



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



Année 2015

Thèse N° 078/15

TUMEURS DE VESSIE N'INFILTRANT PAS LE MUSCLE **(À propos de 51 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/05/2015

PAR

Mr. AMRO RADI

Né le 13 Mai 1988 à Gaza -Palestine

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeur urinaire - Tumeur urothéliale - Tumeur de vessie - non infiltrante

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN..... PRESIDENT

Professeur d'Urologie

M. TAZI MOHAMMED FADL..... RAPPORTEUR

Professeur agrégé d'Urologie

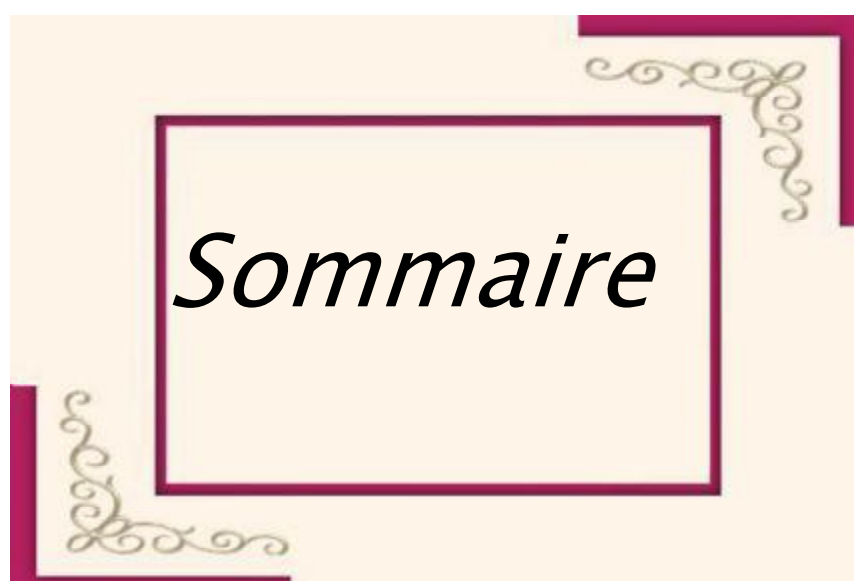
M. EL AMMARI JALAL EDDINE

Professeur agrégé d'Urologie

M. MELLAS SOUFIANE.....

Professeur agrégé d'Anatomie

} JUGES



Première partie : Etude théorique	5
I. Introduction	5
II. Rappel embryologique et histologique	6
a. rappel embryologique.....	6
b. rappel histologique.....	8
III. Epidémiologie	11
a. Introduction	11
b. Epidémiologie descriptive	11
IV. Facteurs de risques	15
V. Anatomopathologie	21
a. Définition et classification clinicopathologique des tumeurs urothéliales	21
b. Grading des tumeurs urothéliales	23
c. Stadification des tumeurs vésicales	30
d. Lésions urothéliales planes	43
e. Variantes histologiques des tumeurs urothéliales.....	49
f. Pronostic et histopronostic des tumeurs urothéliales	50
VI. Histoire naturelle des TVNIM	55
VII. Facteurs pronostiques des TVNIM	60
VIII. Diagnostic	64
1. Les circonstances de la recherche des TVNIM	64
2. Les signes cliniques révélateurs des TVNIM.....	65
3. L'examen physique	66
4. Paraclinique	67
i. L'imagerie	67
ii. L'endoscopie vésicale	69
iii. La biologie	80
iv. recommandations des principales associations d'urologie pour le diagnostic des TVNIM	92
IX. Evaluation de l'extension loco-régionale	95
X. Traitement	104
1) Les objectifs	104
2) Les professionnels impliqués	104
3) Éducation thérapeutique.....	105
4) Les moyens	106

1. LA RESECTION TRANSURETRALE DE LA VESSIE (RTUV)	106
2. INSTILLATIONS ENDOVESICALES	122
3. THERAPIE PHOTODYNAMIQUE	151
4. LA CYSTECTOMIE	156
XI. Forme clinique : tumeur intradiverticulaire	171
XII. Surveillance	178
1. Les méthodes de surveillance	179
2. Comment optimiser la surveillance des TVNIM	182
3. les recommandations des groupes d'experts des principales associations d'urologie.....	185
XIII. Prise en charge des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle	187
a. LES RISQUES DE RECIDIVE ET DE PROGRESSION	187
b. PRISE EN CHARGE DES TVNIM	188
c. RECOMMANDATIONS DES PRINCIPALES ASSOCIATIONS D'UROLOGIE	189
XIV. MARQUEURS BIOLOGIQUES ET MOLECULAIRES ASPECTS PRATIQUES ET PROSPECTIFS.....	202
<u>Deuxième partie : Etude pratique</u>	204
Introduction	204
Objectifs	204
Matériel et méthodes	205
Résultats	212
<u>Troisième partie.....</u>	222
Discussion	222
<u>Conclusion</u>	246
<u>Résumés</u>	248
<u>Bibliographie</u>	256

ABREVIATION

- TVNIM : Tumeurs 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 : Uréthro-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
- $\mu\text{mol/L}$: Micromole par Litre
- VS : Vitesse de Sédimentation

I. Introduction

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.

Elles englobent d'une part le carcinome in situ (CIS) et, d'autre part, les tumeurs papillaires qui respectent la membrane basale (pTa) et celles qui envahissent le chorion sans dépasser la lamina propria (pT1).

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

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

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

La résection endoscopique des tumeurs et l'immunothérapie intravésicale sont actuellement les traitements de référence des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle.

II .Rappel embryologique et histologique.

a) 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'ouraqué, 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 sous-jacente ou zone génitale. La croissance rapide de la face dorsale du sinus urogénital aboutit à l'incorporation bilatérale dans sa paroi dans la partie distale et commune des uretères et des canaux de Wolff. D'autres mécanismes de croissance complexes seront responsables d'une inversion crânio-caudale des abouchements des uretères et des canaux de Wolff. Les orifices urétéraux semblent progresser en direction crânio-latérale, alors que les orifices Wolffiens semblent se déplacer de manière médio-caudale. Le triangle ainsi formé est appelé le trigone vésical. Les canaux de Wolff formeront les futurs canaux déférents. Le trigone vésical sera formé par le rapprochement des orifices urétéraux et du canal de Wolff (**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 12ème semaine du développement.

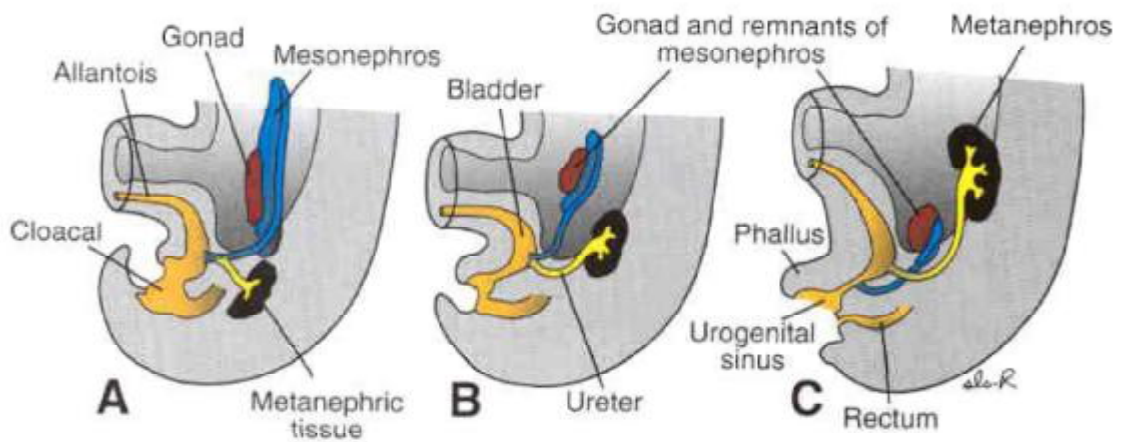


Figure 1: Division du cloaque en sinus urogénital en avant, et canal anal, en arrière. La partie caudale des canaux mésonéphrotiques est incorporée dans la vessie, au niveau où s'abouchent les deux uretères et les deux canaux éjaculatoires. A. Fin de la 5ème semaine. B. 7ème semaine. C. 8ème semaine.

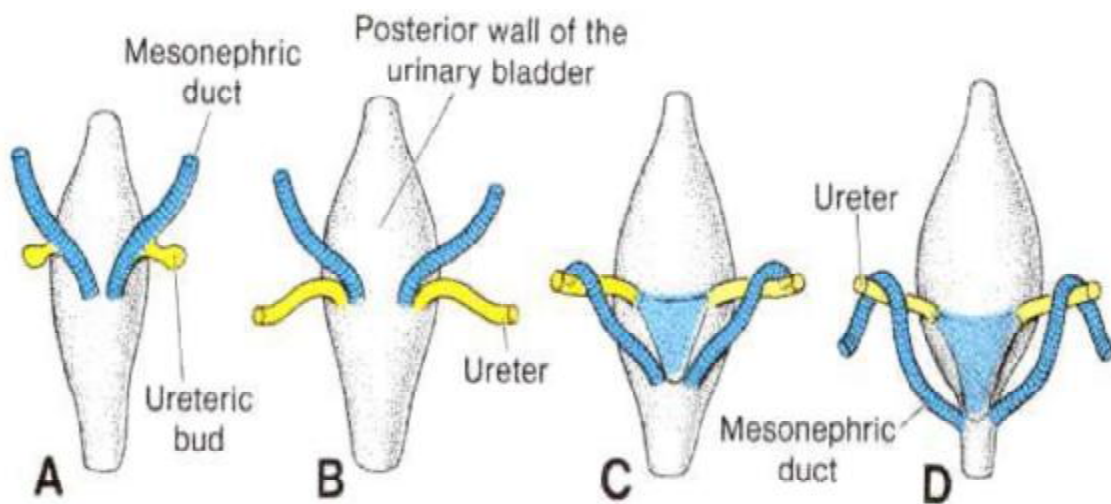


Figure 2: Vue dorsale des rapports entre les canaux mésonéphrotiques de Wolff et les uretères au moment de leur incorporation dans la paroi dorsale de la vessie (A). Les uretères sont d'abord formés par un développement à l'extérieur des canaux mésonéphrotiques puis ils se séparent (B-D). Notons le trigone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

b) Rappel 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 couvert d'une séreuse à la partie supérieure de la vessie.

I.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 :

1-La couche de cellules basales comporte des noyaux non alignés.

2-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.

3-La couche superficielle en contact avec la lumière vésicale, est composée de cellules de grandes tailles encore appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules en parapluie. Leur pôle apical est tapissé d'un film de glycosaminoglycanes.

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

II. 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 musculaire muqueuse ou muscularis mucosae située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculaire propre. Cette musculaire 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.

III. Le plan musculaire :

Le détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés.

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

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

IV. L'adventice :

Elle est composée de tissu adipeux, elle couvre le plan musculaire et est tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale. Ainsi, ces connaissances de base sur l'histologie de la vessie nous permettront de mieux comprendre l'anatomopathologie des tumeurs de vessie.

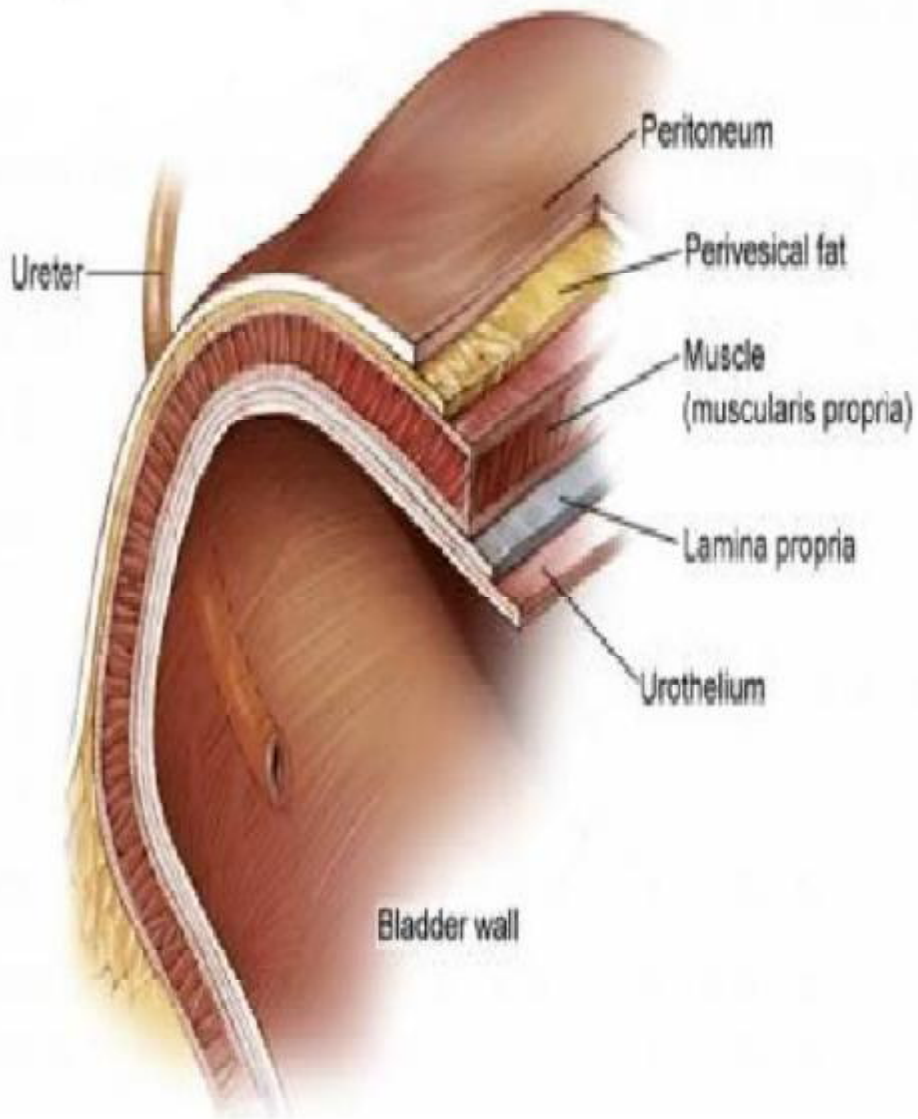


Figure 3: montrant les différentes couches de la paroi vésicale normale.

III. Epidémiologie :

1. Introduction :

L'intérêt des données épidémiologiques des tumeurs de vessie est double, d'une part descriptif permettant de définir une population à risque au sein de laquelle un dépistage pourrait conduire à un traitement précoce, et d'autre part causal permettant d'isoler des facteurs de risque pour réaliser une prévention primaire de la maladie.

2. Epidémiologie descriptive :

2.1. Fréquence, incidence, et mortalité dans le monde :

Avec plus de 260.000 nouveaux cas, et plus de 130.000 morts par an dans le monde, le cancer de vessie est la neuvième cause de cancer et représente 3–4% des formes malignes [3]. Parmi les cancers les plus répandus, il est au septième et dix-septième rang respectivement chez l'homme et la femme [4].

Le cancer de vessie est la quatrième cause de cancer à un degré de lésions malignes après celui de la prostate, du poumon et du colon chez l'homme dans les pays occidentaux. La survenue des tumeurs de vessie aux États-Unis est estimée à 51.230 cas en 2008 chez le sexe masculin.

Globalement, l'incidence varie significativement entre les pays. Cela est dû aux différentes procédures d'enregistrements et de reportages des tumeurs de type pTa (bas-grade), ce qui rend, malheureusement, la comparaison entre les pays très difficile. Les taux de mortalité standardisés avec l'âge dans le monde, varient de 2 à 10 par 100.000 chez l'homme et de 0.5 à 4 par 100.000 chez la femme par an. Plus de 60% des cas sont observés dans les pays développés. Ils comprennent de 5 à 10% de toutes les tumeurs malignes chez l'homme.

Le risque de développer une tumeur de vessie avant l'âge de 75 ans est de 2 à 4% chez l'homme et 0,5 à 1% chez la femme, 91000 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2004. Par comparaison au cancer du poumon, par exemple, le risque est de 8% chez l'homme contre 2% chez la femme.

L'âge moyen au moment du diagnostic est compris entre 65 et 70 ans.

Ce cancer se situe au second rang des tumeurs génito-urinaires, après le cancer de la prostate et occupe environ les 2/3 des cancers du tractus urinaire. D'une part il est 3 à 4 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme, d'autre part il a été suggéré par Mungan et al. que la survie attachée au stade des tumeurs de vessie est plus grave chez la femme que chez l'homme.

2.2. Influence de l'origine ethnique (Race) (Figure 4):

Les taux aux USA sont en moyenne deux fois moins élevés chez les américains d'origine africaine que chez ceux d'origine caucasienne [5]. Cependant les afro-américains ont un stade avancé dans 50% des cas alors que les américains caucasiens ont 70% de stade localisé au moment du diagnostic [6]. 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 autres américains caucasiens non-hispanique. Ces différences observées ont été interprétées, comme liées à des différences concernant l'intoxication tabagique et l'exposition professionnelle, ainsi que des variations individuelles biologiques modifiant les différentes phases de carcinogénèse.

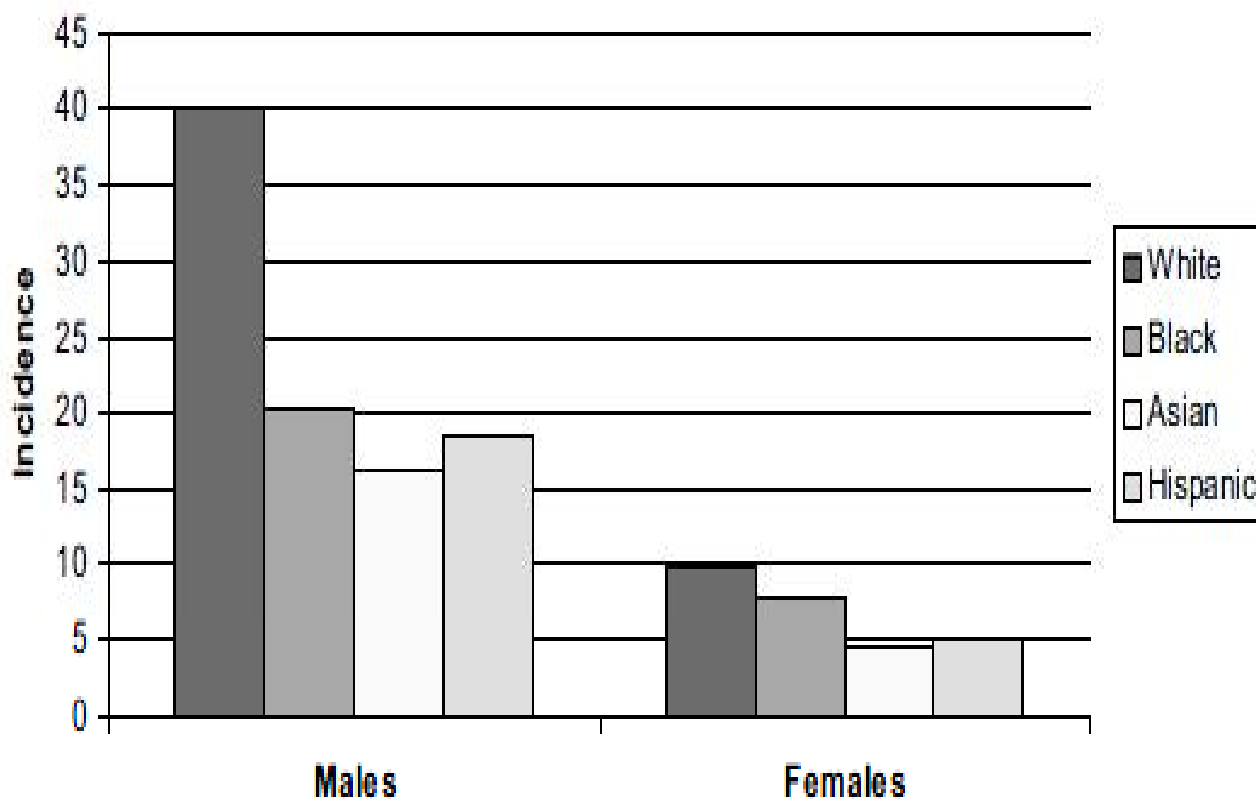


Figure 4: Incidence des tumeurs de vessie par race pour 105 cas/an au Etats-Unis.

(D'après SEER Cancer Statistics Review, 1975–2001).

Tableau 1 : Incidence du cancer de la vessie en fonction de l'origine ethnique et du sexe aux Etats-Unis d'Amérique (SEER program)

Origine américaine	homme	femme
Indiens d'Amérique	3,5	0,4
Philippines	5,9	3
Hispanique	11,3	3,3
Asiatique	13,9	3,9
Afrique Noire	15,1	5,6
Caucasiens non hispaniques	29,6	7,6

2.3. évolution chronologique des taux d'incidence et de mortalité :

Une augmentation de l'incidence a été observée avec un taux estimé à 1% par an au cours des 30 dernières années [7]. Durant la même période, une lente mais continue diminution de la mortalité a été observée chez les hommes alors qu'elle

était stable chez la femme. Cela était dû principalement aux changements intervenus dans la classification (en particulier la séparation *papillome/TaG1*), mais aussi à l'impact de l'amélioration des techniques de diagnostic et de traitement soulignée par certains auteurs.

2.4. épidémiologie des tumeurs de vessie au Maroc :

Ce type de cancer est beaucoup plus fréquent en milieu urbain que rural et le tabac est décrit comme étant responsable de la moitié des cas de survenus.

Tableau 2 : Fréquence des cas de tumeurs de vessie recensées en 2004 au Maroc, selon le sexe [8].

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

La moyenne d'âge du cancer de la vessie chez les femmes marocaines est de 62,9 ans ($\pm 12,2$ ans), elle se situe aux alentours de 63,8 ans pour les hommes.

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

Selon les données du Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca (RCRC), en comparaison avec les autres pays, le cancer de la vessie reste au Maroc l'apanage de l'homme avec une incidence faible par rapport à la Tunisie soit 5,8 versus 13,4. Rappelons que le registre des cancers de la région du grand casablanca n'a retenu que les tumeurs invasives de la vessie. L'incidence reste très faible par rapport au pays industrialisés et l'Égypte où l'incidence est aux alentours de 30 nouveaux cas/100.000 habitants/an.

L'intérêt des données épidémiologiques des tumeurs de vessie est double, d'une part descriptif permettant de définir une population à risque au sein de laquelle un dépistage pourrait conduire à un traitement précoce, et d'autre part causal permettant d'isoler des facteurs de risque pour réaliser une prévention primaire de la maladie.

IV. Facteurs de risque :

1. Les facteurs génétiques :

La susceptibilité individuelle face au risque de 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 variabilité quant à sa vitesse d'action. En effet, il a été démontré qu'un individu présentant un profil «acétyleur lent» présente un excès de risque de cancer de vessie et que ce risque est maximal lors de l'association de ce profil avec la présence du phénotype cytochrome P450 1A2 (CYP1A2), avec une augmentation significative de 40% du 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. 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 70 à 80% plus élevé que la population générale de présenter la même pathologie.

2. Le tabagisme :

De nombreuses études épidémiologiques ont montré une forte corrélation entre le tabagisme et le développement de cancer de vessie, avec une relation dose réponse depuis l'originale observation de Lillienfeld et alen 1956.

Le mécanisme précis de la carcinogenèse vésicale par le tabac reste à déterminer.

Il paraît néanmoins lié à certains produits chimiques polycycliques, amines aromatiques, aldéhydes insaturés et radicaux d'oxygènes libres.

Ces produits toxiques sont mutagéniques et possiblement carcinogènes.

Parmi les événements génétiques les plus fréquents, l'altération du Chr. 9 chez les fumeurs et le risque attribuable dû au tabagisme est de 4,2 [9]. De plus des mutations du gène suppresseur de tumeurs p53 y ont été associées, puisque une corrélation significative entre une surexpression de la p53 et le nombre de cigarettes fumées par jour est mise en évidence [10].

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

3. Les facteurs environnementaux :

Les variations d'incidence et de risque des tumeurs de vessie dans différentes régions suggèrent que l'environnement pourrait jouer un rôle causal dans l'apparition de ces tumeurs. Au sens large, l'environnement comprend tous les éléments extérieurs à l'individu. Nous nous limiterons ici aux facteurs environnementaux au sens de « Biosphère ».

1-L'eau contaminée :

La chloration a été depuis le début de 1900 la méthode de choix pour la purification d'eau. La coexistence du chlore avec des contaminants organiques dans l'eau conduit à la formation de produits organiques halogénés, tels que le chloroforme et le bromodichlorométhane qui sont des dérivés carcinogènes. Des

études épidémiologiques ont montré une faible augmentation du risque de cancer de vessie (risque élevé de 40% des catégories d'exposition haute).

II- L'arsenic :

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

III-La néphropathie endémique des Balkans :

Les patients résidents des pays balkaniques porteurs de cette néphrite tubulo-interstitielle sont surexposés aux tumeurs urothéliales à tout niveau de l'appareil urinaire [11]. Plusieurs mécanismes étiopathogéniques ont été discutés, parmi lesquels le rôle des composés siliconés, des métaux lourds, des virus, ainsi qu'une prédisposition génétique.

4-Les facteurs nutritionnels :

I- 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.

-L'alcool : il n'y a pas de corrélation entre consommation d'alcool et tumeur de vessie.

-Les vitamines : les caroténoïdes et la vitamine C auraient un effet protecteur.

-Les minéraux et les oligo-éléments : le sélénium aurait un effet protecteur.

II- Les boissons :

- Un apport hydrique quotidien important : boire au moins 1,5 l d'eau par jour réduit de 50 % le risque de ce cancer.

-Le café : il n'existe actuellement aucun élément probant permettant de mettre en cause une consommation excessive de café selon certaines études, tandis que d'autres s'attachent à démontrer qu'il existe une augmentation du risque de cancer de vessie chez les consommateurs de café n'ayant jamais fumé par comparaison aux consommateurs de café présentant un tabagisme actif.

-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.

III- L'industrie alimentaire :

Les colorants alimentaires sont des cancérigènes vésicaux.

5. Les facteurs infectieux :

I- 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.

II-Les infections urinaires chroniques :

Les infections bactériennes chroniques, en particulier à *Schistosoma Haematobium*, sont un facteur de risque reconnu de cancer de la vessie. En effet, la bilharziose endémique entraîne une augmentation des carcinomes épidermoïdes de la vessie au Moyen-Orient ainsi qu'en Afrique du Nord.

À noter également les infections bactériennes chroniques chez les personnes ayant une sonde à demeure ou présentant une vessie neurologique par exemple, les bactéries produisant des nitrates, qui peuvent alors se transformer en nitrites puis en nitrosamines.

III-Les infections virales :

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

6. Les facteurs iatrogènes :

I- Les antalgiques :

-Le rôle de la phénacétine a été bien établi, 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).

II- Le cyclophosphamide :

Le temps de latence est très variable allant de 6 à 13 ans [12]. 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.

III-La radiothérapie :

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

IV-Les autres agents anticancéreux :

-La chlornaphazine : utilisée dans les années 50 pour traiter la polyglobulie de vaquez.

-Les alkylants : le thiotepa, le melphalan.

7. Les facteurs professionnels :

I- Les amines aromatiques :

Leur rôle cancérigène est bien établi. 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.

II-Les hydrocarbures polycycliques :

Le plus connu est le benzo-alpha-pyrène.

Les professions exposées aux hydrocarbures polycycliques sont la production d'aluminium, l'industrie du fer et de l'acier, la combustion du charbon...

III-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

V. Anatomie pathologique du cancer vésical

a. 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 (13) (Tableau 3).

Le principe de cette classification est simple.

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

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

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

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 s'avérer 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 d'artéfacts 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 \geq pT1. Le stade ne pouvant être évalué sur un prélèvement qui ne présente que des végétations tumorales sans présence de chorion et/ou musculature, le stade pTx sera donc attribué.

b. 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 [14]. Le compte des mitoses n'est pas quantitativement défini mais il est pris en compte sur le plan qualitatif.

I. 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 cervicotrigonale.

Microscopiquement il est tapissée 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 6 a**).

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 [15].

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.

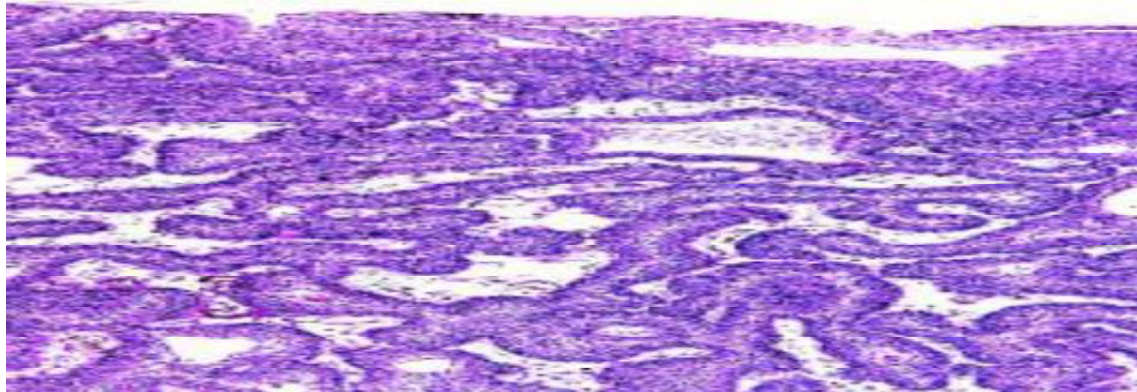


Figure 5 a : Papillome inversé : réseau de cordons épithéliaux anastomosé répartis dans le chorion et développés à partir du revêtement urothélial de surface par phénomène d'invagination

II. 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 7 c).

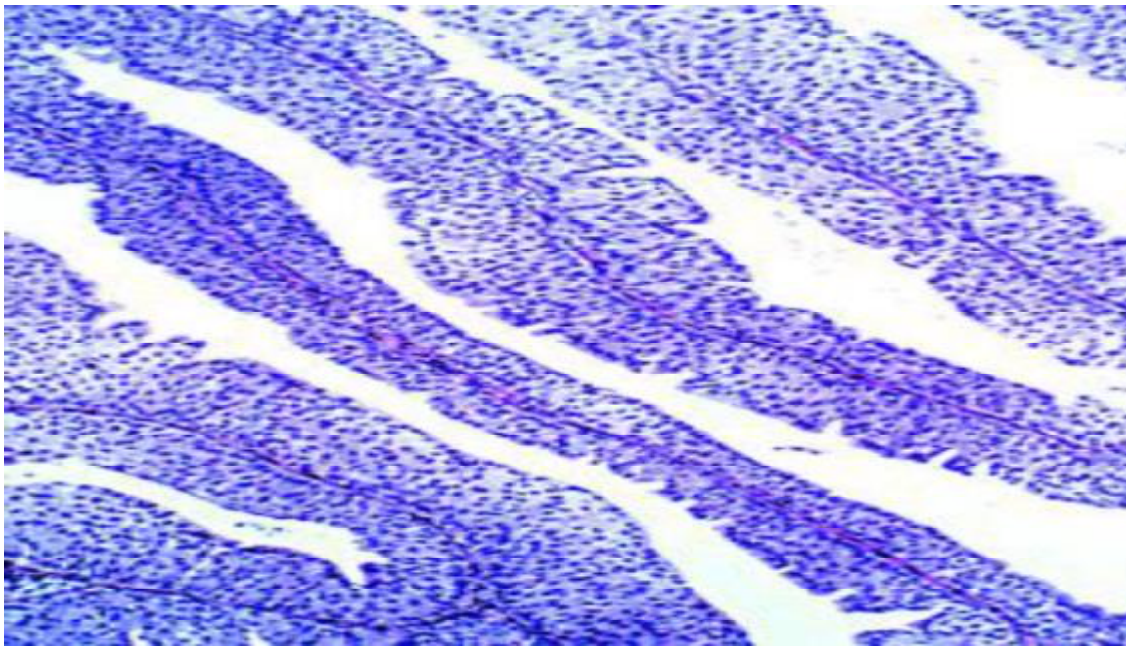


Figure 6 b : Papillome urothélial formé de végétations fines, régulières et dont les axes conjonctifs sont grêles.

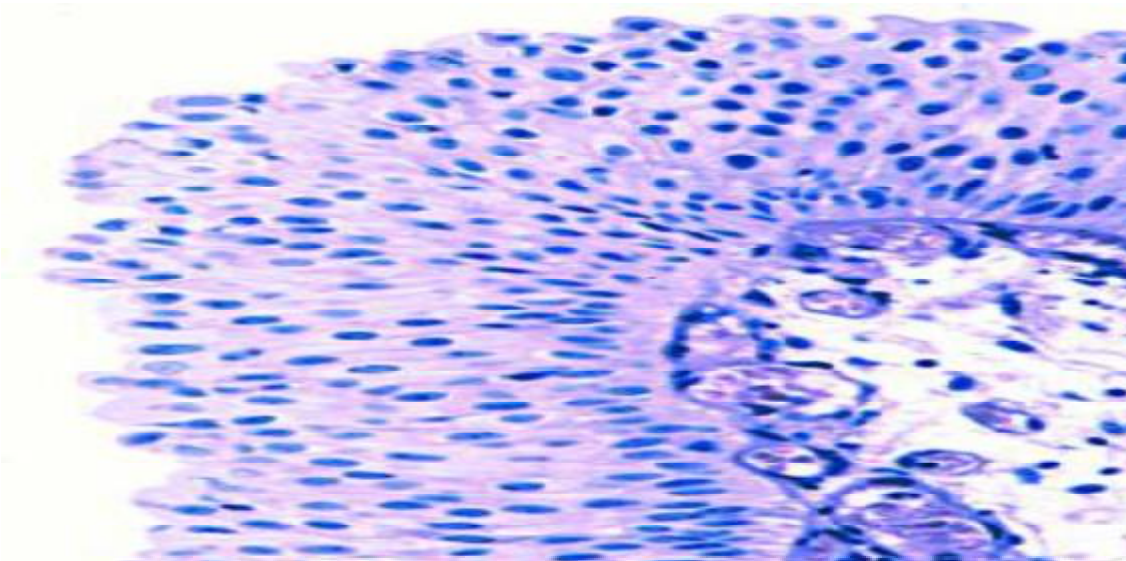


Figure 7 C : Papillome urothélial. Le revêtement des végétations reproduit un urothélium normal avec 7 assises cellulaires et une couche de cellules superficielles bien visible.

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

(OMS 2004) (Fig 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 urétéraux, la cytologie urinaire est négative dans la plupart des cas, et a 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. [16]

IV Carcinome urothélial non invasif de bas grade : (OMS 2004) (Figure 8)

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, [17].

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

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

Le Noyau peut être présent mais discret. Les mitoses sont rares et peuvent se produire à tous les niveaux mais sont plus fréquentes au niveau 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%). [18].

V .Carcinome urothélial papillaire non invasif de haut grade :

(OMS 2004) (Figure 8)

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.

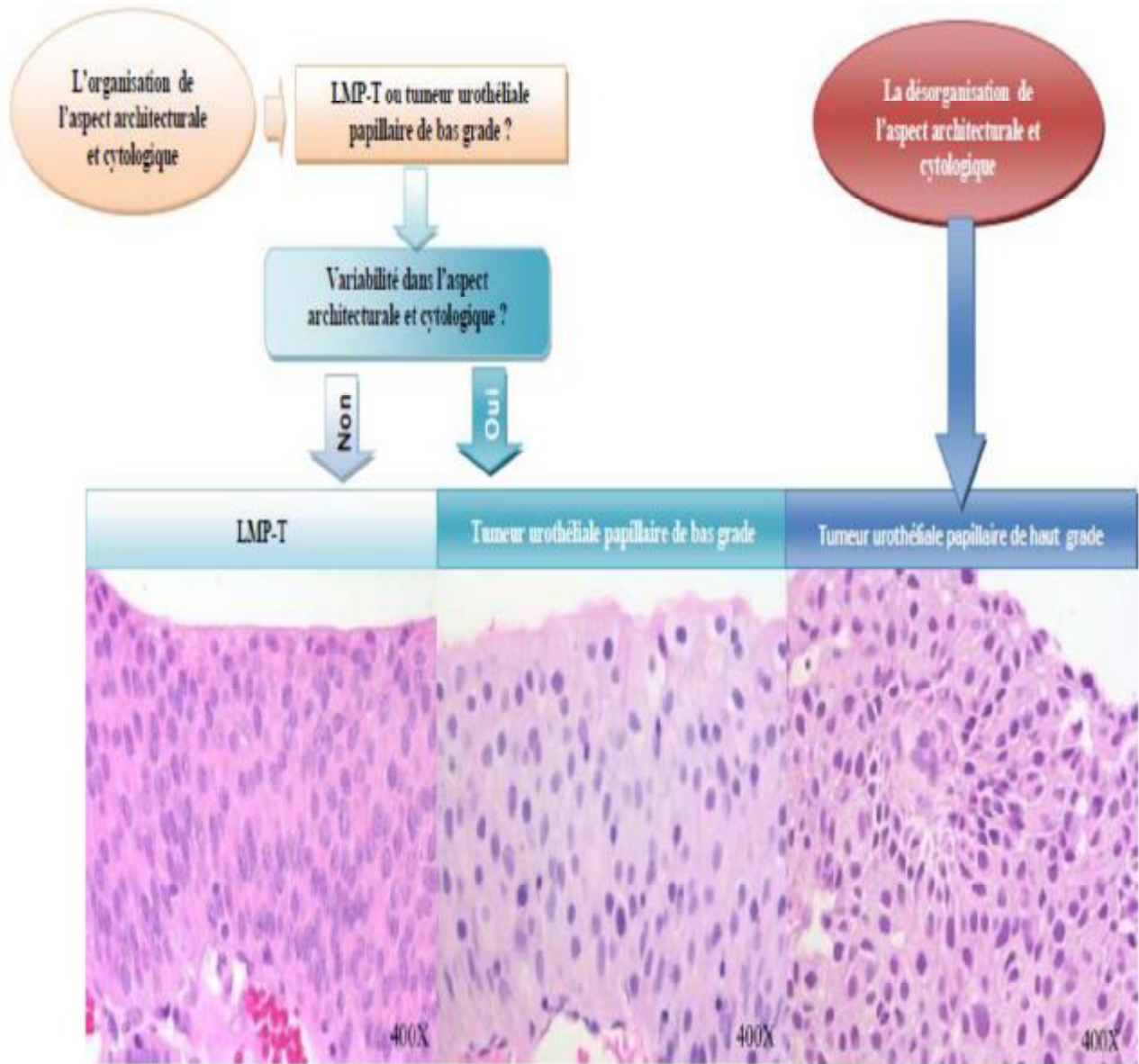


Figure 8: DIAGNOSTIC DES TUMEURS UROTHÉLIALES NON-INVASIVES selon la nouvelle classification 2004 de l'OMS

C. 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 TVNIM, il est utile de connaître la structure histologique de la paroi vésicale normale et les repères morphologiques essentiels.

I. CLASSIFICATION INTERNATIONALE Ptnm

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 2010.

Le stade est un élément pronostique déterminant pour les tumeurs vésicales en général. 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.

Il utilise le même schéma de cotation 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 de vessie 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 le muscle 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, ou PT1 au moins,

- le stade ne peut être défini sur un prélèvement ne comportant que des végétations tumorales, sans musculeuse, 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 sans infiltration du muscle vésical et TVIM en cas d'infiltration tumorale du détrusor. **Figure (12 et a 13).**

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).

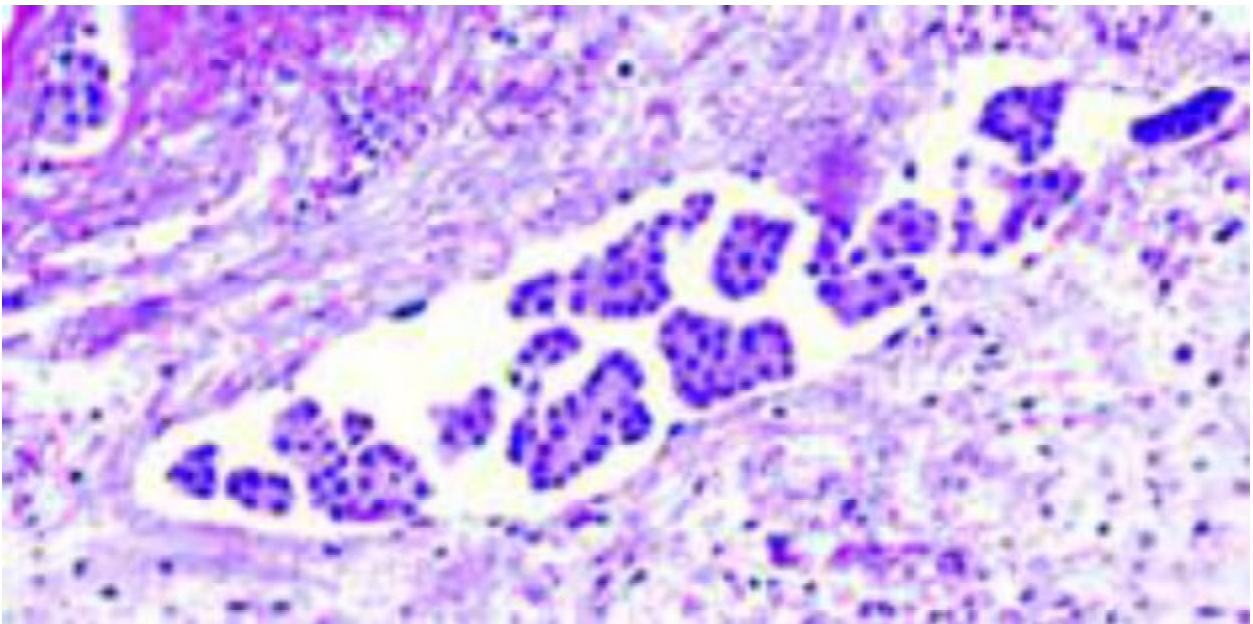


Figure 9 b : Embol tumoral dans un vaisseau lymphatique situé dans le chorion profond

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 du muscle ou non.*

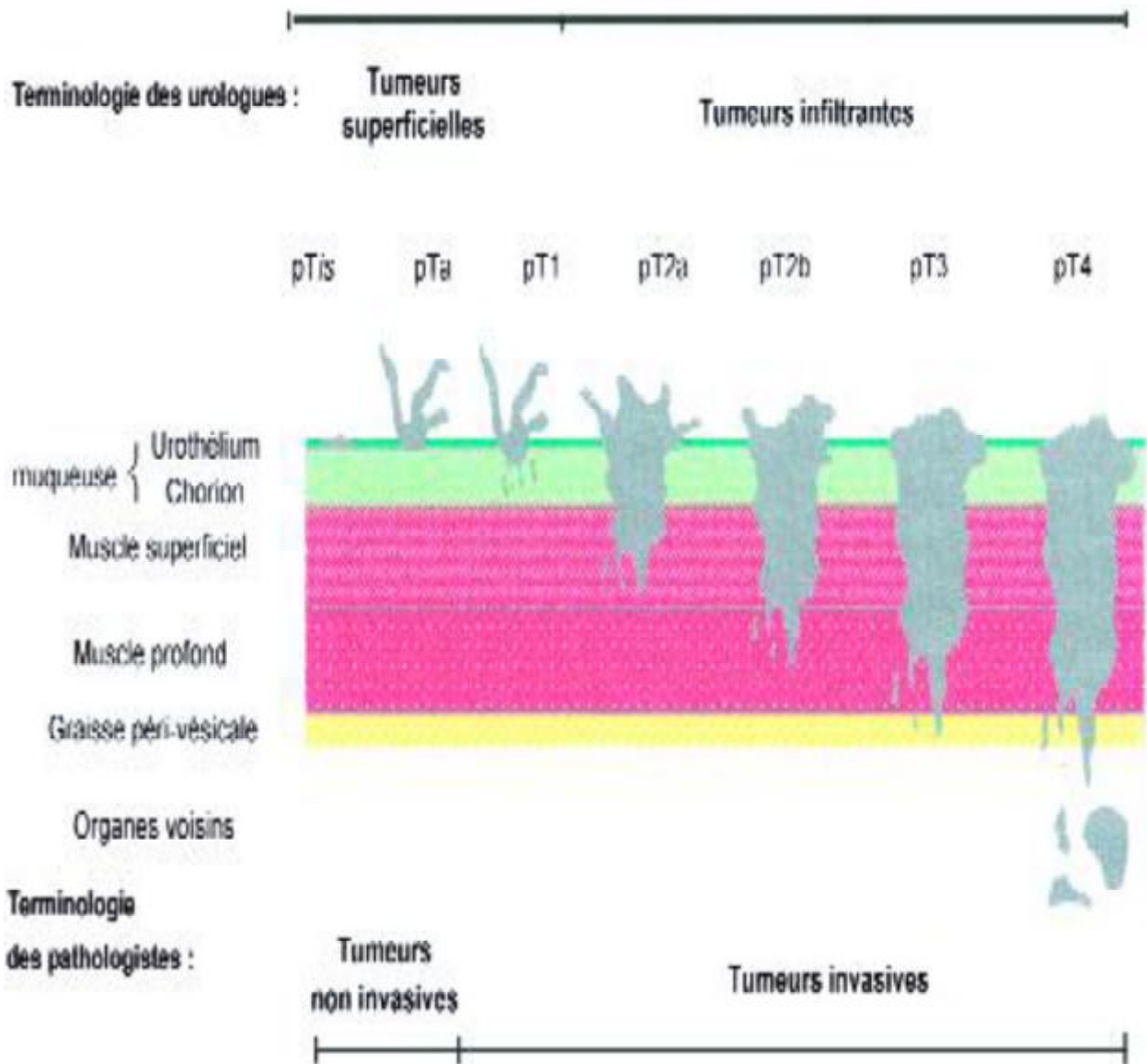


Figure 11 a : Représentation schématique des stades pT, selon la classification pTNM (UICC 2010)

II. 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.

1. 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 2004). (Anciennement grade 1, grade 2 et grade 3 OMS 1973).

OMS 1973

Gx	Impossible à établir
G1	Bien différencié
G2	Moyennement différencié
G3-4	Peu différencié/indifférencié

OMS 2004

- Papillome
- Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité (TFPM)
= *Low Malignancy Papilloma* des Anglo-saxons (LMP)
- Carcinome de bas grade
- Carcinome de haut grade.

Tableau de correspondance

OMS 1973	papillome	carcinome	carcinome	carcinome
		G1	G2	G3
OMS 2004	papillome	LMP ou carcinome bas grade	carcinome bas grade ou carcinome haut grade	carcinome haut grade

2. 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.

3. PRÉSENCE D'UNE STROMA-RÉACTION

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

III. 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.

IV. PLUSIEURS METHODES SONT POSSIBLES:

1. 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.

2. 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 [19].

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 < 1.5mm, et de 67% si cet envahissement est > 1.5mm. Cependant la reproductibilité et l'intérêt pronostique restent à confirmer par de nouvelles études.

3. 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 douteuse » 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 micro-invasion).
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).

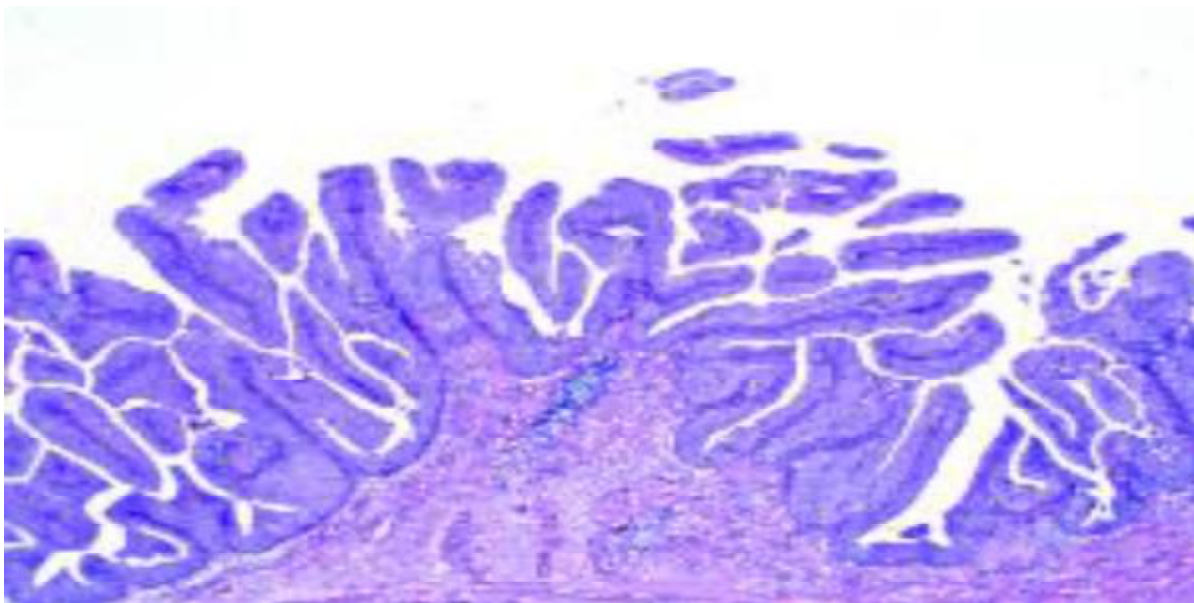


Figure 13 d : Tumeur papillaire de stade pTa



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

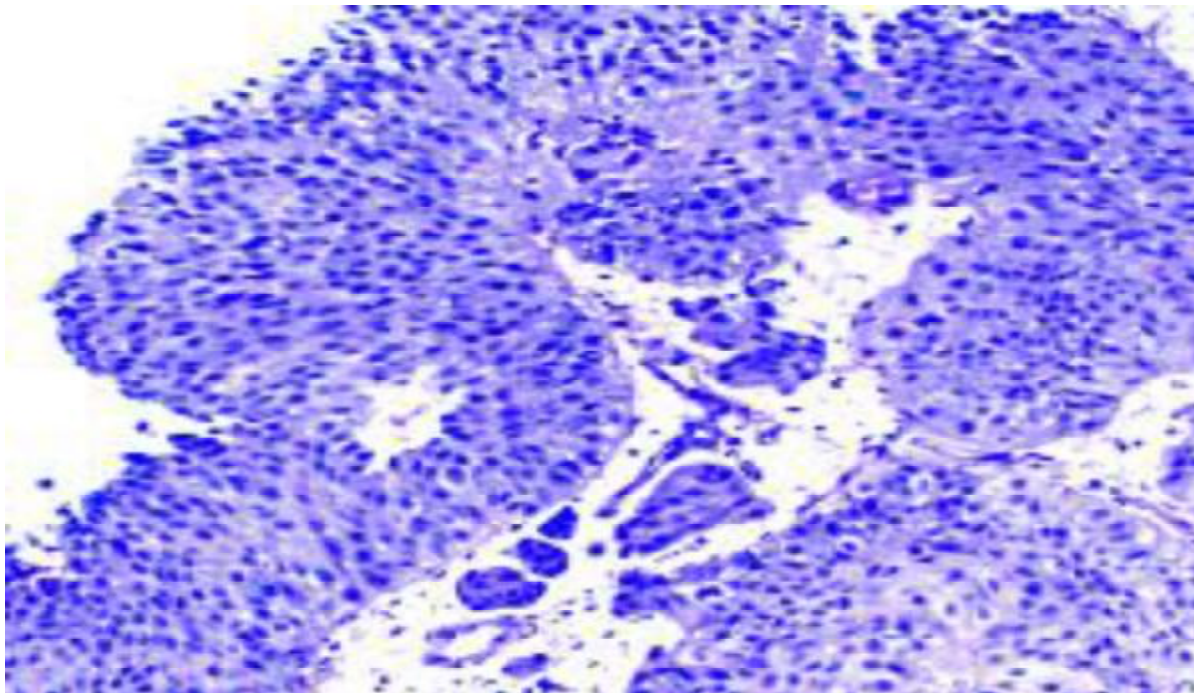


Figure 15 f : Carcinome papillaire de grade G2 envahissant l'axe conjonctif d'une végétation par des cordons épithéiaux de taille variable



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



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

d. 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.

I. CLASSIFICATION DES LÉSIONS UROTHÉLIALES PLANES

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 supérieure 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 évolution et elle est l'équivalent d'une récurrence tumorale papillaire débutante.

2. LÉSIONS UROTHÉLIALES PLANES AVEC ATYPIES

Pour décrire les différentes catégories d'atypies épithéliales nous adopterons la classification de Consensus Internationale de 1998 [20] qui s'est inspirée de la classification proposée par Amin en 1997 [21].

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 endovésicale, de calculs ou de traitement urotoxique.

b) Les atypies de signification 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-entend 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 minime de la polarité et les cellules paraissent anormalement nombreuses du fait d'une petite augmentation du rapport nucléocytoplasmique. 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 normale, 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 [22], 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
Dénudation	variable	non	variable

3. ATYPIES CELLULAIRES D'ORIGINE THÉRAPEUTIQUE (CHIMIOTHÉRAPIE OU RADIOTHÉRAPIE)

Elles sont parfois un véritable piège car elles peuvent simuler un CIS. L'endoxan administré par voie générale, la mitomycine C et le 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 [23], [24].

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

4. ASPECT ÉRODÉ ÉTENDU DE L'UROTHÉLIUM

Il peut s'observer dans de multiples circonstances :

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

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.

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.

7. CIS PROPAGÉ AUX NIDS (OU ÎLOTS) DE VON BRÜNN

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 desquamé, et un piège car elle peut être confondue avec une micro-invasion du chorion.

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 qu'on est en présence d'un CIS particulièrement étendu.

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.

e. 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 (25). 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).

f. 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.

Ploïdie de l'ADN.

Perte des antigènes de groupes sanguins.

Marqueurs moléculaires :

- Mutation de p53.
- Perte d'une partie ou de tout le chromosome 9.
- 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. Elles concernent en fait plusieurs entités (pTis, pTa et 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 termes de progression tumorale et à un moindre degré d'appréhender la réponse aux traitements. En plus des paramètres cystoscopiques et morphologiques classiques, des auteurs ont tenté de démontrer que des marqueurs biologiques pouvaient avoir un intérêt pronostique (ploïdie, marqueurs immunohistochimiques de prolifération, P53, FGFR3...).

Toutefois, 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 souhaitables.

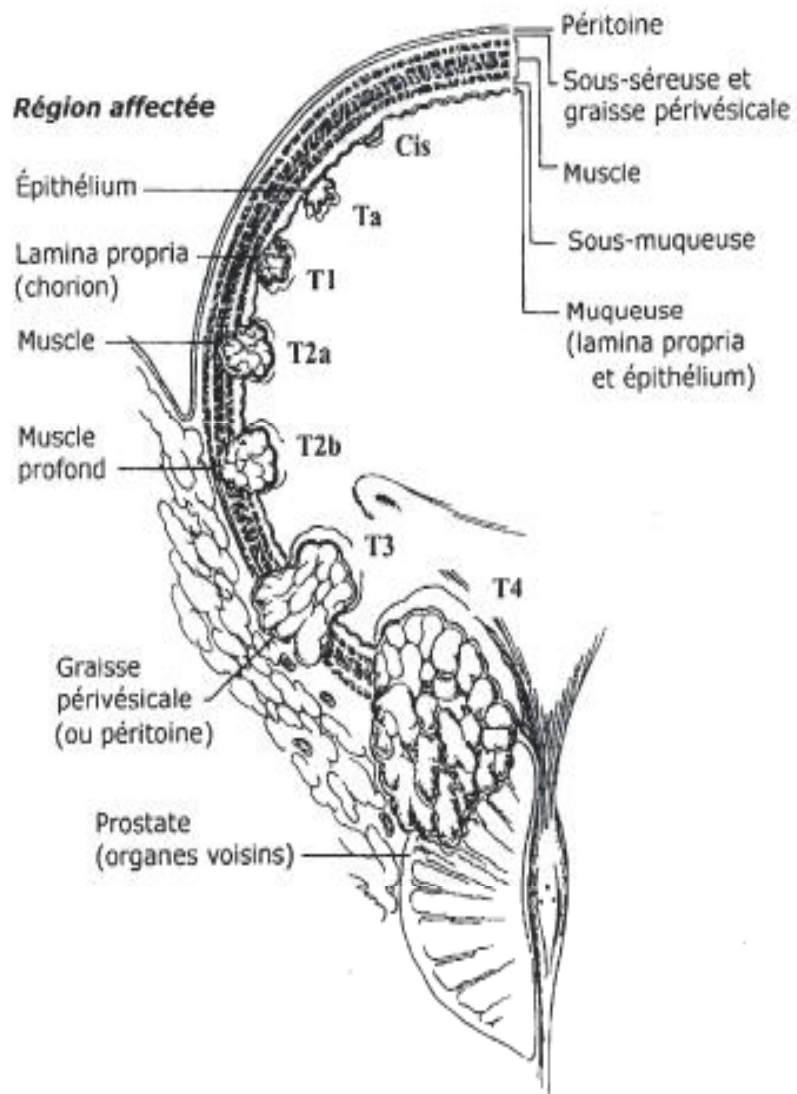


Figure 18 : Évaluation des stades du cancer vésical.

LES DONNÉES MICROSCOPIQUES

Profondeur du prélèvement endoscopique : végétation tumorales seules
 chorion vu muscle vu

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

Remaniement tumoraux : 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
 pTa pT1A pT3A pTIS
 pTb avec basale douteuse pT1B pT3B

Envahissement des organes de voisinage : Prostate VSD Utérus Vagin Rectum

Embols vasculaires : Lx L0 L- L+

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

Urètre
 Graisse périvésicale
 Plan séminale

Lésions dues au traitement : Résection BCG 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 F ant 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 (26).

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.

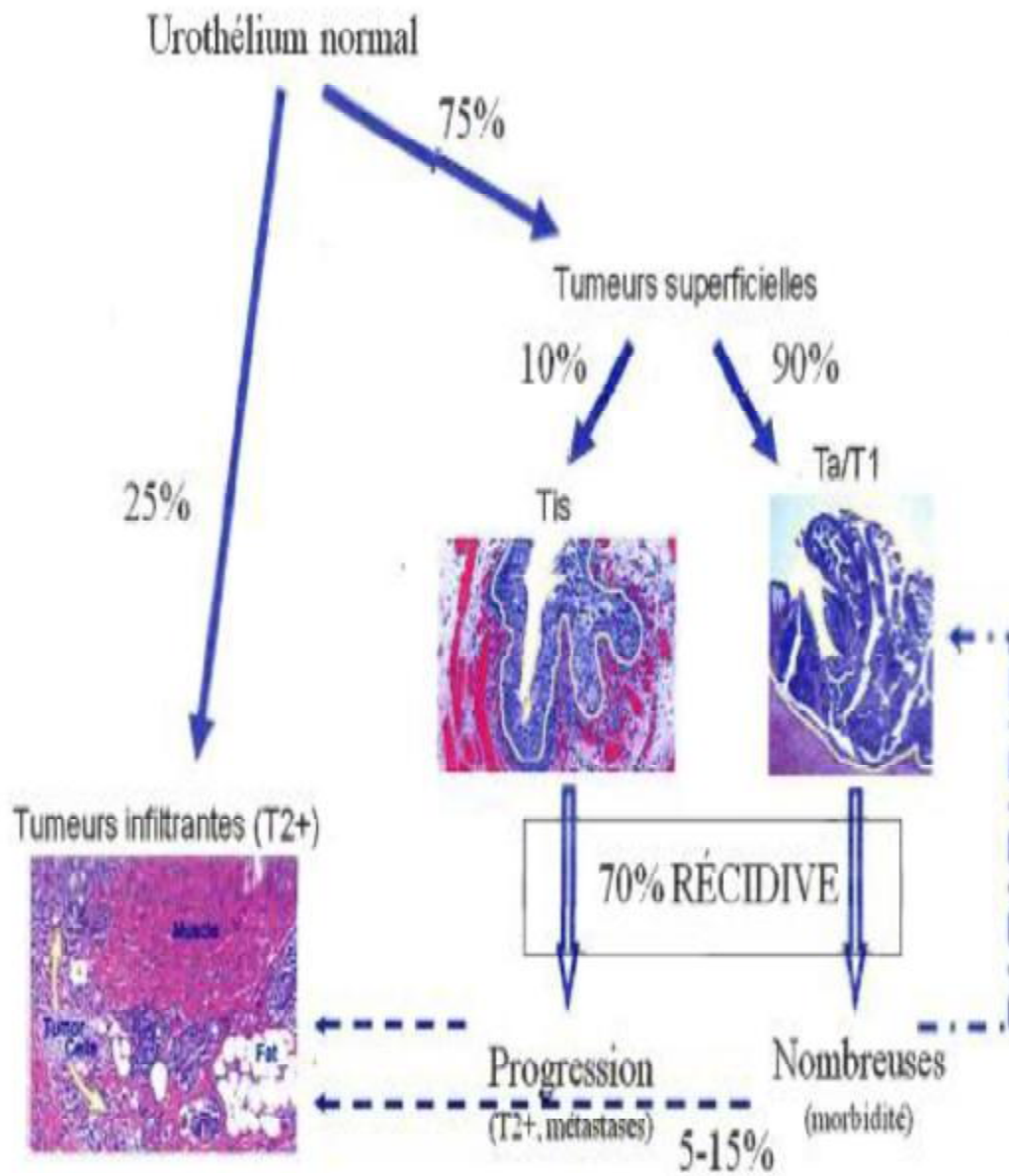
La fréquence des dysplasies urothéliales isolées, sans tumeur associée, détectées à la cystoscopie est relativement faible (27).

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 (28).

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 (29).

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 infiltrant où une lésion pré-néoplasique devient une tumeur papillaire de bas grade (30).

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.



Selon (44) Images tirées de Online Art. John Hopkins Pathology, 18 Aug 2008
http://pathology2.jhu.edu/bladder_cancer/types_ca.cfm

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 (31). 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
Concurrent 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 (33). 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) (34).

La multifocalité Le risque de récurrence est d'autant plus important que la tumeur est multifocale [35]. 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 [36]. La taille de la tumeur est corrélée avec le stade et le risque de progression vers une infiltration musculaire : ce risque de progression est de 35 % pour une tumeur de plus de 5 cm et de 9% pour une tumeur de plus petite taille.

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 (37).

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 (38).

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?), (39), 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 40).

L'invasion vasculaire augmente le risque de progression, car elle peut faire craindre l'apparition rapide de métastases ganglionnaires régionales ou à distance (41).

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 [42]. (Figure 20).

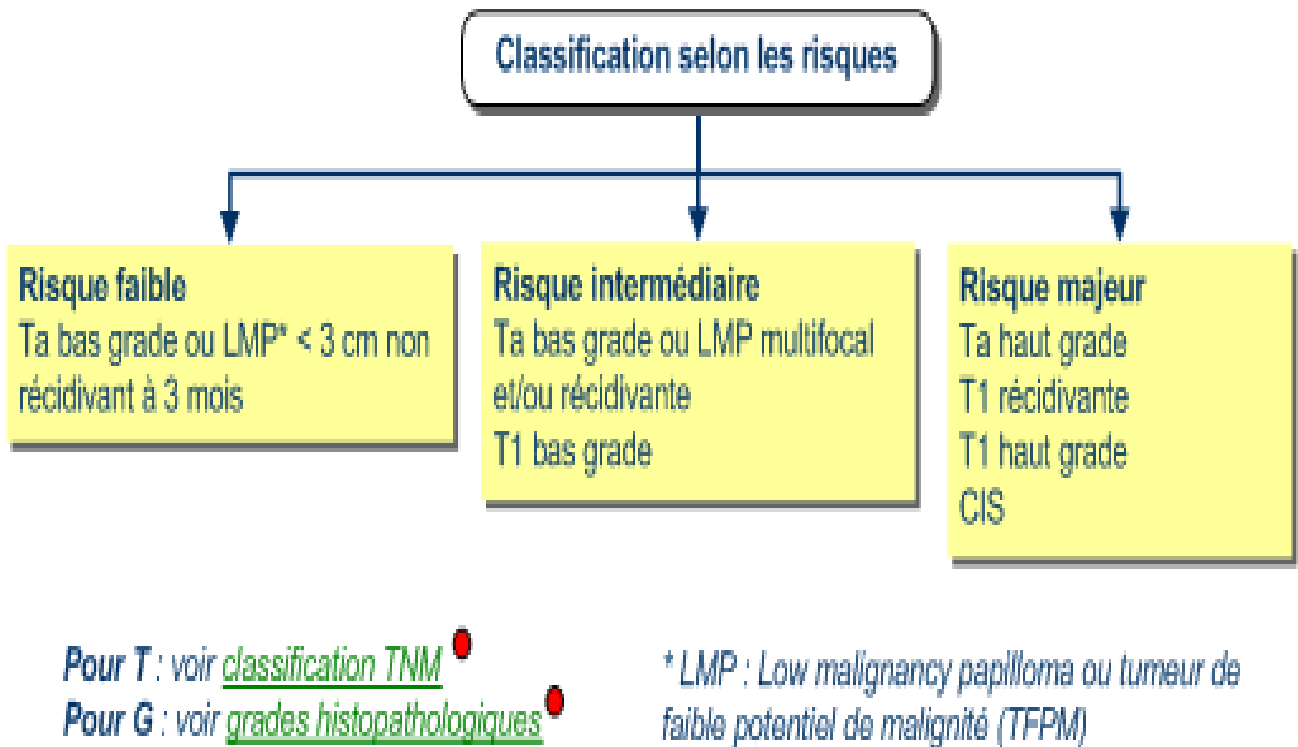
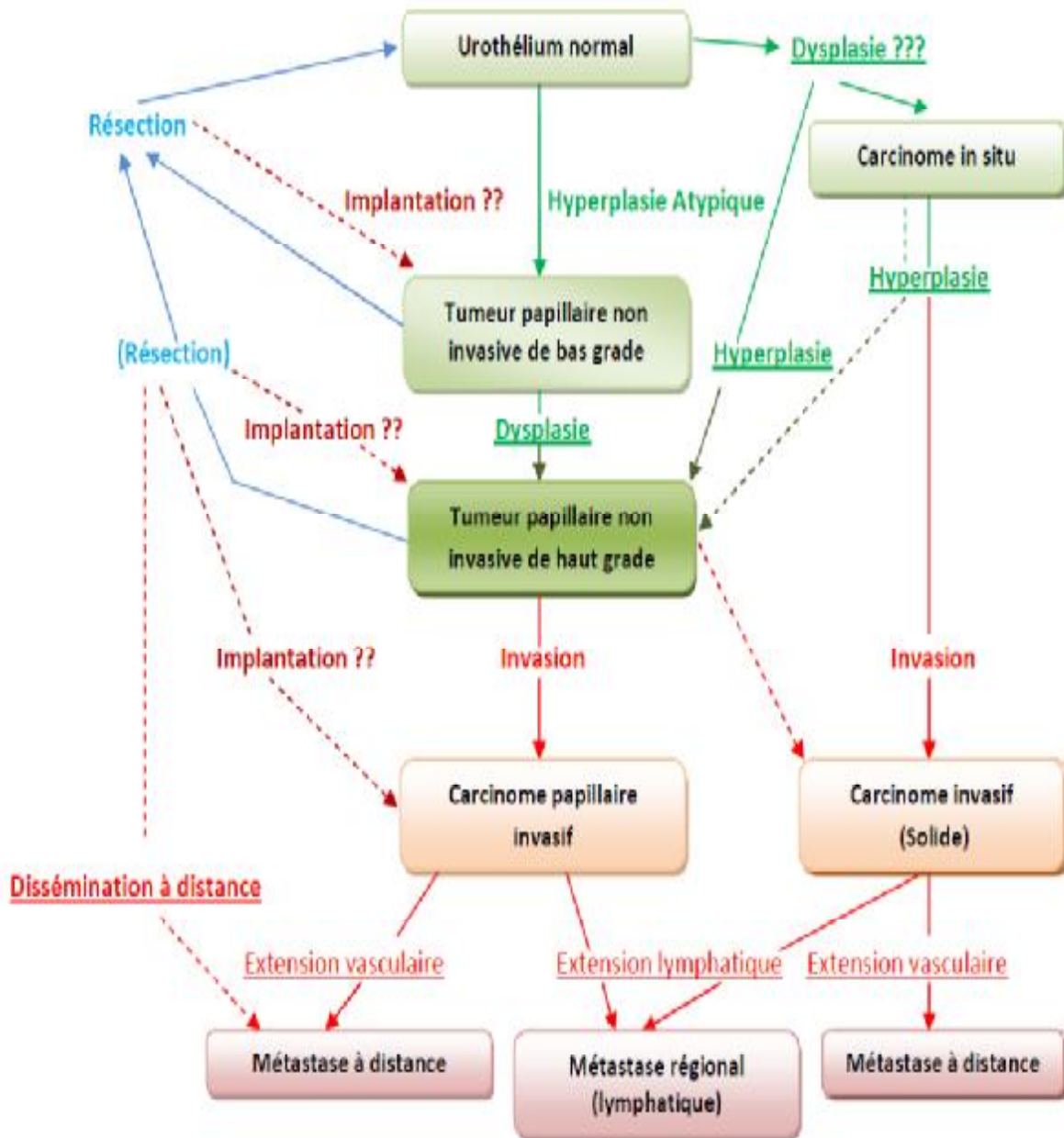


Figure 21 : Les groupes à risque de récurrence pour les tumeurs urothéliales non envahissant le muscle



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 directions. D'une part grâce 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 récurrence, 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.

I. 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.

II. LES SIGNES CLINIQUES REVELATEURS DES TVNIM

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 [43]. Il peut aussi s'agir aussi 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. 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 [44].

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 inférieure à ce chiffre [45].

III. 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 lombaires 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 [46] 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 [47] 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 50 ans.

- Par contre, Mohr de la Mayo Clinic [48], en analysant 2312 patients présentant une hématurie microscopique asymptomatique, 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.

IV La paraclinique

I.L'imagerie

1. ECHOGRAPHIE VÉSICALE SUSPUBIENNE

L'échographie vésicale est surtout utilisée en raison de son absence d'agressivité et de morbidité pour le patient [49], 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 de 74% et de sa spécificité de 90% lorsque l'on recherche la récurrence d'une tumeur vésicale connue, les carcinomes in situ étant exclus [50].

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

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.

3. UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE

Son rôle diagnostique est mineur, et se limite à 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 [51]. **Figure (24).**

De Fillippo [52] 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 [53], mais les TVNIM de gros volume peuvent être obstructives en raison de leur poids qui comprime sans l'envahir l'orifice urétéral.

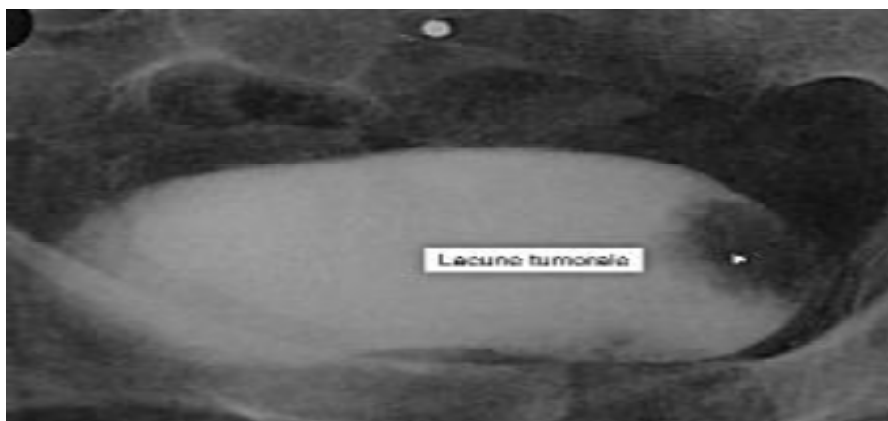


Figure 22 : *Tumeur visible au temps cystographique de l'urographie intraveineuse*

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

4. RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

Elle a été surtout étudiée pour déceler une infiltration musculaire pariétale vésicale par la tumeur et évaluer son stade évolutif locorégional [54]. 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 [55].

ii. ENDOSCOPIE VÉSICALE (CYSTOSCOPIE)

La cystoscopie, réalisée après contrôle de la stérilité des urines (ECBU), est l'examen de référence. Elle est systématique 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 récives 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.

a) 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.

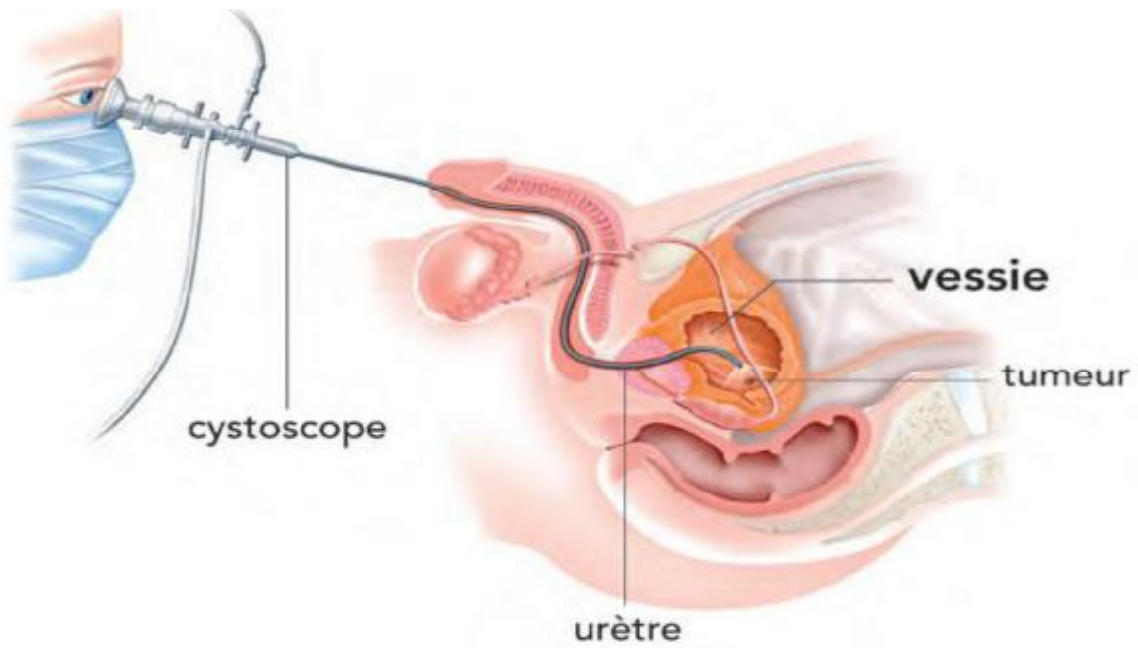
b) Le cystoscope rigide classique

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° voire 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 [56].

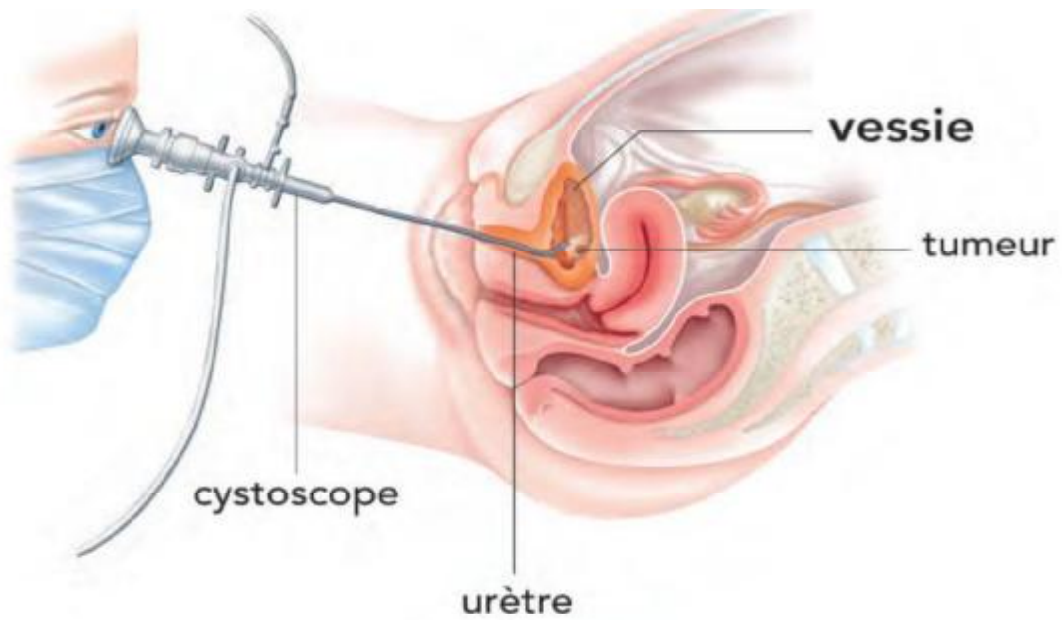
c) Le pourcentage de cystoscopies mettant en évidence une tumeur vésicale

Parmi les patients suspects de présenter une tumeur, est faible puisqu'il est estimé à 14% [57]. Il y a donc environ 86% de cystoscopies « inutiles ». Le coût, la morbidité et le faible rendement de la cystoscopie, soulignent l'intérêt d'un test discriminatif fiable et peu agressif.

Une cystoscopie chez l'homme



Une cystoscopie chez la femme



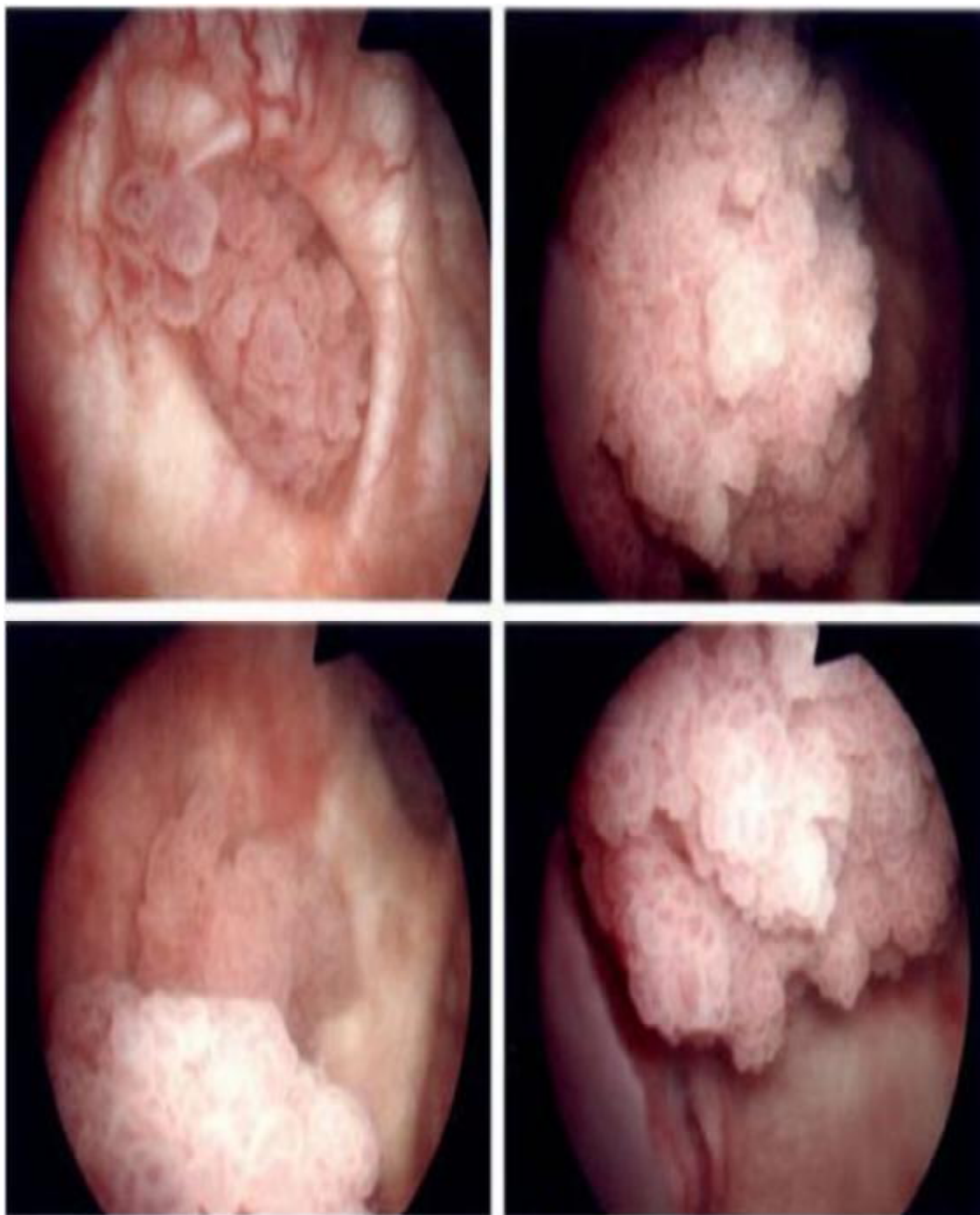
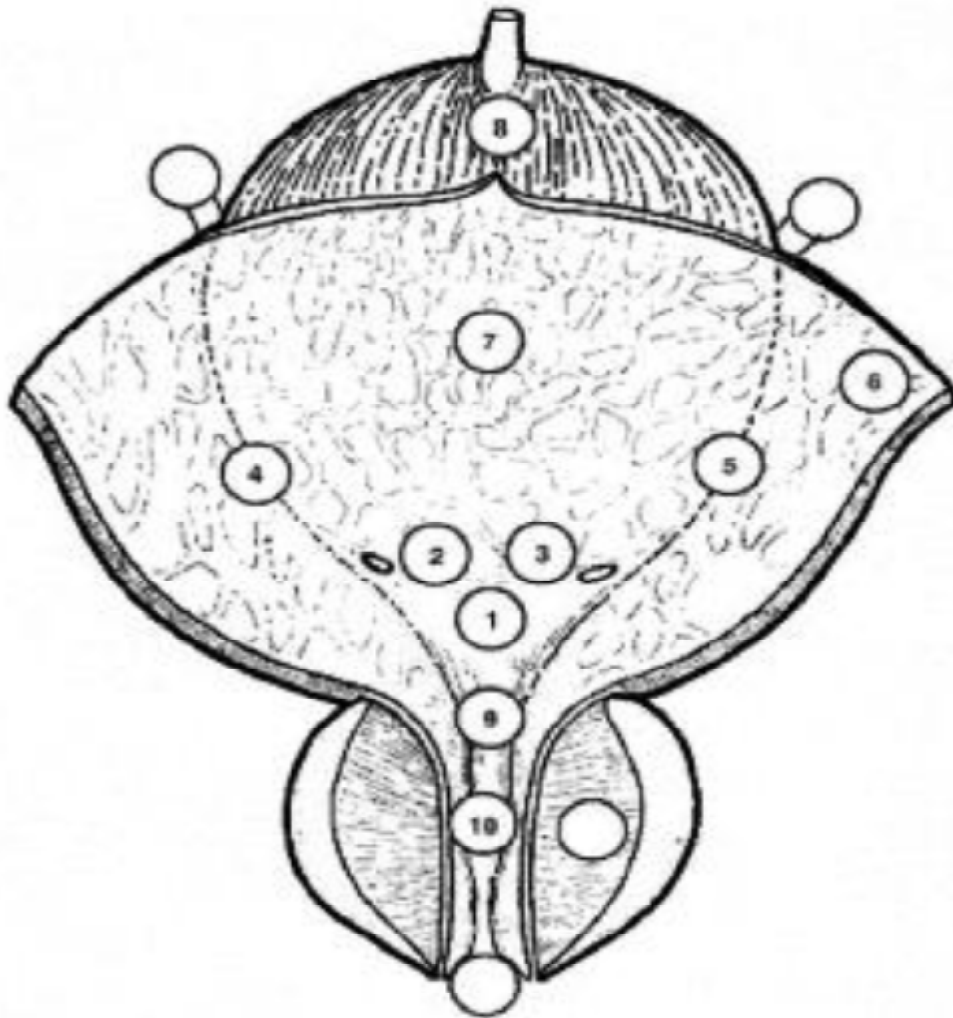


Figure 23 : photos endoscopiques des TNIMV



- | | |
|----------------------------|------------------------|
| 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

6. 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 [58]. 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 [59].

Mais son utilisation fut limitée car, d'une part, son administration par voie systémique entraînait des effets secondaires notables et, d'autre 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 [60]. 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.

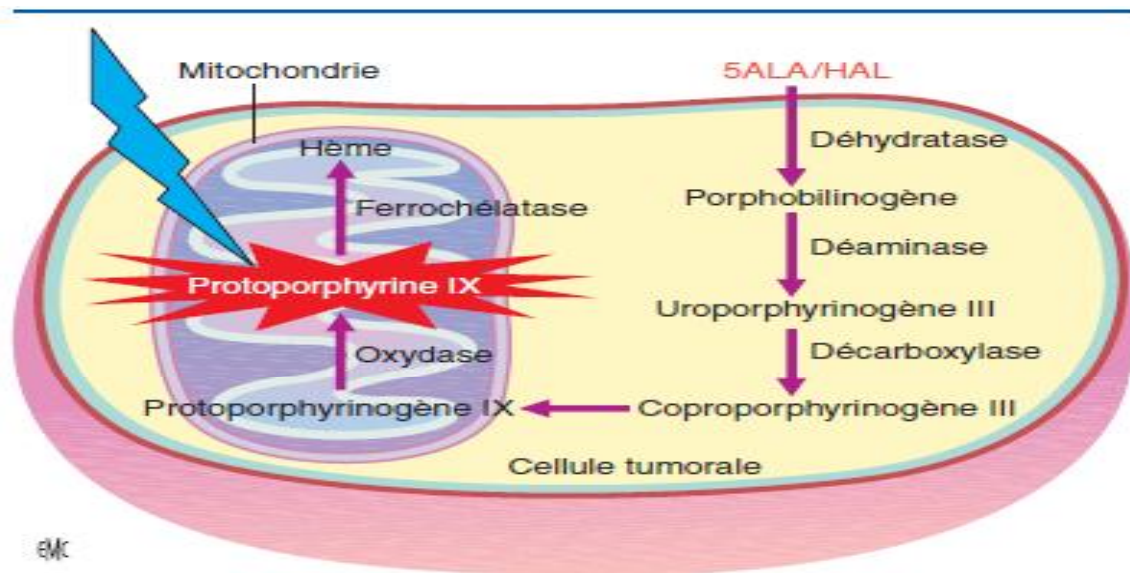


Figure 25 : Principe du diagnostic photodynamique. Apport exogène d'acide delta aminolévulinique (5-ALA) ou d'hexylaminolévulinate (HAL) et accumulation de la protoporphyrine IX dans les mitochondries des cellules tumorales par un défaut du métabolisme final de l'hème.

Indications :

Selon les recommandations d'AFU 2014 l'utilisation de la fluorescence vésicale est recommandée dans les cas suivants :

1. CIS.
2. Cytologie de haut grade ou Lésions multifocales.
3. Récidive précoce ou Diamètre sup à 3 cm.

Apport de la cystoscopie à fluorescence :

Une méta-analyse publiée en 2010 montre avec un niveau de preuve élevé que le diagnostic photodynamique permet une détection 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 [61]. 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 [62].

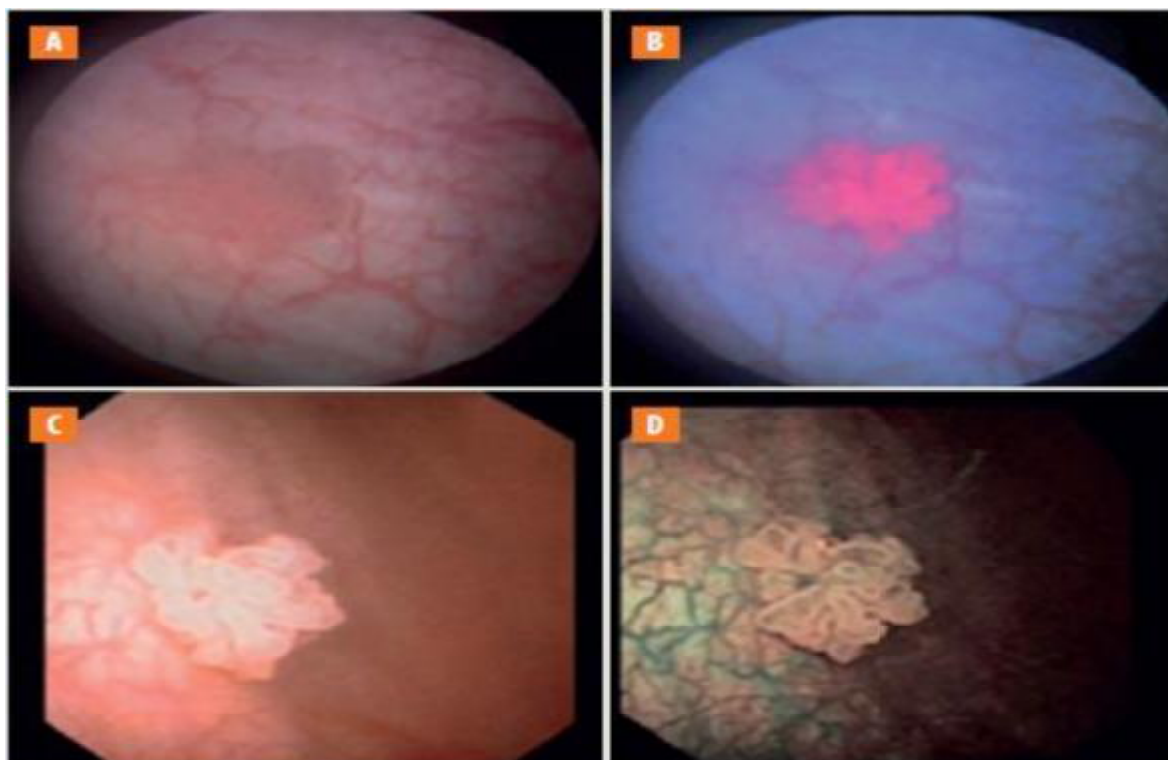
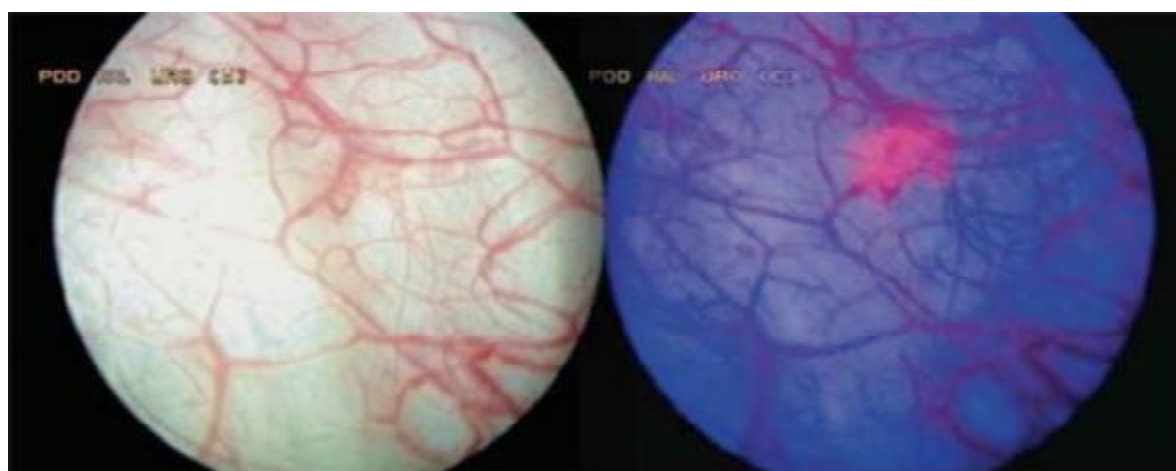


Figure 1. Comparaison de la vision endoscopique d'une tumeur urothéliale en lumière blanche standard (A), après instillation de 5-ALA en lumière bleue (B), avec un endoscope numérique (C) et en NBI (D).



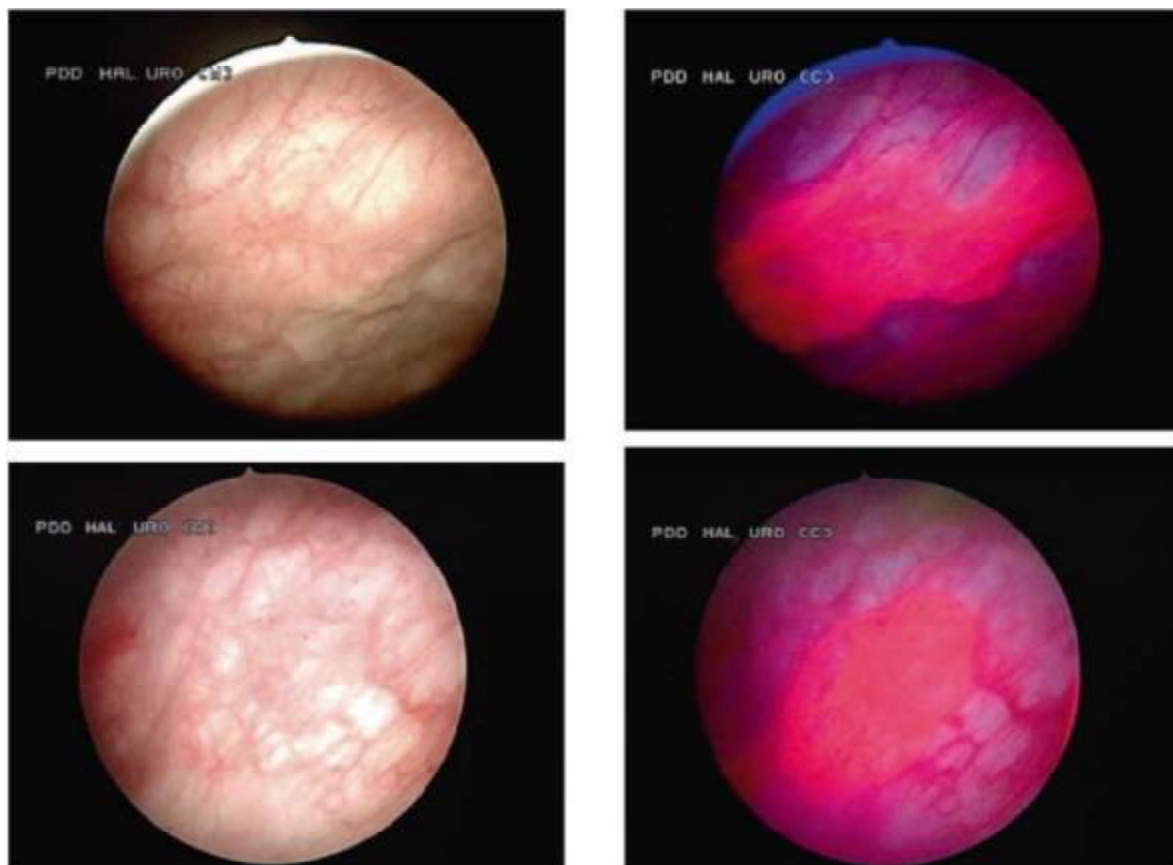


Figure 26 : Vues endoscopiques de tumeurs vésicales mises en évidence par fluorescence.

7. 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 [63].

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 [64].

8. Autres outils de diagnostic optique

« **Narrow-band imaging** [65] »

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 (415 nm) au vert (540 nm). Ces longueurs d'onde sont fortement absorbées par l'hémoglobine. Ainsi les réseaux vasculaires en superficie et en profondeur apparaissent foncés en comparaison des autres tissus. Les tumeurs étant plus vascularisées que la muqueuse normale, cette technique permet d'améliorer leur détection [66]. Néanmoins, des études cliniques comparatives doivent être menées avant de valider la technique.

Tomographie par cohérence optique [67]

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 l'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 [68]

Cette technique permet une cartographie moléculaire précise d'un tissu grâce à la mesure de l'effet Raman [69]. 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 varie. 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 % [70].

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.

iii. La Biologie

1. CYTOLOGIE URINAIRE

La première description de la cytologie urinaire a été faite par Papanicolaou en 1945 qui a proposé cette méthode pour dépister et surveiller les tumeurs vésicales.

1. La cytologie urinaire reste encore la référence des examens biologiques utilisés en 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.

2. La sensibilité de la méthode varie entre 40 % et 60% suivant les séries [71], elle est améliorée si l'examen est réalisé sur 3 prélèvements d'urine recueillis 3 jours de suite [72]. 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 manoeuvres de recueil de l'urine [73].

3. La sensibilité des résultats dépend essentiellement du grade tumoral [74] :

– 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 % [75]. 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 [76].

– 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 [77].

2. LES NOUVEAUX TESTS DIAGNOSTIQUES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE

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 [78]. 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 [79].

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.

1. 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 [80]. 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 entraîne un changement immédiat de la couleur de la bandelette trempée dans l'urine [81].

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 [82]. 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 [83]. Il s'agit donc d'un test purement qualitatif.

c) Le BTA TRAK Assay

Le BTA correspond au hCFHrp (human complément facture 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 [84].

2. 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 [85].

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 lamatrice 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.

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 [87].

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 numériques 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 [88].

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 [89].

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 % [90].

-La sensibilité est aussi variable selon le grade de la tumeur [91], elle varie de 69 % à 86 % dans les grades 1, de 86 % à 97 % dans les grades 2 et de 90 % à 98 % dans les grades 3.

3. LES PRODUITS DE LA DÉGRADATION DE LA FIBRINE ET DU FIBRINOÈNE 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 [92]. Les PDF passent dans l'urine soit directement à partir de la tumeur vésicale, soit par excrétion glomérulaire rénale [93].

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 [94]. 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 le muscle [95].

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 [96]. 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. 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 [97] 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.

5. 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 [98].

b) Résultats de la littérature

Sidransky [99] a constaté le premier que les mutations de p53 permettaient de déceler, dans un échantillon d'urines, les tumeurs de vessie. Une technique immunochimique permet de déceler l'altération du p53 dans les urines avec une sensibilité de 23.5 % et une spécificité de 75 % [100]. Mais, ces techniques ne sont pas actuellement utilisées en pratique courante et sont à l'état de recherche [101].

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.

6. LE TEST HA-HAASE

a) Principe du test

Ce test mesure l'acide hyaluronique et la hyaluronidase urinaires par deux techniques d'ELISA-like [102]. 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 [103].

Dans des études préliminaires [104], 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'hyaluronidase 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 [105].

Le test HA-Haase a été évalué dans la surveillance des tumeurs vésicales récidivantes par Lokeshwar [106]. Il a mis en évidence une sensibilité de 89 % et une spécificité de 73 %.

7. LE TEST QUANTICYT

a) Principe du test

Le test 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 [107].

b) Résultats de la littérature :

Ce test a une sensibilité de 59 % à 69 % et une spécificité de 70 % [108].

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 [109].

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

8. LA RECHERCHE D'UNE PERTE D'HÉTÉROZYGOTIE**(LOH) DES CELLULES URINAIRES PAR ANALYSE DE MICROSATELLITES :*****a) Principe du test***

Le processus de transformation 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 [110].

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 [111].

9. 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 intracellulaires, 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 [112].

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 [113].

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 %

IV. RECOMMANDATIONS DES PRINCIPALES ASSOCIATIONS D'UROLOGIE POUR LE DIAGNOSTIC DES TVNIM.

1. LE COMITÉ DE CANCÉROLOGIE DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE (CCAFU) 2013

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).

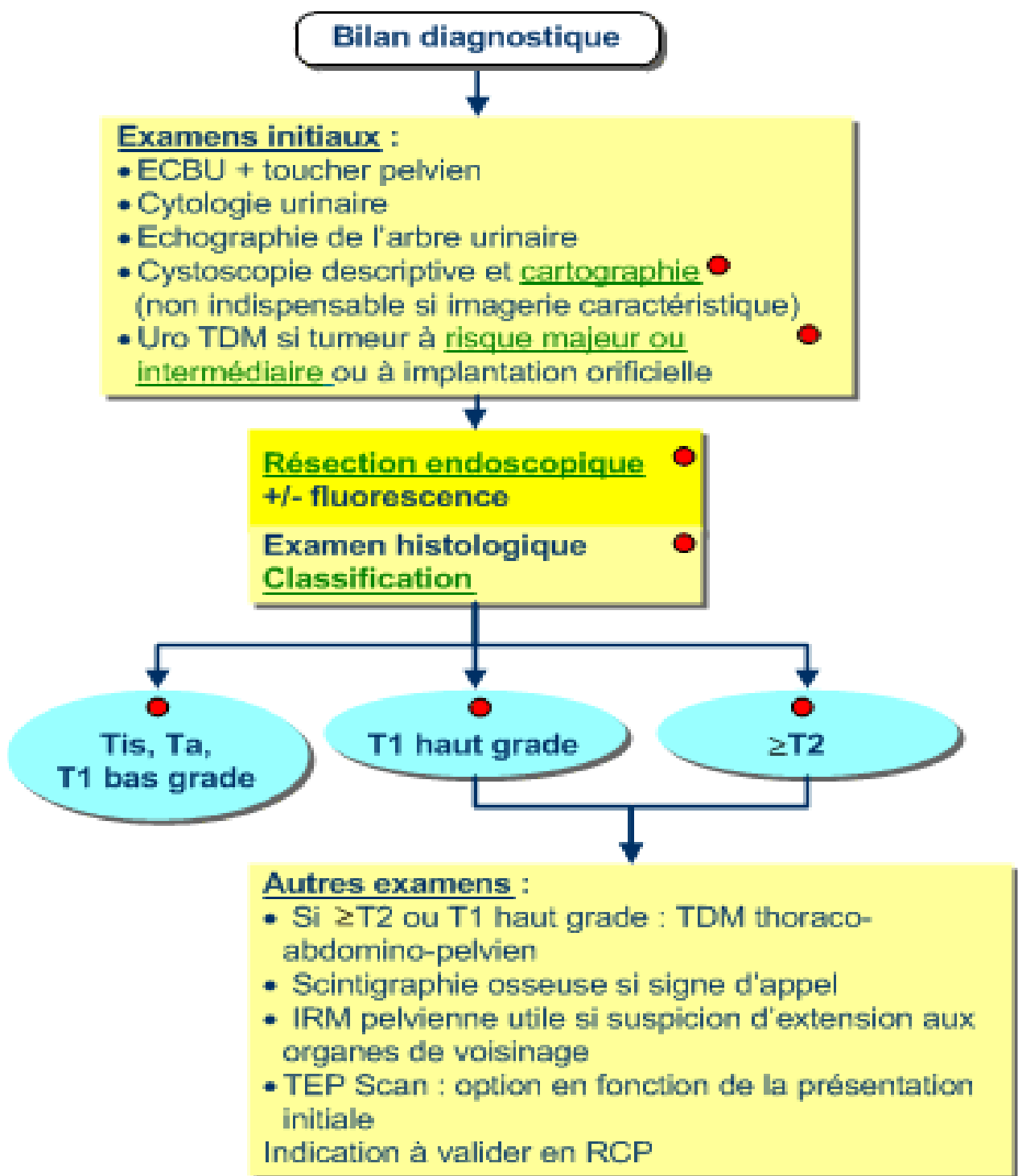


Figure 27: RECOMMANDATIONS DU COMITÉ DE CANCÉROLOGIE DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE

2. L'ASSOCIATION EUROPÉENNE D'UROLOGIE (EAU)

Cette association a recommandé en 2012 pour le diagnostic des tumeurs vésicales :

Le diagnostic des TVNIM est réalisé par cystoscopie et résection vésicale en lumière blanche. L'usage de la cystoscopie à la fluorescence (lumière bleue associé à un photo-sensibilisant) est réservé au diagnostic de CIS, en cas de cytologie faisant suspecter une tumeur de haut grade, ou d'antécédent de tumeur de haut grade.

Une deuxième résection est proposée pour les tumeurs T1 et de haut grade en raison d'un risque de sous-stadification, ainsi que pour les résections macroscopiquement incomplètes ou de muscle non visualisé sur les prélèvements.

L'emploi des tests urinaires de dépistage n'est actuellement pas recommandé en pratique clinique.

3. LE COMITÉ D'EXPERTS DE L'ASSOCIATION AMÉRICAINE D'UROLOGIE (AUA) 2012

Le diagnostic des TVNIM est réalisé par cystoscopie, et résection vésicale en lumière blanche. L'usage de la cystoscopie à fluorescence (lumière bleue associé à un photo-sensibilisant) est réservé au diagnostic de CIS, en cas de cytologie faisant suspecter une tumeur de haut grade, ou d'antécédent de tumeur de haut grade.

Une deuxième résection est proposée pour les tumeurs T1 et de haut grade en raison d'un risque de sous-stadiication, ainsi que pour les résections macroscopiquement incomplètes ou de muscle non visualisé sur les prélèvements.

IX. Evaluation de l'extension loco-régionale :

L'examen anatomopathologique des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle, obtenu par résection endoscopique, laisse parfois planer un doute quand au degré d'extension locale exact de la tumeur. Ce doute est du à au moins deux causes principales, d'une part le prélèvement endoscopique peut être insuffisant en particulier au niveau du pied de la tumeur et de zones vésicales semblant saines macroscopiquement, d'autre part la lecture des prélèvements peut donner lieu à des interprétations différentes selon l'anatomopathologiste. Pourtant, une évaluation précise du degré d'extension et de l'agressivité de la tumeur est d'une importance capitale pour évaluer son pronostic et proposer le meilleur traitement.

L'évaluation précise du degré d'extension et de l'agressivité des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle, peut être obtenue grâce à sept procédures:

1- La relecture des lames histologiques par un deuxième anatomopathologiste.

2- La réalisation de biopsies multiples, dites randomisées, au niveau de zones muqueuses optiquement saines en cystoscopie.

3- L'utilisation des techniques diagnostiques de fluorescence de la muqueuse vésicale.

4- La prise en compte de la présence ou non d'un envahissement de la muscularis mucosae dans la stadification des tumeurs pT1.

5- La répétition d'une deuxième série de biopsies de la ou des tumeurs, avec en particulier des prélèvements en profondeur au niveau de l'implantation de la tumeur initialement réséquée.

6- La recherche de localisations tumorales prostatiques

7- La recherche d'une localisation tumorale sur le haut appareil urinaire.

I. LA RELECTURE DES BIOPSIES PAR UN DEUXIÈME ANATOMOPATHOLOGISTE

1. L'INTERPRÉTATION DES LAMES ANATOMOPATHOLOGIQUES EST TRÈS SUBJECTIVE ET DIFFÈRE SUIVANT LE LECTEUR.

En particulier, le stade et le grade tumoral vésical peuvent varier en fonction de l'anatomopathologiste ce qui peut influencer négativement sur la qualité de la prise en charge thérapeutique de certains patients dont la tumeur a été sous évaluée. Inversement, une tumeur dont le stade réel a été sur évalué peut être traitée abusivement et de façon trop agressive. Il faut aussi noter que la variabilité de l'interprétation existe aussi pour un même lecteur qui analysera différemment la même lame histologique à deux moments différents.

2. DE NOMBREUSES ÉTUDES ONT ABORDÉ CE PROBLÈME.

Ces études ont permis d'analyser particulièrement la fréquence de la modification des résultats initiaux à la seconde lecture, ses conséquences éventuelles sur la prise en charge thérapeutique et son impact sur l'évolution de la tumeur à moyen et long terme.

Par exemple : Van der meijden [114] a étudié une cohorte de 1400 patients, présentant une TVNIM primitive ou récidivante, dans le cadre d'une étude multicentrique européenne de l'EORTC. Le stade et le grade des tumeurs ont été déterminés par l'anatomopathologiste de chaque centre (non obligatoirement spécialisé en Urologie), puis une seconde lecture a été réalisée systématiquement par un deuxième anatomopathologiste expert en Urologie.

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 pTa G1 et 50 % des pT1 G3. La seconde lecture a permis de reclasser 53 % des stades estimés en première lecture pT1, en un stade pTa. Parmi les tumeurs pT1 G3, 10 % ont été reclassées à la seconde lecture en pT2.

Néanmoins, les auteurs n'ont pas observé de modifications du pronostic des tumeurs après la prise en compte des résultats de la seconde lecture, en dehors naturellement des tumeurs initialement classées pT1 G3 puis reclassées pT2 à la seconde lecture.

AU TOTAL, la seconde lecture anatomopathologique ne peut être recommandée de façon systématique car elle ne semble pas modifier globalement le pronostic et la fréquence des récurrences, surtout pour les tumeurs à faible risque évolutif. En revanche, lorsqu'une tumeur semble agressive (pT1 G3), une seconde lecture peut permettre de la reclasser dans un stade inférieur ou supérieur et ainsi, modifier le projet thérapeutique initial.

Ces constatations font poser le problème de la confirmation du diagnostic anatomopathologique lorsque celui-ci implique un geste thérapeutique agressif pour le patient tel qu'une cystectomie.

Cette seconde lecture s'intégrerait bien dans l'état d'esprit qui a conduit à la mise en place des Unités de Concertation de Cancérologie.

II. LA RÉALISATION DE BIOPSIES MULTIPLES, DITES RANDOMISÉES,

AU NIVEAU DE ZONES MUQUEUSES OPTIQUEMENT SAINES EN CYSTOSCOPIE

Ces biopsies randomisées ont été proposées pour améliorer l'évaluation du degré d'extension local des tumeurs vésicales et ainsi préciser le pronostic et choisir le traitement le plus adapté.

En effet, il peut exister des dysplasies voire des carcinomes in situ microscopiques dans des zones muqueuses vésicales jugées normales à la cystoscopie [115].

1. LA TECHNIQUE DES BIOPSIES RANDOMISÉES EST BIEN CODIFIÉE.

Les biopsies, au nombre de 4, sont prélevées de préférence à la pince froide au niveau des faces latérales droites et gauches ainsi que sur le trigone et le dôme vésical en zone optiquement saine [116].

2. LES BIOPSIES RANDOMISÉES SONT ELLES UTILES ?

L'utilité de ces biopsies randomisées n'est pas évidente. L'étude de nombreux facteurs doit permettre de déterminer leur réel apport dans l'évaluation du degré d'extension local des tumeurs vésicales. En particulier:

- le pourcentage de patients présentant des dysplasies ou un CIS dans des zones optiquement saines,
- la fiabilité de la lecture et de l'interprétation des biopsies par l'anatomopathologiste,
- les relations entre les dysplasies découvertes et le risque de récurrences et de progressions,
- l'incidence réelle de ces dysplasies sur le pronostic,
- et la modification effective du schéma thérapeutique, en raison de la découverte d'autres anomalies muqueuses en association avec la tumeur macroscopiquement visible.

3. LES RÉSULTATS DE LA LITTÉRATURE

Selon différentes séries de la littérature, la prévalence des lésions dysplasiques et du CIS sur les biopsies randomisées varie de 22% à 41 %. Par contre, la fréquence de ces anomalies est dans toutes les séries d'autant plus grandes que le grade de la tumeur initiale est élevé, ainsi les tumeurs de grade 3 sont associées à des dysplasies dans 47 % à 77 % des cas [117].

Le tableau (8) détaille la prévalence des dysplasies et CIS suivant le grade de la tumeur macroscopiquement décelable.

Tableau 8 : Prévalence des dysplasies et du CIS décelés par biopsies randomisées dans des zones muqueuses optiquement saines de la vessie [118].

Nombre de patients (séries) [11-13-16-19]	Prévalence des dysplasies et CIS (%)	Prévalence des dysplasies et CIS (%) suivant le grade		
		Grade 1	Grade 2	Grade 3
61	41			
42	33	20	30	50
75	43	15	59	77
27	33			
183	33	23	41	55
112	34			
259	25	0	17	54
216	24	12	24	57
1044	22	11	20	47

AU TOTAL, les biopsies vésicales randomisées en zone optiquement saine améliorent l'évaluation du degré d'extension local initial des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle, mais ne semblent pas modifier les résultats des traitements choisis en fonction des nouvelles données.

On ne peut donc recommander la réalisation systématique de biopsies randomisées en zone optiquement saine [119]. Sa pratique dans les tumeurs multi récidivantes et multifocales pourrait néanmoins permettre une meilleure cartographie de la vessie.

III. LA DETECTION DES TUMEURS VESICALES PAR FLUORESCENCE

Déjà traitée dans les moyens diagnostiques.

IV. LA PRISE EN COMPTE DE LA PRÉSENCE OU NON D'UN ENVAHISSEMENT DE LA MUSCULARIS MUCOSAE DANS LA STADIFICATION DES TUMEURS pT1.

Le risque de récurrence et de progression des tumeurs pT1 semble varier en fonction de l'invasion ou non de la muscularis mucosae.

1. 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).

Certains auteurs décrivent un stade pT1c mais les risques évolutifs sont très proches du stade pT1b. Cette classification n'est possible que dans environ 75% des cas, car la muscularis mucosae n'est pas visible dans tous les cas en raison de la difficulté de son identification, d'artéfacts dus à la qualité du prélèvement biopsique lors de la résection endoscopique et à la préparation des lames histologiques [120].

2. L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE MET EN EVIDENCE UN PRONOSTIC TRES DIFFERENT DE CES DEUX SOUS STADES TUMORAUX.

La présence ou non d'un envahissement de la muscularis mucosae des tumeurs pT1, semble être un facteur important de leur 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 local, un traitement agressif avant l'apparition d'une invasion de la couche musculaire ou de métastases.

V. LA RÉALISATION D'UNE DEUXIÈME SÉRIE DE BIOPSIES SUR LE MÊME SITE QUE LA TUMEUR INITIALE

La résection endoscopique biopsique des tumeurs vésicales, permet la stadification de la tumeur par rapport aux différentes couches de la paroi vésicale.

LA RÉSECTION ENDOSCOPIQUE PEUT ÊTRE INCOMPLÈTE VERS LA PROFONDEUR DE LA PAROI VÉSICALE.

Cela va entraîner un nombre non négligeable de sous stadifications 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 alors insuffisant.

–Selon différentes études, une deuxième résection endoscopique, est recommandé dans Les 4 à 8 semaines suivant 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 superficiel.

Cette pratique permettrait de diminuer la fréquence des fausses récurrences, 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.

VI. LA PRÉSENCE D'UN ENVAHISSEMENT PROSTATIQUE

L'association d'une localisation prostatique à une tumeur vésicale aggrave le pronostic des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle qui deviennent alors à haut risque évolutif. Il est donc important de déceler le plus tôt possible cette éventualité.

1. UNE LOCALISATION PROSTATIQUE EXISTE DANS 12 À 40 % DES CAS SUIVANT LES SÉRIES [121].

Le risque de localisation prostatique est majoré, en cas de CIS multifocal et de tumeurs siégeant au niveau du col vésical et du trigone.

L'envahissement peut atteindre plusieurs régions de la prostate :

- La muqueuse de l'urètre prostatique,
- Les canaux de la prostate,
- Les canaux et les glandes prostatiques,
- Le stroma.

2. L'ATTEINTE PROSTATIQUE PEUT ÊTRE SUSPECTÉE:

Lorsqu'il existe une tumeur de la muqueuse de l'urètre prostatique visible en endoscopie, une prostate anormale au toucher rectal ou une cytologie urinaire positive alors que la vessie et le haut appareil urinaire sont normaux.

3. CES LOCALISATIONS PROSTATIQUES PEUVENT ÊTRE MISES EN ÉVIDENCE PAR TROIS MÉTHODES.

- Par résection endoscopique de la muqueuse de l'urètre prostatique,
- Par résection endoscopique profonde du tissu prostatique et
- Par biopsie prostatique endorectale échoguidée.

4. L'EXISTENCE D'UNE LOCALISATION TUMORALE PROSTATIQUE AGGRAVE LE PRONOSTIC.

L'atteinte tumorale de l'urètre prostatique aggrave singulièrement le pronostic, en particulier s'il s'agit du stroma ou des glandes intraprostatiques. Il apparaît donc particulièrement important de réaliser des biopsies urétrales et/ou prostatiques au moindre doute diagnostique.

VII. LA PRESENCE 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 [122].

1. L'incidence de l'atteinte du haut appareil dépend directement du stade, du grade de la tumeur et aussi de La multifocalité et la durée d'évolution de la tumeur vésicale.

2. L'atteinte du haut appareil urinaire peut être expliquée par 2 mécanismes :

- a) Par le reflux vésico-rénal secondaire à la résection endoscopique d'un orifice urétéral tumoral. Les cellules tumorales se greffant sur la voie excrétrice lors du reflux.
- b) Une tumeur urothéliale primitive du haut appareil urinaire peut provoquer l'apparition de tumeurs vésicales secondaires par greffe de cellules tumorales sur la muqueuse vésicale.

3. Il est donc nécessaire de surveiller régulièrement le haut appareil urinaire en particulier dans les tumeurs à haut risque, L'examen de référence actuellement C'est L'uroscanner.

X. Le Traitement:

A- 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.
5. Préserver la qualité de vie : le besoin en soins de support¹⁰
(En particulier du fait d'une symptomatologie douloureuse) est systématiquement recherché.
6. Proposer un soutien au patient et à son entourage.
7. Accompagner le patient et son entourage dans l'acquisition et le maintien des compétences dont ils ont besoin pour participer à la prise en charge.

B- 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).

C- 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 au 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 répercussions qui en découlent.

D- Les moyens :

1. LA RESECTION TRANSURETRALE 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, Sterm 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 soluté 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 [123]). 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.

À 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 de supprimer le risque du TURP syndrome [124]. 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.

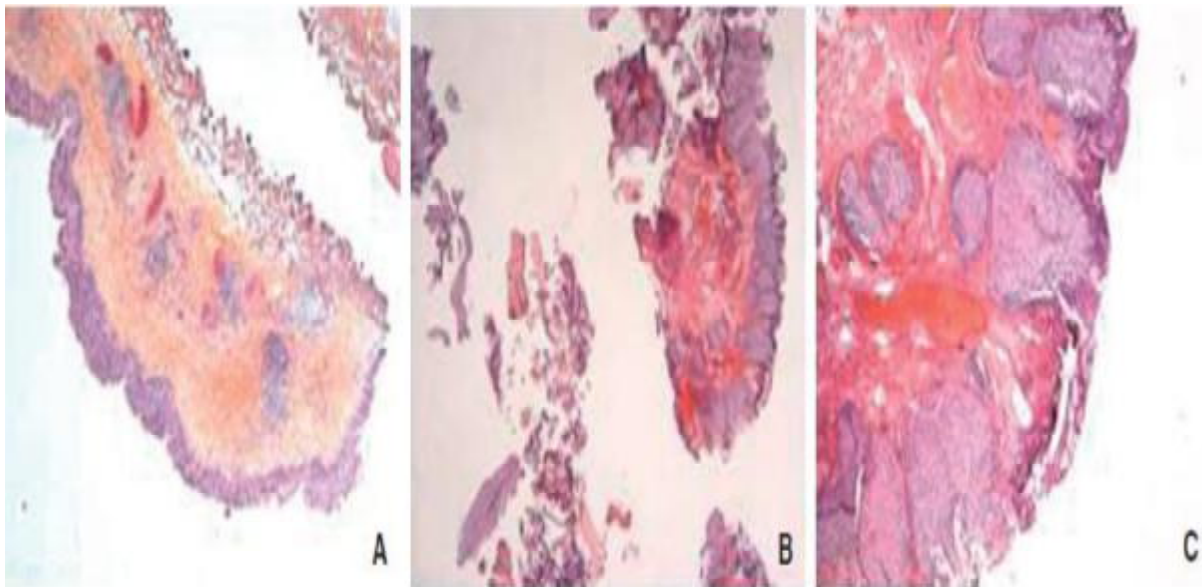


Figure 28 : Comparaison des copeaux de résection obtenus en bipolaire (A \times 40) et en monopolaire (B, C \times 40 et \times 100). En microscopie optique, les fragments de tissus prélevés avec un courant bipolaire présentent une meilleure conservation architecturale tant en profondeur qu'en superficie 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 holmium-YAG avec son

faible pouvoir de pénétration (de 0,3 à 0,4 mm) semble le mieux approprié. Les avantages du laser holmium sont l'amélioration de l'hémostase, l'utilisation de sérum physiologique et une possibilité de résection en bloc [125].

L'inconvénient de cette technique est la destruction des tissus prélevés compromettant ainsi l'analyse anatomopathologique (**Fig. 30**) [126].

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 totalement 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 [127].

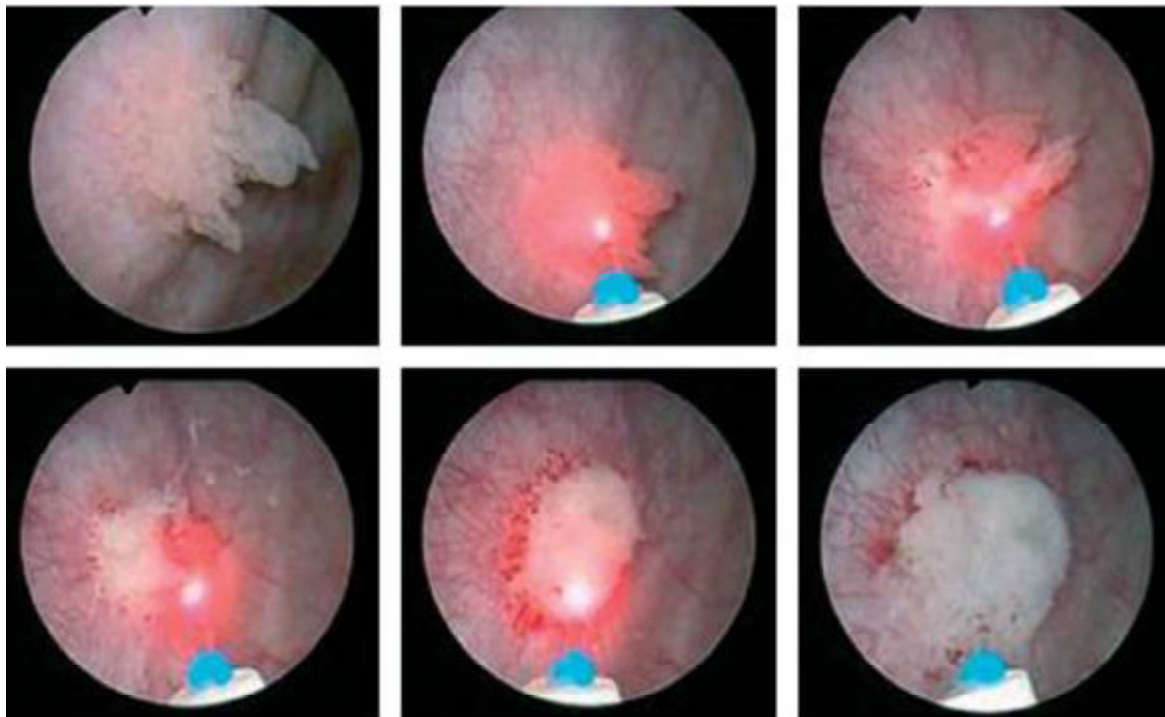


Figure 29 : Vaporisation laser d'une tumeur papillaire évocatrice d'une lésion de bas grade et de stade Ta.

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 obtenu 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**).

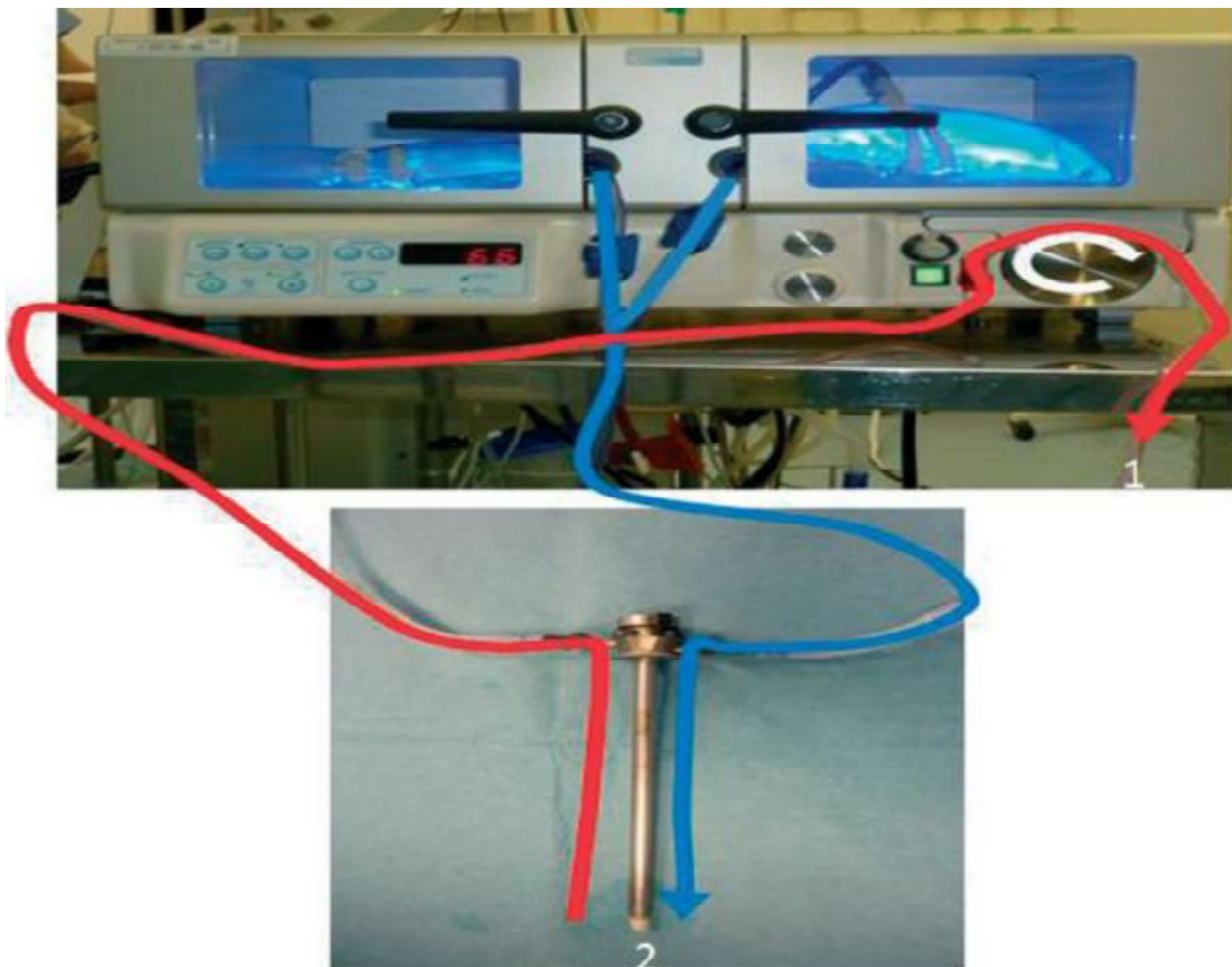


Figure 30 : Système d'irrigation continue Endoflow® maintenant une pression intravésicale constante. 1. Évacuation, 2. Vessie.

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 en cas d'infection urinaire [128].

Une imagerie du haut appareil urinaire est recommandée et généralement utile en préopératoire. La présence d'une dilatation de l'uretère pelvien est généralement évocatrice d'une lésion périurétérale infiltrant le muscle qui rend le repérage du méat concerné souvent difficile. 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 demandé 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 [129]. 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 élective de la cystoscopie à fluorescence [130].

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

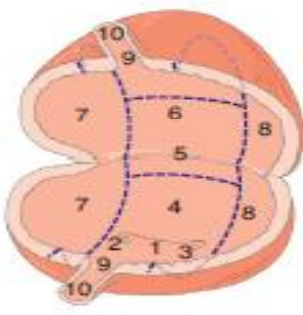
permettent pas une visualisation complète de la vessie notamment la zone antérieure du col (Fig 34). Si la fluorescence est utilisée, un descriptif séparé des lésions en lumière blanche et en lumière bleue est réalisé.

Aspects cytoscopiques

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

- Aspect macroscopique de la tumeur Pédiculée
Sessile
Infiltrante

- Taille (mm)
 - Nombre



1 : Trigone

2 : Uretère droit

3 : Uretère gauche

4 : Mur postérieur

5 : Dôme

6 : Mur antérieur

7 : Mur droit

8 : Mur gauche

9 : Col

10 : Urètre

- 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.

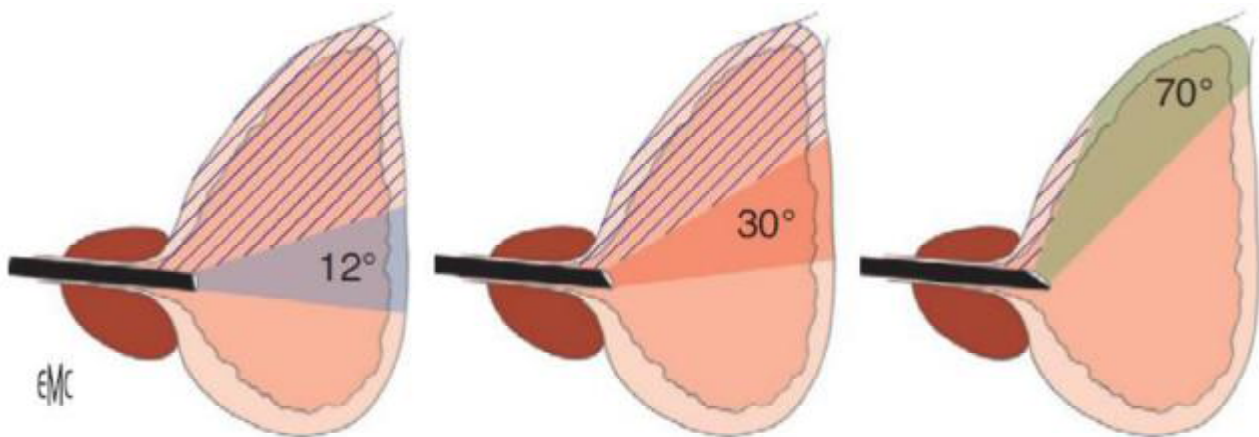


Figure 33 : Exploration vésicale à l'endoscope rigide. L'exploration du dôme et de la face antérieure de vessie s'effectue en imprimant une rotation de 180° à l'optique. Les optiques de 12° et 30° ne permettent pas une exploration complète de la vessie notamment à la face antérieure du col (surface hachurée). 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 [131]. 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 [132]. 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 [133]. 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 [134].

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 [135]. La cystoscopie en fluorescence permet d'illustrer 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 [136].

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

[137]. 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 charnière 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 (EAU) 2012 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 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, n'étant 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 à 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 [138].

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 [139].

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) [140].

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 vésico-urétéral.

Lorsque la résection concerne la région périurétérale, un reflux vésico-urétéral est authentifié dans 50 à 77 % des cas [141].

Dans ce contexte, le risque de développer un carcinome urothélial du haut appareil est 22 fois supérieur à celui d'un patient sans reflux [142].

Il existe peu de données sur le taux de sténose urétérale. Gottfries n'en rapporte aucune sur une série de 19 patients [143]. Il est classiquement recommandé de ne coaguler ni les lésions ni le lit de résection à proximité de l'orifice urétéral.

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'anesthésiste et le cardiologue. Il n'existe actuellement pas de consensus 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 boucle 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 vésical 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'escarres.

➤ **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 [144].

Pour Appell [145], qui retrouve une incidence de bactériuries postopératoires de 38.9 %, 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 [146].

➤ **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 latéro-inférieure 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 [147]. En cas de risque prévisible important, il est possible de bloquer préventivement le nerf obturateur en l'infiltrant avec un produit anesthésiant local [148].

➤ **LE RISQUE D'ESSAIMAGE DE CELLULES TUMORALES AVEC IMPLANTATION SUR LA MUQUEUSE VÉSICALE**

Ce risque a été étudié expérimentalement chez la souris par Soloway [149]. 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 au décours d'une perforation vésicale a été étudié par Mydlo [150] 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 hyper hydratation 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 [151]. 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 [152]. 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 [153].

2. INSTILLATIONS ENDOVESICALES

I. 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 récives 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.

II-La chimiothérapie endovésicales [154]:

II-1 La mitomycine C (MMC) :

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

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

Le principal mécanisme d'action de la MMC est l'inhibition de la synthèse d'ADN par alkylation. Elle pourrait également inhiber la synthèse de l'ARN.

La production de radicaux oxygénés par la MMC peut entraîner des cassures directes de l'ADN et, par conséquent, des cassures chromosomiques. Il s'agit ainsi d'un puissant carcinogène et tératogène.

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

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

Principaux résultats :

1_ Carcinome in situ : le taux de réponse favorable avoisine les 50%, c'est pour cela que l'instillation du BCG reste le traitement de première intention en cas de CIS.

2_ Chimio prophylaxie des tumeurs résequées : 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 [155,156]. 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.

4_ Synergie MMC/hyperthermie : Mauroy et coll ont étudié la thermo potentialisation de la toxicité de la MMC sur les cellules tumorales urothéliales et trouvent que l'effet cytotoxique est beaucoup plus marqué lors d'un traitement combiné que lors d'un traitement par la MMC seule.

II-2- Les antracyclines : doxorubicine et épirubicine :

a-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.

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

b-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) peuvent être administrées en fonction de la tolérance [157].

c-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 [158].

d-Résultats :

Carcinome in situ : les études de phase II et III ont montré une faible réponse pour la doxorubicine et l'épirubicine [159, 160,161]. Les antracyclines ne sont donc pas recommandées dans les CIS.

Chimio prophylaxie des tumeurs rééquées : sur une analyse de 1389 patients, le taux de récurrence est de 53% dans les groupes contrôles et de 38% dans les groupes traités [162].

Instillation post opératoire précoce d'épirubicine : sur une étude [163] 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.

II-3-Autres substances :

a- Le thiotepa :

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

b-La mitoxantrone :

Elle agirait comme les antracyclines par intercalation. Elle arrête les cellules en phase G2 du cycle cellulaire. Différents protocoles d'instillation ont été étudiés.

La place de la mitoxantrone en instillation reste à définir car les résultats des études réalisées sont contradictoires.

III-L'immunothérapie endovésicale :**LE BACILLE DE CALMETTE -GUERIN(BCG) [164]:****III-1-L'historique :**

En 1929, Pearl a observé l'effet antitumoral lié aux mycobactéries. Lors de l'analyse d'une série nécroscopique, il notait que les patients atteints de tuberculose développaient moins de tumeur maligne [165] que la population générale.

En 1953, un chirurgien américain, après avoir constaté la régression d'un lymphosarcome chez un patient atteint d'une érysipèle, introduisit l'utilisation d'extraits bactériens comme traitement adjuvant des tumeurs [166].

En 1966, Coe a démontré que la vessie peut être le siège de réactions d'hypersensibilité [167] retardée au même titre que la peau.

En 1969, Mathé a utilisé pour la première fois le BCG pour le traitement des leucémies aiguës [168].

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

En 1974, Zbar a démontré l'effet anti-tumoral du BCG administré localement sur l'hépatocarcinome de cobaye [169].

En 1975, Bloomberg a démontré la bonne tolérance des instillations endovésicales du BCG chez le chien [170]. Dans la même année, Dekernion a

rapporté le premier traitement d'une tumeur vésicale métastatique d'un mélanome par BCG- thérapie locale [171].

En 1976, Morales puis Martinez Pineiro utilisèrent le BCG en instillation endovésicale comme traitement prophylactique des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle.

III-2-Qu'est ce que le BCG ? [172] :

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.

III-3-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) [173, 174, 175].

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

III-4-Le mécanisme d'action du BCG (Schéma 35):

a- La réponse immune locale endovésicale après BCG :

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

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

Initiation-internalisation : c'est l'adhésion, 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-1, 6, 8, 10, IFN-alpha, IFN-gamma, TNF-alpha) [176, 177]. 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'histo-compatibilité (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 lymphocytaire T) : immunité cellulaire [178]. 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.

Le rôle de la tumeur dans la résistance à l'apoptose et la contre-attaque tumorale :

La tumeur peut échapper au système immunitaire par :

- ◆ La diminution des molécules de co-stimulation (B7) ou d'adhésion (ICAM1).
- ◆ La diminution des antigènes du CMH I et II.
- ◆ La perte de la fonctionnalité normale du p53 pourrait nuire à l'activité du BCG.
- ◆ La production par la tumeur de cytokines immuno-suppressives (IL10, TGF bêta1).
- ◆ La production de ligand de Fas fonctionnel capable d'induire l'apoptose des cellules T activées.

b-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 [179,180].

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

Si l'IFN gamma semble être un marqueur pronostique de la réponse au BCG après traitement. La corrélation entre ses concentrations urinaires et le risque de récurrence ou de progression n'a pas été confirmée [181,182].

L'interleukine 2 (IL2) :

L'IL2 et l'IFN gamma reflètent l'activation T qui serait indispensable à l'efficacité anti-tumorale du BCG. L'IL2 apparaît vers la 3ème, 4ème instillation et le pic de concentration se voit 4 à 6 heures après l'instillation [183].

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 [184,185].

En conclusion, la réponse immunitaire TH1 est essentielle à la réponse au BCG et se caractérise essentiellement par la production d'IFN gamma et IL2. 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 [186].

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

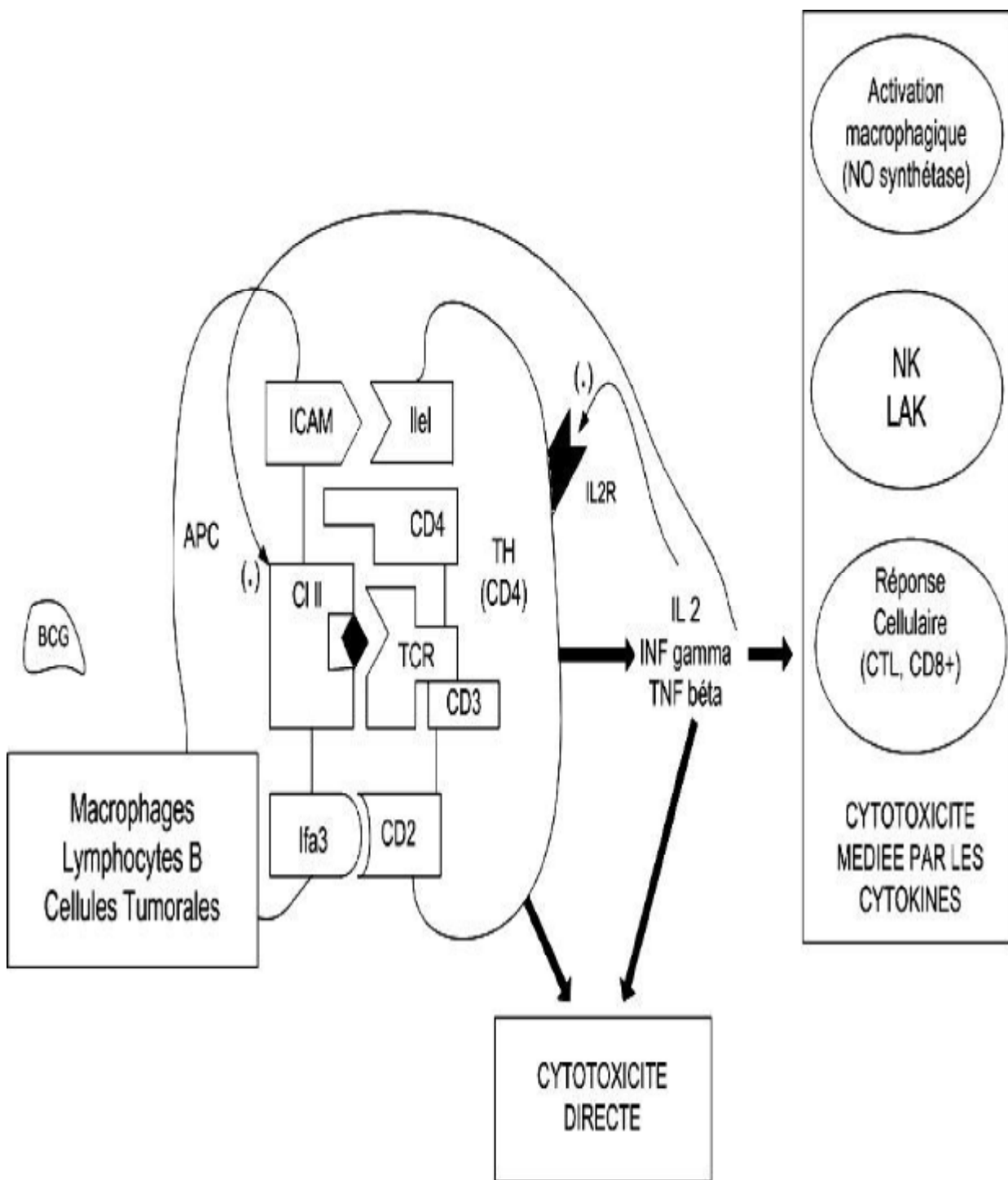


Figure 34 : Schématisation du mode d'action du BCG.

IV. Réalisation pratique des instillations endovésicales (selon les Recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CC-AFU) 2102

Information du patient et mise en condition

Consultation médicale

Une information préalable aux instillations doit être délivrée en consultation par l'urologue qui les réalise. Elle doit préciser l'objectif, les modalités de réalisation, les complications éventuelles des instillations. Elle précisera le délai et le calendrier choisi pour le rythme, la fréquence et la durée de ces instillations 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. Cette information doit permettre au patient de recevoir le traitement en toute connaissance de cause (c'est-à-dire d'accepter ou de refuser cette proposition de recevoir des instillations endovésicales). Le patient doit être prévenu par son urologue qu'il faudra peut-être déroger au calendrier d'instillation initialement prévu et l'adapter continuellement en fonction des EI du traitement, dans l'unique but d'arriver au terme des instillations prévues afin d'éviter une perte de chance en termes de contrôle carcinologique [187,188,189].

Anamnèse et examen clinique

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

Bilan paraclinique

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

Information du médecin traitant référent

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

Conditions de réalisation***1. 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 [190]. 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 surseoir aux instillations jusqu'à résolution complète en cas d'infection urinaire.

Il faut systématiquement vérifier que l'ECBU réalisé, dans l'idéal, moins de 36 heures avant l'instillation de BCG, n'objective pas d'infection urinaire. Il faut surseoir aux instillations jusqu'à la résolution complète de 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 [191]. Cela est envisageable à condition que le personnel infirmier qui s'y consacre soit un personnel paramédical dédié et formé spécifiquement à la gestion des instillations.

Un protocole de « coopération interprofessionnelle » pour la réalisation des instillations endovésicales est d'ailleurs sur le point de se concrétiser. Il doit permettre d'encadrer la pratique des infirmier(e)s qui réalisent ces instillations. Une grande attention doit être portée aux remplacements (congs, absence) des personnels attachés à l'organisation et la réalisation de ces pratiques d'instillations pour limiter les risques de méconnaissance des règles d'usage.

Une dose d'Immucyst® consiste en l'instillation vésicale de 81mg de bactéries BCG lyophilisées (poids sec). Chaque dose (un flacon reconstitué) est diluée dans 50mL de soluté physiologique stérile sans conservateur. La reconstitution du produit 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 50mL 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 contre-indications) 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 200 mL d'eau de Javel dans les toilettes n'est pas nécessaire.

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

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

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

2. 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 mitomycine C listées ci-après, valables 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 mitomycine C 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 [192]. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Les principales précautions d'usage liées à la préparation de la mitomycine C 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

Concernant l'IPOP, les conditions de réalisation sont hétérogènes d'un établissement à l'autre (bloc opératoire, salle de réveil, hospitalisation,...) [193]. Elles nécessitent idéalement d'obéir au moins à un protocole local d'administration établi par les praticiens.

Pendant l'instillation

Malgré la rapidité avec laquelle la mitomycine C 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

Traitement antibiotique

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

L'administration orale d'un comprimé d'ofloxacine 200mg, six heures après la première miction post-instillation puis une seconde prise dix à 12 heures plus tard, permet de diminuer significativement les effets indésirables de classe 2 (modérés) et

classe 3 (sévères) sans impact sur la survie sans récurrence à 12 mois [194]. Elle n'est pas recommandée systématiquement mais doit faire partie de l'arsenal thérapeutique de l'urologue [195].

Un traitement antituberculeux prophylactique aurait l'inconvénient de limiter la stimulation de la réaction immunitaire lors de l'instillation et donc de rendre l'action antitumorale inefficace [196].

Réduction de dose

La réduction de dose semble possible pour réduire la toxicité du BCG au moment du traitement d'entretien (demi ou tiers de dose) [197]. Cela étant, la dose standard doit être maintenue dans la mesure du possible pour les patients à haut risque ou ayant une tumeur multifocale.

V. 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 (Tableau 12). 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 progression des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle selon le comité de cancérologie de l'Association française d'urologie.

Risque faible	Ta unique, bas grade ou LMP (grade 1) et diamètre < 3 cm et absence de récurrence tumorale
Risque intermédiaire	Ta bas grade ou LMP (OMS 73) multifocal et/ou récurrente T1 bas grade (grade 1–2)
Risque élevé	Ta haut grade (grade 2/3 et 3) T1 haut grade (grade 2/3 et 3) ou T1 récurrente CIS (carcinome in situ)

LMP : *low malignancy potential* (tumeur à faible potentiel de malignité).

Tableau 12 : Schéma thérapeutique pour les instillations intravésicales des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle selon le comité de cancérologie de l'Association française d'urologie.

Risque faible	Surveillance simple
Risque intermédiaire	Instillations hebdomadaires de mitomycine (MMC) sur 8 semaines consécutives après cicatrisation vésicale (4 semaines au moins) Le BCG peut être discuté en alternative aux instillations de MMC de première intention ou en cas d'échec du traitement par la mitomycine
Risque élevé	Le BCG est la seule option possible Traitement d'induction : 6 instillations intravésicales de BCG pendant 6 semaines consécutives puis 1 à 3 instillations après trois mois d'arrêt (sauf contre-indications) après cicatrisation vésicale (4 semaines au moins) Le traitement d'entretien, en cas de bonne tolérance, est recommandé pour une durée de trois ans : 1 à 3 instillations tous les 6 mois pendant 36 mois

Instillation postopératoire précoce (IPOP) de mitomycine C***Indications***

Après la résection trans urétrale de la vessie (RTUV), une instillation postopératoire précoce (IPOP) de mitomycine C est recommandée, en respectant systématiquement ses contre-indications (l'hématurie et la perforation vésicale). Elle est réalisée si possible dans les six premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV. L'IPOP après RTUV diminuerait le risque de récurrence tumorale de 12 à 39 %, que la lésion soit uni- ou multifocale [198]. Elle est réalisée si possible dans les six premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la résection. L'IPOP après RTUV diminuerait le risque de récurrence tumorale de 12 à 39 %, que la lésion soit uni- ou multifocale [199].

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***Indications***

Le traitement actuellement classique est de six à huit instillations hebdomadaires de 40 mg d'Ametycinec, suivies ou non d'instillations mensuelles [200].

Contre-indications

Il n'existe pas de contre-indication formelle à la mitomycine C si ce n'est de respecter le délai de cicatrisation vésicale de quatre semaines en cas de résection profonde ou de perforation pendant l'acte endoscopique [201]. Des manifestations systémiques peuvent survenir après instillation de cet antibiotique cytotoxique antitumoral (notamment éruption de la peau, des mains et des organes génitaux

externes, prurit) pouvant conduire à une contre-indication temporaire ou définitive de l'utilisation du produit.

Instillations de BCG

Indications

Le traitement d'induction par le BCG débute dans un délai de quatre semaines au moins après la dernière résection tumorale [202]. Le traitement d'attaque est de six instillations hebdomadaires de 81 mg d'Immucyst complété par une à trois instillations hebdomadaires après six semaines d'arrêt. Un traitement d'entretien doit être proposé sur une durée totale de trois années selon la tolérance au traitement.

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

Contre-indications

Il existe quatre contre-indications définitives à l'utilisation du BCG [203] :

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

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

Les contre-indications du BCG sont liées soit à la prise d'un traitement antagoniste de ses mécanismes d'action (antibiotiques, immunosuppresseurs) qui diminuerait l'efficacité du BCG, soit à l'altération de la barrière urine/sang (traumatismes, résection supérieure à 15 jours, cystites) et/ou à la dysfonction de la

réponse immunitaire (déficits de l'immunité cellulaire, déficits combinés, défauts de la phagocytose, hypersensibilité) qui augmenterait le risque des effets indésirables graves .

Des évènements porteurs de risque liés au non-respect de ces contre-indications ont été rapportés chez des patients recevant un traitement immunosuppresseur en raison de transplantation d'organes ou de maladies inflammatoires chroniques et chez des patients ayant des antécédents d'irradiation de l'aire vésicale sans cystite radique sans qu'aucun effet indésirable grave ne se soit pourtant déclaré.

Néanmoins, ces situations rares ont été insuffisamment étudiées à ce jour pour faire évoluer les contre-indications au BCG.

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

CLASSE IA	CLASSE IIA	CLASSE IIIA	CLASSE IV
<i>Signes généraux</i> Syndrome grippal > 2 h et < 48 h	<i>Signes généraux</i> Syndrome grippal ≥ 48 h et < 7 jours	<i>Signes généraux</i> Syndrome grippal ≥ 7 jours	Collapsus cardio vasculaire Détrese respiratoire aiguë CIVD Hépatite
T°C ≥ 38 °C et < 38,5 °C	T°C ≥ 38,5 °C et < 48 h	T°C ≥ 38,5° et > 48 h	Grade 1 : Transaminases 1,2–2,5 × Normale
Douleurs musculaires < Grade 3	≥ 39,5 °C et < 12 h Douleurs musculaires = Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	≥ 39,5° et > 12 h Réactions allergiques Grade 1 : œdème	Grade 2 : Transaminases 2,6–5 × Normale Grade 3 : Transaminases 5–10 × Normale Grade 4 : Transaminases > 10 × Normale Septicémie
Asthénie < Grade 3	Asthénie = Grade 3 (affectant les activités de la vie quotidienne) Arthralgie < Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	Grade 2 : bronchospasme régressif sous traitement per-os Grade 3 : bronchospasme régressif sous traitement parentéral Grade 4 : choc anaphylactique Rash cutané	Miliaire Infection vasculaire Infection de prothèse
		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	
CLASSE IB	CLASSE IIB	CLASSE IIIB	
<i>Signes locaux</i> > 2 h et < 48 h 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	<i>Signes locaux</i> ≥ 48 h et < 7 jours 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)	<i>Signes locaux</i> ≥ 7 jours Cystite	
<i>Signes régionaux</i> Douleurs sus-pubiennes isolées Grade 3	<i>Signes régionaux</i> Douleurs sus-pubiennes Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	<i>Signes régionaux</i> 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 antalgiques intraveineux)	Orchite
Douleur péri-anales < Grade 3	Douleur péri-anales Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	Abcès rénal
Constipation Grade 3	Constipation Grade 3 (fécalome nécessitant une évacuation manuelle)	Sténose urétrale

Des manifestations locales ou systémiques peuvent survenir au cours des instillations de BCG pouvant conduire à une contre-indication temporaire ou définitive à l'utilisation du produit [204]. Il faut donc impérativement savoir reconnaître ces effets indésirables pour en évaluer la gravité et prendre ainsi la décision adaptée pour la poursuite ou non de ces instillations et pour la prise en charge des effets indésirables. Les classifications des effets indésirables de la BCG thérapie qui ont été rapportées sont fondées sur la clinique. Saint et al. ont classé les effets indésirables de la BCG thérapie selon trois critères : son type, sa sévérité et sa durée. Cette classification a ainsi défini quatre groupes

(I, II, III, IV) et deux sous-groupes en fonction du caractère général (A) ou locorégional (B) de l'effet indésirable observé (Tableau 13). La gestion des effets indésirables du BCG a été détaillée dans le Tableau 14).

Tableau 14 : La gestion des EI du BCG

Gestion des effets indésirables du BCG	
Effet indésirable	Prise en charge spécifique
Cystite	<p><u>Survenue dans les 48 premières heures suivant l'instillation :</u> Traitement symptomatique de la pollakiurie par : - phloroglucinol 80 mg x 6/j, - ou oxybutinine 5 mg x 3/j, - ou phénazopyridine 100 mg x 3/j, - ou bromure de propanthéline 15 mg x 4/j - ou anti-inflammatoire non stéroïdien. <u>Persistance au-delà de 48 heures :</u> Vérification de l'absence d'infection urinaire. Traitement symptomatique par anti-inflammatoire non stéroïdien. Réduction des prochaines doses de BCG proposée. <u>Persistance au-delà de 7 jours :</u> Corticothérapie intraveineuse à 0,5-1 mg/kg/j associée à l'ofloxacine ou à un traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j jusqu'à résolution des symptômes. Hospitalisation pouvant être nécessaire en l'absence d'amélioration. Arrêt définitif de la BCG-thérapie. <u>Prévention :</u> 200 mg d'ofloxacine administrée 6 et 18 heures après la première miction suivant l'instillation.</p>
Hématurie macroscopique	<p><u>En l'absence d'anémie ou de rétention aiguë d'urine :</u> Vérification de l'absence d'infection urinaire. Augmentation de la diurèse. Report de la prochaine instillation jusqu'à résolution de l'hématurie. Fibroscopie vésicale pouvant être réalisée en cas d'hématurie persistante à la recherche d'une récurrence tumorale.</p>
Prostatite granulomateuse	<p><u>En présence de symptôme infectieux :</u> Traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j pendant 3 mois. Associé à une corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum. Arrêt définitif de la BCG thérapie.</p>
Orchi-épididymite	<p><u>Survenue dans les 48 premières heures suivant l'instillation :</u> Traitement par ofloxacine ou ciprofloxacine. <u>Persistance au-delà de 48 heures :</u> Corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.</p>
Réaction systémique au BCG et/ou fièvre > 48 h	<p>Hospitalisation généralement indiquée en raison de l'altération de l'état général. Examens complémentaires bactériologiques (ECBU avec hémocultures), biologiques (transaminases) et radiologiques (cliché thoracique). Antibiothérapie par isoniazide 300 mg/j, rifampicine 600 mg/j et éthambutol 1200 mg/j associée à une corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j, intraveineuse puis <i>per os</i>. La durée recommandée du traitement antituberculeux est de 6 mois. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.</p>
Arthralgie et/ou rash cutané	<p><u>En première intention :</u> Traitement anti-inflammatoire (AINS) et antihistaminique. Suspension de la BCG-thérapie. <u>Persistance des symptômes au-delà d'une semaine ou en cas de syndrome inflammatoire clinique :</u> Corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum associée à un traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.</p>

Madame, Monsieur,

Le Docteur _____ vous a pris en charge dans le service d'urologie depour 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 récides 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 dilué (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. Eviter 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 $> 38^{\circ}\text{C}$, 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 récidence.

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

L'équipe soignante.

3. THERAPIE PHOTODYNAMIQUE

Le premier traitement photodynamique d'une TVNIM a été réalisé en 1975 par Kelly et Snell au Saint Mary's hospital à Londres [205], 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 [206].

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 [207].

I. PRINCIPES DU TRAITEMENT PHOTODYNAMIQUE

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

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

1. 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.

2. 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 $630 + 3$ nm, a été choisie en raison de sa pénétration entre 0.5 à 1 cm dans la profondeur de la tumeur [208].

3. 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.

4. TROIS MÉCANISMES DE LA DESTRUCTION TUMORALE SONT POSSIBLES

a) 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.

b) 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.

c) Le troisième mécanisme possible est une immunosuppression cytotoxique.

II. APPLICATION CLINIQUE DE LA THERAPIE PHOTODYNAMIQUE POUR LE TRAITEMENT DES TVNIM

1. 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 récurrences après résection endoscopique de la tumeur macroscopiquement visible, en détruisant les cellules tumorales non décelables en cystoscopie conventionnelle.

2. LES MODALITÉS DU TRAITEMENT

a) Le patient reçoit, par voie intraveineuse, de la Photofrine II à la dose de 2 mg/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.

b) 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.

c) 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.

III. TOXICITE DE LA PHOTOTHERAPIE

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.

1. Les complications locales :

a) 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.

b) 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.

c) La survenue d'une fistule recto vésicale a été décrite lors d'une photothérapie appliquée sur une vessie radique.

d) Des dépôts cristallins dans la vessie ont été décrits après brûlure de la muqueuse vésicale.

2. 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.

IV. L'AVENIR DE LA PHOTOTHERAPIE

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.

Ces photosensibilisateurs ont une répartition plus uniforme que les dérivés de l'hématoporphirine, entraînent moins de sensibilisation cutanée, sont absorbés et éliminés plus rapidement et semblent moins irritants pour la vessie.

-la photothérapie dynamique est une technique dont la diffusion est encore restreinte en raison de la nécessité de disposer d'un matériel spécifique et de la fréquence des complications secondaires au traitement. L'indication idéale semble être les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle et surtout les CIS récidivants malgré les traitements locaux conventionnels. L'amélioration de l'efficacité de ce traitement et la diminution de ses effets secondaires devraient permettre une plus grande diffusion de la thérapie photodynamique.

4. LA CYSTECTOMIE :

Le traitement des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle a un double objectif: d'une part, diminuer la fréquence des récurrences 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 [209] 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'infiltré 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.

a. 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 peut 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 [210] 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 [211] 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.

- *La majorité des patients traités par cystectomie dans les séries que nous avons détaillées, présentaient une tumeur non infiltrante à haut risque et avaient déjà subi de multiples résections endoscopiques et séances d'instillations intra-*

vésicales. Il apparaît dans toutes ces séries, une sous stadification pré-opératoire de la tumeur dans 30 à 40 % des cas. Ces données incitent à réaliser une deuxième résection biopsie chez ces patients et, pour certains auteurs, une relecture des lames anatomopathologiques avant de discuter la poursuite d'un traitement conservateur ou l'indication d'une cystectomie. Néanmoins, ces précautions ne permettent pas d'avoir toujours la certitude du stade exact de la tumeur.

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

Le BCG en instillations vésicales est le traitement de choix des récidives des [CIS, des tumeurs pT1 et des tumeurs pTa de haut grade ou à récidives 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 local, un traitement agressif avant l'apparition d'une invasion de la couche musculaire ou des métastases.

c. 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 des 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.

d. 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 intracanaulaire ou du stroma.

- Au niveau du haut appareil urinaire :

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 un résultat cytologique positif sans autre élément diagnostique objectif.

e. 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.

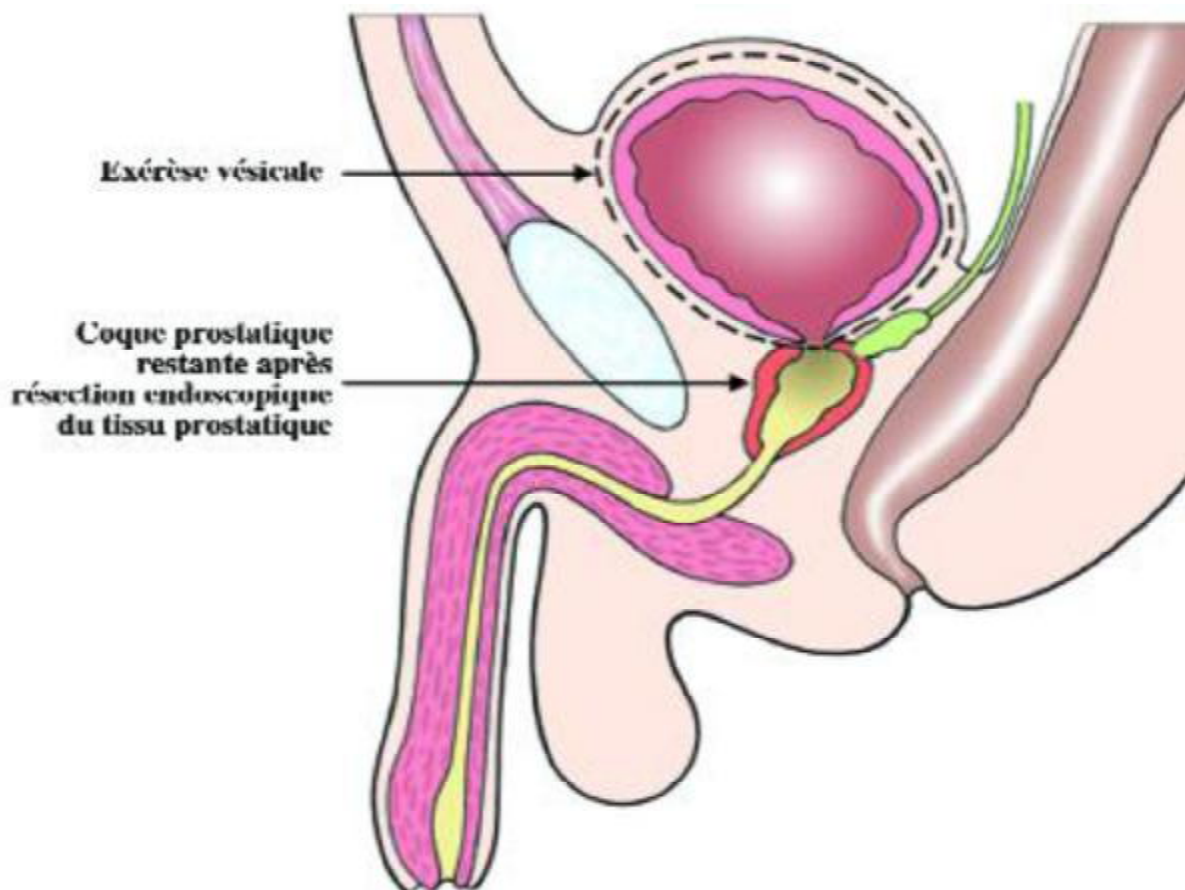
Chez la femme, le principe du remplacement vésical est maintenant admis par la majorité des Urologues lorsque l'urètre est sain. Les résultats fonctionnels sur la qualité de la miction sont bons puisque les patientes sont continentes dans la majorité des cas. Une rétention vésicale complète nécessitant 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 [212] 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.



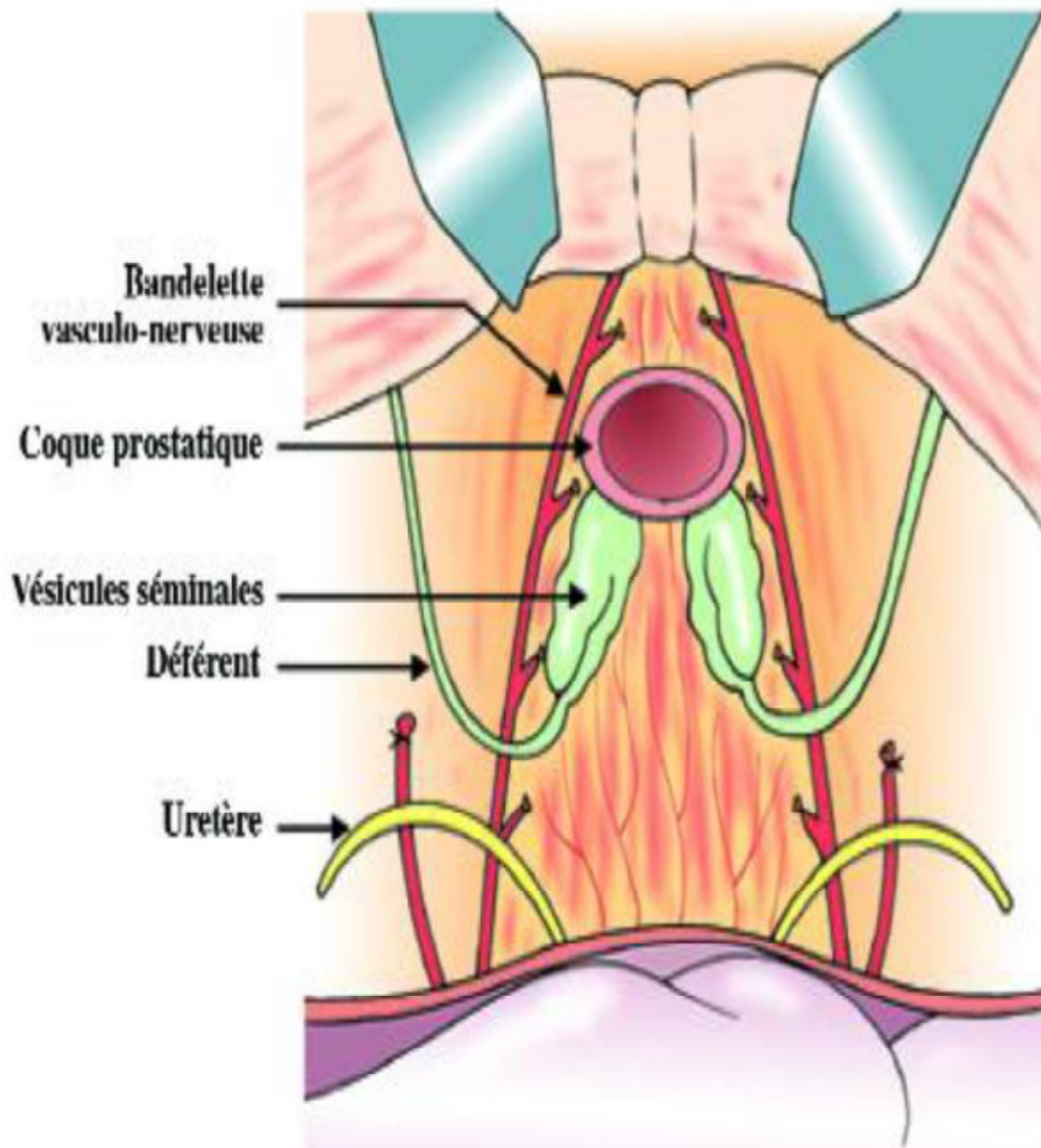


Figure 35 : Vue du pelvis après cystectomie conservant la coque prostatique et épargnant les bandelettes neurovasculaires, les vésicules séminales et les déférents.

Horenblas [213], 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**).

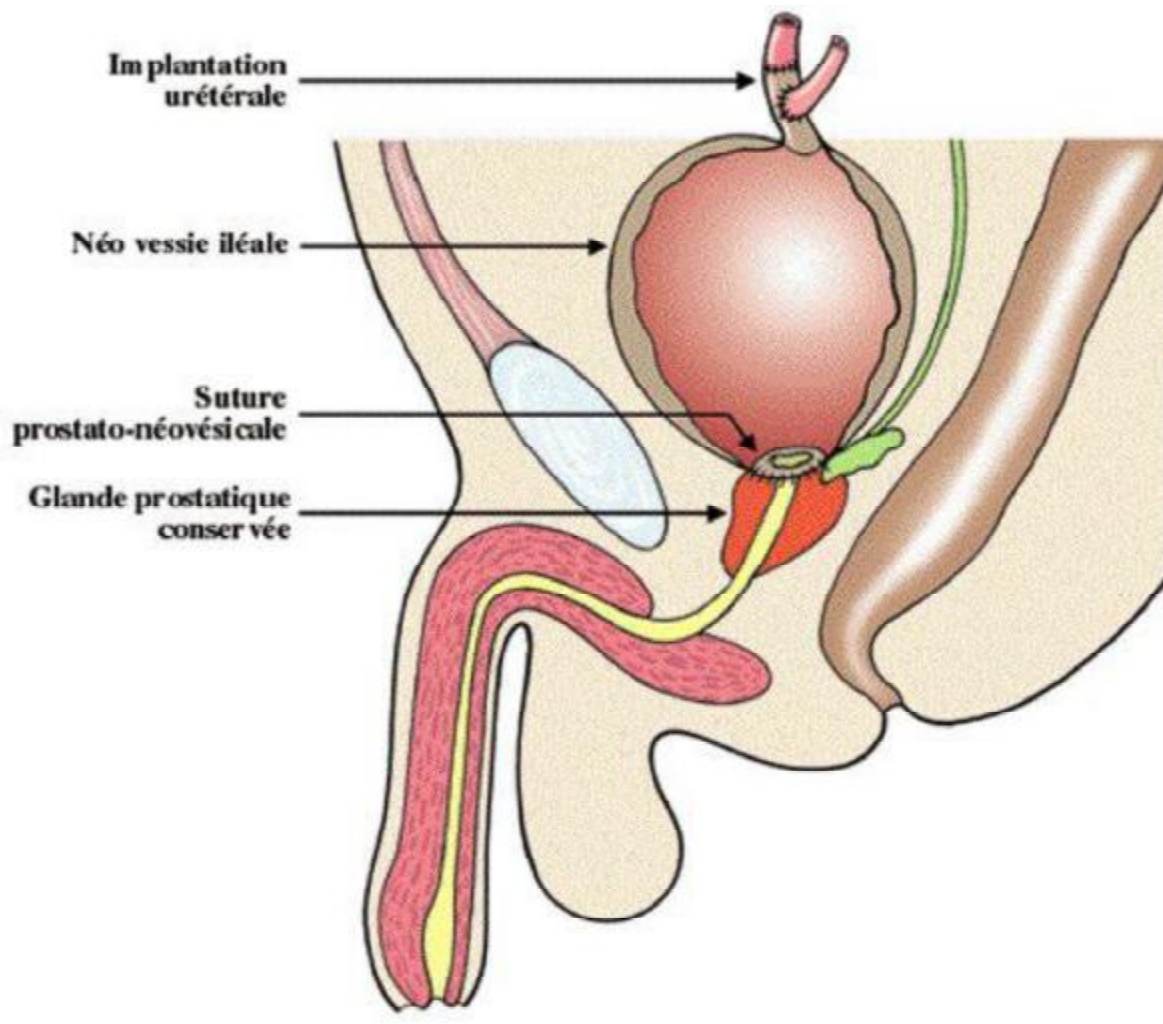


Figure 36 : Entérocyctoplastie après cystectomie: les vésicules séminales, les déferents et la prostate ainsi que les bandelettes neurovasculaires sont conservés.

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 [214] 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%.

2. LES RESULTATS DE LA CYSTECTOMIE POUR TUMEUR NON INFILTRANTE DE LA VESSIE

Le principe de la cystectomie, pour les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le 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.

3. LES INDICATIONS DE LA CYSTECTOMIE POUR TUMEUR VESICALE 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 bas 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. 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) 2013

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 grade 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. FORME CLINIQUE : TUMEUR INTRADIVERTICULAIRE

Le diverticule vésical est secondaire à une « hernie » de la muqueuse vésicale qui s'insinue entre les fibres musculaires lisses de la paroi de la vessie. Il ne présente donc pas de paroi musculaire, sa muqueuse est ainsi en contact direct avec la graisse péri vésicale. Le diverticule vésical peut être atteint par de nombreuses pathologies telles qu'une infection locale, un calcul ou une tumeur qui va présenter les mêmes caractéristiques anatomopathologiques que celles atteignant l'urothélium vésical normal. Par contre, l'absence de la barrière naturelle, à l'invasion extra vésicale, représentée par la couche musculaire pariétale vésicale explique la gravité de ces tumeurs intradiverticulaires.

Cette particularité anatomique fait considérer, pour certains, les tumeurs intradiverticulaires, quel que soit le stade, comme d'emblée invasives.

I. GÉNÉRALITÉS

1. L'INCIDENCE DES TUMEURS INTRADIVERTICULAIRES EST FAIBLE PUISQU'ELLE VARIE DE 0.8 À 13.5%, SELON LES SÉRIES, AVEC UNE MOYENNE DE 4 % [215].

La fréquence de survenue de ces tumeurs est bien plus grande chez l'homme que chez la femme [216] puisque le ratio homme / femme atteint 9 / 1 chez les adultes de 50 à 70 ans [217].

Les diverticules acquis, par la présence d'un obstacle sous vésical telle qu'une hypertrophie prostatique, sont atteints dans la grande majorité des cas (77 % à 96 % des tumeurs intradiverticulaires) par rapport aux diverticules congénitaux qui sont atteints beaucoup plus rarement [218].

2. LES CAUSES FAVORISANTES POTENTIELLES À LA SURVENUE DES TUMEURS INTRADIVERTICULAIRES

La stase urinaire et l'inflammation chronique intradiverticulaires entraînent une irritation chronique de la muqueuse dont l'aboutissement est le développement d'une dysplasie muqueuse puis de la tumeur.

Ainsi, des métaplasies squameuses de la muqueuse ont été retrouvées dans 80 % des diverticules [219]. Mais les facteurs de risque habituels des tumeurs de vessie peuvent être aussi responsables.

3. LES TYPES ANATOMOPATHOLOGIQUES DES TUMEURS INTRADIVERTICULAIRES

Les tumeurs intradiverticulaires les plus fréquentes sont les carcinomes à cellules transitionnelles. Mais elles peuvent être aussi épidermoïdes, adénocarcinomateuses, fibrosarcomateuses ou rhabdomyosarcomateuses. D'autres tumeurs plus rares ont été aussi rapportées telles que des carcinosarcomes, des histiocytomes fibreux malins et des paragangliomes.

II. LE DIAGNOSTIC

1. LES MODES DE RÉVÉLATION DES TUMEURS INTRADIVERTICULAIRES

Les tumeurs intradiverticulaires sont révélées par une hématurie macroscopique dans 66 % à 100% des cas [200].

Un autre mode de découverte est l'examen endoscopique systématique des diverticules lors de l'exploration d'une tumeur vésicale « classique ».

2. LES EXAMENS QUI PERMETTENT LE DIAGNOSTIC

1. L'examen d'imagerie permettant d'orienter le diagnostic est l'urographie intraveineuse qui montre une lacune intradiverticulaire dans un cas sur deux.

- L'échographie vésicale peut être aussi utile, (**Figure 38**) montre une lacune intradiverticulaire en rapport avec une tumeur.

- La tomodensitométrie a été utilisée pour rechercher une invasion tumorale au delà de la paroi du diverticule, cet examen permet parfois une bonne stadification de la tumeur.

- La résonance magnétique nucléaire pourrait permettre de préciser le diagnostic et le stade de la tumeur.

2. La cystoscopie est l'examen de référence pour le diagnostic des tumeurs vésicales, mais elle ne permet de mettre en évidence la tumeur intradiverticulaire que dans 60 % des cas [201].

Cette mauvaise sensibilité est expliquée par la difficulté technique d'explorer la paroi de tous les diverticules en particulier lorsqu'ils sont volumineux et à collet étroit, et surtout par l'oubli d'explorer systématiquement tous les diverticules lorsque l'on a découvert une tumeur vésicale « banale », ou lors de l'exploration d'une hématurie.

En effet, l'association tumeur intradiverticulaire et tumeur vésicale semble très fréquente puisqu'elle est évaluée à 19 % des cas [202], cela implique d'explorer systématiquement tous les diverticules en cas de tumeur vésicale associée à des diverticules et naturellement de tenir compte du stade et du grade des deux types de tumeurs lors du choix thérapeutique.



Figure 37 : *Tumeur intradiverticulaire visible à l'échographie*

3. La cytologie urinaire, lorsqu'elle est positive dans une vessie diverticulaire semblant par ailleurs endoscopiquement normale, incite à explorer systématiquement tous les diverticules.

III. LA RÉSECTION ENDOSCOPIQUE ET LA BIOPSIE

La résection endoscopique, comme pour les tumeurs de vessie « classiques », permet à la fois la biopsie et l'exérèse de la tumeur. Mais, du point de vue technique, la résection intradiverticulaire est plus délicate et expose à plus de complications.

1. LES DIFFICULTÉS TECHNIQUES DE LA RÉSECTION INTRADIVERTICULAIRE

La résection endoscopique de la tumeur est parfois malaisée techniquement en raison de l'étroitesse du collet du diverticule. L'incision préalable du collet du diverticule peut faciliter le geste endoscopique. La résection présente aussi un risque important de perforation du diverticule en raison de la minceur de sa paroi qui n'est constituée que par de la muqueuse, de telle sorte que certains auteurs ont proposé de simples biopsies à la pince froide voire une diverticulectomie pour éviter ce risque.

2. L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DE LA TUMEUR

L'examen anatomopathologique montre qu'il s'agit dans 80 % des cas d'un carcinome transitionnel et dans 14 % des cas d'un carcinome épidermoïde [203].

En fait, le problème essentiel est l'absence de muscle dans la paroi du diverticule, ce qui rend difficile l'appréciation du degré d'extension en profondeur de la tumeur, et explique que dans plus de 60 % des cas il existe d'emblée un envahissement de la graisse peridiverticulaire [204].

IV. L'ABSENCE DE COUCHE MUSCULAIRE AU CONTACT DE LA TUMEUR ENTRAINE UNE CONTROVERSE SUR L'ÉTENDUE DU TRAITEMENT

1. L'ABSENCE DE PAROI MUSCULAIRE AU CONTACT DE LA TUMEUR FAIT CONSIDÉRER, POUR CERTAINS AUTEURS [205], LES TUMEURS INTRADIVETICULAIRES COMME D'EMBLÉE INVASIVES.

Ils proposent donc de les traiter comme telles, sauf en cas de tumeur pTa G1 petite et pédiculée dont la résection endoscopique avec coagulation suivie d'une surveillance semble suffisante.

2. POUR D'AUTRES AUTEURS [206], LES TRAITEMENTS PEUVENT ÊTRE CONSERVATEURS.

En particulier, en l'absence d'autres localisations tumorales vésicales. Ces auteurs proposent de réaliser une simple résection endoscopique, une diverticulectomie ou une cystectomie partielle.

Baniel [207] considère que le traitement conservateur, associant une résection endoscopique ou une diverticulectomie à des instillations intra vésicales, suffit dans la majorité des cas à obtenir un bon résultat à long terme comme dans les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle, dont elles rejoignent le pronostic.

3. LORSQUE LA TUMEUR EST DE HAUT GRADE ET ATTEINT LA GRAISSE PÉRI DIVERTICULAIRE.

Le traitement rejoint celui des tumeurs infiltrantes de la vessie en particulier la cystectomie totale peut se discuter.

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle intradiverticulaires sont rares mais posent des problèmes spécifiques :

La méconnaissance fréquente du diagnostic qui implique l'exploration endoscopique systématique de tous les diverticules, en particulier lorsqu'il existe une tumeur vésicale « classique » associée à des diverticules.

Une cytologie urinaire positive, alors que la vessie diverticulaire semble normale, doit inciter à l'exploration endoscopique systématique de tous les diverticules.

Les difficultés techniques fréquentes de la résection endoscopique, et le risque important de perforation du diverticule.

L'absence de fibres musculaires dans la paroi du diverticule fait considérer, par certains, ces tumeurs comme d'emblée invasives et les traitent comme telles.

Le traitement conservateur associe la résection endoscopique ou la diverticulectomie à des instillations intra vésicales classiques.

La cystectomie se discute en cas d'envahissement de la graisse péridiverticulaire.

X. SURVEILLANCE

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle présentent un risque important de récurrence et surtout de progression. Une surveillance régulière et efficace de l'appareil urinaire est donc capitale pour les détecter le plus précocement possible.

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

Il existe de très nombreuses méthodes de surveillance dont l'efficacité et l'agressivité pour le patient ne sont pas identiques. Naturellement, la ou les méthodes idéales de surveillance des tumeurs vésicales non infiltrantes n'existent pas [208], mais elles devraient associer un certain nombre de conditions pour être acceptables par l'Urologue et le patient:

- Une absence d'agressivité pour le patient.
- Une sensibilité et une spécificité idéalement de 100%.
- Une forte valeur prédictive négative.
- Une bonne reproductibilité du test qui devrait être au mieux quantitatif et non qualitatif donc objectif.
- Un coût d'utilisation le plus bas possible.
- Être réalisable sans hospitalisation, si possible en consultation par l'Urologue lui-même.

I. LES METHODES DE SURVEILLANCE DES TUMEURS NON INFILTRANTES DE LA VESSIE

1. LA CYSTOSCOPIE

La cystoscopie reste actuellement la méthode de surveillance la plus sensible et la plus spécifique. Cependant, elle présente un certain nombre d'aspects négatifs :

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

2. LA CYTOLOGIE URINAIRE

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

Elle n'est pas invasive et reste simple d'utilisation. La cytologie urinaire possède une excellente spécificité voisine de 100 % mais sa sensibilité est d'autant plus faible (30 à 50 %) que la tumeur est d'un grade peu élevé. Par contre, si le grade de la tumeur est élevé la sensibilité de la cytologie urinaire atteint 90 % [209].

L'autre point faible de la cytologie urinaire est son manque de reproductibilité car son interprétation dépend beaucoup de l'expérience du cytologiste lecteur. Elle permet parfois de suspecter une récurrence tumorale avant son expression endoscopiquement décelable en particulier dans les carcinomes in situ.

3. LES NOUVEAUX TESTS DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

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

Il s'agit néanmoins, très probablement, des méthodes futures de surveillance des tumeurs vésicales non infiltrante, mais qui ne remplaceront pas complètement la cystoscopie qui restera de toute façon indiquée en cas de test positif [2010].

Ces tests devront surtout permettre d'éviter les cystoscopies négatives

« Inutiles » qui sont bien plus nombreuses que les cystoscopies qui mettent en évidence une tumeur.

– La caractéristique principale de ces tests de biologie moléculaire devra donc être une excellente valeur prédictive négative.

4. L'UROSCANNER

Selon le CCAFU [211] un uro-scanner est souhaitable une fois tous les deux ans au minimum, ou en cas de cytologie urinaire positive inexplicquée ou en cas d'apparition d'une symptomatologie évocatrice d'une atteinte du haut appareil [212].

La cystoscopie virtuelle correspond à l'analyse 3D (représentation en 3D de Surface ou en Volume Rendering) des images obtenues en TDM ou en IRM, avec possibilité, grâce à des logiciels spécifiques (fly,...) de naviguer dans le volume virtuel. Cette technique a déjà été appliquée à de nombreux organes dont les bronches, le côlon, l'estomac et a été utilisée pour l'exploration de la vessie et du haut appareil urinaire. Actuellement, le seuil de détection des tumeurs vésicales par la cystoscopie virtuelle correspond à des lésions de plus de 5 mm si l'examen est effectué à la fois avec des acquisitions en décubitus dorsal et ventral. La cystoscopie virtuelle réalisée à partir des images de scanner nécessite l'insufflation

vésicale avec du dioxyde de carbone, de l'eau ou du produit de contraste très dilué. À l'opposé, la cystoscopie virtuelle réalisée à partir des images IRM peut être effectuée sans préparation. Les limites de la cystoscopie virtuelle sont aussi liées à l'impossibilité de détecter des tumeurs plates et à l'absence de visualisation et de contrôle de la lumière uréthrale contrairement à la fibroscopie. Pour l'instant, ces techniques d'analyse d'image ne peuvent pas être considérées comme des techniques utiles dans la détection systématique des tumeurs de vessie [213].

5. L'ÉCHOGRAPHIE VÉSICALE SUS PUBIENNE

Elle a été proposée comme méthode de surveillance des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle. Peut être associée à la cytologie urinaire, mais elle ne permettra pas de déceler les récurrences de petite taille et planes ou situées sur le dôme de la vessie.

Davies [214] a comparé les performances de l'échographie couplée, sus pubienne et endorectale, à celles de la fibroscopie souple. Les résultats sont peu différents pour les deux techniques puisqu'il n'y a que 2 % de faux positifs et négatifs pour l'échographie couplée, mais les échographies couplées sont relativement invasives pour le patient et nécessitent la présence d'un radiologue expérimenté. Son intérêt est donc limité.

-la cystoscopie reste la méthode de référence de la surveillance des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle. La cytologie urinaire est une excellente méthode de surveillance, mais elle possède une faible valeur prédictive négative en particulier en présence d'une tumeur de bas grade, elle ne peut donc être utilisée seule. Les tests de biologie moléculaire sont encore en évaluation, ils ne peuvent être utilisés seuls actuellement en pratique quotidienne.

II. COMMENT OPTIMISER LA SURVEILLANCE DES TVNIM ?

L'optimisation de la surveillance dépend étroitement de l'importance du risque de récurrence et de progression de la tumeur vésicale. Trois problèmes sont donc posés:

- Quel est le rythme optimal de la surveillance ?
- Quels examens doivent être associés à la cystoscopie, pour compléter la surveillance ?
- Pendant combien de temps doit avoir lieu la surveillance ?

1. QUEL EST LE RYTHME OPTIMAL DE LA SURVEILLANCE ?

En raison du risque de récurrence tumorale et de progression de la maladie vésicale, la fréquence des cystoscopies est à moduler en fonction du groupe de risque pour une surveillance adaptée.

L'objectif du suivi est d'éviter un retard dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de récurrences tumorales de haut grade à fort potentiel d'infiltration musculaire menaçant la vie du patient [215].

Ainsi, le résultat de la première cystoscopie à 3 mois de la RTUV initiale est un facteur pronostique très important tant pour la récurrence tumorale que pour le risque de progression musculaire [216]. Les examens du suivi sont effectués selon le groupe de risque de la maladie vésicale [217].

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

1. La première cystoscopie de contrôle doit être faite systématiquement au troisième mois après le premier traitement quel que soit le potentiel évolutif de la tumeur vésicale initiale [218].

2. Les tumeurs à faible risque évolutif, cystoscopie de contrôle au 3e et 12e mois puis annuelle pendant 10 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique). [219].

3. Les tumeurs à risque intermédiaire,

Cystoscopie : au 3e, 6e, 12e mois puis annuelle pendant 15 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique). Cytologie urinaire : recommandée,

Couplée à la cystoscopie Uro- TDM : tous les 2 ans et en cas de cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil.

4. Les tumeurs à haut risque évolutif

Cystoscopie : au 3e, 6e, 9e, 12e mois, puis tous les 6 mois la 2e année, puis annuelle à vie.

Cytologie urinaire : 3e, 6e, 9e, 12e mois, puis tous les 6 mois la 2e année, puis annuelle à vie.

Uro-TDM : tous les 2 ans ou si cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil.

2. PENDANT COMBIEN DE TEMPS DOIT-ON SURVEILLER LES TVNIM ?

Il s'agit du problème de la surveillance à très long terme. Faut il prévoir une durée de la surveillance limitée dans le temps ou indéfinie [220]?

Le problème peut aussi être posé différemment : les récurrences tumorales vésicales peuvent elles survenir très tardivement après une longue période sans récurrence?

Thompson [221] et Kalish [222] ont montré que les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle pouvaient récidiver après une longue période sans récurrence, même si ces récurrences sont rares après deux ans d'évolution sans anomalies.

III. LES RECOMMANDATIONS DES GROUPES D'EXPERTS DES PRINCIPALES ASSOCIATIONS D'UROLOGIE

Le rythme de surveillance est adapté au niveau de risque de récurrence et de progression des tumeurs, défini par les tableaux de l'EORTC

(Le calculateur de l'EORTC //www.eortc.be/tools/bladdercalculator/)

Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ta unique, bas grade ou LMP (grades 1 et 2) et diamètre < 3 cm et non récidivée
Risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ta bas grade (grade 1 et 2) ou LMP multifocale et/ou récidivante ■ T1 de bas grade (grade 1-2)
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ta haut grade (grade 3) ■ T1 haut grade (grade 3) ou T1 récidivante ■ CIS (carcinome <i>in situ</i>)

1. LE COMITÉ DE CANCÉROLOGIE DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE (CCAFU) 2013

Risque	Examen de suivi
Faible (EORTC < 7)	Cystoscopie : au 3 ^e et 12 ^e mois puis annuelle pendant 10 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique).
Intermédiaire (7 < EORTC < 13)	Cystoscopie : au 3 ^e , 6 ^e , 12 ^e mois puis annuelle pendant 15 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique). Cytologie urinaire : recommandée, couplée à la cystoscopie Uro-TDM : tous les 2 ans et en cas de cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil.
Élevé (EORTC > 14)	Cystoscopie : au 3 ^e , 6 ^e , 9 ^e , 12 ^e mois, puis tous les 6 mois la 2 ^e année, puis annuelle à vie. Cytologie urinaire : 3 ^e , 6 ^e , 9 ^e , 12 ^e mois, puis tous les 6 mois la 2 ^e année, puis annuelle à vie. Uro-TDM : tous les 2 ans ou si cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil.

2. LE COMITÉ D'EXPERTS DE L'EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY (EAU)

RECOMMANDE EN 2012

	GRADE
<p>Un contrôle cystoscopique à 3 mois est recommandé pour les tumeurs TaT1 à faible risque.</p> <p>En cas de normalité, la cystoscopie est contrôlée à 9 mois puis annuellement pendant 5 ans.</p>	C
<p>Un contrôle cystoscopique avec cytologie urinaire est recommandé à 3 mois pour les tumeurs TaT1 à haut risque de progression et le CIS. En cas de normalité, une cystoscopie de contrôle est proposée tous les 3 mois pendant 2 années, tous les 6 mois pendant 5 ans, puis annuellement. Une évaluation annuelle du haut appareil urinaire par imagerie est recommandée annuellement.</p>	C
<p>Pour les tumeurs TaT1 à risque intermédiaire de progression (un tiers des patients), une surveillance par cystoscopie et cytologie urinaire est proposée avec un schéma de surveillance intermédiaire aux deux précédentes recommandations, en prenant en compte</p> <p>les facteurs personnels et subjectifs.</p>	C
<p>Pour les patients ayant une cytologie urinaire positive sans tumeur identifiable en cystoscopie, des biopsies vésicales randomisées ou sous cystoscopie à fluorescence si disponible, associées à une évaluation du reste de l'appareil urinaire (scanner, biopsies d'urèthre prostatique) sont recommandées.</p>	B

CIS : carcinome in situ

XIII. PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TUMEURS DE VESSIE

N'INFILTRANT PAS LE MUSCLE

Un même patient, suivi pour une tumeur non infiltrante de la vessie, peut au cours de l'évolution de son histoire naturelle présenter une ou plusieurs récurrences ainsi qu'une progression de la tumeur initiale. Il est donc logique de proposer une prise en charge globale en tenant compte essentiellement du risque évolutif de la tumeur et de son association à d'éventuelles localisations tumorales extra vésicales.

I. LES RISQUES DE RECIDIVE ET DE PROGRESSION

1. LES TUMEURS ONT ÉTÉ CLASSÉES EN 3 GROUPES SUIVANT LEUR RISQUE ÉVOLUTIF :

Selon les recommandations du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) [223]. Tableau 15.

Tableau15 : Risque de progression ou de récurrence suivant le stade et le grade des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (Source : Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie 2013) [224].

		<i>risque de progression à 5ans</i>
Risque faible	Ta unique, bas grade ou LMP (grades 1 et 2) et diamètre < 3 cm et non récidivée	5%
Risque intermédiaire	-Ta bas grade (grade 1 et 2) ou LMP multifocale et/ou récidivante -T1 de bas grade (grade 1-2)	35 %
Risque élevé	- Ta haut grade (grade 3) -T1 haut grade (grade 3) ou T1 récidivante. -CIS (carcinome in situ)	55%

2. LA FRÉQUENCE ET LE RYTHME DES RÉCIDIVES DÉPENDENT DE LA TAILLE, DU GRADE ET DE LA RAPIDITÉ DE LA PREMIÈRE RÉCIDIVE :

(Tableau 16) Les TVNIM : évaluation du risque évolutif selon la taille et le grade d'après Kurth [225]. (1 : Groupe 1, 2 : groupe 2, 3 : groupe 3).

Taille (cm)	Nouvelle tumeur ou moins de 1 récurrence par an			1 à 3 récurrences par an			> 3 récurrences par an		
	<1,5	1,5-3	> 3	<1,5	1,5-3	> 3	<1,5	1,5-3	> 3
G1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
G2	1	2	2	2	2	3	2	3	3
G3	2	2	3	3	3	3	3	3	3

Tableau 3 : Risque de récurrence ultérieure en fonction du résultat de la cystoscopie à 3 mois après résection endoscopique complète d'une première tumeur (519 patients), d'après Kurth [5].

Récurrence à 3 Mois	Nombre et (%) des futures récurrences				Total
	0	1	2	> 3	
Non	235 (53 %)	165 (37 %)	42 (9 %)	6 (1 %)	448
Oui	12 (17 %)	39 (55 %)	14 (20 %)	6 (8 %)	71

Tableau 17 : Risque de récurrence ultérieure en fonction du résultat de la cystoscopie à 3 mois après résection endoscopique complète d'une première tumeur (519 patients), d'après Kurth [226].

Récurrence à 3 Mois	Nombre et (%) des futures récurrences				Total
	0	1	2	> 3	
Non	235 (53 %)	165 (37 %)	42 (9 %)	6 (1 %)	448
Oui	12 (17 %)	39 (55 %)	14 (20 %)	6 (8 %)	71

3. RISQUE DE PROGRESSION VERS UNE TUMEUR INFILTRANTE DE LA VESSIE

(PT2) :

Tableau 18 : Risque de progression vers l'infiltration musculaire (pT2) selon le stade et le grade d'après Kurth [227].

	Nombre de patients (%)	% progression ≥ T2
STADE		
pTa	310 (54)	9 %
pT1	266 (46)	18 %
Total	576	
GRADE		
G1	236 (44)	6 %
G2	247 (46)	17 %
G3	56 (10)	30 %
Total	539	

II. PRISE EN CHARGE DES TUMEURS VESICALES 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.

III. RECOMMANDATIONS DES PRINCIPALES ASSOCIATIONS D'UROLOGIE

1. L'ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE (AFU) 2013

Le Comité de Cancérologie de l'AFU (CCAFU) recommande [228] :

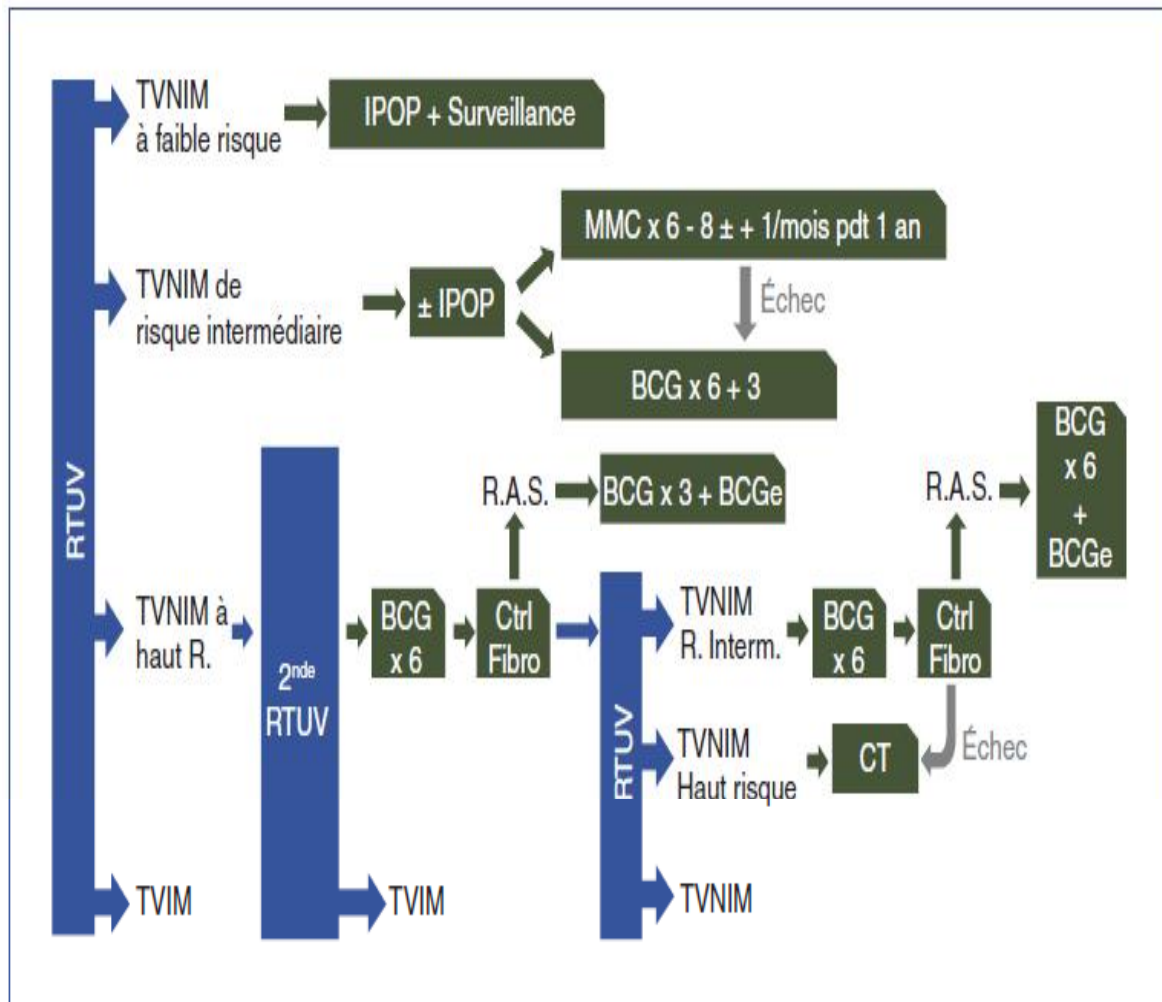


Figure 38 : Algorithme thérapeutique des TVNIM.

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.

TVNIM à faible risque :

Une IPOP réduit le risque de récurrence, surtout pour les tumeurs unifocales et de petite taille : elle représente donc une option thérapeutique. Aucun autre traitement ne devrait être proposé chez ces patients en l'absence de récurrence tumorale [229].

TVNIM de risque intermédiaire :

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

Le traitement de référence repose sur une chimiothérapie endovésicale, mais sans véritable consensus sur la durée et la fréquence des instillations [231].

Une méta-analyse de 22 études prospectives randomisées, évaluant le rôle de la chimiothérapie intravésicale dans la prise en charge des TVNIM de risque intermédiaire, n'a démontré aucun bénéfice sur la réduction du taux de progression en comparaison avec une RTUV seule [232].

Les instillations de BCG peuvent être discutées dans le traitement des tumeurs de risque intermédiaire. Une méta-analyse de 9 études prospectives randomisées comparant le BCG à la MMC a permis de conclure que le seul BCG avec traitement d'entretien retardait la progression vers une maladie envahissant le muscle, tout en diminuant la fréquence des récurrences tumorales vésicales [233].

Les données de l'essai EORTC 30911 suggèrent que le BCG est supérieur à la chimiothérapie pour le traitement des TVNIM de risque intermédiaire en termes de délai d'apparition de la première récurrence tumorale, de survies globale et spécifique [234].

Cependant, l'avantage à long terme du BCG par rapport à la chimiothérapie endovésicale reste controversé compte tenu de son plus grand risque de toxicité et de moindre tolérance clinique.

Une méta-analyse de 6 études prospectives randomisées comparant la gemcitabine à la MMC ou au BCG a conclu à une efficacité supérieure et à un profil de toxicité inférieur de la gemcitabine par rapport à la MMC, à une équivalence d'efficacité par rapport au BCG dans les tumeurs de risque intermédiaire [235].

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

TVNIM à haut risque :

Indication d'une seconde résection avant la BCG-thérapie

Les TVNIM à haut risque répondent aux critères de sélection d'une seconde RTUV [236]. Par ailleurs, toute immunothérapie par le BCG n'est efficace que si la RTUV a été complète excepté pour le CIS.

Immunothérapie d'induction par BCG

Quatre à 6 semaines après résection endoscopique complète, le traitement adjuvant de référence consiste en 6 instillations hebdomadaires de BCG suivies de 3 instillations hebdomadaires après un arrêt de 6 semaines (schéma classique 6 + 3). L'objectif est de prévenir ou de retarder la récurrence tumorale et l'infiltration du muscle vésical tout en permettant le contrôle d'un éventuel CIS associé [237]. 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) [238].

Le schéma optimal du traitement d'entretien reste à définir. Le protocole proposé par Lamm (6 instillations hebdomadaires pour le traitement d'induction, suivies de 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) reste actuellement le plus utilisé, même si le nombre optimal de cycles d'entretien sur 3 ans n'est pas toujours réalisable, les patients étant encouragés à accepter au moins 3 cycles d'entretien (soit un traitement d'entretien pendant 1 an) et à continuer les instillations tant qu'elles sont bien tolérées [239].

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 [240].

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 [241].

Les indications thérapeutiques selon les groupes de risque

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

Échec des instillations endovésicales :

I. *Échec après chimiothérapie intravésicale*

Les patients présentant des récives non infiltrantes (TVNIM) après la chimiothérapie intravésicale peuvent bénéficier dans un second temps des instillations endovésicales de BCG [242].

II. *Échec 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 TVIM 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 %. [243]. 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 [244].
 - 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 [245].
 - 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 récive de TVNIM à haut risque est diagnostiquée après la fin du traitement par BCG [246].

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 observée, ainsi qu'une diminution significative des reports d'instillations et des arrêts de traitement dus à la toxicité du BCG [247].

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 [248].

- **Un traitement pharmacologique associé** : la prescription d'ofloxacine, 6 heures après instillation de BCG, permet de diminuer de manière significative les effets indésirables graves [249].

Prise en charge des échecs du BCG :

1. 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 [250].

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.

II. 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 résistant au BCG) [251].

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.

III. 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 [252].

IV. 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 supérieure à celle d'une seconde cure de BCG avec une fréquence de récurrence observée de 52,5% vs 87,5% à 15,2 mois [253].

2. L'ASSOCIATION EUROPÉENNE D'UROLOGIE (EAU) 2014**Recommandations 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 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 : l'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 suspectes 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 récurrences 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 d'entretien ne sont pas recommandés au-delà d'une année.

BCG : l'efficacité de la BCG thérapie d'entretien sur la réduction du risque de récurrence 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 d'entretien d'au moins une année a prouvé une efficacité sur le risque de récurrence 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 récurrence. Une cystectomie d'emblée pour le CIS isolé a permis d'obtenir dans les études d'excellentes survies, au prix d'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.

XIV. MARQUEURS BIOLOGIQUES ET MOLECULAIRES 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 dérivés 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 côté 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 endoscopiques. 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.

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 51 patients durant trois ans 2011– 2014.

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. L'EXAMEN CLINIQUE.
8. LES EXAMENS PARACLINIQUES.
9. CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE.
10. LE TRAITEMENT
11. LE SUIVI

II. Objectifs

Rapporter et étudier les cas des 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, durant trois ans 2011– 2014.

III. Matériels et méthodes:

Notre travail porte sur une étude rétrospective réalisée dans le service d'urologie CHU Hassan II Fès entre janvier 2011 et janvier 2014, 51 dossiers exploitables sur un nombre total de 72 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.

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.

Trois fiches d'exploitation détaillées nous ont permis l'étude de tous ces paramètres.

- I. *Fiche d'exploitation générale.*
- II. Fiche de la résection transurétrale de la vessie
- III. Fiche de la cystoscopie



1-Fiche d'exploitation

(Tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle)

Service d'urologie / CHU Hassan II étude rétrospective (2011/2012)

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 :
 -Méat : 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 infiltration du méat
 Ant+Dôme Col Totalité/circonférentielle
 Dilatation des VES non Lat Drt Lat Gche Bilat
 ADP non oui siège :

B-TDM

Epaississement 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 |__|__| cm Min |__|__| cm
 Localisation : Col Trigone Face Lat D 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 post-op)	BCG (oui ou non)
Cysto 1			
Cysto 2			
Cysto 3			
Cysto 4			

·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 :

...

.....

.....

2-Fiche De La Résection Trans-Urétrale de la Vessie:

° de fiche de malade:		° de série :	
rdre :		ate d'intervention:	
om :		rénom :	
- Etude macroscopique de la tumeur			
Nombre :			
Pas de T	T. unique	T. multiple	T. diffuse
Siège:			
Col	Trigone	Face Lat D	Face Lat G
Face Ant	Face Post	Dome	Urètre Prostatique
			Orifice Urétéral D
			Orifice Urétéral G
			T. dans Diverticule
Aspect:			
Ulcéré	végétant	nodulaire	papillaire
			Autre
Base d'implantation :			
			pédiculé
			sessile
Taille tumorale: Max __ __ cm			
			Min __ __ cm
-HISTORIQUE/ ANTECEDENTS			
1er épisode	récidive : grade __	stade pos __ __	
Traitement adjuvant	ant: non	oui BCG	MMC
RadioChimiott			Chimiott
			Radiott
Cytologie urinaire récente:		positive	negative
Autre Kc connu : prostate	col	uterus	colon
oui	non		non faite
			Exposition professionnelle
-GESTE OPERATOIRE :			
Résection complete:	oui	non	Biopsies multifocales: oui
			non
Base adressée à part:	oui	non	Copeaux d'urètre prostatique : oui
			non
- complications :			
Non	Oui	Hémorragie <input type="checkbox"/>	Perforation vésicale <input type="checkbox"/>
		Infection urinaire <input type="checkbox"/>	sd de nerf obturateur <input type="checkbox"/>
-Anapath :			
- Architecture Tm: papillaire <input type="checkbox"/> infiltrante <input type="checkbox"/> plane <input type="checkbox"/> interstitielle <input type="checkbox"/>			
-Type histologique : Tm urothéliale <input type="checkbox"/> Tm non urothéliale <input type="checkbox"/>			
- Stade Tm (T.N.M) : Ta <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> Muscle non vu <input type="checkbox"/>			
- Grade : Haut grade <input type="checkbox"/> Bas grade <input type="checkbox"/>			
-Lésions associées:			
Anomalies intra-urothéliales: non <input type="checkbox"/> CIS <input type="checkbox"/> hyperplasie plane <input type="checkbox"/> hyperplasie papillaire <input type="checkbox"/> métaplasie			
M <input type="checkbox"/> métaplasie G			
Extension prostatique : Non <input type="checkbox"/> CIS <input type="checkbox"/> E.urtère <input type="checkbox"/> E.stroma <input type="checkbox"/> E. canaux			
prostatique <input type="checkbox"/>			
Empole Angio-lymphatique oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ; engainement Nf. Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>			
CONCLUSION:.....			

3-Fiche de la cystoscopie :

N° de fiche de malade:	N° de série :
Ordre :	Date d'intervention:
Nom :	Prénom :
N° de CYSTO ant :	Date de la dernière :

Resultat de dernière :
Indication de la cysto actuelle :

Etude macroscopique de la tumeur

1-Nombre :
Pas de T T. unique T. multiple T. diffuse

2- Siège:
Col Trigone Face Lat D Face Lat G Orifice Urétéral D Orifice Urétéral G
Face Ant Face Post Dome Urètre Prostatique T. dans Diverticule

3-Aspect:
Ulcéré végétant nodulaire papillaire Autre

4-Base d'implantation :
 pédiculé sessile

5-Taille tumorale: Max |__|__| cm Min |__|__| cm

D- complications :
Non Oui : Hémorragie Perforation vésicale
 Infection urinaire Sténose urétral

E-Anapath :

- Architecture Tm: papillaire infiltrante plane interstitielle

-Type histologique : Tm urothéliale Tm non urothéliale

- Stade Tm (T.N.M) : Ta T1 T2 Muscle non vu

- Grade : Haut grade Bas grade

-Lésions associées:
Anomalies intra-urothéliales: non CIS hyperplasie plane hyperplasie papillaire
Métaplasie métaplasie G

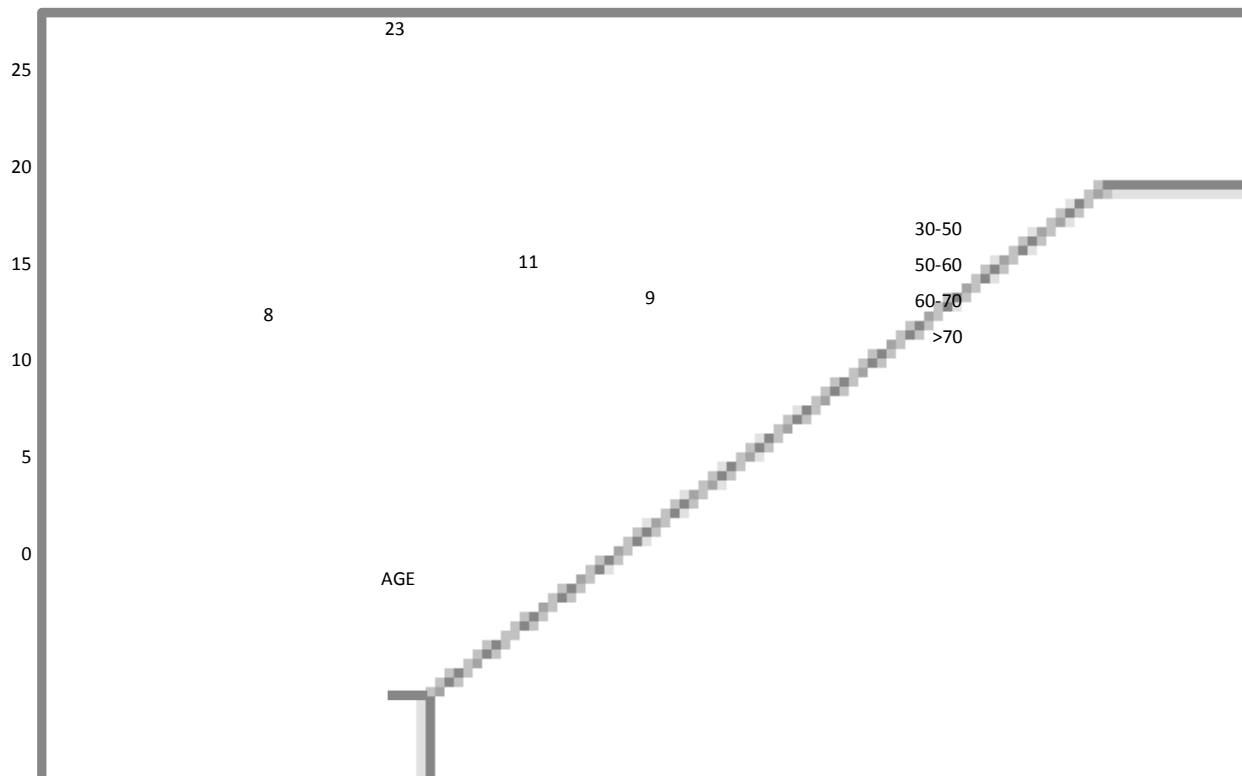
Extension prostatique : Non CIS E.urtère E.stroma E. canaux Prostatique

Empole Angio-lymphatique oui non ; engainement Nf. Oui non

CONCLUSION :
.....
.....

I. PROFIL DES PATIENTS:**1. Répartition selon L'âge:**

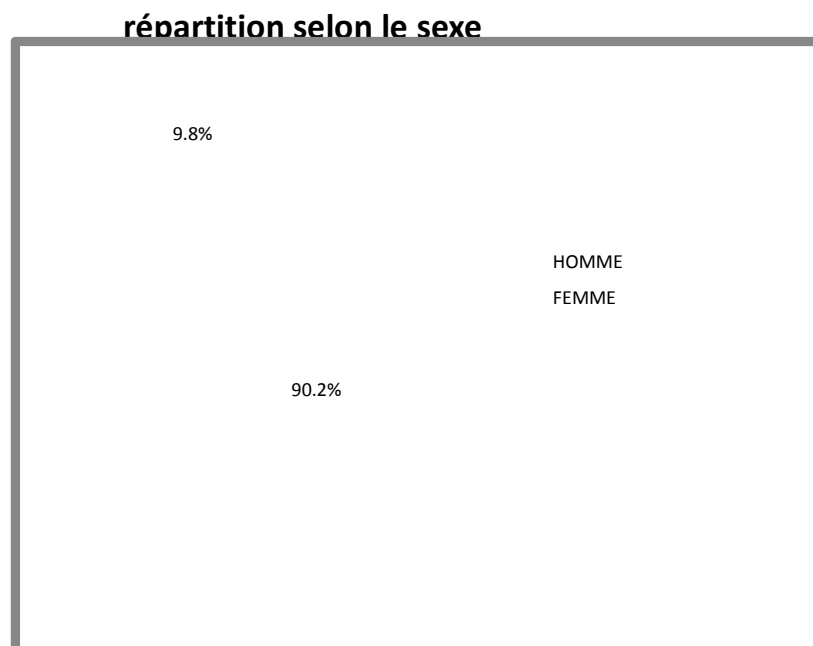
	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
AGE ans	51	33	88	59,68	12,592



Commentaire: La tranche d'âge entre 50 et 60 ans (45%) semble être la plus exposée, à la survenue de tumeur de la vessie.

2. Répartition selon le sexe:

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
homme	46	90,2	90,2	90,2
femme	5	9,8	9,8	100,0
Total	51	100,0	100,0	

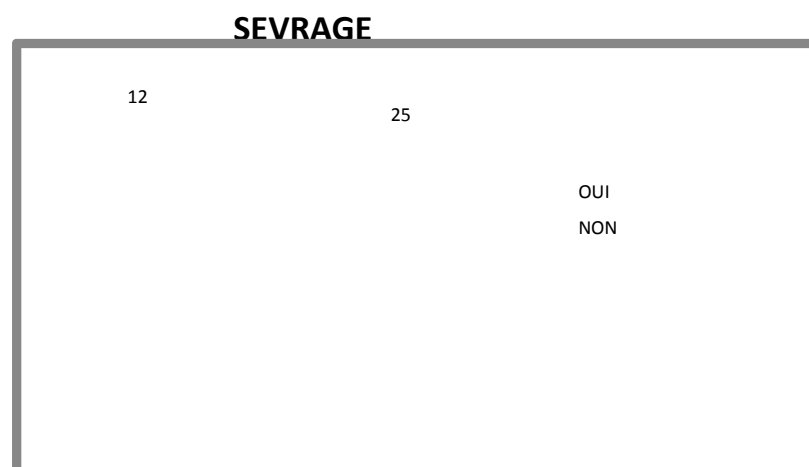
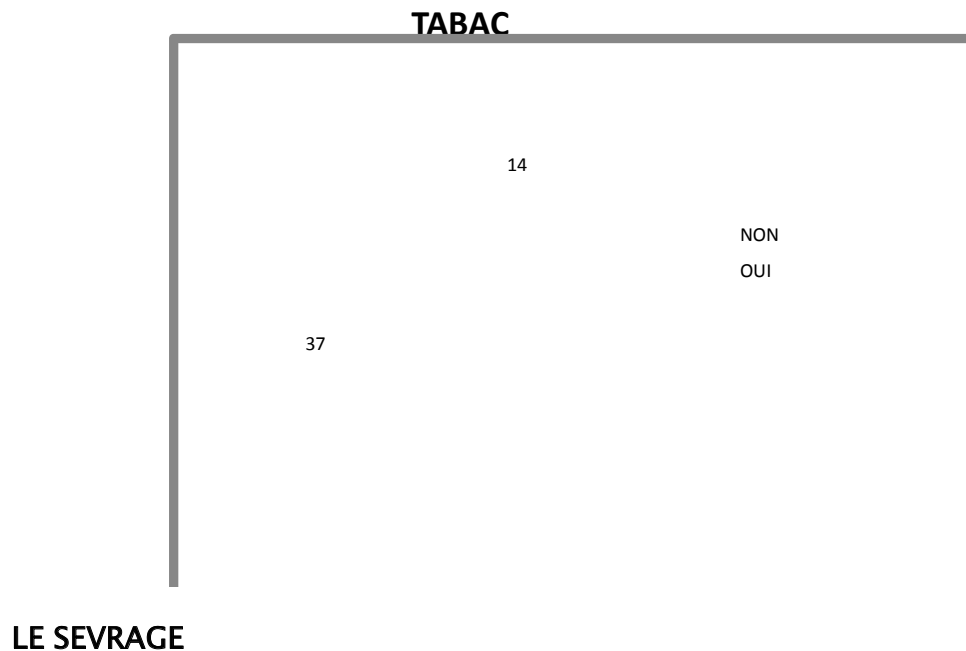


Commentaire : Il s'agissait de 46 hommes (90.2 %) et de 5 femmes (9.8 %).

le sexe ratio était de 9.2.

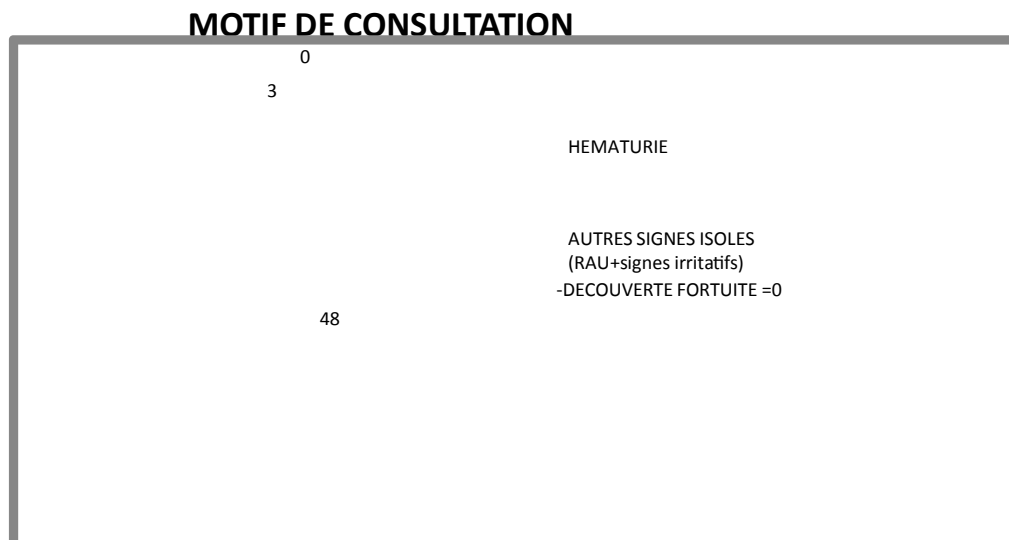
3-Les facteurs de risque:

A- LE TABAC



Commentaire: 37 patients (72.5%) étaient tabagiques. tous sont des hommes. Sevrage fait chez 25 patients (67.5%). La durée moyenne du tabagisme était de 12,94 ans. 2 patients ont présentés une irritation chronique de la vessie représentée par une sonde à demeure. Par ailleurs aucun facteur de risque n'a été retrouvé chez 13 de nos patients soit 25.4 % des cas.

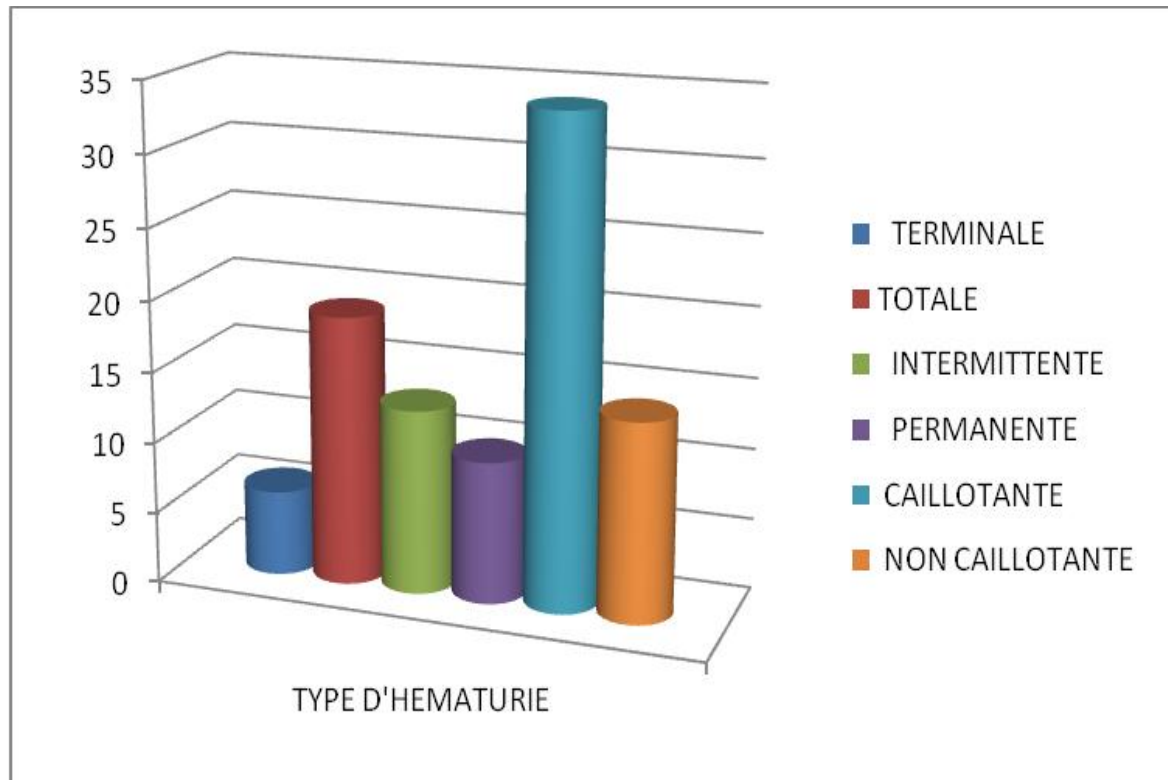
II. LE MOTIF DE CONSULTATION:



Commentaire: L'hématurie est le signe clinique révélateur chez 48 patients (94%), (associé des signes d'irritation vésicale chez 2 patients (3.9%).et des douleurs pelviennes avec des brûlures mictionnelles chez 3 patients). L'hématurie est absente chez 4 de nos patients, ils présentent d'autre signes clinique (RAU+signes irritatifs).

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

- TYPE D'HEMATURIE



Commentaire: 34 patients (66.6%) avaient une hématurie caillotante et 14 patients (27.4 %) avaient une hématurie non caillotante.

III. L'EXAMEN CLINIQUE:

Était normal chez 33 de nos patients soit (64.7%) des cas. Par ailleurs, il avait montré une HTA chez 8 patients, une hypertrophie prostatique chez 5 patients, une hématurie chez un patient, une fièvre chez 2 patients et une conjonctive décolorée chez 2 patients.

VI. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

A- Les examens biologiques :

1-La numération formule sanguine (NFS) a montré une anémie chez 16 patients (31.3%).

2-L'ECBU réalisé chez tous nos patients avait montré une infection urinaire chez 8 patients soit (15.6%) des cas. Les germes retrouvés étaient : PSEUDOMONAS AEROGINOSA, 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 5 patients et l'association d'une anémie avec une insuffisance rénale est retrouvée chez 3 patients.

B- L'imagerie :

1-L'échographie réalisée chez tous nos patients, avait objectivé une tumeur intravésicale unique chez 18 patients soit (35.2%) des cas. Et des tumeurs multiples chez 30 patients soit (58.8%) des cas. Le retentissement sur le haut appareil urinaire a été retrouvé chez 4 malades (7.8%). 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, tumeur intradiverticulaire chez un patient, masse prostatique chez un patient et une hémorragie intravésicale chez un patient

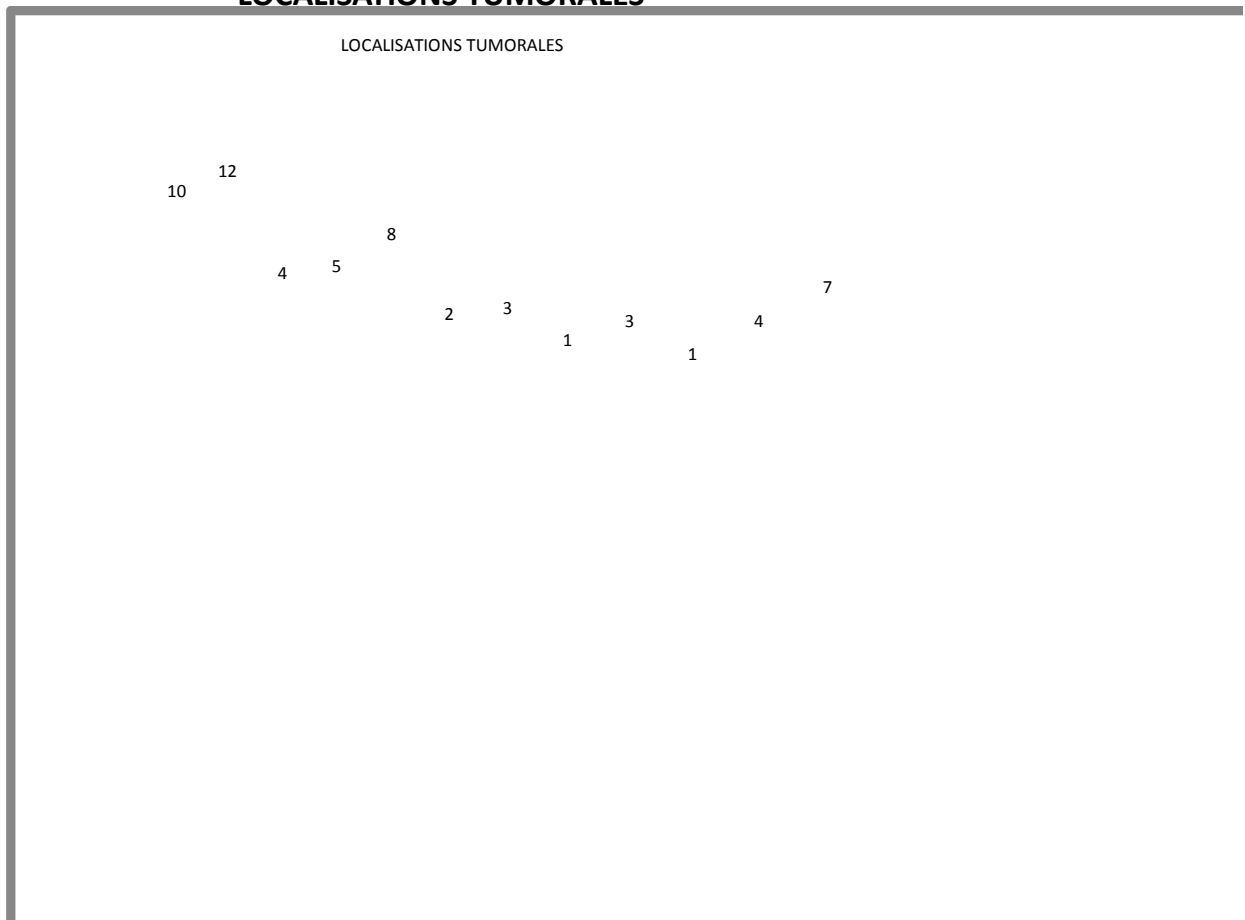
2-L'urographie intraveineuse urinaire n'a été effectuée chez aucun de nos patients.

3-La *tomodensitométrie* (TDM) réalisée chez 13 patients (25.4 %).

C- L'endoscopie diagnostique et thérapeutique a été effectuée chez tous nos patients :

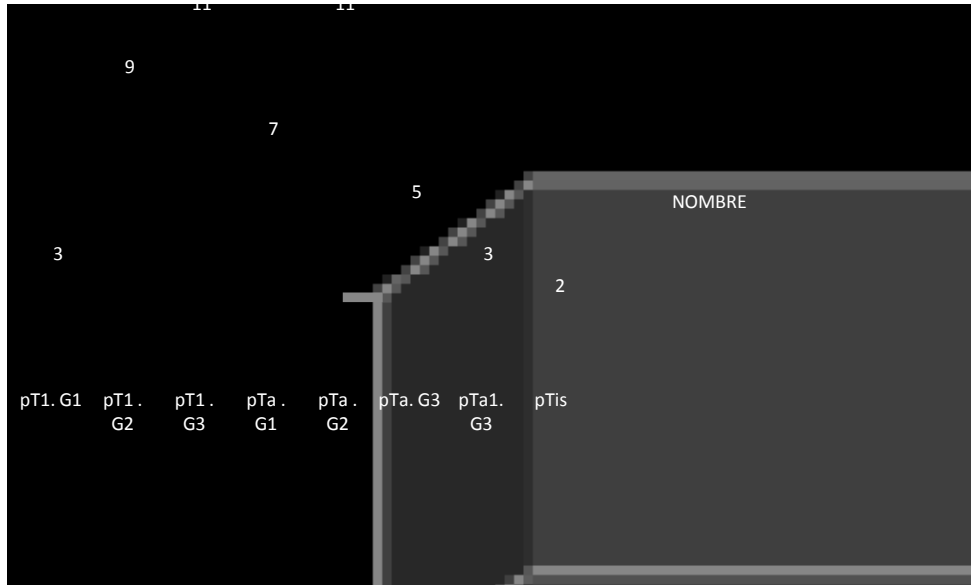
- La tumeur était unique chez 13 patients (25.4%) et multiple chez 38 autres (74.5%) dont 04 patients présentaient une papillomatose vésicale.
- L'aspect papillaire de la tumeur a été précisé chez 48 patients (94.1%).
- La taille tumorale a été précisée chez 40 patients (78.4%), la taille moyenne était de 4.36 cm avec une taille minimale de 0.5cm et maximale de 15 cm.
- **Le siège :**

LOCALISATIONS TUMORALES



Une analyse anatomopathologique a été effectuée chez tous nos patients

:



Le carcinome urothélial était le type histologique retrouvé chez tous nos patients.

V. LE TRAITEMENT:

Le traitement initial a consisté en une résection trans-urétrale (RTU). Il s'agissait d'une RTU complète chez 33 patients (64.7%) et incomplète chez 18 patients (35.2%) afin de faire une biopsie de la tumeur ou site à un accès difficile.

Quatre de nos patients soit (7.8%) ont présenté une complication lors de la RTU: Il s'agissait d'une hémorragie.

Les tumeurs ont été classées en 3 groupes suivant le risque évolutifs :

- Groupe 1 : Risque faible (6 patients soit 11.7%).
- Groupe 2 : Risque intermédiaire (25 patients soit 49%).
- Groupe 3 : Risque élevé (20 patients soit 39.2%).

Un complément de traitement a été pratiqué chez les 18 patients ayant une RTUV incomplète avec un recul moyen de 6 semaines.

Tous les patients ayant une tumeur à risque intermédiaire ou élevé ont bénéficié d'une BCG thérapie à raison d'une séance par semaine pendant 6 semaines.

Une cystectomie totale a été pratiquée chez 5 patients :

- 4 patients pour une papillomatose vésicale,
- 1 patient pour une tumeur vésicale avec masses prostatique (anapath après CPT : VESSIE : Carcinome urothéliale pT1. G3. PROSTATE: hypertrophie adénomateuse avec des lésions de prostatite)

VI. LA SURVEILLANCE

La surveillance a été réalisée par : la clinique (recherche d'une hématurie, toucher rectal), l'échographie et la cystoscopie.

VII. L'EVOLUTION:

L'évolution a été marquée par la récurrence tumorale chez 10 patients (32.2%)

VIII. LA RECIDIVE:

Après un recul moyen de 03 mois ,10 malades soit (21.7%) ont présentés une première récurrence, 6 malades avaient une tumeur à risque intermédiaire (13%) et 4 patients avaient une tumeur à risque élevé (8.6%) :

– la récurrence a été observé : chez 6 malades sous forme de tumeurs pTaG2 et Chez 3 malades sous forme de tumeurs pT1G2 et un malade sous forme de tumeurs pT1G3.Ils ont tous bénéficiés d'une RTUV complète+BCG thérapie.

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: [254]

A l'échelle mondiale en 2008 : Le cancer de la vessie a été recensable de 386 300 nouveaux cas, entraînant 150 200 décès. En Europe, environ 110 500 nouveaux cas ont été diagnostiqués. [255] Dans les pays développés, il occupe le 6ème rang des cancers, et il représente le 4ème cancer de l'homme et le 8ème 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 2012 : [256] Avec 11 965 nouveaux cas, dont 80 % survenant chez l'homme, l'évolution du cancer de la vessie reste divergente. Il existe une légère baisse chez les hommes et une augmentation chez les femmes (9 549 cas chez les hommes et 2 416 chez les femmes en 2012). Les taux d'incidence

standardisés sont de 14,7 chez l'homme et de 2,5 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 5,88. Les taux de mortalité standardisés sont de 4,9 chez l'homme et de 1 chez la femme. [257]

Au Maroc :

- Selon le Registre des cancers de Rabat : (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. [258]

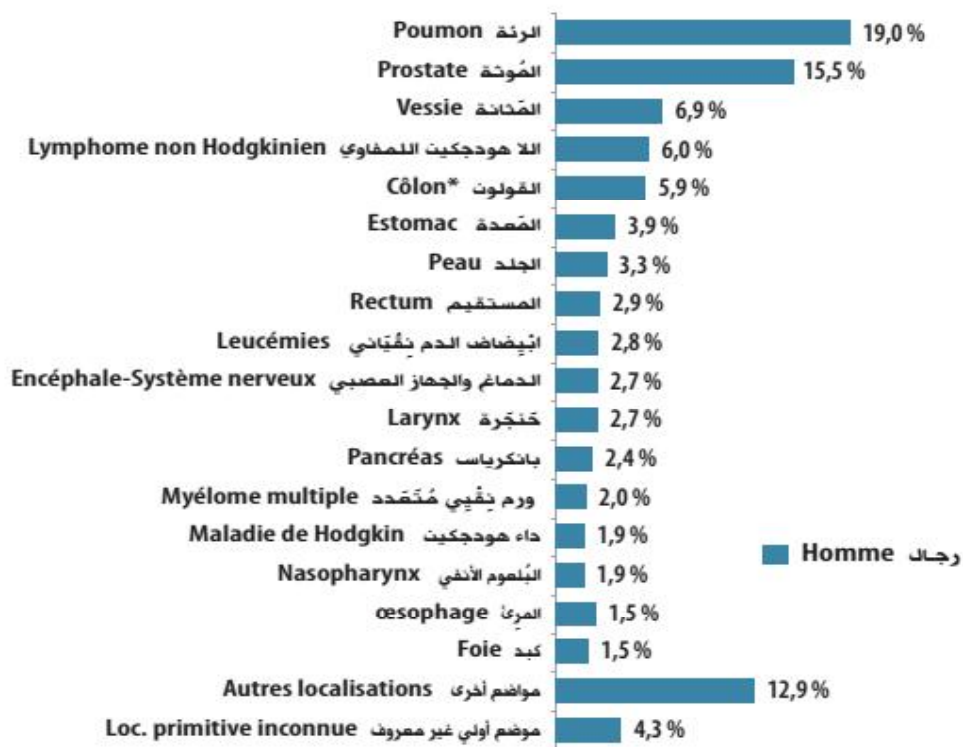


Figure 38: Distribution (%) du cancer à Rabat selon la localisation chez l'homme (RECRAB, 2008)

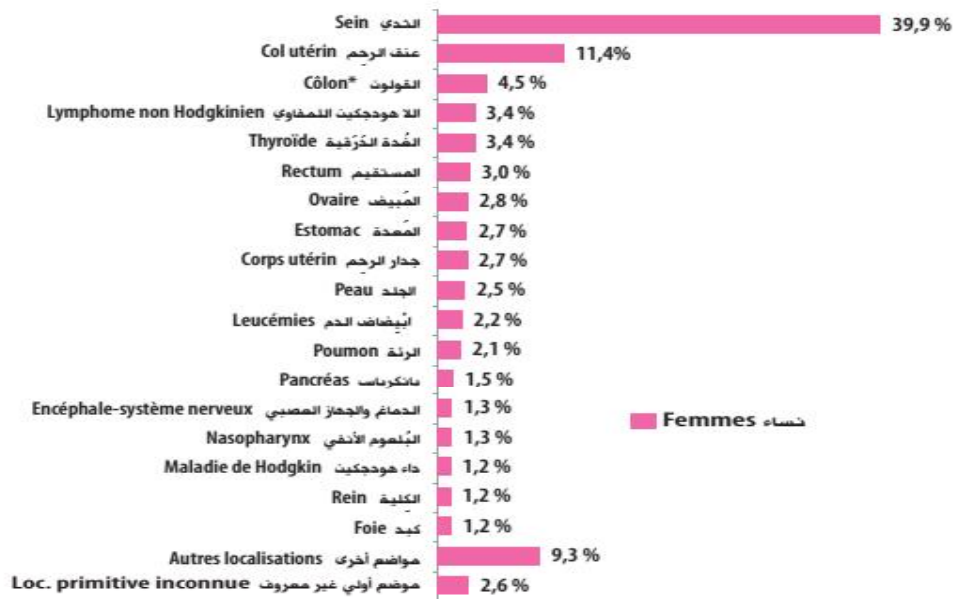


Figure 39 : Distribution (%) des cancers à Rabat selon la localisation chez la femme (RECRAB, 2008)

Par contre, selon le registre des cancers du grand Casablanca (Edition 2012) : Le cancer de la vessie représente le 4ème cancer chez l’homme. Chez la femme, il a été classé parmi les autres localisations occupant ainsi le 20èmerang. [259]

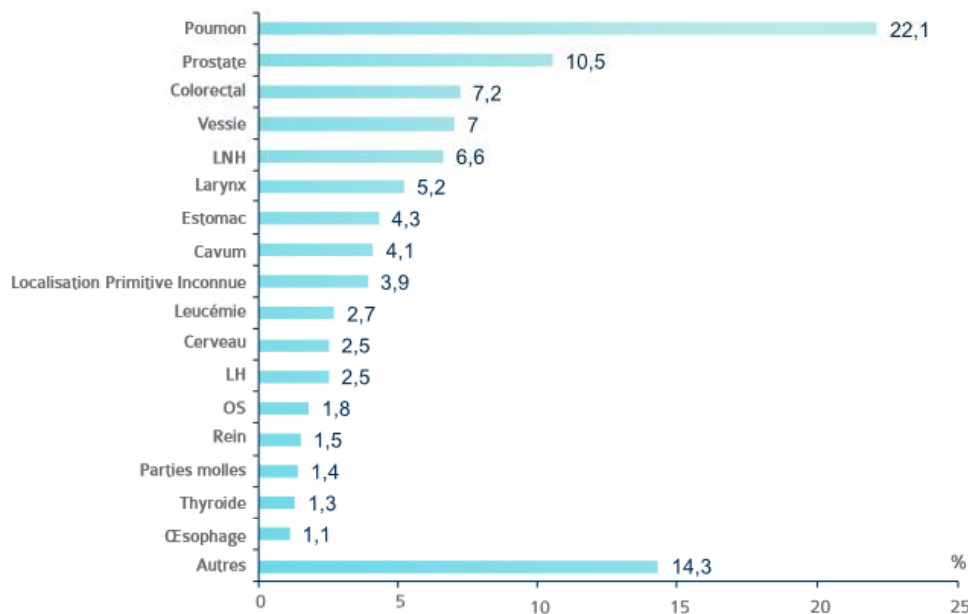


Figure40: principales localisations des cancers chez l’homme. RCRC ,2005–2007

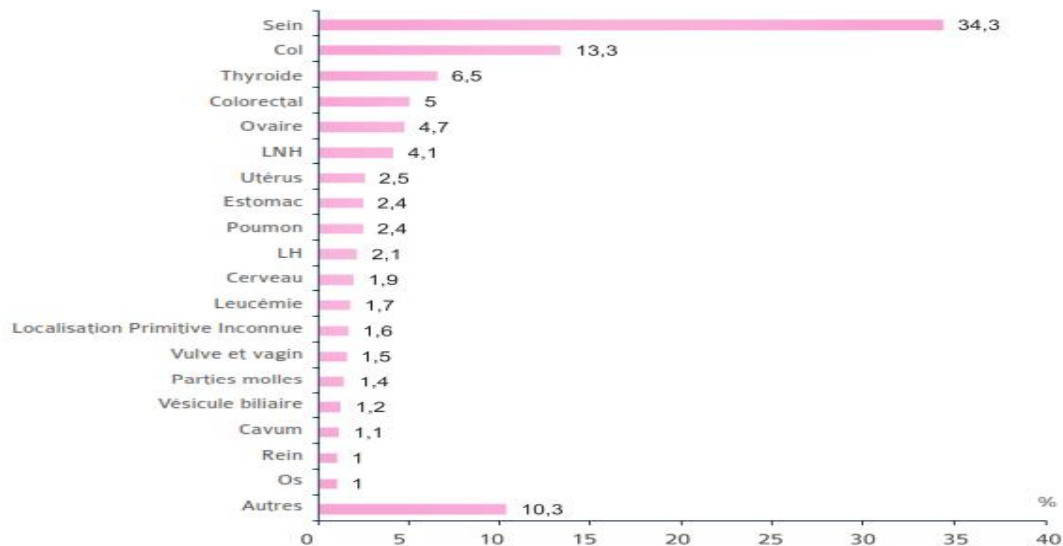


Figure 41: principales localisations des cancers chez l'homme. RCRC ,2005–2007

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle, représentent au moment du diagnostic 70 à 80% de l'ensemble des tumeurs vésicales [260].

Ces données sont aussi retrouvées dans notre série (tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle : 68 %).

2. L'âge de survenu :

- Dans la majorité des cas, le cancer de la vessie est diagnostiqué après 60 ans. [261]
- En Europe, la moyenne d'âge lors du diagnostic était de 65 ans. [262]
- A. Ouattara et Al. ont démontré, par une étude rétrospective portant sur 158 cas au Benin, que la moyenne d'âge de survenue du cancer vésical, était de 49.77+/-13.96 ans. [263]
- 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. [264]

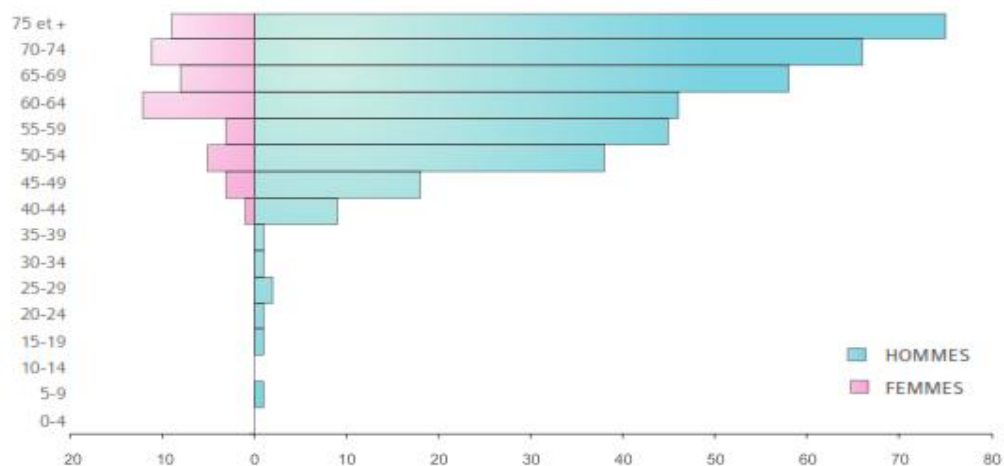


Figure 42 : répartition des cas de cancer de la vessie selon l'âge et le sexe, RCRC, 2005-2007.

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 69 chez l'homme et 71 chez la femme [265].

3. Fréquence selon le sexe:

Les hommes sont touchés dans 90.2 %, soit 9.2 fois plus que les femmes. Cette prédominance masculine a été observée dans les différentes séries de la littérature (tableau 19).

Tableau 19 : Répartition des tumeurs vésicales selon le sexe.

	B. CORNION [37]	G.A. CIFARO [69]	NOTRE SERIE
Atteinte des hommes /femmes	04	03	9.2

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[18][19], notamment de par le fait que la fumée du tabac contient de nombreux cancérogènes vésicaux avérés tels que des amines aromatiques (4 amino-biphényl, β -naphtylamine, orthotoluidine), des métabolites des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ou encore des nitrosamines.

Le risque de développer un cancer de vessie chez un individu non-fumeur, serait 2 à 6 fois moindre que le risque chez un fumeur [266].

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]). [267]

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. [268]

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. [269]

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 [270]. 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 25 patients (67.5%). et la durée moyenne du 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. [271] 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 16.9%. 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 [272]. 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 : [273]

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 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. [274] 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. [275] Dans notre population d'étude, aucun patient n'avait un antécédent familial de cancer de la vessie.

f. Cyclophosphamide : [276]

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 : [277]

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. [278] 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 quantités de liquide par jour.

- Le café, mélange complexe de produits chimiques, à 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 [279]

- 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. [280]
- 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 µg/jour. [281]

II. Anatomopathologie:

A. 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%]

B. 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.
- Lésions métastatiques.

C. Etude histologique :

1. Aspect macroscopique :

L'aspect macroscopique des tumeurs vésicales, est déterminé lors de l'endoscopie et aussi par l'anatomopathologiste lors du traitement de la pièce. On doit obligatoirement précisé 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.

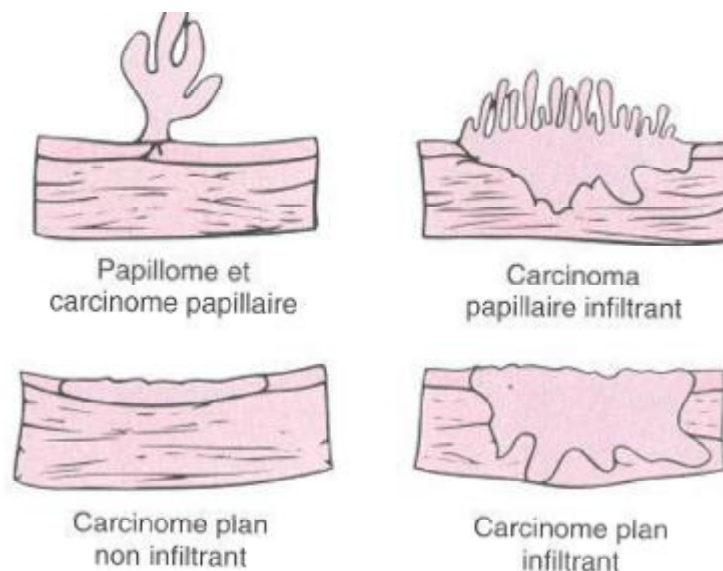


Figure 39: schéma représentant les quatre aspects macroscopiques des tumeurs vésicales.

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 [282].

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.

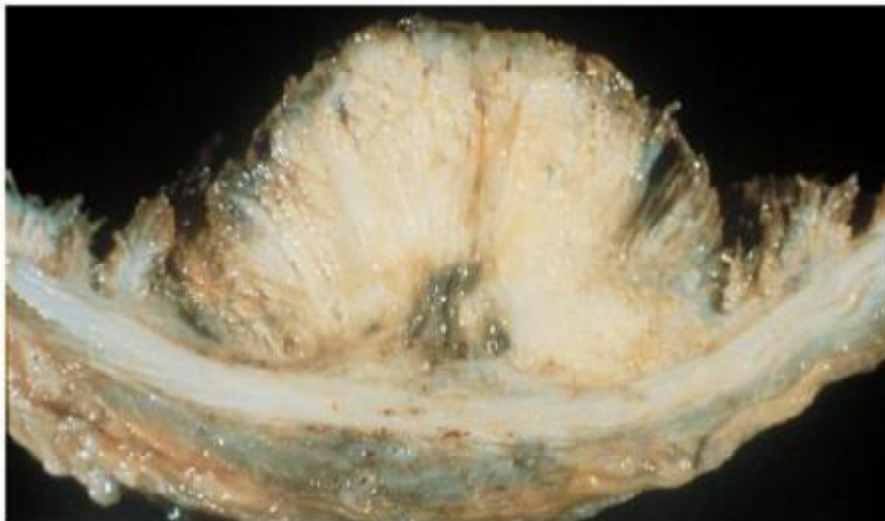


Figure 40: Aspect macroscopique d'un carcinome urothélial de la vessie.

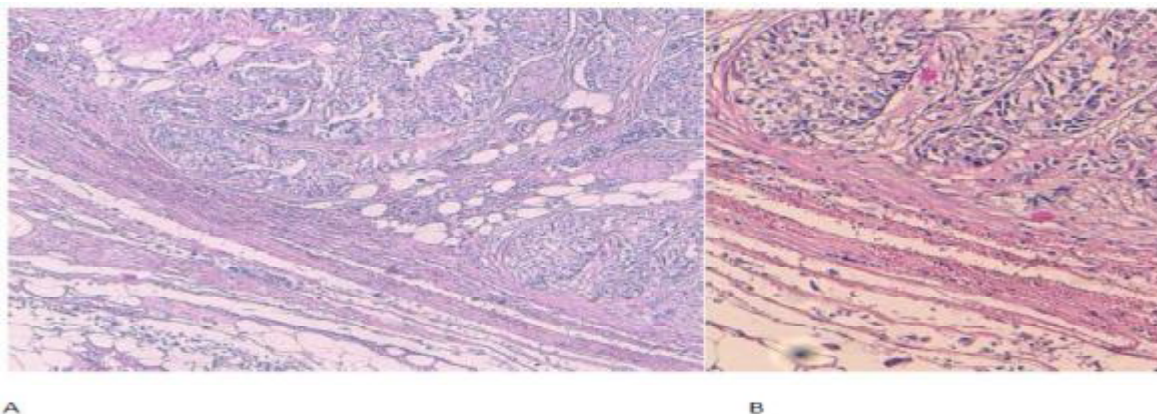


Figure 41: Aspect histologique d'un carcinome urothélial de la vessie : A : Hes x 5 : présence d'amas de prolifération tumorale dissociant les fibres musculaires. B : Hes x10 : les amas de la prolifération tumorale atteignent la séreuse. (Laboratoire d'Anatomo-pathologie du CHU Hassan II des Fès.)

III. Diagnostic positif:

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. [283] 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. Retrouvées dans 94% des cas.

Tableau 20 : tableau comparatif entre le pourcentage des différents signes cliniques de l'étude de D.Diao et T.Amath [284] et notre étude.

Signes cliniques	Résultat de l'étude de D.Diao	Résultats de notre étude
Hématurie	88%	94%
Troubles mictionnels irritatifs	94.3%	73.2%
Rétention d'urine	23.8%	7.8%
Douleurs lombaires	19.3%	5.8%
Altération de l'état général	46.7%	9.8%

2. Examen clinique:

Était normal chez 33 de nos patients soit (64.7%) des cas. Par ailleurs, il avait montré une HTA chez 8 patients et hypertrophie prostatique chez 5 patients, autres (hématémèse 1, CLDC 2, fièvre 2).

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 cytobactériologique des urines (ECBU) : doit être fait en premier lieu, avant toute autre 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 [285]. Ce pourcentage est plus important que celui de notre étude car 8 de nos patients soit 15.6% 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 16 patients soit 31.3%. 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. [286] Ennis dans une étude portant sur 85 cas a

retrouvé le même pourcentage que Fournier. [287] Dans notre étude, une insuffisance rénale a été rapporté chez 3 patients soit 5.8%.

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%	22.9%

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 5 mm. 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 endo-rectale.



Figure 42: échographie vésicale montrant deux processus tumoraux au niveau de la paroi postéro-inferieure 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%. [288] Dans une autre étude menée au Cameroun par D. OMBEU, elle est de 95,23%. [289] 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%. [290] 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 de 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 péri-vésicale.
- 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. [291]

De plus, elle présente plusieurs inconvénients : le risque de perforation de la paroi vésicale, en cas de résection trop profonde ou de tumeur plate, l'examen est 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 % [292].

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.

IV. Le traitement:

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 33 patients (64.7 %) et incomplète chez 18 patients (35.2%) (Résection biopsique ou accès difficile), La RTUV a été le seul traitement sans aucun traitement complémentaire chez 04 patients soit 7.8% des cas.

NIEBER [293] a réalisé une base de données de toutes les complications per et post opératoires 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 à étudié 173 RTUV, parmi elles il à 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 [294] : 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 [295] 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.

2. 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 [296]. 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 récurrences tumorales, qu'un traitement d'entretien avait été proposé [297]. Cependant, la toxicité des instillations de BCG 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 [298].

Les données récentes de l'essai EORTC 30 911 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 [299]. 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 [300]. 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 trois, six, 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 [286]. 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 81mg 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 81 % des patients en raison de la toxicité du BCG [301]. En effet, dans notre série tous les patients ayant une tumeur à risque intermédiaire ou élevé ont bénéficié d'une BCG thérapie à raison d'une séance par semaine pendant 6 semaines.

3. La cystectomie :

Le comité de cancérologie de l'association française d'urologie (CCAFU) propose de discuter la cystectomie pour :

1. Les tumeurs à haut risque évolutif qui récidivent précocement après des instillations intra vésicales.
2. Les tumeurs pTis récidivantes malgré le traitement par BCG intra vésical.
3. Les papillomatoses récidivantes symptomatiques malgré l'immunothérapie et la chimiothérapie intra vésicale.
4. Les rares tumeurs vésicales ne pouvant être enlevées en totalité par résection endoscopique.

Néanmoins, il existe des controverses quant à l'indication précoce (durant les 2 ans qui suivent la récurrence) ou tardive (après 2 ans de récurrence) de la cystectomie.

Dans notre série :

Nous avons un recours à la cystectomie chez 5 patients :

4 patients pour une papillomatose vésicale et un patient pour une tumeur vésicale avec des masses prostatiques (anapath après CPT : VESSIE : Carcinome urothéliale pT1. G3. PROSTATE: hypertrophie adénomateuse avec des lésions de prostatite).

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 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.

Le stade et le grade histologique permettent de les classer en 3 catégories définis par les tableaux de l'EORTC :

(le calculateur de l'EORTC //www.eortc.be/tools/bladdercalculator/)

Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ta unique, bas grade ou LMP (grades 1 et 2) et diamètre < 3 cm et non récidivée
Risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ta bas grade (grade 1 et 2) ou LMP multifocale et/ou récidivante ■ T1 de bas grade (grade 1-2)
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ta haut grade (grade 3) ■ T1 haut grade (grade 3) ou T1 récidivante ■ CIS (carcinome <i>in situ</i>)

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 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.

RESUME

I. Introduction :

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle représentent la grande majorité des tumeurs de la vessie (70% à 80%). Elles concernent en fait plusieurs entités (pTis, pTa, pT1) dont le pronostic, le risque évolutif et le traitement sont différents. Elles posent deux problèmes évolutifs : la récurrence et la 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.

II. 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 : faible risque, risque intermédiaire, et haut risque afin de rationaliser leurs indications thérapeutiques et leur surveillance.

III. Matériels et méthodes :

Notre travail porte sur une étude rétrospective de 51 cas de tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle traitées au service d'urologie (CHU Hassan II-Fès) durant une période de 3 ans (2011-2014).

3 fiches d'exploitation détaillées sont utilisées dans cette étude.

IV. Résultats :

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle représentent (68%) de toutes les tumeurs de vessie.

Les patients se répartissaient en 46 hommes (90.2%) et de 05 femmes (9.8%).

L'âge moyen des hommes était de 60.4 avec des extrêmes de 33 ans et 86 ans et celui des femmes, était de 70.3 avec des extrêmes de 46 ans et 88 ans.

La notion du tabagisme est notée chez 37 patients (72.5%), l'antécédent d'irritation chronique est retrouvée chez 02 patients (3.9%).

L'hématurie macroscopique était le signe révélateur le plus fréquent (48 cas soit 94%).

Sur le plan paraclinique, l'échographie a révélé la tumeur chez 48 patients soit (94.1 %).

La cystoscopie a révélé la tumeur chez tous nos patients.

Le carcinome urothélial est le seul type histologique retrouvé dans notre série.

Les tumeurs pTa sont notées chez 26 patients soit 50.9 % de l'ensemble des tumeurs de vessie, les tumeurs pT1 sont notées chez 23 patients soit 45% et le CIS est noté chez 2 patients soit 3.9% des cas.

Sur le plan thérapeutique :

- La RTU était le seul traitement chez 04 patients (7.8%).
- La cystectomie totale est réalisée chez 05 patients (9.8 %).
- Tous les patients ayant une tumeur à risque intermédiaire ou élevé 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 marquée par : des récurrences : 10 malades après un recul moyen de 03 mois

V. 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

I. Introduction:

Non Invasive Bladder Cancer represent the great majority of the tumours of the bladder (70% to 80%).In fact, it relate several entities (pTis, pTa, pT1) for which the prognosis, the evolutionary risk and the treatment are different. It has two evolutionary problems: the recurrence and progression. Two questions which arise:

The existence of one or more indicators which allow precociously envisaging the risks of recurrence and progression?

Which treatment to propose to decrease or avoid these risks?

The world literature, by multiple publications, tries to answer these two questions in order to propose diagnostic and therapeutic strategy adapted to the evolutionary risk of each tumour.

II. Objective:

The objective of this work is to give a progress report on the clinicopathological data which make it possible to define among the tumours urotheliales the groups at the risk: weak risk, intermediate risk and high risk in order to rationalize their therapeutic indications and their supervision.

III. Material and method:

Our work concerns the retrospective study of 51 cases of non-invasive tumours of bladder treated in the service of urology (CHU Hassan II-Fès) during a period of 3 years (2011-2014).

3 detailed medical records allowed us this study.

IV. Results:

The non-invasive bladder tumours account for 68% of all the tumours of bladder.

The patients were distributed in 46 men (90.2 %) and 05 women (9.8%).

The average age of the men was 60.4 with some 33 years and 86 years extremes and that of the women, was 70.3 with some 46 years and 88 years extremes.

The smoking notion is noted among 37 patients (72.5%), the chronic antecedent of bladder irritation is found among 2 patient (3.9%).

The macroscopic haematuria was the revealing sign most frequent (48 cases so 94%).

On the paraclinical level, ultrasound revealed the tumour among 48 patients so 94%).

The cystoscopy revealed the tumour among all our patients.

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

The tumours pTa are noted among 26 patients so 50.9 %, the tumours pT1 are noted among 23 patients so 45% and the CIS is noted at 2 patients so 3.9% of the cases.

On the therapeutic level:

- The RTU was the only treatment among 04 patients (7.8%).
- The total cystectomy is carried out among 05 patients (9.8 %).
- All the patients having a tumour at the intermediate or high risk profited from a BCG therapy at a rate of a meeting per week during 6 weeks.

The supervision of the treated patients is clinical, echographic and cystoscopic.

The evolution is characterized by: Recurrences: 10 patients, after a mean of 03 months

V. Conclusion:

The non-invasive bladder tumours represent a very heterogeneous group of tumours which are characterized by the difficulty in appreciating their prognosis with the initial diagnosis and thus the therapeutic indications. Among these tumours, 60% to 70% will recur and 10% to 20% will progress towards tumours which invade the muscle while becoming potentially metastatic.

This unfavourable evolution of tumours originally superficial must be detected as soon as possible. Upstream, the prevention by the fight against the nicotine addiction and the factors of occupational hazard are essential.

الملخص

I. المقدمة:

الأورام السطحية للمثانة تمثل الغالبية العظمى من أورام المثانة (70 % إلى 80 %) . في الواقع، انها تتعلق بعدة كيانات (pTis ، pTa ، pT1) حيث التنبؤ بمستقبل المرض ، و خطر تطور المرض وعلاجه تختلف حسب الفئة التي ينتمي إليها الورم . وتطرح ايضا إثنين من المشاكل التطورية : تكرار ظهور الورم وتقدمه . هنا ينشيء لدينا سؤالين:

- 1- حول وجود مؤشر واحد أو أكثر يسمح بتوقع مبكر لمخاطر تكرار ظهور الورم سواء بتصنيفه الأصلي أو تقدمه نحو تصنيف اعلي من حيث الخطورة ؟
 - 2- حول العلاج المقترح لتقليل أو تجنب هذه المخاطر؟
- حاول الأدب العالمي ، من خلال منشورات متعددة ، الإجابة على هذين السؤالين من أجل اقتراح استراتيجية التشخيصية والعلاجية وتكييفها للخطر التطوري لكل الورم.

II الهدف :

الهدف من هذا العمل هو إعطاء تقرير مرحلي عن البيانات الإكلينيكية التي تسمح بتصنيف أورام الظهارة البولية لثلاث حسب درجة الخطر: ضعيفة الخطر، متوسطة الخطر وعالية الخطر وذلك من أجل ترشيد تلك المؤشرات العلاجية وتلك التي تهدف للمتابعة.

III. المواد والأساليب:

يركز عملنا على دراسة استعادية من 51 حالة لأورام المثانة السطحية المعالجة في قسم جراحة المسالك البولية (CHU الحسن الثاني فاس) لمدة ثلاث سنوات (2011-2014).
ثلاثة إستبيانات تفصيلية سمحت لنا بعمل هذه الدراسة.

IV. النتائج:

تمثل أورام المثانة السطحية 68% من مجموع حالات سرطان المثانة.
تم تقسيم المرضى إلى 46 رجل (90.2%) و 5 نساء (9.8%).
وكان متوسط العمر للرجال 60.4 وتراوح من 33 سنوات إلى 86 سنة، وبالنسبة للنساء كان 70.3 وتراوح من 46 عاما إلى 88 عاما.
وجد التدخين عند 37 مريضا (72.5%)، وتم العثور على سابقة من تهيج مزمن في المثانة لدي مريضين.

وكان وجود الدم في البول العلامة المنبهة الأكثر شيوعا (48 حالة أو 94%).
على مستوى الفحوصات الطبية ، كشفت الموجات فوق الصوتية الورم عند 48 مريضا ما يعادل (94.1%). وكشف فحص المثانة الورم في جميع المرضى.

سرطان الظهارة البولية هو النوع الوحيد من الخلايا الذي وجد في دراستنا.
وأشارت دراستنا لوجود التصنيف pTa لدي 26 مريضا اي 50.9% من جميع أورام المثانة، لوحظت أورام PT1 عند 23 مريضا اي 45% ويلاحظ CIS عند مريضين أو 3.9% من الحالات.
علاجيا:

- كان استئصال الورم بالقطع عبر منظار المثانة العلاج الوحيد لدي 4 مرضى (7.8%).
- تم إجراء استئصال المثانة الكلي لدي 5 مرضى (9.8%).
- وقد تلقى جميع المرضى الذين يعانون من أورام متوسطة أو عالية المخاطر العلاج BCG مع دورة واحدة في الأسبوع لمدة 6 أسابيع.
- وقد تم متابعة المرضى عن طريق الفحص السريري والموجات فوق الصوتية وتنظير المثانة.
- وقد تم التطور عن طريق الانتكاس عند : 07 مرضى بعد متوسط ثلاث شهور

V. الخاتمة:

أورام المثانة السطحية هي مجموعة غير متجانسة من الأورام التي تتميز صعوبة تقييم التشخيص عند التشخيص الأولي، وبالتالي المؤشرات العلاجية. 60% إلى 70% من هذه الأورام تتكرر، ومن 10% إلى 20% تتطور لتغزو العضلات وتصبح نسبيا نقيية . يجب أن يتم الكشف عن هذا التطور غير المواتية للأورام سطحية بدائية في أقرب وقت ممكن. الوقاية من المنبع في مكافحة التدخين وعوامل الخطر المهنية أمر ضروري.

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]<http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14318/P0412009.pdf?sequence=1>
- [4]<http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14318/P0412009.pdf?sequence=1>
- [5] SILVERMAN, D. T., P. HARTGE, et al. ?Epidemiology of bladder cancer.? *Hematol Oncol Clin North Am*,1992, 6(1): 1-30.
- [6] SCHAIRER, C., P. HARTGE, et al. ?Racial differences in bladder cancer risk: a case-control study.? *Am J Epidemiol*,1988, 128(5): 1027-37.
- [7] P.NAPALKOV, P. M., AND P. BOYLE. Epidemiology of bladder cancer. *Superficial Bladder Cancer*. F. P. W. FAIR 1997. Padova Italy, Isis Medical Media: 1-23.
- [8] <http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14318/P0412009.pdf?sequence=1>
- [9] ZHANG, Z. F., X. M. SHU, et al. ?Cigarette smoking and chromosome 9 alterations in bladder cancer.? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,1997, 6(5): 321-6.
- [10] ZHANG, Z. F., A. S. SARKIS, et al. ?Tobacco smoking, occupation, and p53 nuclear overexpression in early stage bladder cancer.? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,1994, 3(1): 19-24.
- [11] BOZIC, Z., V. DUANCIC, et al. ?Balkan endemic nephropathy: still a mysterious disease.? *Eur J Epidemiol*,1995, 11(2): 235-8.
- [12] PEDERSEN-BJERGAARD J., ERSBØLL J., et al. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma.
- [13]<http://urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2010/v20sS4/S1166708710700439/main.pdf>
- [14] 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.

- [15] CABANNE F., PAGÈS A., BILLEREY C., OPPERMANN A., et CARBILLET J. P., Pathologie génitale masculine Uropathologie. 1993, Masson: Paris.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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,
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] BOSTWICK D.G., RAMNANI D., and CHENG L., Diagnosis and grading of bladder cancer and associated lesions. *Urol Clin North Am*, 1999. 26(3): 493–507.
- [23] COX P.J., Cyclophosphamide cystitis--identification of acrolein as the causative agent. *Biochem Pharmacol*, 1979. 28(13): 2045–2049.
- [24] MURPHY W. M., SLOWAY M. S., and FINBAUM P. J., Pathological changes associated with topical chemotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol*, 1981. 126(4): 461–464.
- [25] Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol* 2006; 37(11): 1371–88.
- [26] Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. *Urol Clin North Am* 2000; 27(1): 1–13, vii.
- [27] Cheng L, Chevillet le, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(4): 443–7.

- [28] Cheng L, Chevillet J.C., Neumann R.M., Bostwick D.G. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(4): 443-7.
- [29] Lee R, Droller M.J. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. *Urol Clin North Am* 2000; 27(1): 1-13, vii.
- [30] Pagano F. *Superficial Bladder Cancer*. 1997. Oxford: Isis. Medical media. Ref Type: Generic
- [31] 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.
- [32] Sylvester R.J., van der Meijden A.P.M., 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.
- [33] <http://urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-9.html>
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] HENNEY N.M., AHMED S., FLANAGAN M.J., FRABLE W., CORDERM P., HAFERMAN M.D., and HAWKINS I.R., Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol*, 1983. 130(6): 1083-1086.
- [37] Herr H.W. Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients. *World J Urol* 1997; 15(2): 84-8.
- [38] 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.
- [39] Herr H.W. Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients. *World J Urol* 1997; 15(2): 84-8.
- [40] Cheng L., Chevillet 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.
- [41] Lopez J.I., Angulo J.C. The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. *Histopathology* 1995; 27(1): 27-33.
- [42] <http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Vessie>

- [43] CABANNE F., PAGÈS A., BILLEREY C., OPPERMANN A., et CARBILLÉ T. J. P., Pathologie génitale masculine – Urothologie. 1993, Masson: Paris.
- [44] JOST S.P., GOSLING J.A., and DIXON J.S., The morphology of normal human bladder urothelium. *J Anat*, 1989. 167: 103–115.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] CHOME J. et ALGAZI L., Classification et pronostic des tumeurs épithéliales primitives de la vessie. *Bull Cancer*, 1957. 44: 278–292.
- [49] BERGKVISTA ., LJUNGQVISTA ., and MÖBERGERG ., Classification of bladder tumours based on the cellular pattern. Preliminary report of a clinical-pathological study of 300 cases with a minimum follow-up of eight years. *Acta Chir Scand*, 1965. 130(4): 371–378.
- [50] PUGH R.C., Proceedings: The pathology of cancer of the bladder. *Cancer*, 1973. 32(5): 1267–1274.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] 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.

- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] Whitmore Jr WF, Bush IM, Esquivel E. Tetracycline ultraviolet fluorescence in bladder carcinoma. *Cancer* 1964;**17**:1528–32.
- [59] Kelly JF, Snell ME. Hematoporphyrin derivative: a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder. *J Urol* 1976;**115**: 150–1.
- [60] Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990;**6**:143–8.
- [61] 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. *EurUrol* 2010;**57**:595–606.
- [62] Bordier B, Mazerolles C, Malavaud B. Photodynamic diagnosis in nonmuscle– invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;**Suppl. 9**:411–8.
- [63] 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 papilla ry urothelial tumors. Wo r l d / H e a l t h Organization/Internattional Society of Urologic Pathology. *Mod Pathol*, 2001. 14(4): 267–272.
- [64] 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.
- [65] 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. *Eur Urol* 2009;**56**:287–96.
- [66] 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. *Urology* 2010;**76**:658–63.

- [67] 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. *Eur Urol* 2009;**56**:287–96.
- [68] 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. *Eur Urol* 2009;**56**:287–96.
- [69] Rao AR, Hanchanale V, Javle P, Karim O, Motiwala H. Spectroscopic view of life and work of the Nobel Laureate Sir C.V. Raman. *J Endourol* 2007;**21**:8–11.
- [70] Crow P, Uff JS, Farmer JA, Wright MP, Stone N. The use of Raman spectroscopy to identify and characterize transitional cell carcinoma in vitro. *BJU Int* 2004;**93**:1232–6.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] 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.
- [79] 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.

- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] MURPHY W.M. and SOLOWAY M.S., Developing carcinoma (dysplasia) of the urinary bladder. *Pathol Annu*, 1982. 17((Pt 1)): 197-217.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] 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.
- [90] MURPHY W.M. and IRVING C.C., The cellular features of developing carcinoma in murine urinary bladder. *Cancer*, 1981. 47(3): 514-522.
- [91] MURPHY W.M. and SOLOWAY M.S., Urothelial dysplasia. *J Urol*, 1982. 127(5): 849-854.
- [92] DALY J.J., Carcinoma-in-situ of the urothelium. *Urol Clin North Am*, 1976. 3(1): 87-105.
- [93] 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.
- [94] SOLOWAY M.S., The management of superficial bladder cancer. *Cancer*, 1980. 45(7 Suppl): 1856-1865.

- [95] 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.
- [96] HUDSON M.A. and HERR H.W., Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*, 1995. 153(3 Pt 1): 564–572.
- [97] YOUNG R.H. and EBLE J.N., Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol*, 1991. 22(10): 948–965.
- [98] 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.
- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] JOHANSSON S.L., BORGHEDG., and HOLMANG S., Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases. *J Urol*, 1999. 161(6): 1798–1802.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] 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.
- [107] 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.

- [108] 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.
- [109] 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.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] 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.
- [114] ANGULO J.C., LOPEZ J.I., GRIGNON D.J., and SANCHEZCHAPADO M., Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer. *Urology*, 1995. 45(1): 47–53.
- [115] 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.
- [116] PUGH R.C., Proceedings: The pathology of cancer of the bladder. *Cancer*, 1973. 32(5): 1267–1274.
- [117] MOSTOFI F.K., SOBIN L.H., and TORLONIH., eds. Histological typing of urinary Bladder tumours. First ed. International Histological Typing of tumours, ed. W.H.O. Vol 10. 1973, Springer: Geneva.
- [118] MOSTOFI F.K., SOBIN L.H., and TORLONIH., eds. Histological typing of urinary Bladder tumours. First ed. International Histological Typing of tumours, ed. W.H.O. Vol 10. 1973, Springer: Geneva.
- [119] PUGH R.C., Proceedings: The pathology of cancer of the bladder. *Cancer*, 1973. 32(5): 1267–1274.

- [120] 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.
- [121] RAMANI P., BIRCH B.R., HARLAND S.J., and PARKINSON M.C., Evaluation of endothelial markers in detecting blood and lymphatic channel invasion in pT1 transitional carcinoma of bladder. *Histopathology*, 1991. 19(6): 551–554.
- [122] BOSTWICK D.G., RAMNANI D., and CHENG L., Diagnosis and grading of bladder cancer and associated lesions. *Urol Clin North Am*, 1999. 26(3): 493–507.
- [123] Norris HT, Aasheim GM, Sherrard DJ, Tremann JA. Symptomatology, pathophysiology and treatment of the transurethral resection of the prostate syndrome. *Br J Urol* 1973;**45**:420–7.
- [124] Michielsen DP, Coomans D, Braeckman JG, Umbrain V. Bipolar transurethral resection in saline: the solution to avoid hyponatraemia and transurethral resection syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 2010;**44**:228–35.
- [125] Thomas K, O'Brien T. Improving transurethral resection of bladder tumour: the gold standard for diagnosis and treatment of bladder tumours. *Eur Urol* 2008;**Suppl. 7**:524–8.
- [126] Wilby D, Thomas K, Ray E, Chappell B, O'Brien T. Bladder cancer: new TUR techniques. *World J Urol* 2009;**27**:309–12.
- [127] Jonler M, Lund L, Bisballe S. Holmium: YAG laser vaporization of recurrent papillary tumours of the bladder under local anaesthesia. *BJU Int* 2004;**94**:322–5.
- [128] Bruyere F. Recommendations of the Infectious Disease Committee of the French Association of Urology (AFU): antibiotic prophylaxis for urological procedures. *Prog Urol* 2010;**20**:101–8.
- [129] 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. *Urology* 2005;**66**(6 Suppl. 1):35–63.
- [130] Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Chauvet B, Colombel M, Davin JL, et al. Urothelial tumors. *Prog Urol* 2007;**17**:1065–98.
- [131] Babjuk M. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008;**54**:303–14.
- [132] Kiemeny 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 Dutch South-East Co-Operative Urological Group. *Br J Urol* 1994;**73**:164–71.

- [133] 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? *Urology* 2002;**59**:220-3.
- [134] 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. *J Urol* 2006;**175**:1641-4.
- [135] Knowles MA. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? *Carcinogenesis* 2006;**27**:361-73.
- [136] Ukai R, Kawashita E, Ikeda H. A new technique for transurethral resection of superficial bladder tumor in 1 piece. *J Urol* 2000;**163**: 878-9.
- [137] Kawada T. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. *J Urol* 1997;**157**:2225-6.
- [138] Thomas K, O'Brien T. Improving transurethral resection of bladder tumour: the gold standard for diagnosis and treatment of bladder tumours. *Eur Urol* 2008;**Suppl. 7**:524-8.
- [139] Gattegno B, Chopin D. Bladder diverticulum and superficial bladder tumors. *Prog Urol* 2001;**11**:1145-8.
- [140] Rozet F, Pfister C, Planet M, Sibert L, Grise P. Intradiverticular bladder tumors. Five case reports. *Prog Urol* 1997;**7**:225-8.
- [141] Gottfries A, Nilsson S, Sundin T, Viklund LG. Late effects of transurethral resection of bladder tumours at the ureteric orifice. *Scand J Urol Nephrol* 1975;**9**:32-5.
- [142] 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. *J Urol* 1987;**138**:49-51.
- [143] Gottfries A, Nilsson S, Sundin T, Viklund LG. Late effects of transurethral resection of bladder tumours at the ureteric orifice. *Scand J Urol Nephrol* 1975;**9**:32-5.
- [144] CHOME J. et ALGAZI L., Classification et pronostic des tumeurs épithéliales primitives de la vessie. *Bull Cancer*, 1957. 44: 278-292.
- [145] MOSTOFI F.K., Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder. *Jama*, 1968. 206(8): 1764-1769 passim.
- [146] MILLER A., MITCHELL J.P., and BROWN N.J., The Bristol Bladder Tumour Registry. *Br J Urol*, 1969. 41: Suppl:1-64.
- [147] 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.

- [148] 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.
- [149] 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.
- [150] GUILLOU L., Données nouvelles dans la classification des tumeurs urothéliales de vessie. *Ann Pathol*, 1999. 19(5): S103–107.
- [151] 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.
- [152] HERMANEK P., HUTTER R.V.P., SOBIN L.H., WAGNER G., and WITTEKIND C., eds. *TNM Atlas. Guide illustré de la classification TNM/pTNM des tumeurs malignes*. 5eme ed. UICC (Union Internationale Contre le Cancer). 1997, Springer-Verlag: Paris.
- [153] 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.
- [154] CHOPIN D., GATTEGNO B. Chimiothérapie endovésicale. *Prog Urol* (2001), 11, N°5, 1045–1063.
- [155] 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.
- [156] TOLLEY D. A., PARMAR M. K., GRIGOR K. M., LALLEMAND G., BENYON L. L., FELLOWS J. et al.
- [157] ONRUST S.V., WISEHAN L.R. Epirubicin: a review of its intravesical use in superficial bladder cancer. *Drugs. Aging*, 1999; 15 (4): 307–33.
- [158] 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 .
- [159] EDSMYR F., ANDERSSON L. and ESPOSTI P.L. Intravesical chemotherapy of carcinoma in situ in bladder cancer. *Urology*, 1984, 23:37–9.
- [160] JAKSE G., HOFSTADTER F. and MARBERGER H. Intracavitary doxorubicin hydrochloride therapy for carcinoma in situ of the bladder. *Urol.*, 1981, 125, 2:185–90.
- [161] KURTH K., VIJGH W.J., TEN KATE F., BOGDANOWICZ J.F., CARPENTIER P.J. and VAN REYSWOUD I. Phase ½ study of intravesical epirubicin in patients with carcinoma in situ of the bladder .

- Urol, 1991, 146 (6) : 1508-12 ;discussion 1512-3.
- [162] LAMM D.L. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urol clin North Am, 1992, 19, 3 : 573-80.
- [163] OOSTERLINCK W., KURTH K.H., SCHRODER F., BULTINCK J., HAMMOND B. and SYLVESTER R.
A prospective European Organization for research and treatment of cancer genito-urinary randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stade Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. Urol, 1993, 149,4: 749-52.
- [164] PROPOTNICH D. BCG thérapie des tumeurs superficielles de vessie. Bull cancer 1998, 85 (2), 135-9.
- [165] PEARL R. Cancer and tuberculosis. Am J Hyg., 1929; 9: 97.
- [166] COLEY-NAUTS H., FOWLER G.A., BOGATKO F.H. A review of the influence of bacterial infection and of bacterial products (Coley toxins) on malignant tumors in man. Acta Med Scan, 1953, 276:5-14.
- [167] COE J.E, FELDMAN J D. Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in the guinea pig bladder. Immunol, 1966;10:127-136.
- [168] MATHE G., AMIEL J., SCHWARZENBRG L., SCHNEIDER M., CATTON A., SCHLUMBERGER J.R., HAYAT M., VASSAL F. Acute immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Lancet, 1969; 1: 679-699.
- [169] ZBAR B., RAPP H.J. Immunotherapy of guinea pig cancer with BCG. Cancer., 1974, 1532-1540.
- [170] BLOOMBERG S.D., BROSMAN S.A., HAUSMAN M.S., COHEN A., BATTENBERG J.D. The effect of BCG on the dog bladder. Invest Urol 1975 ;12 :423-427.
- [171] DEKERNION J.B., GOLUB S H., GUPTA R.K., SILVERSTEIN M., MORTON D.L. Successful transurethral intravesical BCG therapy of a bladder melanoma .Cancer, 1975;35:1662-1667.
- [172] CATALONA W.J., RATLIFF T.L. Bacillus Calmette Guerin and superficial bladder cancer. H Surg. ANNU 1990 ; 22p.336.
- [173] 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.
- [174] 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 : 596-600.

- [175] BÖHLE A., NOWC C.H., ULMER A.I., MUSEHOL J., GERDES J., HOFSTETTER A.G., FLAD H.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.
- [176] 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.
- [177] SAINT F., PATARD J.J., MAILLE P., SOYEUX P., HOZNEK A., SALOMON L., ABOU 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.
- [178] 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.
- [180] 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.
- [181] PATARD J.J., GUILLE F., LOBEL B., ABOU C.C., CHOPIN D. Etat actuel des connaissances sur les mécanismes d'action du BCG. *Prog Urol.*, 1998 : 415-421.
- [182] SAINT F., PATARD J.J., MAILLE P., SOYEUX P., HOZNEK A., SALOMON L., ABOU 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.
- [183] 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.
- [184] DE REIJS 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.

- [185] 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.
- [186] 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.
- [187] 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.
- [188] Catto J.W. Thirty-five years of intravesical bacillus Calmette-Guerin for bladder cancer: where now?. *Eur Urol* 2011;60:37-38.
- [189] Yates D.R., Roupert M. Contemporary management of patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer who fail intravesical BCG therapy. *World J Urol* 2011;29:415-422.
- [190] 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.
- [191] Descazeaud A., Mignard J.P., Davin J.L., Irani J. Traitement par instillations vésicales de BCG et mitomycine C dans les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle : enquête de pratique de l'AFU auprès des urologues français. *Prog Urol* 2009;19:624-631.
- [192] 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.
- [193] Descazeaud A., Mignard J.P., Davin J.L., Irani J. Traitement par instillations vésicales de BCG et mitomycine C dans les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle : enquête de pratique de l'AFU auprès des urologues français. *Prog Urol* 2009;19:624-631.
- [194] Colombel M., Saint F., Chopin D., et al. The effect of ofloxacin on bacillus Calmette-Guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2006;176:935-939.
- [195] 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.
- [196] Ritz N., Tebruegge M., Connell T.G., et al. Susceptibility of *Mycobacterium bovis* BCG vaccine strains to antituberculous antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:316-318.

- [197] Andius P., Fehrling M., Holmang S. Intravesical bacillus Calmette–Guerin therapy: experience with a reduced dwell–time in patients with pronounced side–effects. *BJU Int* 2005;96:1290–1293.
- [198] Oosterlinck W., Sylvester R., Babjuk M., et al. Should all patients receive an immediate chemotherapeutic drug instillation after resection of papillary bladder tumors?. *Eur Urol* 2011;59:374–376.
- [199] Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R., et al. EAU guidelines on non–muscle–invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59:997–1008.
- [200] Pfister C., Roupret M., Wallerand H., et al. Recommandations en onco–urologie 2010 : tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2010;20:S255–S274.
- [201] Pfister C., Roupret M., Wallerand H., et al. Recommandations en onco–urologie 2010 : tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2010;20:S255–S274.
- [202] Gontero P., Bohle A., Malmstrom P.U., et al. The role of bacillus Calmette–Guerin in the treatment of non–muscle–invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57:410–429.
- [203] Neuzillet Y., Leuret T. Les vraies contre–indications du BCG dans le traitement des tumeurs de vessie. *Prog Urol* 2010;20:S41–S45.
- [204] Tinazzi E., Ficarra V., Simeoni S., Peterlana D., Lunardi C. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for bladder carcinoma. *Clin Rheumatol* 2005;24:425–427.
- [205] CABANNE F., PAGÈS A., BILLEREY C., OPPERMANN A., et CA R B I L L E T J . P., Pathologie génitale masculine –Urologie. 1993, Masson: Paris.
- [206] CHOME J. et ALGAZI L., Classification et pronostic des tumeurs épithéliales primitives de la vessie. *Bull Cancer*, 1957. 44: 278–292.
- [207] 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.
- [208] 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.
- [209] CABANNE F., PAGÈS A., BILLEREY C., OPPERMANN A., et CA R B I L L E T J . P., Pathologie génitale masculine – Urologie. 1993, Masson: Paris.
- [210] 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.

- [211] 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.
- [212] 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.
- [213] 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.
- [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] JOST S.P., GOSLING J.A., and DIXON J.S., The morphology of normal human bladder urothelium. *J Anat*, 1989. 167: 103- 115.
- [216] SUN T.T., ZHAO H., PROVET J., AEBI U., and WU X.R., Formation of asymmetric unit membrane during urothelial differentiation. *Mol Biol Rep*, 1996. 23(1): 3-11.
- [217] 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.
- [218] 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.
- [219] 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.
- [220] CHOME J. et ALGAZI L., Classification et pronostic des tumeurs épithéliales primitives de la vessie. *Bull Cancer*, 1957. 44: 278-292.
- [221] MILLER A., MITCHELL J.P., and BROWN N.J., The Bristol Bladder Tumour Registry. *Br J Urol*, 1969. 41: Suppl:1-64.
- [222] MILLER A., MITCHELL J.P., and BROWN N.J., The Bristol Bladder Tumour Registry. *Br J Urol*, 1969. 41: Suppl:1-64.
- [223] www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcomponent%2Fdocman%2Fdoc_download%2F9470-guide-affection-de-longue-duree-cancer-de-la-vessie&ei=LxInVfanO9DoaKyKgcAO&usg=AFQjCNFRwdIAAXhUYdADhnsNk8ETj2Hwsg&sig2=AwlreE_Bo_F06NMlhLmL6w&bvm=bv.90491159,d.d2s
- [224] www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcomponent%2Fdocman%2Fdoc_download%2F9470-guide-affection-de-longue-duree-cancer-de-la-

vessie&ei=LxlnVfanO9DoaKyKgcAO&usg=AFQjCNFRwdIAAXhUYdADhnsNk8ETj2Hwsg&sig2=AwlreE_Bo_F06NMlhLmL6w&bvm=bv.90491159,d.d2s

- [225] Kurth, K., L. Denis, R. Sylvester, and M. de Pauw, The natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer. EORTC GU Group. Prog Clin Biol Res, 1992. 378: p. 1-7.
- [226] Kurth, K., L. Denis, R. Sylvester, and M. de Pauw, The natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer. EORTC GU Group. Prog Clin Biol Res, 1992. 378: p. 1-7.
- [227] Kurth, K., L. Denis, R. Sylvester, and M. de Pauw, The natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer. EORTC GU Group. Prog Clin Biol Res, 1992. 378: p. 1-7.
- [228] http://www.oncolr.org/upload/Espace_patients/Referentiels_regionaux/RPC_CCAFU_K_vessie_Prog13.pdf
- [229] Van Rhijn BWG, Van der Poel HG, Van der Kwast HG. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. Eur Urol Suppl 2009;8:536-41
- [230] Van Rhijn BWG, Van der Poel HG, Van der Kwast HG. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. Eur Urol Suppl 2009;8:536-41
- [231] 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.
- [232] 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.
- [233] Als AB, Sengelov L, Von Der Maase H. Gemcitabine and cisplatin in locally advanced and metastatic bladder cancer; 3 - or 4- week schedule? Acta Oncol 2008;47:110-9.
- [234] 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 highdose-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 of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001;19:2638-46.
- [235] Bellmunt J, Von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer

- without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30:1107–13.
- [236] Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F. Impact of routine second trans-urethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate and disease-specific survival : a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol* 2010;58:185–90
- [237] 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.
- [238] Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette- Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized trials. *J Urol* 2002;168:1964–70.
- [239] Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette- Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized trials. *J Urol* 2002;168:1964–70.
- [240] 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.
- [241] 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.
- [242] 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.
- [243] Herr HW, Dalbagni G. DeÀ ning bacillus Calmette- Guerin refractory superficial bladder tumours. *J Urol* 2003;169:1706–8.
- [244] Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, BouffÀ 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.
- [245] Sylvester RJ, Van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005;66:90–107.
- [246] Herr HW, Dalbagni G. DeÀ ning bacillus Calmette- Guerin refractory superficial bladder tumours. *J Urol* 2003;169:1706–8.

- [247] 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.
- [248] 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.
- [249] 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 endovésicales de BCG pour le traitement des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM). *Prog Urol* 2012;22:989–98.
- [250] 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.
- [251] Herr HW, Dalbagni G. Dealing with bacillus Calmette– Guérin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* 2003;169:1706–8.
- [252] Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell M.A. 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.
- [253] 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.
- [254] Manuel de cancérologie clinique de la société marocaine de cancérologie : GLOBOCAN fast stats 2008.
- [255] Manuel de cancérologie clinique de la société marocaine de cancérologie : GLOBOCAN fast stats 2008.
- [256] X. Rébillard, P. Grosclaude , N. Leone , M. Velten, G. Coureau, A. Villers, J. Irani, T. Lebret, J. Rigaud, C. Pfister, J.–J. Patard, P. Richaud, L. Salomon, P. Coloby, M. Soulié Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012. *Progrès en Urologie* Volume 23, numéro S2pages 57–65 (novembre 2013).
- [257] X. Rébillard, P. Grosclaude , N. Leone , M. Velten, G. Coureau, A. Villers, J. Irani, T. Lebret, J. Rigaud, C. Pfister, J.–J. Patard, P. Richaud, L. Salomon, P. Coloby, M. Soulié Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012. *Progrès en Urologie* Volume 23, numéro S2pages 57–65 (novembre 2013).

- [258] Registre des cancers de rabat 2006–2008 : édition 2012
- [259] REGISTRE DES CANCERS DE la Région Du GRAND Casablanca. Années : 2005–2006–2007 ; édition 2012.
- [260] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *Cancer J Clin* 2009; 59:225–49
- [261] X. Rébillard, P. Grosclaude , N. Leone , M. Velten, G. Coureau, A. Villers, J. Irani, T. Lebret, J. Rigaud, C. Pfister, J.–J. Patard, P. Richaud, L. Salomon, P. Coloby, M. Soulié
Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012. *Progrès en Urologie* Volume 23, numéro S2pages 57–65 (novembre 2013).
- [262] A.ouattara ;R.Hodonou ;J.Avakoudjou. Epidémiologie des cancers urologiques au centre national hospitalier universitaire Hubert Koutoukou Maga Coutonou,Benin.Analyse d'une série hospitalière de 158 cas. *Progrès en urologie* (2012) 22, 261–265.
- [263] REGISTRE DES CANCERS DE la Région Du GRAND Casablanca. Années : 2005–2006–2007 ; édition 2012.
- [264] Engholm G, Hakulinen T, Gislum M, Tryggvadottir L , Klint A,Bray F at al. Trends in the survival of patients diagnosed with kidney or urinary bladder cancer in the Nordic countries 1964–2003 and followed up to the end of 2006. *Acta Oncologica* 2010; 49:655–64.
- [265] A.ouattara ;R.Hodonou ;J.Avakoudjou. Epidémiologie des cancers urologiques au centre national hospitalier universitaire Hubert Koutoukou Maga Coutonou,Benin.Analyse d'une série hospitalière de 158 cas. *Progrès en urologie* (2012) 22, 261–265.
- [266] 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 M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case–control studies. *Int J Cancer*. 2000 Apr 15;86(2):289–94.
- [267] 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.
- [268] 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.
- [269] 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.

- [270] 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.
- [271] Vineis P, and Simonato L: Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation a systematic approach, *Arch Environ Health* 46: 6-15, 1991
- [272] Bedwani R, Renganathan E, El Kwahky F, et al: Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer* 77: 1186-1189, 1998.
- [273] Guey LT, Garcia-Closas M, Murta-Nascimento C, et al., Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes. *Eur Urol* 2010;57:283-92.
- [274] 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.
- [275] Hemminki K, Li X. Familial Risk of cancer by site and histopathology. *Int J Cancer*. 2003; 103:105-9.
- [276] Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al: Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 87:524-530, 1995.
- [277] 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 Bladder Cancer EUROPEAN UROLOGY* 63 (2013) 234-241
- [278] Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2001 Feb;10(1):7-14.
- [279] Straif K, Benbrahim-Tallaa, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. A review of human carcinogens - Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol*. 2009 May. 10(5), 453-45.
- [280] Pelucchi C, Galeone C, Tramacere I, et al. Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2012; 23.
- [281] 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
- [282] RISCHMANN P. Recommandations du Comité de Cancerologie de l'Association Française d'Urologie. *Tumeurs urothéliales. Prog Urol*, 1998. 8, Sup. 3 N° 5: p. 25-50
- [283] 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

- [284] 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
- [285] 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).
- [286] 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
- [287] Ennis R.D., Petrylak D.P., Singh P.M , Bagieila E.,O'toole M.K. The effect of cystectomy and perioperative methotrexate, vinblastine; doxorubicine; and cysplatine chemotherapy on the risk and pattern of relapse in patients with muscle invasive bladder cancer. *J.of Urol.*,vol 123;May2000;pp:1413–1418
- [288] 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).
- [289] Dombeu A, Gonsu Fj & Yomi J R Tumeurs vésicales à Ya o u n d é : aspects échographiques et urographiques à propos de 42 cas. Communication 20èmes Journées françaises de Radiologie, Paris, 1999.
- [290] 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).
- [291] Xing Jin , Seok Joong Yun , Pildu Jeong, Isaac Yi Kim, Wun–Jae Kim. Diagnosis of bladder cancer and prediction of survival by urinary metabolomics Sunghyouk Park *Oncotarget*, Advance Publications 2014 www.impactjournals.com/oncotarget/
- [292] 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.
- [293] 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
- [294] Collado A.,Chechile G.E. Salvador J.,and Vincente,. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors.*J.Urol*, 164:1529, 2000.
- [295] 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? *Urology*. 2003 Jul, 62(1):46–8.

- [296] 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 meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964–1970.
- [297] 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.
- [298] 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.
- [299] 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.
- [300] Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R., Kaasinen E., Böhle A., Palou J. European Association of Urology guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer; 2008 [Update March 2008].
- [301] 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.