplasie prostatique gêne la visualisation du plancher. La résection d'une tumeur située au contact de l'orifice urétéral peut créer un reflux vésico-urétéral, source potentielle de dissémination secondaire dans le haut appareil urinaire.

Mowatta à rapporté en 2010, que la sensibilité de l'endoscopie dans le diagnostic des tumeurs vésicales, était de 71 % et sa spécificité de 72 % [276].

Dans notre étude, la cystoscopie a été réalisée chez tous nos patients et a permis de mettre en évidence la tumeur pour tous les cas.

9. Le traitement:

9.1. La RTUV :

La résection endoscopique est le traitement de référence des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle mais pas toujours suffisant. Elle permet à la fois de préciser le diagnostic, et les caractéristiques de la tumeur grâce à une biopsie.

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficiés d'une RTUV, Elle était complète chez 16 patients (64 %) et incomplète chez 08 patients (32%)

(Résection biopsique ou accès difficile).

NIEBER [277] a réalisé une base de données de toutes les complications per et post opératoire dans un même centre universitaire, il s'agit d'une étude prospective évaluant toutes les résections sur une période de 1 an (Novembre 2003 à octobre 2004).

Il a étudié 173 RTUV, parmi elles il a trouvé 10 complications (5%) : 4 (2%) cas d'hémorragie nécessitant une transfusion, et 6 (2.5%) perforations vésicales, traités pour 4 d'entre elles par simple drainage prolongé et deux perforations intra péritonéale dont une nécessitant une exploration abdominale pour hémorragie. La comparaison des résultats entre les deux groupes d'opérateurs (urologues en formation et seniors) montre dans cette étude un taux supérieur de complications dans le groupe des seniors, l'explication de Nieber est que ce dernier groupe a eu à traiter des tumeurs plus volumineuses et plus difficiles que le groupe des urologues en formation. Des résultats similaires sont rapportés par Collado [278] : sur 2821 résections endoscopiques, 145 (5%) complications, dont 36 (1.3%) perforations vésicales. Parmi ces 36 perforations 30 sont extra péritonéales, et 6 (17%) intra péritonéales, conduisant à 4 laparotomies. Dans cette série, l'incidence de la perforation est significativement corrélée à la taille et au nombre de tumeurs. En effet,

dans notre série, aucun patient n'a présenté cette complication.

Pycha [279] relève un taux de complication hémorragique de 8% dans une série prospective de 417 patients.

La prévention de l'hémorragie consiste à assurer une hémostase précise et régulière au cours de la résection endoscopique. Lorsque la tumeur est multifocale, il vaut mieux vérifier que l'hémostase est assurée, avant de poursuivre dans un autre quadrant vésical. Il faut s'assurer de la qualité de l'hémostase sur une vessie modérément remplie (l'hémorragie pouvant être masquée par une vessie distendue). L'hémorragie peut survenir dans la période post opératoire immédiate : il ne faut pas hésiter à faire une reprise chirurgicale rapide devant un liquide de lavage très hémorragique (décaillotage, identification et hémostase du vaisseau responsable).

Le risque hémorragique persiste pendant les 3 premières semaines post opératoires (chute d'escarre), il sera prévenu par des précautions simples :

- Retrait de la sonde lorsque les urines sont claires.
- Assurer une diurèse quotidienne abondante.
- Eviter les efforts de poussée abdominale.

En effet, dans notre série, 4 patients ont présentés cette complication.

10. Les instillations endovésicales :

Concernant les instillations endovésicales de BCG une méta-analyse de Sylvester publiée en 2002, faisant la synthèse de 24 essais comparant résection endoscopique seule versus résection plus instillations de BCG ou autre agent intravésical, a démontré que les instillations endo-vésicales de BCG permettaient de réduire le risque de progression tumorale à condition qu'un traitement d'entretien soit instauré [280]. Par ailleurs, Böhle et al. En analysant 11 études comparatives (1421 patients ayant une TVNIM traités par BCG et 1328 traités par Mitomycine C) ont observé que le BCG était

d'autant plus supérieur à la Mitomycine C pour la prévention des récidives tumorales. qu'un traitement d'entretien avait été proposé [281]. Cependant, la toxicité des instillations de DCG était supérieure à celle de la chimiothérapie endo-vésicale, mais sans différence significative pour les groupes avec ou sans traitement d'entretien. Dans une autre méta-analyse réalisée par les mêmes auteurs, le BCG a également prouvé sa supériorité sur la Mitomycine C dans la diminution du risque de progression avec infiltration du muscle vésical, à condition qu'il existe un traitement d'entretien associé [282].

Les données récentes de l'essai EORTC 30 91] suggèrent que le BCG est supérieur à la chimiothérapie pour le traitement des TVNIM de risque intermédiaire concernant le délai d'apparition de la première récurrence tumorale, mais aussi en termes de survie globale et spécifique. Cependant, l'avantage à long terme du BCG par rapport à la chimiothérapie reste controversé compte-tenu de son plus grand risque de toxicité et de la moins bonne tolérance des instillations [283]. La modification du grade cellulaire (OMS 2004) devrait permettre de mieux identifier, parmi le groupe hétérogène des TVNIM de risque intermédiaire, les patients nécessitant uniquement un traitement par Mitomycine C, de ceux dont le risque évolutif plus péjoratif justifierait le recours à une BCG-thérapie. En revanche, pour les patients présentant une TVNIM de haut risque, surtout lorsqu'il existe un CIS associé, un traitement d'entretien par BCG à l'issue du traitement d'induction est fortement recommandé [284]. Devant l'absence de consensus sur les modalités de ce traitement d'entretien, différents schémas ont été proposés ces dernières années. Seule l'étude randomisée du South West Oncology Group (SWOG) a clairement démontré un avantage du traitement d'entretien en termes de survie sans récurrence et de progression tumorale. Le protocole utilisé consistait en six instillations hebdomadaires pour le traitement d'induction, suivies ou non de trois instillations hebdomadaires à 3,6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois. Lamm et al. ont ainsi

observé une différence significative de survie sans récurrence ($p < 0,0001$) avec ou sans traitement d'entretien, avec respectivement une médiane de 76,8 mois versus 35,7 mois [272]. Compte tenu de son efficacité démontrée sur une large cohorte (550 patients) et dans une analyse randomisée, ce schéma de traitement d'entretien est actuellement le plus utilisé. Cependant, il faut noter que seulement 16% des patients ont pu recevoir la totalité des 27 instillations de 81 mg de BCG sur trois ans. Saint et al. ont rapporté des résultats similaires chez 72 patients en utilisant le même protocole d'entretien. Après un suivi médian de 24 mois, les taux de récurrence et de progression tumorale étaient respectivement de 12,5 % et 2,6 %, avec un arrêt en cours de traitement observé pour 8 % des patients en raison de la toxicité du BCG [285]. En effet, dans notre série tous les patients ont une tumeur à risque intermédiaire ont bénéficié d'une BCG thérapie à raison d'une séance par semaine pendant 6 semaines.

La spécialité pharmaceutique Immucyst 81mg[®], poudre pour suspension intravésicale est en rupture de stock depuis mai 2012 à la suite de problèmes industriels. Les autres spécialités disponibles pour une immunothérapie par BCG en instillation intravésicale, BCG-Medac[®] et OncoTICE[®] (cette dernière faisant l'objet d'une autorisation d'importation depuis octobre 2012 afin de pallier l'indisponibilité d'Immucyst[®]), rencontrent elles aussi des difficultés temporaires d'approvisionnement. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Association Française d'Urologie (AFU) travaillent en concertation pour permettre la continuité des soins des patients atteints de cancer de la vessie, dans les meilleures conditions. En attendant la remise à disposition de BCG intravésical en quantités suffisantes, des recommandations temporaires sont formulées par l'ANSM et l'AFU à destination des urologues et des oncologues, adaptées à la situation actuelle (BCG disponible en quantités limitées) et aussi dans l'éventualité d'une rupture de stock complète.

Les recommandations de l'Association Française d'Urologie relatives à la prise en charge des TVNIM, après résection endoscopique trans-urétrale complète de la tumeur de la vessie (RTUV), ont été mises à jour en 2013.

Tableau : Prise en charge des TVNIM à risque intermédiaire en fonction de disponibilité de BCG

	En absence de pénurie de BCG	BCG disponible en quantités très limitées	BCG intravésical en rupture de stock
Risque intermédiaire (7 < EORTC <13)	<p>- Une IPOP de MMC est possible en l'absence de contre-indication</p> <p>- Instillations hebdomadaires de MMC sur 6 à 8 semaines consécutives après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines) suivies ou non d'instillations mensuelles</p> <p>- Le BCG peut être discuté en alternative aux instillations de MMC de première intention ou en cas d'échec du traitement par la MMC.</p>	<p>RTUV puis instillations endo-vésicales de mitomycine (alternative épirubicine², ou doxorubicine)</p> <p>Ne pas utiliser de BCG</p>	<p>RTUV puis instillations endo-vésicales de mitomycine (alternative épirubicine², ou doxorubicine)</p>

11. Evolution des TVNIM : récurrence et progression :

Les TVNIM regroupent des tumeurs d'évolution et de pronostic différents. Elles ont en commun un risque de récurrence élevé après résection endoscopique — évalué à 70 %. C'est le risque grave de progression vers une tumeur infiltrant le muscle ou TVIM qui distingue des TVNIM à risque faible, intermédiaire ou élevé. La progression est une récurrence caractérisée par un stade plus élevé. Éviter la progression est essentiel sur le plan de la survie puisque cette dernière est fortement compromise en cas d'infiltration du muscle et au-delà, malgré la cystectomie qui risque d'être faite trop tard. D'où l'importance de l'activité de recherche pour définir des critères pronostiques qui permettront d'ajuster la surveillance et le traitement des TVNIM. Parmi les nombreux facteurs permettant de prédire le risque de progression, ceux actuellement utilisés en pratique courante sont : le stade tumoral : les tumeurs T1 sont plus à risque de progression que les tumeurs Ta ; • le grade des cellules tumorales : l'aspect de la cellule et sa différenciation (anomalies du rapport nucléocytoplasmique, nombres de mitoses, disposition des strates cellulaires entre autres critères) permettent de classer les tumeurs en haut-grade et en bas-grade — le risque de progression étant significativement moins élevé pour les tumeurs de bas-grade. Le CIS est toujours de haut-grade alors que les tumeurs Ta sont le plus souvent de basgrade. La classification haut-grade—bas-grade est récente et remplace petit à petit la classification dite de l'OMS 1973 qui distinguait les grades 1, 2 et 3 (gravité croissante).

Il s'ensuit que les TVNIM de stade T1 et de haut-grade, en particulier celles associées à du CIS, sont à fort risque de progression contrairement aux tumeurs Ta de bas-grade. D'autres facteurs permettent d'apporter des précisions pronostiques supplémentaires : • le nombre de tumeurs ; • la taille des tumeurs ; • le délai entre la

première résection de tumeur et la première récurrence ; • la profondeur d'infiltration du chorion (qui permet de subdiviser le stade T en T1a et T1b). Des nomogrammes ou tableaux calculateurs du risque de récurrence et de progression ont été proposés. Celui de l'EORTC, construit récemment en se basant sur les données de 360 patients provenant d'études cliniques, fait référence

12. La cystectomie :

Le traitement de première intention des TVNIM est conservateur : RTUV souvent associée à un traitement adjuvant par instillations endovésicales. Cependant, en cas d'échec du traitement conservateur, si la tumeur est à haut risque de progression vers une TVIM, la cystectomie peut être envisagée. Typiquement, il s'agit d'une tumeur de stade T1 et de haut-grade ayant récidivé précocement après des instillations de BCG. D'autant plus qu'il s'agit d'une tumeur de stade T1b, associée à du CIS. Le risque de progression vers une TVIM, voire vers un cancer métastatique est réel. La cystectomie, malgré son impact sur la qualité de vie, devient la solution thérapeutique la plus efficace. L'indication de cystectomie dans les TVNIM n'est pas facile à poser : l'urologue est confronté au risque de sous-traiter (évolution de la maladie vers un stade métastatique avant la cystectomie) ou de surtraiter (cystectomie inutile). Il n'y a pas d'indicateurs suffisamment fiables actuellement pour établir précisément le risque de progression. C'est un faisceau d'arguments qui emporte la décision associant les critères cités ci-dessus aux discussions tenues en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'une part et entre le praticien et le patient d'autre part

Dans notre série :

- Une cystectomie totale a été pratiquée chez 02 patients avec une dérivation de type Briker chez 04 patient et une dérivation de type Coffey chez 01 patiente. Les deux avaient une papillomatose vésicale.

Concernant l'évolution, dans notre série le recul (6 mois) était insuffisant pour juger les résultats de la BCG thérapie, et aussi pour apprécier exactement le risque de récurrence et de progression des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle.

CONCLUSION

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

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

Les tumeurs urothéliales pTa de bas grade multifocal qui ne présente aucun des critères de bas risque ou risque élevé ou très élevé sont classés dans le groupe des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle à risque intermédiaire.

La cystoscopie permet de faire le diagnostic des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle en visualisant les anomalies macroscopiques de la muqueuse vésicale. La résection endoscopique permet à la fois de préciser le diagnostic et les caractéristiques de la tumeur grâce à une biopsie. Elle reste le traitement opératoire de référence, toujours nécessaire mais non suffisant.

L'immunothérapie endovésicale est considérée comme le traitement le plus efficace concernant la récurrence, son impact sur la progression nécessite des études à long terme.

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

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle à risque intermédiaire présentent un risque important de récurrence et surtout de progression justifiant une surveillance régulière et efficace de l'appareil urinaire. Cette surveillance doit être adaptée au potentiel évolutif de chaque tumeur.

RESUMES

RESUME

Introduction:

Les tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle représentent un large groupe de tumeurs ayant un comportement clinique très hétérogène. .

Du fait de leur potentiel invasif, les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle à risque intermédiaire constituent un groupe de tumeurs à haut risque de récurrence et de progression. Deux questions qui se posent :

- Quels sont les marqueurs qui permettent de prévoir précocement les risques de récurrence et de progression ?
- Quel traitement proposer pour diminuer ou éviter ces risques ?

La littérature mondiale, par de multiples publications, essaie de répondre à ces deux questions afin de proposer une prise en charge globale adaptée au risque évolutif de chaque tumeur.

but:

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les données clinicopathologiques qui permettent de définir parmi les tumeurs urothéliales les groupes à risque intermédiaire afin de rationaliser leurs indications thérapeutiques et leur surveillance.

Matériels et méthodes :

Notre travail porte sur une étude rétrospective de 25 cas de tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle à risque intermédiaire traitées au service d'urologie (CHU Hassan II-Fès) durant une période de 5 ans (2012-2017)

3 fiches d'exploitation détaillées sont utilisées dans cette études

Résultats :

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle représentent (68%) de toutes les tumeurs de vessie.

Les patients se répartissaient en 21 hommes 84% et de 4 femmes (16%).

L'âge moyen des hommes était de 60.4 avec des extrêmes de 33 ans et 88 ans et celui des femmes , était de 70.3 avec des extrêmes de 48 ans et 88 ans.

La notion du tabagisme est notée chez 18 patients (72%), l'antécédent d'irritation chronique est retrouvée chez 02 patients (8%).

L'hématurie macroscopique était le signe révélateur le plus fréquent (23 cas soit 92%).

Sur le plan paraclinique, l'échographie a révélé la tumeur chez 24 patients soit (96%).

La cystoscopie a révélé la tumeur chez tous nos patients.

Le carcinome urothélial est le seul type histologique retrouvé dans notre série.

Sur le plan thérapeutique :

La cystectomie totale est réalisée chez 05 patients 20%

Tous les patients ont bénéficié d'une BCG thérapie à raison d'une séance par semaine pendant 6 semaines

La surveillance des patients traités est clinique, échographique et cystoscopique.

L'évolution est marqué par : des récives : 05 malades après un recul moyen de 03 mois

Conclusion :

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle représentent un groupe hétérogène de tumeurs qui se caractérisent par la difficulté d'apprécier leur pronostic au diagnostic initial et donc les indications thérapeutiques. Parmi ces tumeurs, 60% à 70% vont récidiver et 10% à 20% vont progresser vers des tumeurs qui envahissent le muscle en devenant potentiellement métastatiques. Cette évolution défavorable de tumeurs primitivement non infiltrantes doit être détectée au plus tôt. En amont, la prévention par la lutte contre le tabagisme et les facteurs de risque professionnels est essentielle.

ABSTRACT

Introduction:

Non Invasive Bladder Cancer represent a large group of tumors with very heterogeneous clinical behavior. .

Because of their invasive potential, non invasive bladder cancer at intermediate risk are a group of tumors that are at high risk for recurrence and progression. Two questions that arise:

- What are the markers that make it possible to predict early the risks of recidivism and progression?
- What treatment to propose to reduce or avoid these risks?

The world literature, by multiple publications, tries to answer to these two questions in order to propose a comprehensive care adapted to the risk evolutionary of each tumor.

Objective:

The aim of this work is to review the clinicopathological data that define intermediate-risk groups among urothelial tumors in order to rationalize their therapeutic indications and their surveillance.

Material and method:

Our work concerns a retrospective study of 25 cases of non invasive bladder cancer at intermediate risk treated in the urology department (CHU Hassan II-Fès) for a period of 5 years (2012-2017).

3 detailed exploitation sheets are used in this study

Results:

non invasive bladder cancer at intermediate risk account for 68% of all bladder tumors.

Patients were divided into 21 men 84% and 4 women (16%).

The average age of men was 60.4 with extremes of 33 and 88 years, and that of women was 70.3 with extremes of 48 and 88 years.

The notion of smoking is noted in 18 patients (72%), the history of chronic irritation is found in 02 patients (8%).

Macroscopic hematuria was the most frequent telltale sign (23 cases, or 92%).

Paraclinically, ultrasonography revealed the tumor in 24 patients (96%).

Cystoscopy revealed the tumor in all our patients.

Urothelial carcinoma is the only histological type found in our series.

Therapeutically:

Total cystectomy is performed in 05 patients 20%

All patients received BCG therapy one session per week for 6 weeks

Monitoring of treated patients is clinical, ultrasound and cystoscopic.

The evolution is marked by: recurrences: 05 patients after a mean follow-up of 03 months

Conclusion:

non invasive bladder cancer at intermediate risk represent a heterogeneous group of tumors that are characterized by the difficulty of assessing their prognosis at the initial diagnosis and therefore the therapeutic indications. Of these tumors, 60% to 70% will recur and 10% to 20% will progress to tumors that invade the muscle, potentially becoming metastatic. This unfavorable evolution of initially non-infiltrating tumors must be detected at the earliest. Upstream, prevention through the fight against smoking and occupational risk factors is essential.

الملخص

المقدمة :

تمثل أورام المثانة غير المخترقة للعضلة جزءا كبيرا من الأورام ذات الطابع السريري المتغير جدا. بفعل جهدها الارتشاحي, تشكل أورام المثانة غير المخترقة للعضلة متوسطة الاختطار مجموعة من الأورام ذات اختطار مرتفع للنكس و التطور.

السؤالان المطروحان :

ماهي الواصمات التي تمكن من التنبؤ باكرا من وجود اختطار النكس والتطور؟

ماهو العلاج المقترح لتقليل أو تجنب هذه الاختطارات؟

يحاول الأدب العالمي, عن طريق عدة منشورات, الإجابة على هذين السؤالين من أجل اقتراح إدارة شاملة مناسبة للاختطار المترقي لكل ورم.

الهدف:

الهدف من هذا العمل هو مراجعة البيانات السريرية المرضية التي تمكن من تحديد من بين أورام الظهارة البولية المجموعات ذات الاختطار المتوسط من أجل ترشيد الاستطببات العلاجية ومراقبتها.

المواد والطرق :

يتعلق عملنا بدراسة استعادية ل 25 حالة من اورام المثانة غير المخترقة للعضلة متوسطة الاختطار تم علاجها بمصلحة المسالك البولية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس خلال مدة 5 سنوات (2012-2017) وتم استعمال 3 بطاقات استغلال مفصلة في هذه الدراسة.

النتائج :

تمثل أورام المثانة غير المخترقة للعضلة 68 بالمائة من مجموع أورام المثانة.. ينقسم المرضى إلى 21 رجلا (84 بالمائة) و 4 نساء (16 بالمائة). كان عمر الرجال المتوسط 60.4 مع أعمار قصوى 33 و 88 سنة, أما بالنسبة للنساء فكان 70.3 مع اعمار قصوى 48 و 88 سنة.

تم تسجيل عنصر التدخين لدى 18 مريضا بنسبة 72 بالمائة, كما تم العثور على سابقة التهيج المزمن لدى مريضين بنسبة 8 بالمائة.

كانت البيلة الدموية العيانية العرض المستعلن الأكثر انتشارا (23 حالة بنسبة 92 بالمائة). على مستوى الفحوصات المتممة, أظهر الفحص بالصدى الورم لدى 24 مريضا بنسبة 96 بالمائة. أظهر تنظير المثانة الورم عند المرضى كلهم.

شكلت سرطانة الظهارة البولية النمط النسيجي الوحيد الذي تم العثور عليه في سلسلتنا هذه.

على المستوى العلاجي: تم استئصال المثانة بشكل كامل لدى 5 مرضى بنسبة 20 بالمائة. استفاد جميع المرضى من العلاج

بمعدل BCG بحصة بالأسبوع لمدة ستة أسابيع.

تمت مراقبة المرضى سريريا, وبالفحص بالصدى, وبتنظير المثانة.

بالنسبة لتطور المرض فتمت ملاحظة حالات نكس لدى 5 مرضى بعد تراجع متوسط ب 3 أشهر.

خاتمة:

تمثل أورام المثانة غير المختزقة للعضلة جزءا كبيرا من الأورام ذات الطابع المتغاير جدا والتي تختص بصعوبة تقدير مآلها

أثناء التشخيص البدئي وبالتالي استطبابتها العلاجية. من بين هذه الأورام, 60 إلى 70 بالمائة ستنكس, و 10 إلى 20 بالمائة

ستتطور إلى أورام مختزقة للعضلة, مع احتمال تحولها إلى أورام منتقلة.

يجب اكتشاف باكرا هذا التطور السلبي للأورام في البدء غير مختزقة.

قبل هذا, الوقاية عن طريق محاربة التدخين وعوامل الاختطار المهنية أمر أساسي.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. CHENG L., WEAVER A.L., NEUMANN R.M., SCHERER B.G., and BOSTWICK D.G
Substaging of. T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: A new proposal. *Cancer* 1999, 86 (6): 1035–1043.
- [2]. DIXON J.S. and GOSLING J.A., Histology and fine structure of the muscularis mucosae of the human urinary bladder. *J. Anat*, 1983. 1983(136): 265–271.
- [3]. PARKIN D. M., PISANI P., et al.
Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990.
Int J Cancer, 1999, 80 (6): 827–41.
- [4]. PISANI P., PARKIN D.M., et al
Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990
Int J Cancer, 1999, 83(1): 18–29.
- [5]. LYNCH C.F. and COHEN B. Urinary system.
Cancer, 1995, 75: 316–29.
- [6]. GUERBAOUI . M. Le cancer au Maroc : épidémiologie descriptive.
1ère édition ,2000, p: 138–145.
- [7]. SILVERMAN D.T., HARTGE P. et al.
Epidemiology of bladder cancer.
Hematol Oncol clin North Am, 1992, 6: 1–30.
- [8]. NAPALKOV P.M. and BOYLE P.
Epidemiology of bladder cancer. Superficial bladder cancer.
F.P.W. FAIR, 1997. Padova Italy, Isis Medical, Media: 1–23.
- [9]. KIEMENEY L.A., STRAATMAN H. et al.
Decreasing bladder cancer mortality in the netherlands.
Br J Urol, 1996, 78: 686–90.

[10].BADAWI A.F., HIRVONEN A.

Role of aromatic amine acetyltransferase , NAT1 and NAT2, in carcinogen–DNA adduct formation in the human bladder.

Cancer Res, 1995,55: 5230–7

[11].TOMATIS L., AITIO A et al.

Cancer : causes, occurrence and control.

IARC Sci Publ. Lyon, France.

[12].JOHANSSON S.L. and COHEN S.M.

Epidemiology and etiology of bladder cancer.

Semin Surg Oncol., 1997,13:291–8.

[13].PHILLIPS D.H.

DNA adducts in human tissues: biomarkers of exposure to carcinogens in tobacco smoke.? Environ Health Perspect,1996, 104 Suppl 3: 453–8.

[14].CANTOR K.P., HOOVER R.

Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption : a casecontrol Study

[15].BOZIC Z., DUANCIC V .et al.

Balkan endemic nephropathy : still a mysterious disease.

Eur J Epidemiol,1995,11:235–

[16].WAKAI K., TAKASHI M., OKAMURA K., YUBA H., SUZUKI K., MURASE T. et al.

Foods and nutrients in relation to bladder cancer risk : a case control study in Aichi Prefecture, Central Japan.

Nutr Cancer 2000,38:13–22.

[17].MOMAS I., DAURES J.P et al.

Relative importance of risk factors in bladder carcinogenesis : some new results about Mediterranean habits.

Cancer Causes Control, 1994, 5 : 326–32.

[18].TAVANI A.and LA VECCHIA C.

Coffee and cancer : a review of epidemiological studies, 1990–1999.

Eur J cancer Prev, 2000, 9 : 241–56.

[19].EL–BOLKAINY M.N., MOKHTAR N.M., GHONEIM M.A., HUSSEIN M.H.

The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma.

Cancer, 48: 2643–2648.

[20].COHEN S.M. and JOHANSEN S.L.

Epidemiology and etiology of bladder cancer.

Urol Clin North Am,1992,19:421–8.

[21].GRIFFITHS T.R. and MELLON J.K.

Human papillomavirus and urological tumours : II. Rôle in bladder, prostate, renal and testicular cancer.

B J U Int, 2000, 85 : 211–7.

[22]. JOHANSSON S.L and WAHLQVIST L.

Tumours of urinary bladder and ureter associated with abuse of phenacetincontaining Analgesies

[23].PEDERSEN–BJERGAARD J., ERSBØLL J., et al.

Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non–Hodgkin's lymphoma.

N Engl J Med,1988, 318: 1028–32.

[24]. SELLA A., DEXEUS F.H. et al.

Radiation therapy- associated invasive bladder tumors.

Urology, 1989, 33 : 185-8.

[25]. JOHANSSON S.L and WAHLQVIST L.

Tumours of urinary bladder and ureter associated with abuse of phenacetincontaining analgesics.

Acta Pathol Microbiol Scand, 1997, 85 : 768-74.

[26]. DOUTRELLOT- PHILIPPON C. and HAGUENOER J.M.

Industrie chimique.

Les cancers professionnels. Tome II.

[27]. MIRVISH S.S.

Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC.

Cancer Lett., 1995, 93:17-48.

[28]. TORTI F.M. and LUM B.L., Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy Cancer, 1987. 59(3 Suppl): 613-616.

[29]. CABANNE F., PAGÈS A., BILLEREY C., OPPERMANN A., et CARBILLET J. P., Pathologie génitale masculine Uropathologie. 1993, Masson: Paris.

[30]. Holmang S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SL (2001). Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. J Urol 165: 1124-1128.

- [31]. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL (2000). Prospective registration of all patients in a geographical region with newly diagnosed bladder carcinomas during a two-year period. *Scand J Urol Nephrol* 34: 95–101.
- [32]. Urist MJ, di Como CJ, Lu ML, Charytonowicz E, Verbel D, Crum CP, Ince TA, McKeon FD, Cordon-Cardo C (2002). Loss of p63 expression is associated with tumor progression in bladder cancer, *Am J Pathol* 161: 1199–1206,
- [33]. CHENG L., WEAVER A.L., NEUMANN R.M., SCHERER B.G., and BOSTWICK D.G., Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: A new proposal *Cancer*, 1999. 86(6): 1035–1043.
- [34]. EPSTEIN J.I., AMIN M.B., REUTER V.R., and MOSTOFI F.K., The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Bladder Consensus Conference Committee Am J Surg Pathol*, 1998. 22(12): 1435–1448.
- [35]. AMIN M.B. and YOUNG R.H., Intraepithelial lesions of the urinary bladder with a discussion of the histogenesis of urothelial neoplasia *Semin Diagn Pathol*, 1997. 14(2): 84–97.
- [36]. BOSTWICK D.G., RAMNANID., and CHENG L., Diagnosis and grading of bladder cancer and associated lesions *Urol Clin North Am*, 1999. 26(3): 493–507.
- [37]. COX P.J., Cyclophosphamide cystitis--identification of acrolein as the causative agent *Biochem Pharmacol*, 1979. 28(13): 2045–2049.

- [38]. MURPHY W. M., SOLOWAY M. S., and FINEBAUM P. J., Pathological changes associated with topical chemotherapy for superficial bladder cancer J Urol, 1981. 126(4): 461– 464.
- [39]. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. Hum Pathol 2006; 37(11): 1371–88.
- [40]. Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. Urol Clin North Am 2000; 27(1): 1–13, vii.
- [41]. [42] Cheng L, Chevillet J, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. Am J Surg Pathol 1999; 23(4): 443–7.
- [42]. Cheng L, Chevillet J, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. Am J Surg Pathol 1999; 23(4): 443–7.
- [43]. Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. Urol Clin North Am 2000; 27(1): 1–13, vii.
- [44]. Pagano FA, WRE. Superficial Bladder Cancer. 1997. Oxford: Isis. Medical media. Ref Type: Generic
- [45]. Kurth K, Denis L, Sylvester R, de PM. The natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer. EORTC GU Group. Prog Clin Biol Res 1992; 378: 1–7.
- [46]. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, 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. Eur Urol 2006;49:466–77.

- [47]. <http://urofrance.org/science-et-recherche/basebibliographique/article/html/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-9.html>
- [48]. WOLF H., OLSEN P.R., FISCHER A., and HOJGAARD K., Urothelial atypia concomitant with primary bladder tumour. Incidence in a consecutive series of 500 unselected patients Scand J Urol Nephrol, 1987. 21(1): 33-38.
- [49]. KIEMENEY L.A., WITJES J.A., HEIJBROEK R.P., VERBEEK A.L., and DEBRUYNE F.M., Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer J Urol, 1993. 150(1): 60-64.
- [50]. HENEY N.M., AHMED S., FLANAGAN M.J., FRABLE W., CO R D E R M . P., HA F E R M A N N M . D ., and HAW K I N S I . R ., Superficial bladder cancer: progression and recurrence J Urol, 1983. 130(6): 1083-1086.
- [51]. Herr HW. Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients. World J Urol 1997; 15(2): 84-8 . .
- [52]. Kurth K, Denis L, Sylvester R, de PM. The natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer. EORTC GU Group. Prog Clin Biol Res 1992; 378: 1-7.
- [53]. Herr HW. Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients. World J Urol 1997; 15(2): 84-8 . .
- [54]. Cheng L., Chevillat J.C., Neumann R.M. and Bostwick D.G., Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. Am J Surg Pathol, 1999. 23(4): p. 443-7.
- [55]. Lopez JI, Angulo JC. The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. Histopathology 1995; 27(1): 27-33.
- [56]. <http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Vessie>
- [57]. CABANNE F., PAGÈS A., BILLEREY C., OPPERMANN A., et CA R B I L L E T J . P., Pathologie génitale masculine – Uropathologie. 1993, Masson: Paris.

- [58]. JOST S.P., GOSLING J.A., and DIXON J.S., The morphology of normal human bladder urothelium *J Anat*, 1989. 167: 103–115.
- [59]. WEAVER M.G. and ABDUL-KARIM F.W., The prevalence and character of the muscularis mucosae of the human urinary bladder *Histopathology*, 1990. 17(6): 563–566.
- [60]. RO J.Y., AYALA A.G., and EL-NAGGAR A., Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment *Am J Surg Pathol*, 1987. 11(9): 668–673.
- [61]. CHENG L., WEAVER A.L., NEUMANN R.M., SCHERER B.G., and BOSTWICK D.G., Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: A new proposal *Cancer*, 1999. 86(6): 1035–1043.
- [62]. CHOME J. et ALGAZI L., Classification et pronostic des tumeurs épithéliales primitives de la vessie *Bull Cancer*, 1957. 44: 278–292.
- [63]. BERGKVISTA ., LJUNGQVISTA ., and MÖBERGERG ., Classification of bladder tumours based on the cellular pattern. Preliminary report of a clinicalpathological study of 300 cases with a minimum follow-up of eight years *Acta Chir Scand*, 1965. 130(4): 371–378.
- [64]. PUGH R.C., Proceedings: The pathology of cancer of the bladder *Cancer*, 1973. 32(5): 1267–1274.
- [65]. JORDANA . M ., WEINGARTEN J ., and MURPHY W. M ., Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted from histologic grading? *Cancer*, 1987. 60(11): 2766–2774.
- [66]. MURPHY W.M., B. B.J., and FARROW G.M., eds. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Atlas of tumors pathology, ed. third. Vol. n° 11. 1994, Armed forces Institute of Pathology: Washington DC.

- [67]. MOSTOFI F.K. and DAVIS C.J., eds. Histological typing of urinary bladder tumours.
tumours.
Second ed. International Histological Classification of tumours, ed. W.H.O. (WHO).
1999,
Springer: Geneva.
- [68]. ALVAREZ KINDELAN J., LOPEZ BELTRAN A., and REQUENA TAPIA M.J., Urothelial
papillary neoplasms of low malignant potential. Retrospective studies. Actas urol
esp, 2000. 24:
743–748.
- [69]. ALSHEIKH A., MOHAMEDALI Z., JONES E., MASTERSON J., and GILKS C.B.,
Comparison of the WHO/ISUP classification and cytokeratin 20 expression in
predicting the behavior of low-grade papillary urothelial tumors. World Health
Organization/International Society of Urologic Pathology Mod Pathol,
2001. 14(4): 267–272.
- [70]. JORDANA M., WEINGARTEN J., and MURPHY W. M., Transitional
cell neoplasms of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted from
histologic
grading? Cancer, 1987. 60(11): 2766–2774.
- [71]. DESAI S., LIM S.D., JIMENEZ R.E., CHUN T., KEANE T.E., MCKENNEY J.K., ZAVALA-
POMPA
A., COHEN C., YOUNG R.H., and AMIN M.B., Relationship of cytokeratin 20 and
CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary
urothelial neoplasia
Mod Pathol, 2000. 13(12): 1315–1323.
- [72]. Whitmore Jr WF, Bush IM, Esquivel E. Tetracycline ultraviolet fluorescence in
bladder carcinoma. 1964;17:1528–32.

- [73]. Kelly JF, Snell ME. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder. 1976;115: 150-1.
- [74]. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. 1990;6:143-8.
- [75]. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium, efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64:2448-58.
- [76]. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8.
- [77]. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, Van Oosterom AT, Witjes F, Spina M, Van Groeningen CJ, de Balincourt C, Collette L; European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment
- [78]. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. 2010;57:595-606.

- [79]. Bordier B, Mazerolles C, Malavaud B. Photodynamic diagnosis in nonmuscle-invasive bladder cancer. 2010;Suppl. 9:411-8.
- [80]. ALSHEIKH A., MOHAMEDALI Z., JONES E., MASTERTON J., and GILKS C.B., Comparison of the WHO/ISUP classification and cytokeratin 20 expression in predicting the behavior of low-grade papillary urothelial tumors. World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Mod Pathol, 2001. 14(4): 267-272.
- [81]. DESAI S., LIM S.D., JIMENEZ R.E., CHUN T., KEANE T.E., MCKENNEY J.K., ZAVALA-POMPA A., COHEN C., YOUNG R.H., and AMIN M.B., Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia Mod Pathol, 2000. 13(12): 1315-1323.
- [82]. Cauberg EC, de Bruin DM, Faber DJ, van Leeuwen TG, de la Rosette JJ, de Reijke TM. A new generation of optical diagnostics for bladder cancer: technology, diagnostic accuracy, and future applications. 2009;56:287-96.
- [83]. Cauberg EC, Kloen S, Visser M, de la Rosette JJ, Babjuk M, Soukup V, et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of nonmuscle-invasive bladder cancer.
- [84]. Cauberg EC, de Bruin DM, Faber DJ, van Leeuwen TG, de la Rosette JJ, de Reijke TM. A new generation of optical diagnostics for bladder cancer: technology, diagnostic accuracy, and future applications. 2009;56:287-96.
- [85]. Cauberg EC, de Bruin DM, Faber DJ, van Leeuwen TG, de la Rosette JJ, de Reijke TM. A new generation of optical diagnostics for bladder cancer: technology, diagnostic accuracy, and future applications. 2009; 56:287-96.

- [86]. Rao AR, Hanchanale V, Javle P, Karim O, Motiwala H. Spectroscopic view of life and work of the Nobel Laureate Sir C.V. Raman. 2007;21:8 11.
- [87]. Crow P, Uff JS, Farmer JA, Wright MP, Stone N. The use of Raman spectroscopy to identify and characterize transitional cell carcinoma in vitro. 2004;93:1232 6.
- [88]. TORTI F.M. and LUM B.L., Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy *Cancer*, 1987. 59(3 Suppl): 613–616.
- [89]. JIMENEZ R.E., KEANE T.E., HARDY H.T., and AMIN M.B., pT1 urothelial carcinoma of the bladder: criteria for diagnosis, pitfalls, and clinical implications *Adv Anat Pathol*, 2000. 7(1): 13–25.
- [90]. STEG A., ALLOUCH G., and DESLIGNIERES S., [The risk factors of bladder tumors stage "A". Description of a new parameter] *Sem Hop*, 1980. 56(15–16): 738–743.
- [91]. HASUI Y., OSADA Y., KITADA S., and NISHI S., Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer *Urology*, 1994. 43(6): 782–786.
- [92]. HOLMANG S., HEDELIN H., ANDERSTROM C., HOLMBERG E., and JOHANSSON S.L., The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study *J Urol*, 1997. 157(3): 800–803; discussion 804.
- [93]. HASUI Y., OSADA Y., KITADA S., and NISHI S., Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer *Urology*, 1994. 43(6): 782–786.

- [94]. BERNARDINI S., BILLEREY C., MARTIN M., ADESSI G.L., WALLERAND H., and BITTARD H.,
The predictive value of muscularis mucosae invasion and p53 over expression on progression of stage T1 bladder carcinoma J Urol, 2001. 165(1): 42–46; discussion 46.
- [95]. YOUNES M., SUSSMAN J., and TRUE L.D., The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder Cancer, 1990. 66(3): 543–548.
- [96]. TORTI F.M. and LUM B.L., Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy Cancer, 1987. 59(3 Suppl): 613–616.
- [97]. BILLEREY C., BOCCON-GIBOD L., et le CCAFU., Etude des variations inter-pathologistes dans l'évaluation du grade et du stade des tumeurs vésicales. Analyse par 12 pathologistes de 110 tumeurs classées initialement pT1. Prog Urol, 1996. 6: 49–57.
- [98]. PATHOLOGISTS OF THE FRENCH ASSOCIATION OF UROLOGY CANCER COMMITTEE., Lamina propria microinvasion of bladder tumors, incidence on stage allocation (pTa vs pT1) : recommended approach. World J Urol, 1993. 11: 161–164.
- [99]. AMIN M.B. and YOUNG R.H., Intraepithelial lesions of the urinary bladder with a discussion of the histogenesis of urothelial neoplasia Semin Diagn Pathol, 1997. 14(2): 84–97.
- [100]. BILLEREY C., BOCCON-GIBOD L., et le CCAFU., Etude des variations inter-pathologistes dans l'évaluation du grade et du stade des tumeurs vésicales. Analyse par 12 pathologistes de 110 tumeurs classées initialement pT1. Prog Urol, 1996. 6: 49–57.

- [101]. BILLEREY C., BOCCON-GIBOD L., et le CCAFU., Etude des variations inter-pathologistes dans l'évaluation du grade et du stade des tumeurs vésicales. Analyse par 12 pathologistes de 110 tumeurs classées initialement pT1. Prog Urol, 1996. 6: 49-57.
- [102]. ZUK R.J., ROGERS H.S., MARTIN J.E., and BAITHUN S.I., Clinicopathological importance of primary dysplasia of bladder J Clin Pathol, 1988. 41(12): 1277-1280.
- [103]. MURPHY W.M. and SOLOWAY M.S., Developing carcinoma (dysplasia) of the urinary bladder Pathol Annu, 1982. 17((Pt 1)): 197-217.
- [104]. ALTHAUSEN A.F., PROUT G.R., JR., and DALY J.J., Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ J Urol, 1976. 116(5): 575-580.
- [105]. [106] ZUK R.J., ROGERS H.S., MARTIN J.E., and BAITHUN S.I., Clinicopathological importance of primary dysplasia of bladder J Clin Pathol, 1988. 41(12): 1277-1280.
- [106]. SM I T H G ., ELTO N R . A ., BE Y N O N L . L ., NE W S A M J . E ., CHISHOLM G.D., and HARGREAVE T.B., Prognostic significance of biopsy results of normal-looking mucosa in cases of superficial bladder cancer Br J Urol, 1983. 55(6): 665- 669.
- [107]. MURPHY W.M. and IRVING C.C., The cellular features of developing carcinoma in murine urinary bladder Cancer, 1981. 47(3): 514-522.
- [108]. MURPHY W.M. and SOLOWAY M.S., Urothelial dysplasia J Urol, 1982. 127(5): 849-854.
- [109]. DALY J.J., Carcinoma-in-situ of the urothelium Urol Clin North Am, 1976. 3(1): 87-105.

- [110]. OROZCO R.E., MARTIN A.A., and MURPHY W.M., Carcinoma in situ of the urinary bladder. Clues to host involvement in human carcinogenesis *Cancer*, 1994. 74(1): 115–122.
- [111]. SOLOWAY M.S., The management of superficial bladder cancer *Cancer*, 1980. 45(7 Suppl): 1856–1865.
- [112]. EBLE J.N. and YOUNG R.H., Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology *Semin Diagn Pathol*, 1997. 14(2): 98–108.
- [113]. HUDSON M.A. and HERR H.W., Carcinoma in situ of the bladder *J Urol*, 1995. 153(3 Pt1): 564–572.
- [114]. YOUNG R.H. and EBLE J.N., Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder *Hum Pathol*, 1991. 22(10): 948–965.
- [115]. BILLEREY C., MARTIN L., BITTARD H., ADESSI G.L., and CARBILLET J.P., The nested variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder. Report of five cases and review of the literature. *J Urol Pathol*, 1996. 1999: 89–100.
- [116]. BILLEREY C., MARTIN L., BITTARD H., ADESSI G.L., and CARBILLET J.P., The nested variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder. Report of five cases and review of the literature. *J Urol Pathol*, 1996. 1999: 89–100.
- [117]. [118] DREW P.A., FURMAN J., CIVANTOS F., and MURPHY W.M. The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology *Mod Pathol*, 1996. 9(10): 989–994.
- [118]. JOHNSON S.L., BORGHEDE G., and HOLMANG S., Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases *J Urol*, 1999. 161(6): 1798–1802.
- [119]. DEVERE WHITE R.W. and STAPP E., Predicting prognosis in patients with superficial bladder cancer *Oncology (Huntingt)*, 1998. 12(12): 1717–1723; discussion 1724–1716.

- [120]. ANGULO J.C. and LOPEZ J.I., Re: Platz CE, Cohen MB, Jones MP, Olson DB, Lynch CF. Is microstaging of early invasive bladder cancer of the urinary bladder possible or useful? *Mod Pathol* 1996;9:1035–9 *Mod Pathol*, 1997. 10(8): 854.
- [121]. DE VERE WHITE R.W. and STAPP E., Predicting prognosis in patients with superficial bladder cancer *Oncology* (Huntingt), 1998. 12(12): 1717–1723; discussion 1724–1716.
- [122]. DE VERE WHITE R.W. and STAPP E., Predicting prognosis in patients with superficial bladder cancer *Oncology* (Huntingt), 1998. 12(12): 1717–1723; discussion 1724–1716.
- [123]. [124] TORTI F.M., LUM B.L., ASTON D., MACKENZIE N., FAYSEL M., SHORTLIFFE L.D., and FREIHA F., Superficial bladder cancer: the primacy of grade in the development of invasive disease *J Clin Oncol*, 1987. 5(1): 125–130.
- [124]. [125] CHENG L., CHEVILLE J.C., NEUMANN R.M., and BOSTWICK D.G., Natural history of urothelial dysplasia of the bladder *Am J Surg Pathol*, 1999. 23(4): 443–447.
- [125]. [126] KAUBISCH S., LUM B.L., REESE J., FREIHA F., and TORTI F.M., Stage T1 bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion *J Urol*, 1991. 146(1): 28– 31.
- [126]. CHENG L., CHEVILLE J.C., NEUMANN R.M., and BOSTWICK D.G., Natural history of urothelial dysplasia of the bladder *Am J Surg Pathol*, 1999. 23(4): 443–447.
- [127]. LAPHAM R.L., GRIGNON D., and RO J.Y., Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens *Semin Diagn Pathol*, 1997. 14(2): 109–122.

- [128]. KIEMENEY L.A., WITJES J.A., HEIJBROEK R.P., VERBEEK A.L., and DEBRUYNE F.M., Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer *J Urol*, 1993. 150(1): 60–64.
- [129]. PODESTA A.H. and TRUE L.D., Small cell carcinoma of the bladder. Report of five cases with immunohistochemistry and review of the literature with evaluation of prognosis according to stage *Cancer*, 1989. 64(3): 710–714.
- [130]. NAKOPOULOU L., VOURLAKOU C., ZERVAS A., TZONOU A., GAKIOPOULOU H., and DIMOPOULOS M.A., The prevalence of bcl-2, p53, and Ki-67 immunoreactivity in transitional cell bladder carcinomas and their clinicopathologic correlates *Hum Pathol*, 1998. 29(2): 146–154.
- [131]. CARBIN B.E., EKMAN P., GUST AFSONH., CHRISTENSEN N.J., SANDSTEDT B. and SILFVERSWARD C., Grading of human urothelial carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency. I. Histological description. *J Urol*, 1991. 145(5): p. 968–71.
- [132]. OOMS E.C., ANDERSON W.A., ALONS C.L., BOON M.E. and VELDHUIZEN R.W., Analysis of the performance of pathologists in the grading of bladder tumors. *Hum Pathol*, 1983. 14(2): p. 140–3. 3. [134]ABEL P.D., HENDERSON D., BENNETT M.K., HALL R.R. and WILLIAMS G., Differing interpretations by pathologists of the pT category and grade of transitional cell cancer of the bladder. *Br J Urol*, 1988. 62(4): p. 339–42
- [133]. VAN DER MEIJDEN A., SYLVESTER R., COLLETTE L., BONO A. and TEN KATE F., The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages ta and t1 bladder tumors: a combined analysis of 5 european organization for research and treatment of cancer trials. *J Urol*, 2000. 164(5): p. 1533–7.

- [134]. HASUI Y., OSADA Y., KITADA S. and NISHI S., Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer. *Urology*, 1994. 43(6): p. 782–6
- [135]. YOUNES M., SUSSMAN J. and TRUE L.D., The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, 1990. 66(3): p. 543–8.
- [136]. BRAUERS A., BUETTNER R. and JAKSE G., Second Resection and Prognosis of Primary High Risk Superficial Bladder Cancer: Is Cystectomy Often Too Early? *J Urol*, 2001. 165(3): p. 808–810.
- [137]. KLAN R., LOY V. and HULAND H., Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1991. 146(2): p. 316–8.
- [138]. HILLYARD R.W., JR., LADAGA L. and SCHELLHAMMER P.F., Superficial transitional cell carcinoma of the bladder associated with mucosal involvement of the prostatic urethra: results of treatment with intravesical bacillus CalmetteGuerin. *J Urol*, 1988. 139(2): p. 290–3.
- [139]. MONTIE J.E., WOOD D.P., MENDENDORP S.V., LEVIN H.S. and PONTES J.E., The significance and management of transitional cell carcinoma of the prostate. *Semin Urol*, 1990. 8(4): p. 262–8.
- [140]. Norris HT, Aasheim GM, Sherrard DJ, Tremann JA. Symptomatology, pathophysiology and treatment of the transurethral resection of the prostate syndrome. 1973;45:420 7.

- [141]. Michielsen DP, Coomans D, Braeckman JG, Umbrain V. Bipolar transurethral resection in saline: the solution to avoid hyponatraemia and transurethral resection syndrome. 2010;44:228-35. *ing transurethral resection of bladder tumour: the gold standard for diagnosis and treatment of bladder tumours.* 2008;Suppl. 7:524-8. *techniques.* 2009;27:309-12.
- [142]. Thomas K, O'Brien T. Improving transurethral resection of bladder tumor: the gold standard for diagnosis and treatment of bladder tumors. *eur urol suppl* 2008;7:524-8.
- [143]. Wilby D, Thomas K, Ray E, Chapell O, O'Brien T. Bladder cancer: New TUR technique. *world urol*
- [144]. Jonler M, Lund L, Bisballe S. Holmium: YAG laser vaporization of recurrent papillary tumours of the bladder under local anaesthesia. 2004;94:322-5.
- [145]. Bruyere F. Recommendations of the Infectious Disease Committee of the French Association of Urology (AFU): antibiotic prophylaxis for urological procedures. 2010;20:101-8.
- [146]. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet 3rd GP, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international Consensus Panel on bladder tumor markers. 2005;66(6 Suppl. 1):35-63.
- [147]. Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Chauvet B, Colombel M, Davin JL, et al. Urothelial tumors. 2007;17:1065-98.
- [148]. Babjuk M. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. 2008;54:303-14.
- [149]. Kiemeneys LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Koper NP, Verbeek AL, Debruyne FM. Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. Members of the

- [150]. Schips L, Augustin H, Zigeuner RE, Gallé G, Habermann H, Trummer H, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? 2002;59:220-3.
- [151]. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. 2006;175:1641-4.
- [152]. Knowles MA. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? 2006;27:361-73.
- [153]. Ukai R, Kawashita E, Ikeda H. A new technique for transurethral resection of superficial bladder tumor in 1 piece. 2000;163: 878-9.
- [154]. Kawada T. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. 1997;157:2225-6.
- [155]. Thomas tumour: the gold standard for diagnosis and treatment of bladder tumours. 2008;Suppl. 7:524-8.
- [156]. Gattegno B, Chopin D. Bladder diverticulum and superficial bladder tumors. 2001; 11:1145-8.
- [157]. Rozet F, Pfister C, Planet M, Sibert L, Grise P. Intradiverticular bladder tumors. Five case reports. 1997;7:225-8.
- [158]. Gottfries A, Nilsson S, Sundin T, Viklund LG. Late effects of transurethral resection of bladder tumours at the ureteric orifice. 1975;9:32-5.
- [159]. De Torres Mateos JA, Banús Gassol JM, Palou Redorta J, Morote Robles J. Vesicorenal reflux and upper urinary tract transitional cell carcinoma after transurethral resection of recurrent superficial bladder carcinoma. 1987;138:49-51.

- [160]. Gottfries A, Nilsson S, Sundin T, Viklund LG. Late effects of transurethral resection of bladder tumours at the ureteric orifice. 1975;9:32-5.
- [161]. CHOME J. et ALGAZI L., Classification et pronostic des tumeurs épithéliales primitives de la vessie Bull Cancer, 1957. 44: 278-292.
- [162]. MOSTOFI F.K., Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder Jama, 1968. 206(8): 1764-1769 passim.
- [163]. MILLER A., MITCHELL J.P., and BROWN N.J., The Bristol Bladder Tumour Registry Br J Urol, 1969. 41: Suppl:1-64.
- [164]. JO R D A N A . M ., WE I N G A R T E N J ., and MU R P H Y W. M ., Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted from histologic grading? Cancer, 1987. 60(11): 2766-2774.
- [165]. MURPHY W.M., B. B.J., and FARROW G.M., eds. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Atlas of tumors pathology, ed. third. Vol. n° 11. 1994, Armed forces Institute of Pathology: Washington DC.
- [166]. MOSTOFI F.K. and DAVIS C.J., eds. Histological typing of urinary bladder tumours. Second ed. International Histological Classification of tumours, ed. W.H.O. (WHO). 1999, Springer: Geneva.
- [167]. GUILLOU L., Données nouvelles dans la classification des tumeurs urothéliales de vessie. Ann Pathol, 1999. 19(5): S103-107.
- [168]. TORTI F.M. and LUM B.L., Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy Cancer, 1987. 59(3 Suppl): 613-616.
- [169]. HERMANEK P., HUTTER R.V.P., SOBIN L.H., WAGNER G., and WITTEKIND C., eds. 5eme ed. UICC (Union Internationale Contre le Cancer). 1997, Springer-Verlag: Paris.

- [170]. RO J.Y., AYALA A.G., and EL-NAGGAR A., Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment Am J Surg Pathol, 1987. 11(9): 668-673.
- [171]. CHOPIN D., GATTEGNO B. Chimiothérapie endovésicale. Prog Urol (2001), 11, N°5, 1045-1063.
- [172]. SOLSONA E., IBORRA I., RICOS J. V., MONROS J. L., CASANOVA J. and DUMONT R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term followup. Urol, 1999, 161, 4, 1120-3.
- [173]. TOLLEY D. A., PARMAR M. K., GRIGOR K. M., LALLEMAND G., BENYON L. L., FELLOWS J. et al.
- [174]. ONRUST S.V., WISEHAN L.R. Epirubicin: a review of its intravesical use in superficial bladder cancer. Drugs. Aging., 1999; 15 (4): 307-33.
- [175]. KURTH K., VIJGH W.J., TEN KATE F., BOGDANOWICZ J.F., CARPENTIER P.J. and VAN REYSWOUD I. Phase ½ study of intravesical epirubicin in patients with carcinoma in situ of the bladder .
- [176]. EDSMYR F., ANDERSSON L. and ESPOSTI P.L. Intravesical chemotherapy of carcinoma in situ in bladder cancer. Urology, 1984, 23:37-9.
- [177]. JAKSE G., HOFSTADTER F. and MARBERGER H. Intracavitary doxorubicin hydrochloride therapy for carcinoma in situ of the bladder. Urol., 1981, 125, 2:185-90.
- [178]. KURTH K., VIJGH W.J., TEN KATE F., BOGDANOWICZ J.F., CARPENTIER P.J. and VAN REYSWOUD I. Phase ½ study of intravesical epirubicin in patients with carcinoma in situ of the bladder .

- [179]. LAMM D.L. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer.
Urol clin North Am, 1992, 19, 3 : 573-80.
- [180]. OOSTERLINCK W., KURTH K.H., SCHRODER F., BULTINCK J., HAMMOND B. and SYLVESTER R. A prospective European Organization for research and treatment of cancer genitourinary randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water
- [181]. CATALONA W.J., RATLIFF T.L. Bacillus Calmette Guerin and superficial bladder cancer. H Surg. ANNU 1990 ; 22p.336.
- [182]. GUPTA R.C., LAVENGOOD R., SMITH J.P. Miliary tuberculosis due to intravesical Bacillus Calmette-Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder.
Urol., 1986; 136:820-824.
- [183]. LAMM D.L., MEIJDEN VAN DER A.P.M., MORALES A., BROSMAN S.A, CATALONA W.J., HERR H.W, SOLOWAY M.S., STEG A., DEBRUYNE F.M.J. Incidence and treatment of complications of BCG intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol, 1992, 147
- [184]. BÖHLE A., NOWC C.H., ULMER A.I., MUSEHOL J., GERDES J., HOFSTETTER A.G., FLADH.D.
Elevation of cytokines interleukin-1, interleukin-2 and tumor necrosis factor in the urine of patients after intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Urol., 1990; 144:59-64.

- [185]. DE BOER E.C., DE JONG W.H., STEERENBERG P.A., AARDEN L.A., TETTEROO E., DE GROOT E.R., VAN DER MEIJEDEN A.P.M., VEGT P.D.J., DEBRUYNE F.M.J., RUITENBERG E.J. Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with Bacillus Calmette–Guerin in superficial bladder cancer. *Cancer. Immunol. Immunother.*, 1992 ;34 :306–312.
- [186]. SAINT F., PATARD J.J., MAILLE P., SOYEUX P., HOZNEK A., SALOMON L., ABBOU C.C., CHOPIN D.K. Prognostic value of a T helper 1 (Th1) urinary cytokine response following intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 2001 in press.
- [187]. HAANEN B.A.G., WAAL MALEFIJT R., RES P.C.M., KRAAKMAN E.M., OTTENHOFF T.H.M., DE VRIES R.R.P., SPITS H. Selection of a human t helper type 1 like T cell subset by mycobacteria. *Exp Med.*, 1991;174:583–592. [179] DE BOER E.C., DE JONG W.H., STEERENBERG P.A., AARDEN L.A., TETTEROO E., DE GROOT E.R., VAN DER MEIJEDEN A.P.M., VEGT P.D.J., DEBRUYNE F.M.J., RUITENBERG E.J. Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with Bacillus Calmette–Guerin in superficial bladder cancer.
- [188]. JACKSON A.M., ALEXANDROFF A.B., KELLY R.W., SKIBINSKA A., ESUVARANATHAN K., PRESCOTT S., CHISHOLM G.D., JAMES K. Changes in urinary cytokines and intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in bladder cancer patients after BCG immunotherapy. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995;99:369–375.
- [189]. PATARD J.J., GUILLE F., LOBEL B., ABBOU C.C., CHOPIN D. Etat actuel des connaissances–421.

- [190]. SAINT F., PATARD J.J., MAILLE P., SOYEUX P., HOZNEK A., SALOMON L., ABBOU C.C., CHOPIN D.K. Prognostic value of a T helper 1 (Th1) urinary cytokine response following intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 2001 in press.
- [191].
- [192]. HAAF E.O., DRESNER S.M., RATLIFF T.L., CATALONA W.J. Two courses of intravesical Bacillus Calmette Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder.
- [193]. DE REIJKE M., DE BOER E C., KURTH K H., SCHAMHART D H J. Urinary cytokines during intravesical Bacillus Calmette Guerin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. *Urol* ,1996;155:477–482
- [194]. FLEISCHMANN J.D., WENTWORTH D.B., THOMAS K.M., IMBEMBO A.L. Urinary interleukin–2 inhibition in patients with cystitis. *Immuno.Invest.*, 1989;18:825–831.
- [195]. SAINT F., PATARD J.J., MAILLE P., SOYEUX P., HOZNEK A., SALOMON L., DE LA TAILLE A., ABBOU C.C., CHOPIN D.K. Th1/Th2 urinary cytokine profiles in responder and non responder patients after one and two courses of BCG for the treatment of superficial bladder cancer. *Urol.*, 2001 in press.
- [196]. Witjes F., Palou J., Soloway M., et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy–associated adverse events. *Eur Urol Suppl* 2008;667.
- [197]. Catto J.W. Thirty–five years of intravesical bacillus Calmette–Guerin for bladder cancer: where now?. *Eur Urol* 2011;60:37–38.

- [198]. Yates D.R., Roupret M. Contemporary management of patients with high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer who fail intravesical BCG therapy. *World J Urol* 2011;29:415-422.
- [199]. Brausi M., Witjes J.A., Lamm D., et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 2011;186:2158-2167.
- [200]. Descazeaud A., Mignard J.P., Davin J.L., Irani J. Traitement par instillations vésicales de: enquête de es francais. *Prog Urol* 2009;19:624-631.
- [201]. Shelley M.D., Wilt T.J., Court J., et al. 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* 2004;93:485-490..
- [202]. Neuzillet Y, Roupret M, Wallerand H, Pignot G, Larre S, Irani J, et al. Diagnostic et prise en charge des événements indésirables survenant au décours des instillations endovésicales de BCG pour le traitement des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) : revue du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Prog Urol* 2012;22:989-98.
- [203]. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, 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* 2016;69:231-44.
- [204]. [206]] Pfister C., Roupret M., Wallerand H., et al. Recommandations en oncurologie 2010 : tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2010;20:S255-S274.

- [205]. Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. *Prog Urol* 2013;23:S105–25.
- [206]. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al, . Final results of an EORTC–GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette–Guerin in intermediate– and high–risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one–third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462–72.
- [207]. CABANNE F., PAGÈS A., BILLEREY C., OPPERMANN A., et CA R B I L L E T J . P., Pathologie génitale masculine Uro-pathologie. 1993, Masson: Paris.
- [208]. CHOME J. et ALGAZI L., Classification et pronostic des tumeurs épithéliales primitives de la vessie *Bull Cancer*, 1957. 44: 278–292.
- [209]. MO S T O F I F . K . , SO B I N L . H . , and TO R L O N I H . , eds. Histological typing of urinary Bladder tumours. First ed. International Histological Typing of tumours, ed. W.H.O. Vol 10. 1973, Springer: Geneva.
- [210]. EPSTEIN J.I., AMIN M.B., REUTER V.R., and MOSTOFI F.K., The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee *Am J Surg Pathol*, 1998. 22(12): 1435–1448.
- [211]. CABANNE F., PAGÈS A., BILLEREY C., OPPERMANN A., et CA R B I L L E T J . P., Pathologie génitale masculine – Uro-pathologie. 1993, Masson: Paris.
- [212]. WEAVER M.G. and ABDUL–KARIM F.W., The prevalence and character of the muscularis mucosae of the human urinary bladder *Histopathology*, 1990. 17(6): 563–566.

- [213]. PLATZ C.E., COHEN M.B., JONES M.P., OLSON D.B., and LYNCH C.F., Is microstaging of early invasive cancer of the urinary bladder possible or useful? *Mod Pathol*, 1996. 9(11): 1035–1039.
- [214]. ENDL E. and GERDES J., Posttranslational modifications of the KI-67 protein coincide with two major checkpoints during mitosis *J Cell Physiol*, 2000. 182(3): 371–380.
- [215]. ZUK R.J., ROGERS H.S., MARTIN J.E., and BAITHUN S.I., Clinicopathological importance of primary dysplasia of bladder *J Clin Pathol*, 1988. 41(12): 1277–1280.
- [216]. ENDL E. and GERDES J., Posttranslational modifications of the KI-67 protein coincide with two major checkpoints during mitosis *J Cell Physiol*, 2000. 182(3): 371–380.
- [217]. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466–7.
- [218]. Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. *Prog Urol* 2013;23:S105–25.
- [219]. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscleinvasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;64:846–54

- [220]. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, 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* 2016;69:231-44
- [221]. Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Coloby P, Rebillard X, et al. Recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU) pour la bonne pratique des instillations endovésicales de BCG et de mytomyicine C dans le traitement des tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle (TVNIM). *Prog Urol* 2012;22:920-31
- [222]. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. . Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462-72.
- [223]. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, MartinezPiñeiro L, Ojea A, et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscleinvasive bladder cancer treated with bacillus CalmetteGuérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011;60:423-30.
- [224]. Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a metaanalysis of the published results of randomized trials. *J Urol* 2002;168:1964-70.

- [225]. Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette–Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a metaanalysis of the published results of randomized trials. *J Urol* 2002;168:1964–70.
- [226]. PÅ ster C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al. Recommandations en Onco– Urologie 2010: tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2010;20:S255–74.
- [227]. PÅ ster C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al. Recommandations en Onco– Urologie 2010: tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2010;20:S255–74.
- [228]. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, et al. Follow– up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012;62:290–302.
- [229]. Herr HW, Dalbagni G. DeÀ ning bacillus Calmette– Guerin refractory superficial bladder tumours. *J Urol* 2003;169:1706–8.
- [230]. Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, BoufÀ oux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2 596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466–77.
- [231]. Sylvester RJ, Van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. Highgrade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66:90–107.
- [232]. Herr HW, Dalbagni G. DeÀ ning bacillus Calmette– Guerin refractory superficial bladder tumours. *J Urol* 2003;169:1706–8.

- [233]. Martinez– Pineiro JA, Flores N, Isorna S, Solona E, Sebastian JL, Pertusa C et al. Long term follow– up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical BCG with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002;89:671–80.
- [234]. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, Van de Beek C, Van Andel G, et al. Final results of an EORTC– GU cancers Group randomized study of maintenance BCG in intermediate and high risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one third dose versus full dose and 1 versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462–72.
- [235]. Neuzillet Y, Rouprêt M, Wallerand H, Pignot G, Larré S, Irani J, et al. Diagnostic et prise en charge des événements indésirables sévères survenant au décours des instillations muscle (TVNIM). *Prog Urol* 2012;22:989–98.
- [236]. [238] Van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long– term cancer– specific survival in patients with high– risk, non– muscle– invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:493–500.
- [237]. Herr HW, Dalbagni G. DeÀ ning bacillus Calmette– Guérin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003;169:1706–8.
- [238]. JEUDI FN, smith Bjo brien final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus CalmetteGuerin plus interferon alpha– 2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006;24:344–8.
- [239]. Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette– Guérin after initial bacille Calmette– Guérin failure in non– muscleinvasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010;116:1893–900.

- [240]. Manuel de cancérologie clinique de la société marocaine de cancérologie : GLOBOCAN fast stats 2008.
- [241]. Manuel de cancérologie clinique de la société marocaine de cancérologie : GLOBOCAN fast stats 2008
- [242]. Uhry Z, Remontet L, Colonna M, Belot A, Grosclaude P, Mitton N, et al. Cancer incidence estimation at a district level without a national registry: a validation study for 24 cancer sites using French health insurance and registry data. *Cancer Epidemiol* 2013;37:99–114.
- [243]. Registre des cancers de rabat 2006–2008 : édition 2012
- [244]. REGISTRE DES CANCERS DE la Région Du GRAND Casablanca. Années : 2005–2006–2007 ; édition 2012.
- [245]. X. Rébillard, P. Grosclaude , N. Leone , M. Velten, G. Coureau, A. Villers, J. Irani, T. Leuret, J. Rigaud, C. Pfister, J.-J. Patard, P. Richaud, L. Salomon, P. Coloby, M. Soulié
Progrès en Urologie Volume 23, numéro S2 pages 57–65 (novembre 2013).
- [246]. A.ouattara ;R.Hodonou ;J.Avakoudjou. Epidémiologie des cancers urologiques au centre national hospitalier universitaire Hubert Koutoukou Maga 22, 261–265.
- [247]. REGISTRE DES CANCERS DE la Région Du GRAND Casablanca. Années : 2005–2006–2007 ; édition 2012.
- [248]. Urist MJ, di Como CJ, Lu ML, Charytonowicz E, Verbel D, Crum CP, Ince TA, McKeon FD, Cordon-Cardo C (2002). Loss of p63 expression is associated with tumor progression in bladder cancer, *Am J Pathol* 161: 1199–1206,
- [249]. CHENG L., WEAVER A.L., NEUMANN R.M., SCHERER B.G., and BOSTWICK D.G.,
Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion

- [250]. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez–Abente G, Tzonou A, Chang–Claude J, Bolm–Audorff U, Jöckel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours a pooled analysis of 11 case–control studies. *Int J Cancer*. 2000 Apr 15;86(2):289–94.
- [251]. John N. Eble, Guido Sauter. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours* Lyon, 2004.
- [252]. Clavel J, Cordier S, Boccon–Gibod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer*. 1989 Oct 15;44(4):605–10.
- [253]. Clavel J, Cordier S, Boccon–Gibod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer*. 1989 Oct 15;44(4):605–10.
- [254]. Castela JE, Yuan J–M, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago–Dominguez M, Crowder JS, Ross RK, Yu MC. Gender and smoking related bladder cancer risk. *JNCI*. 2001 Apr 4; 93(7):538–45.
- [255]. Vineis P, and Simonato L: Proportion of lung and bladder cancers in males resulting
- [256]. Bedwani R, Renganathan E, El Kwahsky F, et al: Schistosomiasis and the risk of bladder
- [257]. guey LT garci´a–Closas M, Murta–Nascimento C, et al., Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes *eur uro* 2010

- [258]. Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, Tardon A, Serra C, Carrato A, Garcia-Closas R, Lloreta J, Castano-Vinyals G, Yeager M, Welch R, Chanock S, Chatterjee N, Wacholder S, Samanic C, Tora M, Fernandez F, Real FX, Rothman N. NAT2 Slow acetylation and GSTM1 null genotypes increase bladder cancer risk: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet*.2005 August 20;366 (9486):649–59.
- [259]. Hemminki K, Li X. Familial Risk of cancer by site and histopathology. *Int J Cancer*.2003; 103:105–9.
- [260]. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al: Bladder and kidney cancer following Cyclophosphamide
- [261]. Maximilian Burger a, James W.F. Catto b, Guido Dalbagni c, H. Barton Grossman d, Harry Herr c, Pierre Karakiewicz e, Wassim Kassouf f, Lambertus A. Kiemeny g, Carlo La Vecchia h, Shahrokh Shariat i, Yair Lotan j *Epidemiology and Risk Factors of Urothelial*
- [262]. Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2001 Feb;10(1):7–14.
- [263]. Straif K, Benbrahim-Tallaa, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol*. 2009 May. 10(5), 453–45.
- [264]. Pelucchi C, Galeone C, Tramacere I, et al. Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2012; 23.
- [265]. Lamm SH, Engel A, Penn CA, Chen R. Arsenic cancer risk confounder in Southwest Taiwan data set. *Environ Health Perspect*.2006;114(7):1077–82

- [266]. RICHMANN P. Recommandations du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Tumeurs urothéliales. Prog Urol, 1998. 8, Sup. 3 N° 5: p.25–50
- [267]. B.Diao,T .Amath,B.Fall . Les cancers de la vessie au Sénégal : particularités épidémiologiques cliniques et histologiques. Progress en urologie 2008,18,445 448
- [268]. B.Diao,T .Amath,B.Fall . Les cancers de la vessie au Sénégal : particularités épidémiologiques cliniques et histologiques. Progress en urologie 2008,18,445 448
- [269]. L. C. Lougue–Sorgho, R. Cisse, M. Kagone , Y. A. Bamouni ,T. L. Tapsoba & A. Sanou Radiographie et échographie dans la prise en charge des tumeurs de la vessie : à propos de 71 cas au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso).
- [270]. Fournier F bon D doré B Aubert J l'urétéro–sigmoïdo–stomie après cystectomie totale pour cancer.Résultats au long terme. A propos de 60 cas. Progrès en Urologie,1997,7, pp.967–975
- [271]. L. C. Lougue–Sorgho, R. Cisse, M. Kagone , Y. A. Bamouni ,T. L. Tapsoba & A. Sanou Radiographie et échographie dans la prise en charge des tumeurs de la vessie : à propos de 71 cas au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso).
- [272]. L. C. Lougue–Sorgho, R. Cisse, M. Kagone , Y. A. Bamouni ,T. L. Tapsoba & A. Sanou Radiographie et échographie dans la prise en charge des tumeurs de la vessie : à propos de 71 cas au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso)

- [273]. Xing Jin , Seok Joong Yun , Pildu Jeong, Isaac Yi Kim, Wun-Jae Kim. Diagnosis of bladder cancer and prediction of survival by urinary metabolomics Sunghyok Park Oncotarget, Advance Publications 2014 www.impactjournals.com/oncotarget/
- [274]. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost- effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow- up of bladder cancer. Health Technol Assess 2010;14:1 – 331.
- [275]. Nieder AM, Meinbach DS, Kim SS, Soloway MS. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. J.Urol.2005 Dec: 174(6): 2307–9
- [276]. Collado A.,Chechile G.E. Salvador J.,and Vincente,. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors.J.Urol, 164:1529, 2000.
- [277]. Pycha A, Lodde M, Lusuardi L, Palermo S, Signorello D, Galantini A, Mian C, Hohenfellner R. Teaching transurethral resection of the bladder: still a challenge?
- [278]. Sylvester R.J., Van Der Meijden A.P.M., Lamm D.L. Intravesical Bacillus Calmette–Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a metaanalysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002;168:1964– 1970.
- [279]. Böhle A., Jocham D., Bock P.R. Intravesical bacillus Calmette–Guerin versus Mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta–analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol 2003;169:90–95.
- [280]. Böhle A., Block P.R. Intravesical bacille Calmette–Guerin versus Mitomycin C for superficial bladder cancer: formal meta–analysis of comparative studies on tumor progression. Urology 2004;63:682–686.

- [281]. Sylvester R.J., Brausi M.A., Kirkels W.J., Hoeltl W., Calais Da Silva F., Powell P.H., et al. Long-term efficacy results of EORTC GU Group study 30911 comparing epirubicin, bacillus Calmette-Guerin (BCG), and BCG plus isoniazid in patients with intermediate and high-risk stage Ta T1 papillary carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010;57:766-773.
- [282]. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R., Kaasinen E., Bohle A., Palou J. European Association of Urology
- [283]. Lamm D.L., Blumenstein B.A., Crissman J.D., Monthe J.E., Gottesman J.E., Lowe B.A., et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta. T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized South West Oncology Group study. *J Urol* 2000;163:1124-1129.