

PLAN

PLAN	1
ABREVIATIONS	4
PREMIERE PARTIE : ETUDE THÉORIQUE	5
I. INTRODUCTION	5
II. RAPPEL ANATOMIQUE	6
III. Rappel Embryologique et Histologique	21
IV. Epidémiologie	25
V. La Cancérogenèse des Tumeurs de Vessie	29
VI. Les Facteurs de Risques	31
VII. Anatomopathologie	37
VIII. Diagnostic Des Tumeurs De La Vessie Non Infiltrant Le Muscle (TVNIM)	57
IX. Traitement des TVNIM	73
X. Prédiction des récurrences et de la progression des TVNIM	94
XI. Traitement des récurrences de TVNIM	98
DEUXIEME PARTIE ETUDE PRATIQUE	103
I. Objectif :	104
II. Matériels et méthodes	104
A. Profil des patients	104
B. Tumeur initiale	109
C. La récurrence	114
TROISIEME PARTIE: DISCUSSION	123
I. Epidémiologie	124
II. Facteurs pronostics de la récurrence	126
III. Diagnostic positif des TVNIM récidivantes	129
IV. Anatomopathologie	137
V. Traitement des TVNIM récidivantes	138
VI. L'évolution	146

CONCLUSION	147
RESUMES	149
ANNEXE	153

ABREVIATIONS

BCG	: Bacille de Calmette et Guerin
CCAFU	: Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie .
CIS	: Carcinome in situ.
CU	: carcinome urotheliale.
CUETO	: Club Espagnol d'Urologie et du traitement oncologique.
ECBU	: Examen Cytobacteriologique des Urines.
EORTC	: Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer.
HAP	: Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques.
IARC	: International Agency for Research in Cancer.
IPOP	: Instillation intra vésicale post-opératoire immédiate.
MMC	: Mitomycine C .
NFS	: Numération Formule Sanguine
RTUV	: Résection trans-urétrale de la vessie.
TDM	: Tomodensitométrie
TV	: tumeurs de vessies.
TVIM	: Tumeur de vessie infiltrant le muscle .
TVINM	: Tumeur de vessie non infiltrant le muscle .

PREMIERE PARTIE : ETUDE THÉORIQUE

I. INTRODUCTION

Les tumeurs de la vessie non infiltrant le muscle représentent environ 70 à 80% des cancers vésicales avec un risque de récurrence arrivant jusqu'au 75%.

La récurrence est une entité évolutive faisant partie inhérente du caractère naturel propre de ce type de tumeur. cette éventualité peut survenir malgré un traitement bien conduit, d'où l'intérêt d'une surveillance rapprochée et adapté en fonction du risque évolutif . Le suivi est assuré entre autres par la cystoscopie qui reste le moyen de référence pour le diagnostic précoce des récurrences.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique consiste non seulement à traiter la tumeur mais aussi à prévenir de nouvelles récurrences. Cette prévention commence par la recherche de facteurs de risque prédictifs qui sont: le nombre, la taille, la récurrence, le stade, le grade, la présence de CIS.

II. RAPPEL ANATOMIQUE :

1. Anatomie descriptive de la vessie :

1.1. Généralités :

La vessie est un réservoir musculo-membraneux où s'accumulent dans l'intervalle des mictions l'urine, sécrétée de façon continue par les reins. Elle se compose d'un socle trigonal fixe au contact du plancher pelvien, surmonté d'une calotte mobile. [3].

Comme tout organe pelvien la vessie comporte de larges différences morphologiques et topographiques chez l'homme et chez la femme.

1.2. La situation

La vessie, à l'état de vacuité, est pelvienne. Elle est située en arrière de la symphyse pubienne et du pubis.

- a. Chez l'homme, elle est en avant des vésicules séminales et du rectum et au-dessus de la prostate.[4]
- b. b) Chez la femme, elle est en avant de l'utérus et du vagin, et au-dessus du diaphragme pelvien[4]

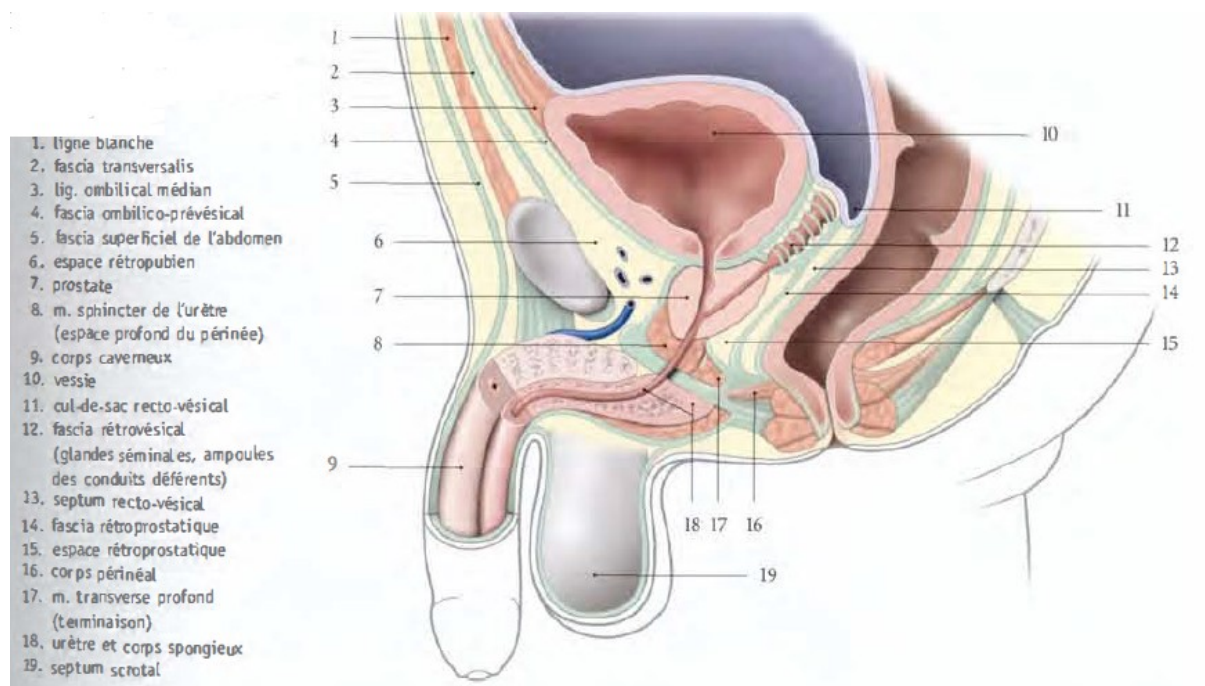


Figure1 :Situation de la vessie chez l'homme (coupe sagittale médiane) [4]

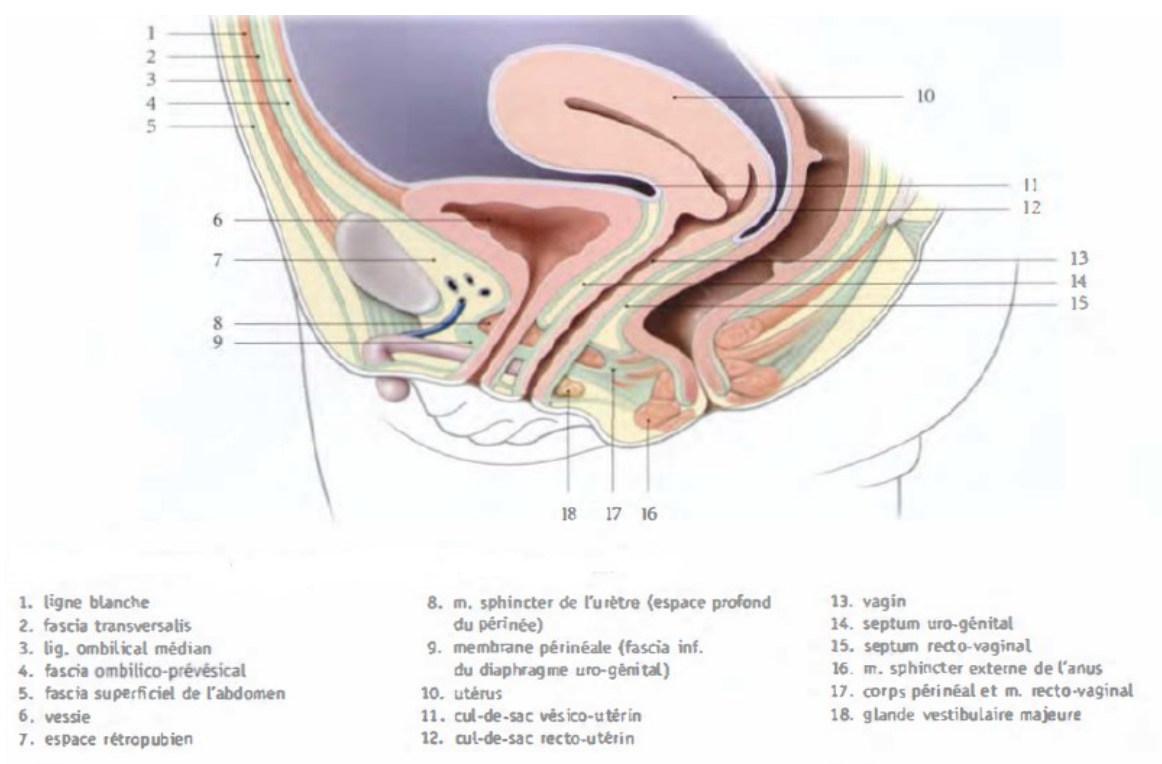


Figure2 :Situation de la vessie chez la femme (coupe sagittale médiane) [4]

1.3. Morphologie :

La forme de la vessie dépend avant tout de son état de vacuité ou de réplétion.

Vessie vide : la vessie est à paroi épaisse, aplatie de haut en bas et d'avant en arrière, de forme prismatique, triangulaire et présentant :

Trois faces :

- Une face postéro-inférieure (base vésicale) : triangulaire, à sommet antéro-inférieur correspondant à l'orifice urétral et à base postérieure recevant les uretères.
- Une face antéro-inférieure : triangulaire, à base inférieure et sommet supérieur prolongé par le canal de l'ouraque.
- Une face supérieure : triangulaire, à sommet antérieur se prolongeant par l'ouraque.

Trois bords : Un postérieur et deux bords latéraux.

Trois angles : Deux latéraux droit et gauche et un angle antérieur, appelé sommet se continuant avec l'ouraque.

Vessie pleine : ses faces antéro-inférieure et supérieure se distendent, elle prend alors une forme ovoïde alors que la base vésicale reste fixe. On oppose alors :

La Base vésicale : qui est fixe, correspond à la face postéro-inférieure et reçoit les deux uretères. C'est le trigone de Lieutaud [5] ; dont l'abord chirurgical est difficile.

La calotte vésicale ou dôme vésical : formé par la face antéro inférieure et la face supérieure, partie mobile, extensible, contractile, cette dernière représente un abord chirurgical plus aisé [3,5,6].

1.4. La forme :

La vessie est piriforme et comprend:

- un corps globuleux à l'état de réplétion, et aplati à l'état de vacuité. Il présente une face supérieure et deux faces inféro-latérales.

- un apex antérieur.
- un fundus postérieur (ou base).
- et un col se continuant par l'urètre. [4]

1.5. Capacité :

La compliance vésicale est importante et dépend essentiellement de sa face supérieure

a. Chez l'adulte :

La capacité anatomique maximale est de 2 à 3 litres.

La capacité physiologique est d'environ 150 ml pour le premier besoin d'uriner et de 300 ml pour le besoin normal.

Chez la femme, la capacité vésicale est plus importante que chez l'homme.

b. Chez l'enfant, la capacité vésicale est de 50 ml à 1 an, 100ml à 2 ans, 150ml à 4 ans, 200 ml à 6 ans et 250ml à 11 ans. [4]

1.6. Moyens de fixation de la vessie :

Ils sont représentés par :

Les connexions de la vessie avec l'urètre et la prostate chez l'homme, l'urètre et la face antérieure du vagin chez la femme.

Les ligaments pubo-vésicaux qui amarrent la partie antérieure de la vessie au pubis.

Plus accessoirement par l'ouraque et les artères ombilicales oblitérées qui vont se fixer à la face postérieure de l'ombilic.

Le péritoine qui recouvre la face postérieure et les faces latérales de la vessie.

La cystectomie conduira à faire le tour d'exérèse de tous ces moyens de fixation pour pouvoir libérer la vessie [3,5,6].

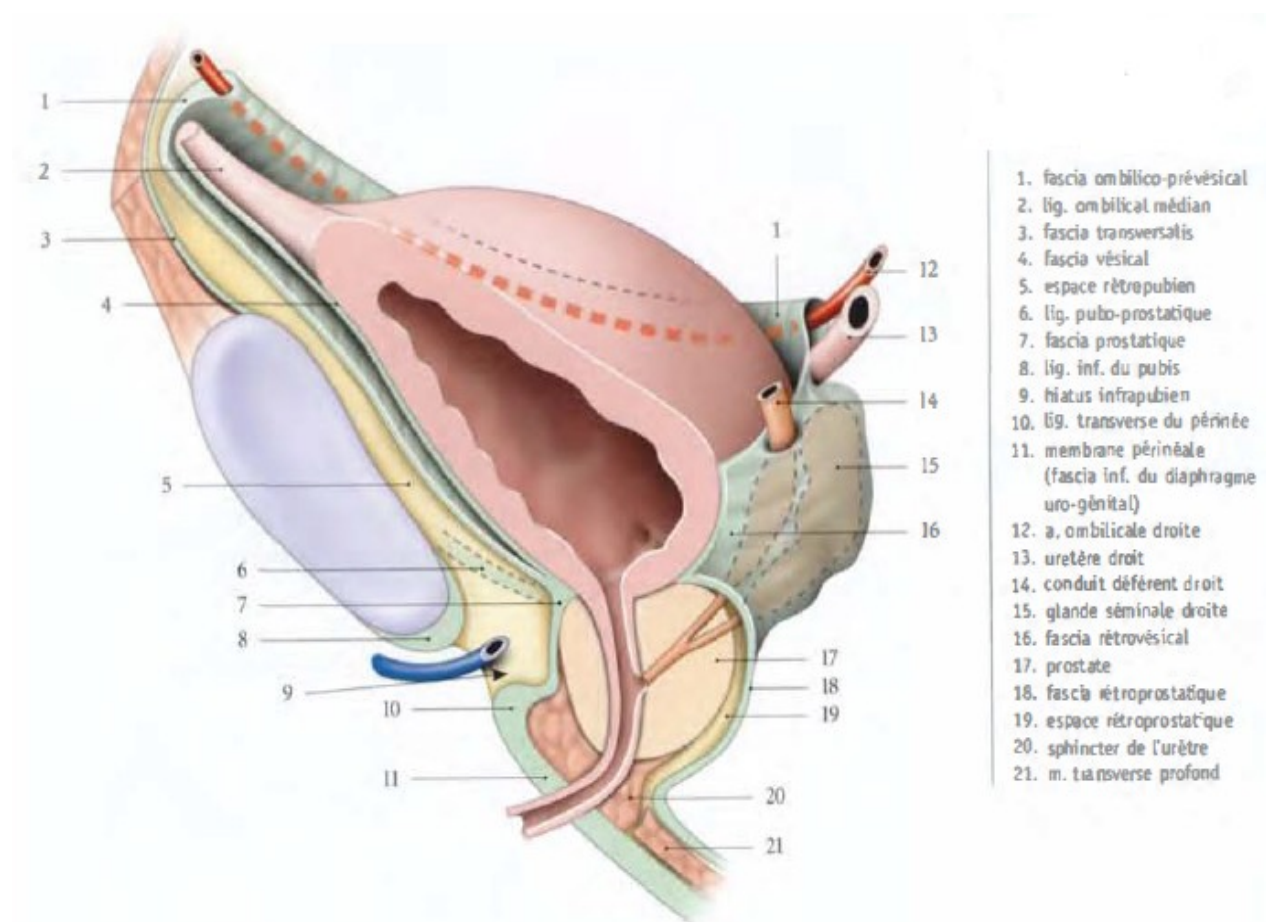


Figure 3 : Moyens de fixité de la vessie chez l'homme (coupe sagittale. vue antéro-latérale)[4]

1.7. Rapports de la loge vésicale et de la vessie :

a. Les rapports chez l'homme:

La face supérieure : entièrement péritonisée, répond à la grande cavité péritonéale et son contenu anses grêles, caecum et à l'appendice et surtout au colon sigmoïde qui est en contact direct avec le dôme vésical. Ce rapport de la vessie avec les éléments digestifs permet facilement le recours aux segments intestinaux dans les différentes techniques de dérivations urinaires.

La face antéro-inférieure : répond à l'espace pré-vésical mais ses rapports sont différents suivant que la vessie est vide ou pleine. Lorsque la vessie est vide : elle répond à l'espace pré-vésical de Retzius, limité en avant par le pubis, en arrière par l'aponévrose ombilico-pré-vésical, en bas la vessie est unie à la face postérieure du pubis par les ligaments pubo-vésicaux qui séparent cet espace pré vésical de la loge pré prostatique contenant le plexus veineux de Santorini; il n'existe pas de point de passage entre les deux structures. Cette face répond également aux muscles obturateurs internes et releveurs de l'anus, revêtement de l'aponévrose endo-pelvienne.

Lorsque la vessie est pleine : la face antéro-inférieure remonte largement au-dessus du détroit supérieur et répond à la paroi abdominale par l'intermédiaire de l'aponévrose ombilico-pré-vésicale.

Les bords latéraux : ils sont longés par les artères ombilicales, celles-ci sont elles-mêmes croisées, le long du bord latéral de la vessie par le canal déférent qui passe au-dessus d'elles.

Le rapport essentiel est représenté par le canal déférent qui après sa sortie de l'orifice inguinal profond a un trajet oblique en bas et en arrière et en dedans de la face inférieure du péritoine, à laquelle il adhère. Après avoir croisé les vaisseaux iliaques externes, puis le pédicule obturateur, il surcroise d'avant en arrière et de dehors en

dedans l'artère ombilicale, près de l'angle postéro-latéral de la vessie.

Plus loin, le déférent croise à distance la face supérieure de l'uretère et pénètre dans la loge génitale entre les deux feuillets de l'aponévrose de Denonvilliers pour rejoindre la vésicule séminale correspondante et venir se terminer au niveau de la base prostatique.

La base vésicale :

Tout en avant, le col vésical situé à environ 2 cm au-dessus et en arrière du bord inférieur de la symphyse pubienne, se continue en bas avec l'urètre enserré par les fibres circulaires du sphincter lisse et répond à l'échancrure antéro-supérieur de la prostate.

Plus en arrière, le trigone vésical répond à la base prostatique.

Encore plus en arrière, le bas fond vésical répond à l'aponévrose prostatopéritonéale, contenant près de la ligne médiane, la terminaison des deux canaux déférents, en dehors des vésicules séminales. Ces éléments sont accompagnés par la terminaison de l'artère vésiculodéférentielle et par le plexus veineux séminal.

Tout en arrière, le feuillet postérieur de l'aponévrose prostatopéritonéale sépare tous ces éléments de la face antérieur de l'ampoulerectale [3, 5, 6, 7].

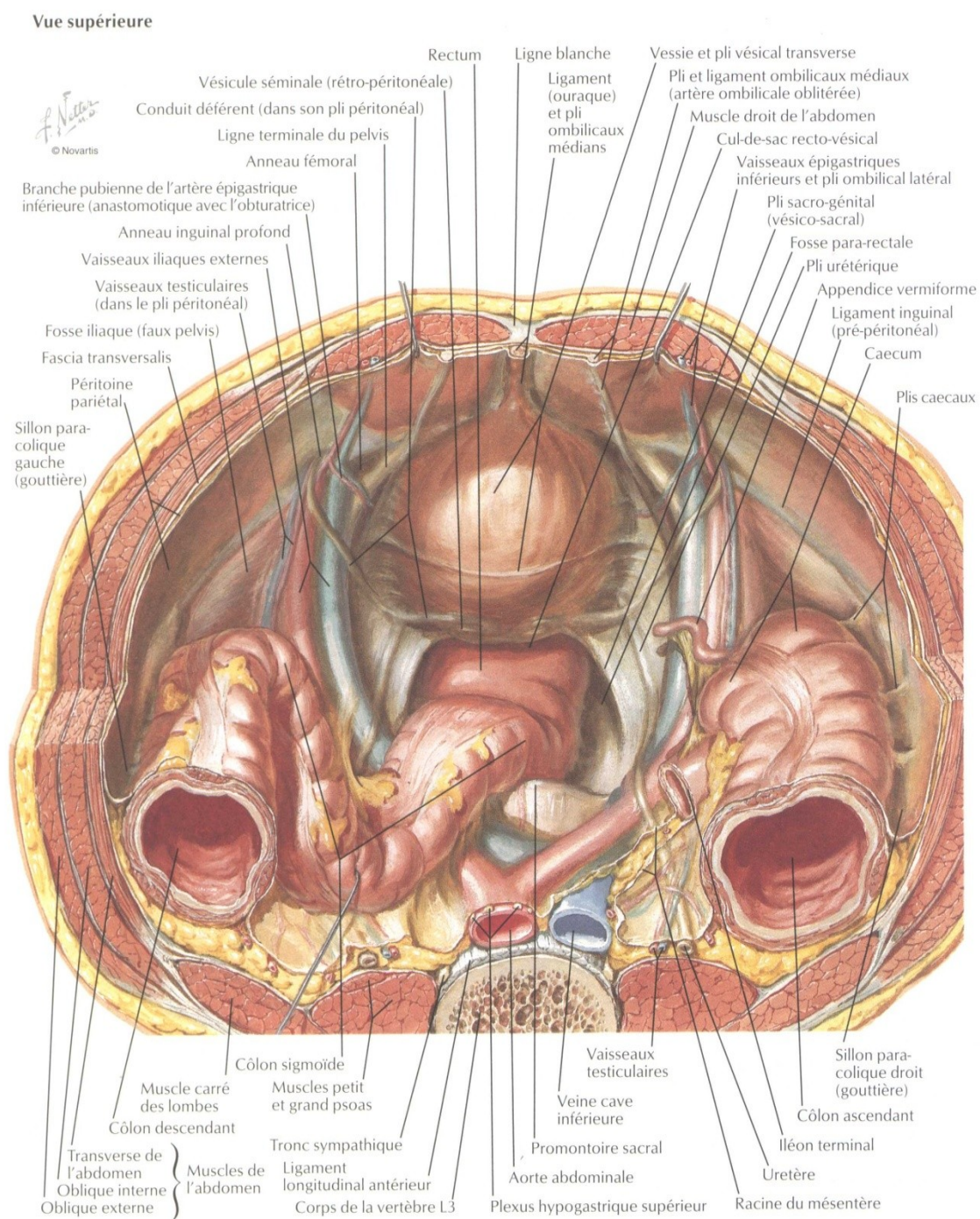


Figure 4 : Vue supérieure du pelvis chez l'homme [7]

b. Les rapports chez la femme:

La face supérieure : comme chez l'homme, elle entre en rapport avec les anses grêles et parfois le caecum, par contre, elle reste généralement à distance du colon sigmoïde dont elle est séparée par l'utérus et le ligament large.

La face antéro-inférieure : elle a les mêmes rapports que chez l'homme.

Les bords latéraux : longés par l'artère ombilico-vésicale dans l'épaisseur de l'aponévrose ombilico-pré-vésicale. Ils sont sur croisés mais généralement à distance par le ligament rond, tendu de la corne utérine à l'orifice profond du canal inguinal.

La base vésicale : est beaucoup plus proche que chez l'homme du plancher pelvien:

En avant : le col vésical se continue avec l'urètre, entouré par les fibres circulaires du sphincter lisse et plus bas par le sphincter strié.

En arrière : la partie basse de cette face postérieure est unie par une lame conjonctive, dense, adhérente au vagin (fascia d'Halban). Les deux tiers inférieurs de la base vésicale répondent à la face antérieure du vagin ; le tiers supérieur à la partie supra-vaginale du col de l'utérus et le cul de sac vaginal antérieur. Le clivage est facile et avasculaire [3, 5, 6, 7].

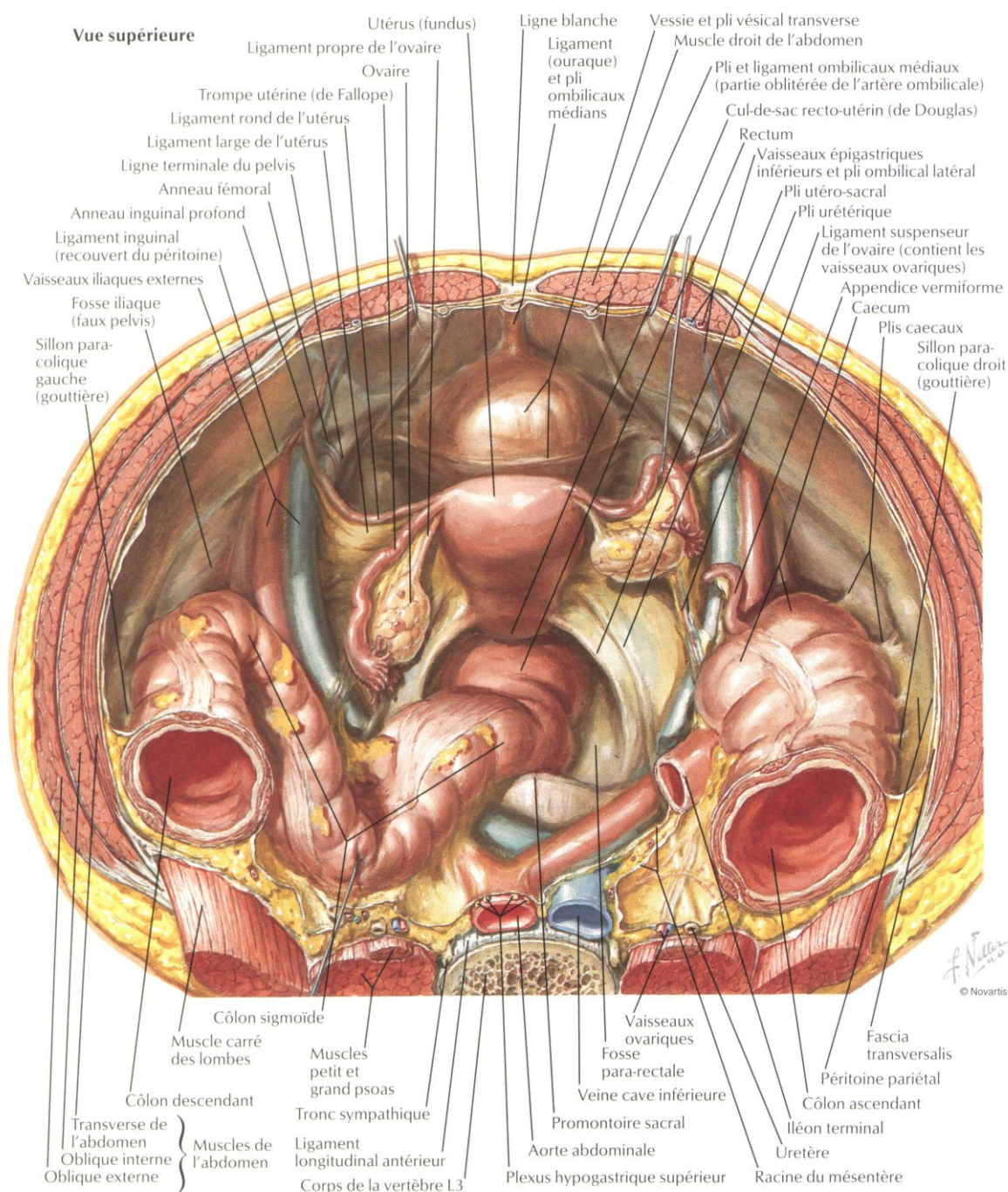


Figure5 : Vue supérieure du pelvis chez la femme [7]

2. Configuration interne :

À la cystoscopie sur un fond jaune brillant transparaît le réseau vasculaire, très ténu et irrégulièrement disposé; autour du col, les vaisseaux prennent une disposition radiée

Régulière et lisse chez l'enfant, la paroi intérieure présente chez l'adulte des saillies qui s'accroissent avec l'âge, pour donner chez le sujet âgé des colonnes qui s'anastomosent entre-elles.

Le fundus vésical (ou base de la vessie) est subdivisé en deux régions, le trigone vésical et la fosse rétrotrigonale.

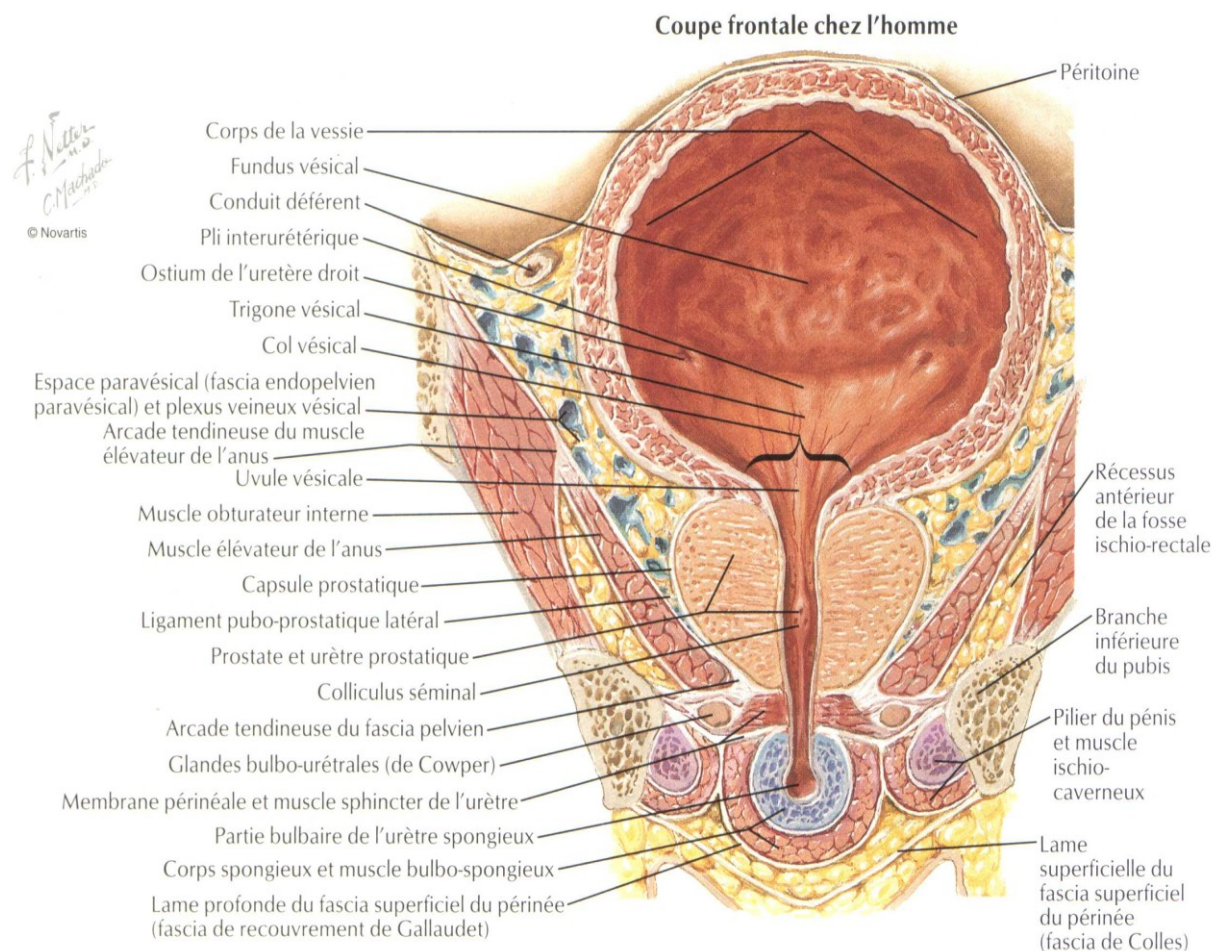


Figure 6 : coupe frontale de la vessie chez l'homme[7]

2.1. Le trigone vésical

Il revêt la forme d'un triangle limité par les ostiums interne de l'urètre et urétériques.

Les ostiums urétérique, postérieurs et latéraux, ont l'aspect de petites fentes rouges. Ils sont situés à 2,5 cm environ l'un de l'autre et à 2 à 3 cm en arrière de l'ostium urétral interne. Entre ces deux orifices s'étend un bourrelet transversal peu accusé chez la femme, le pli interurétérique.

L'ostium interne de l'urètre est situé en avant et en bas. Point le plus déclive de la vessie, il a la forme d'une fente transversale. Chez l'homme, la lèvre postérieure présente parfois un repli muqueux, l'uvule vésicale, qui disparaît lorsque la vessie est distendue.

2.2. La fosse rétrotrigonale

Située en arrière du pli interurétérique, sa profondeur s'accroît avec l'âge.

3. vascularisation de la vessie :

3.1. Les artères :

a. Les artères vésicales supérieures

Elles naissent de l'artère ombilicale. Au nombre de 1 à 4, elles irriguent les parois supérieure et latérale du corps de la vessie.

b. Chez l'homme

L'artère vésicale inférieure, branche de l'iliaque interne ou de l'artère glutéale inférieure, irrigue les parties inférieures du corps et du fundus, ainsi que le col vésical.

L'artère du conduit déférent, branche de l'artère ombilicale ou de l'iliaque interne, irrigue la partie

supérieure du fundus vésical.

c. Chez la femme

L'artère utérine irrigue, par ses branches vésico-vaginales et cervico-vaginales, la partie supérieure du fundus et du col de la vessie.

d. Les artères Pudendales internes, obturatrices vaginales participent à la vascularisation de la partie inférieure de la vessie.[4]

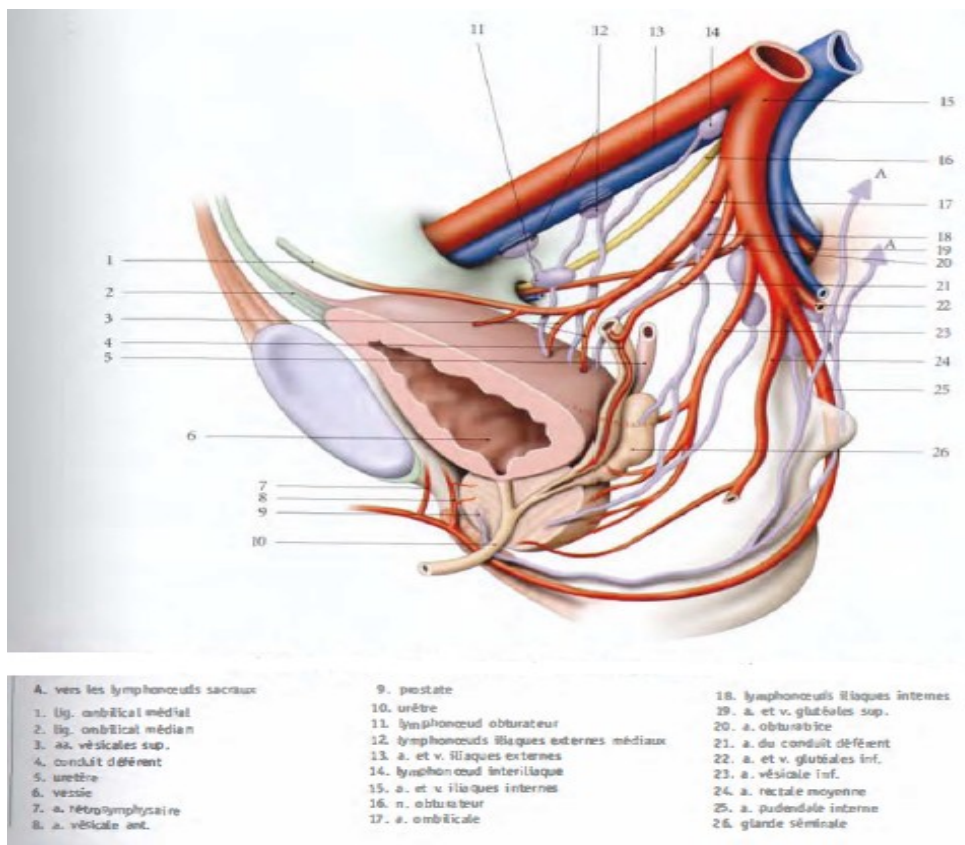


Figure 7 : Artères et lymphatiques de la vessie et des organes génitaux Internes masculins (vue médiale et postérieure) [4]

3.2. Les veines

- a. Le réseau veineux sous-muqueux, plus important au niveau du fundus vésical, forme un plexus trigonal qui se prolonge par un tissu pseudo-érectile cervical.
- b. Les veines des parois vésicales se jettent dans un riche réseau périvésical qui rejoint:
 - en avant, le plexus rétropubien qui se draine lui-même dans les veines pudendales internes et parfois dans les veines obturatrices;
 - latéralement, les plexus vésicaux qui se drainent par les veines vésicales dans les veines iliaques internes.[4]

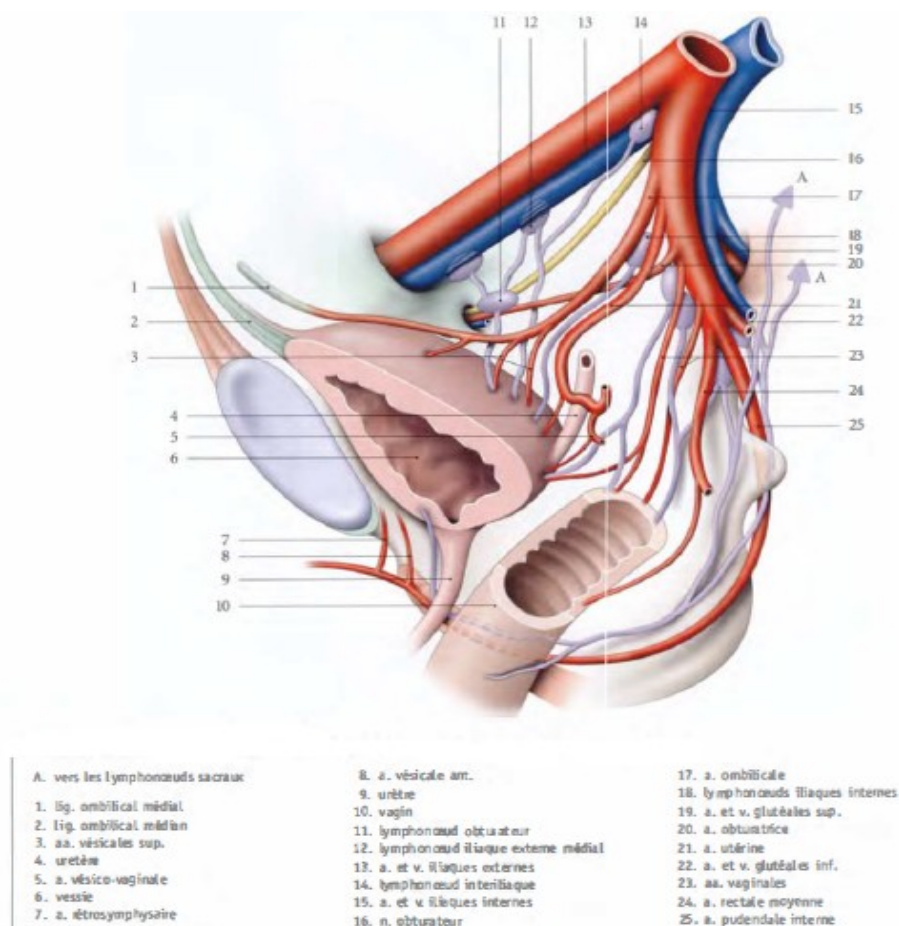


Figure 8 : Artères et lymphatiques de la vessie chez la femme (vue médiale et postérieure) [4]

3.3. Les lymphatiques :

Les voies de drainage lymphatique de la vessie comportent trois groupes de ganglions dans la systématisation la plus fréquente :

Les ganglions lymphatiques viscéraux au contact direct des viscères.

Les ganglions lymphatiques pariétaux du bassin, second relais lymphatique et objet du curage à titre diagnostic. Ils comportent :

- Les ganglions lymphatiques obturateurs .
- Les ganglions lymphatiques iliaques externes .
- Les ganglions lymphatiques iliaques internes .
- Les ganglions lymphatiques iliaques communs .
- Les ganglions lymphatiques pré sacrés latéraux .
- Les ganglions lymphatiques extra pelviens à distance pré-latéro et
- inter aortico-cave [7,8] .

3.4. Les nerfs :

Les nerfs vésicaux proviennent d'une part des troisièmes et quatrièmes nerfs sacrés, d'autre part et surtout du plexus hypogastrique. Ils gagnent la vessie en cheminant le long des lames sacro-génito-pubiennes en passant en dehors des vésicules séminales chez l'homme, à l'intérieur du paramètre, au-dessus de l'urètre, chez la femme.

III. Rappel Embryologique et Histologique :

1. Embryologie :

La vessie est essentiellement d'origine endodermique, dérivant du sinus urogénital qui est issu de la portion caudale de l'intestin primitif, le cloaque. A partir de la fin de la 6ème semaine, le cloaque est divisé en deux territoires, le rectum en arrière et le sinus urogénital en avant, qui formera la plus grande partie de la vessie. Le trigone se forme par l'extrophie de l'extrémité caudale des canaux de Wolff (d'origine mésoblastique) à la face postérieure du sinus urogénital. Au cours du développement embryonnaire, l'allantoïde, située à l'extrémité supérieure du sinus urogénital, régresse pour former l'ouraque. Ce dernier s'atrophie réalisant un cordon fibreux s'étendant de l'ombilic au dôme vésical [10].

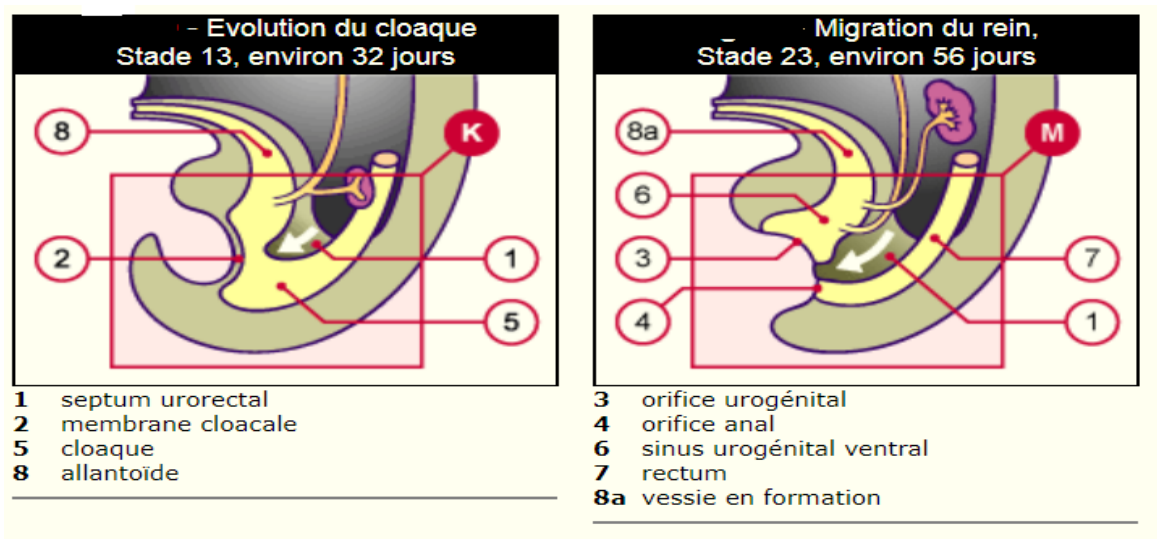


Figure 9 : Schémas montrant l'évolution du cloaque [10]

2. Histologie :

La paroi vésicale comporte trois couches de dedans en dehors :

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

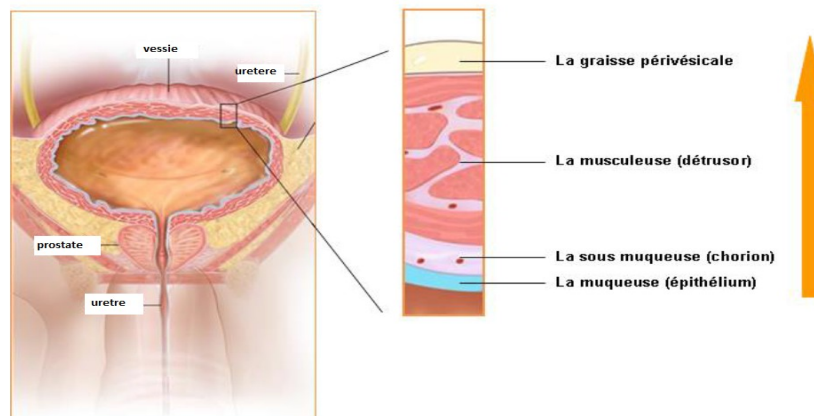


Figure 10 : Schéma montrant les différentes couches de la paroi vésicale.

2.1. L'urothélium :

La majorité des tumeurs de vessie prennent naissance au niveau de l'urothélium d'où l'origine de l'appellation de ces tumeurs de tumeurs urothéliales.

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 distension. Il repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou lamina propria . On décrit 3 couches de cellules urothéliales :

- La couche de cellules basales comporte des noyaux non alignés .
- La couche intermédiaire est formée de 1 à 4 assises. Ces cellules sont difficiles à distinguer des cellules basales. Elles sont aussi appelées cellules en raquettes ce qui a valu à cet épithélium le terme de pseudostratifié.

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

Au sein de l'assise basale, il existe des cellules endocrines éparses, exprimant les marqueurs des cellules neuro endocrines (chromogranine A, synaptophysine), capables de sécréter diverses hormones (Sérotonine, HCG, Bombésine, Somatostatine) [9].

2.2. le chorion :

Le chorion (ou lamina propria) est d'épaisseur variable. 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 musculature. Il peut parfois renfermer quelques ilots adipeux. Les fibres musculaires de la muscularis mucosae sont fines, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus. Leur présence est variable en fonction du siège et de la nature des prélèvements. La muscularis mucosae est souvent épaisse au niveau des orifices urétéraux (en raison d'une intrication avec des faisceaux musculaires provenant des uretères.) Elle est souvent absente sur les prélèvements du trigone (elle ne serait visible que dans la moitié des prélèvements). [11].

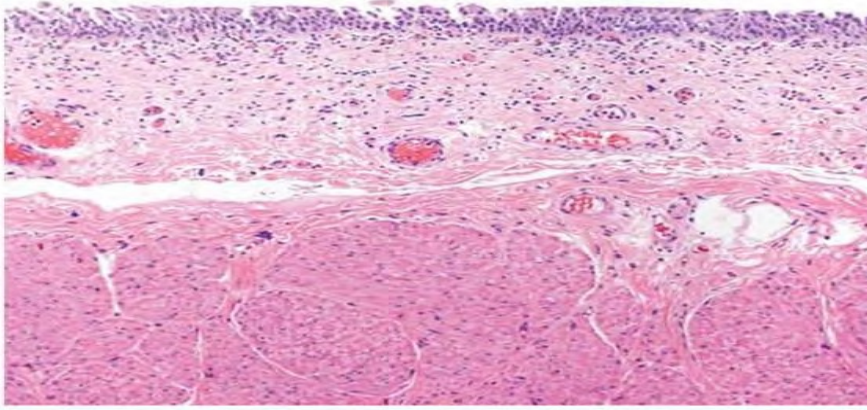


Figure 11 : Lamina propria (ou chorion) normal (Coloration HE).

2.3. Le détrusor

La musculature vésicale ou détrusor, est constituée de deux couches (longitudinale et circulaire) de faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Au niveau du col vésical, la musculature est plus épaisse, il existe un mélange avec les fibres musculaires de l'urètre [11].

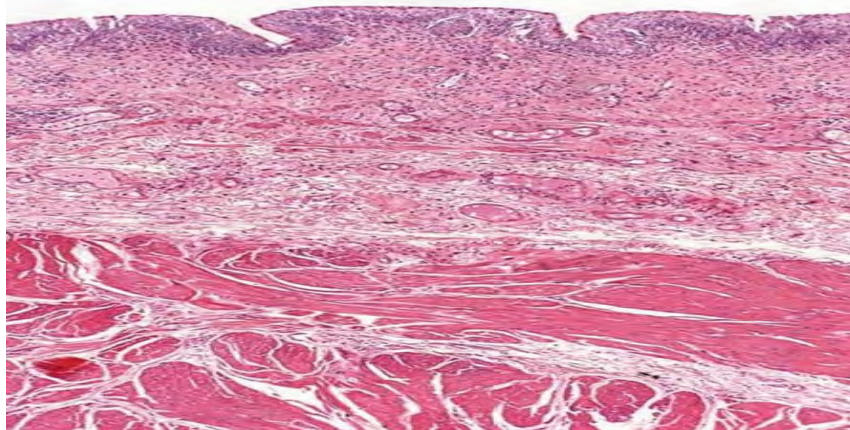


Figure 12 : Muscle détrusor ou musculature propre.

2.4. L'adventice :

Le tissu adipeux entourant le détrusor correspond à l'adventice, qui est tapissée par la réflexion du péritoine au niveau du dôme et de la face postérieure [11].

2.5. Particularités :

Chez la femme, le trigone est recouvert d'un épithélium malpighien non kératinisé et souvent hyperplasique soumis aux influences hormonales cycliques oestrogéniques.

IV. Epidémiologie :

1. Introduction :

Le cancer de vessie est le 9ème cancer dans le monde ; plus de 330000 nouveaux cas décrits dans le monde et plus de 130000 décès par an ; 2,7 million de patients ont une histoire avec le cancer de vessie [12].

L'incidence la plus élevée est observée en Europe, aux USA et en Afrique du Nord. Plus de 50% des cas sont observés dans les pays développés [13].

Dans le monde le taux de mortalité standardisé est de 6,55 pour le cancer de vessie chez l'homme, de 1,21 pour la femme. La mortalité par cancer de vessie est 5 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, cette mortalité s'explique par le tabagisme et les expositions professionnelles retrouvés dans la genèse de ces tumeurs [13, 14].

2. En Europe :

En 2008, le cancer de vessie était le 6ème cancer en terme d'incidence en Europe avec un taux d'incidence standardisé sur l'âge de 13.5 par 100 000 quel que soit le sexe des individus, ce qui correspond à 133 696 nouveaux cas en 2008.

Le cancer de vessie est le 4ème de tous les cancers chez l'homme en Europe. 104 400 cas de cancer de vessie ont été diagnostiqués en Europe en 2006 dont 82 800 cas de sexe masculin et 21

600 de sexe féminin [1] ce qui représente 6,6% des cancers chez l'homme et 2,1% chez la femme. Soit un sexe ratio d'environ 3,8/1 [13].

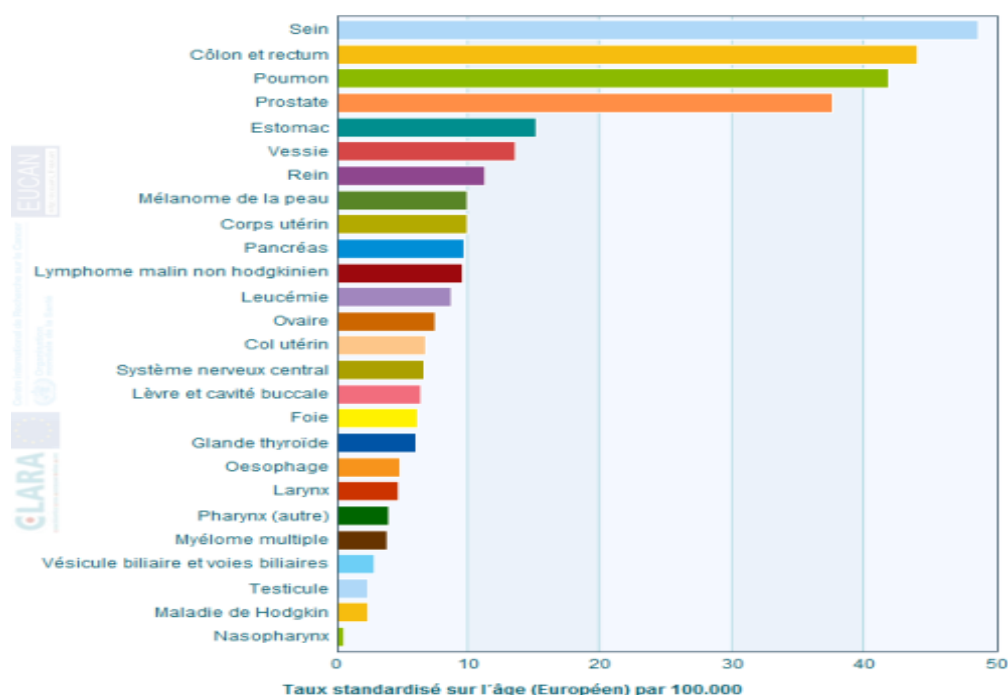


Figure 13 : Estimation de l'incidence des cancers en Europe chez les 2 sexes en 2008

[15]

3. En France :

En France le cancer de la vessie est le quatrième cancer le plus fréquent chez l'homme, avec une incidence estimée à 9283 nouveaux cas pour 100000 habitants en 2012 [16].

Avec 4482 décès, dont 76% survenant chez l'homme, ce cancer se situe au 8ème rang des décès par cancer, et il représente 3,1% de l'ensemble des décès par cancer dans l'ensemble de la population. Les taux de mortalité standardisés sont de 5,6 chez l'homme et de 1,1 chez la femme [13].

France Source: Globocan 2018										
Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site										
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Prostate	64 955	1	14.64	12.59	9 002	6	5.40	0.54	228 420	711.96
Breast	56 162	2	12.66	10.55	13 353	3	8.00	1.62	228 252	688.54
Lung	47 133	3	10.63	4.49	37 459	1	22.45	3.21	51 872	79.52
Non-melanoma skin cancer	42 666	4	9.62	2.16	1 031	25	0.62	0.03	228 773	350.70
Colon	29 614	5	6.68	2.08	14 518	2	8.70	0.69	83 620	128.19
Vessie Bladder	16 282	6	3.67	1.10	7 198	8	4.31	0.32	53 215	81.58
Kidney	15 908	7	3.59	1.46	5 300	11	3.18	0.33	43 192	66.21
Rectum	15 441	8	3.48	1.24	4 988	12	2.99	0.29	46 800	71.74
Non-Hodgkin lymphoma	14 745	9	3.32	1.22	5 660	9	3.39	0.29	42 962	65.86
Melanoma of skin	14 616	10	3.30	1.40	2 249	18	1.35	0.17	50 689	77.70
Pancreas	13 967	11	3.15	1.05	13 287	4	7.96	0.88	8 272	12.68
Leukaemia	12 068	12	2.72	0.96	7 211	7	4.32	0.37	33 241	50.96
Thyroid	11 693	13	2.64	1.35	483	27	0.29	0.03	47 168	72.31
Liver	10 624	14	2.40	0.96	10 063	5	6.03	0.74	7 730	11.85
Corpus uteri	10 578	15	2.38	1.90	2 694	17	1.61	0.30	41 351	124.74
Stomach	7 726	16	1.74	0.56	5 326	10	3.19	0.32	11 562	17.72
Lip, oral cavity	7 322	17	1.65	0.74	1 738	19	1.04	0.16	23 470	35.98
Brain, nervous system	6 686	18	1.51	0.65	4 591	13	2.75	0.44	19 204	29.44
Multiple myeloma	6 205	19	1.40	0.45	3 398	16	2.04	0.16	15 206	23.31
Oesophagus	5 412	20	1.22	0.48	4 209	14	2.52	0.34	5 786	8.87
Ovary	4 985	21	1.12	0.82	3 927	15	2.35	0.50	13 561	40.91
Oropharynx	4 654	22	1.05	0.53	1 190	23	0.71	0.12	16 453	25.22
Larynx	3 237	23	0.73	0.33	1 075	24	0.64	0.09	10 712	16.42
Hypopharynx	3 228	24	0.73	0.37	937	26	0.56	0.10	5 905	9.05
Testis	3 211	25	0.72	0.78	137	33	0.08	0.03	14 683	45.77
Cervix uteri	3 067	26	0.69	0.64	1 472	20	0.88	0.24	10 040	30.29
Gallbladder	2 817	27	0.64	0.19	1 218	22	0.73	0.06	2 861	4.39
Anus	1 970	28	0.44	0.18	456	28	0.27	0.03	6 093	9.34
Hodgkin lymphoma	1 788	29	0.40	0.21	270	31	0.16	0.02	7 383	11.32
Mesothelioma	1 410	30	0.32	0.09	1 289	21	0.77	0.07	1 361	2.09
Salivary glands	1 004	31	0.23	0.09	320	30	0.19	0.02	2 741	4.20
Vulva	928	32	0.21	0.10	347	29	0.21	0.02	2 802	8.45
Nasopharynx	529	33	0.12	0.05	189	32	0.11	0.02	1 728	2.65
Penis	417	34	0.09	0.06	102	35	0.06	0.01	1 420	4.43
Kaposi sarcoma	253	35	0.06	0.03	24	36	0.01	0.00	788	1.21
Vagina	249	36	0.06	0.03	113	34	0.07	0.01	722	2.18
All cancer sites	455 618	-	-	32.95	182 372	-	-	11.37	1 390 878	2132.16

Figure 14 : Incidence , Mortalité et Prevalance des cancers en France [16]

4. Aux Etats Unis :

Aux USA : 4ème cancer chez les hommes et 8ème chez les femmes et suivant la société Américaine de statistique sur le cancer, il y a 68810 cas diagnostiqué en 2007, avec 51230 hommes et 17580 femmes et représentent 7% de tous les cancers , la mortalité est d'environ 14100 cas par an en 2007 avec 9950 hommes et 4150 femmes et représente 3% de tous les cancers [18].

5. Au Maroc:

Au Maroc, il n'y a pas encore de registre national des cancers, les seules données disponibles sont celles des deux registres des cancers de Casablanca et de Rabat.

L'incidence standardisée du cancer sur la population marocaine entre 2006–2008 est de 110,8/100000 chez les hommes et 100,4/100000 chez les femmes. Le cancer du Poumon vient au premier rang chez l'homme (19,0 %) suivi du cancer de la prostate (15,5%) et la vessie (6,9%).

En 2012, 35000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués, le nombre de cancer de vessie enregistré était de 1600 cas soit un taux de 4,6% [19].

Selon le Registre des cancers de Rabat :

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 [20].

Selon le Registre des cancers de la region grand Casablanca 2008–2012 :

Le cancer de la vessie occupe le 4ème rang par ordre de fréquence chez les hommes[17].

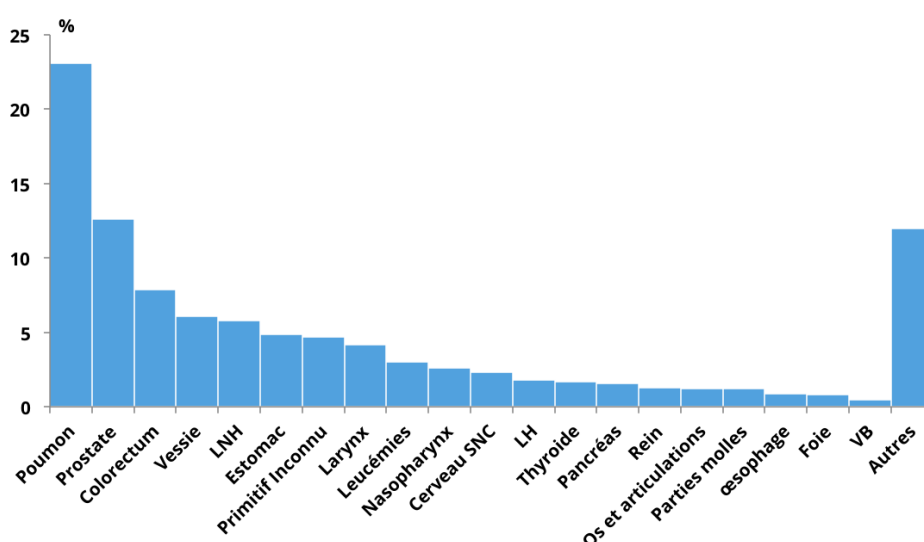


Figure 15 : Les Localisations Les Plus Fréquentes Chez Le Sexe Masculin, Registre Des Cancers Du Grand Casablanca 2008 – 2012.[17]

V. La Cancérogenese des Tumeurs de Vessie :

De nombreuses altérations génétiques et épigénétiques ont été identifiées comme contribuant directement ou indirectement à la formation de tumeurs de la vessie. Certaines tumeurs présentent fréquemment des événements précis [22], de types altérations génétiques qui sont spécifiquement associées à un type histopathologique de tumeur [23,21]. Deux grandes voies génétiques se distinguent, basées sur des caractéristiques moléculaires [23] qui permettent de définir 2 grands modèles dans la formation des tumeurs de vessie. Ces 2 modèles possèdent des pronostics différents, telle la survenue de métastases et la survie du patient.

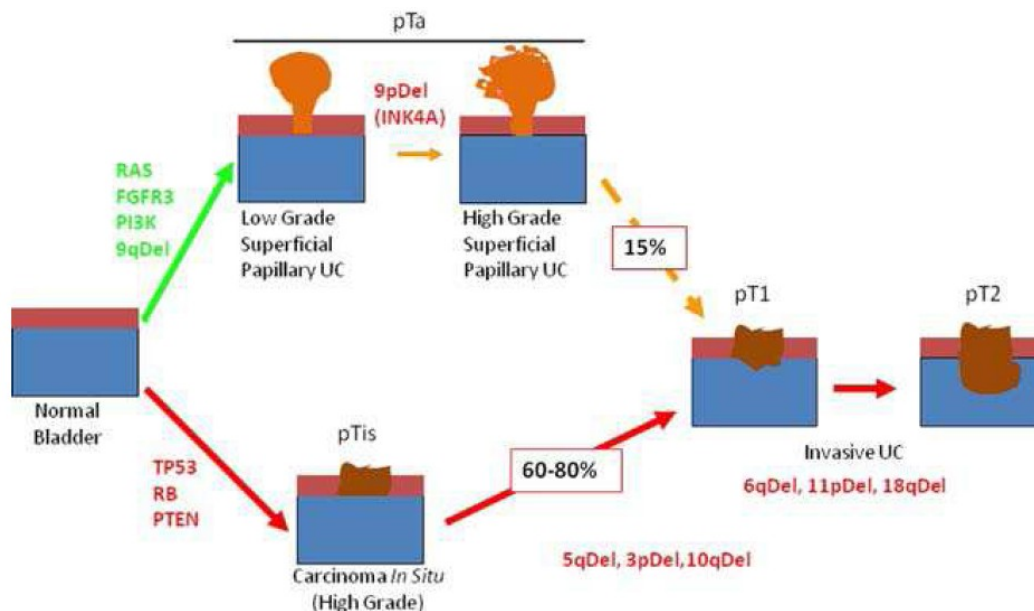


Figure 16 : Les 2 grandes voies génétiques proposées pour la formation du cancer de la vessie. [22]

D'un côté les tumeurs superficielles papillaires non invasives de type Ta. Elles sont porteuses de mutations des oncogènes H-RAS [21], FGFR3 et PI3K, entraînant un gain de fonction [22]. Elles dérivent d'une hyperplasie de l'urothélium sain et n'évoluent que très rarement en maladie métastatique. La mortalité liée à ce type de cancer reste faible [21,24], mais présente dans 30% des cas un risque de rechute.

De l'autre côté « les carcinomes in situ » hautement invasifs, de type T2, T3, T4, sont caractérisés par la perte de fonction des gènes suppresseurs de tumeurs tels p53, Rb et PTEN. [21,22]. Ils dérivent d'une dysplasie de l'urothélium sain. Ils évoluent en grande majorité vers une maladie agressive et envahissante, aboutissant à la formation de métastases. Ces derniers possèdent un risque élevé de mortalité lié au cancer[21] .

Tableau 1 : Principaux oncogènes décrits comme mutés dans les carcinomes urothéliaux[25]

Gènes	Données COSMIC [13]	Gui et al. Nat Genet 2011 [8]	Ross et al. Mod Pathol 2014 [16]	TCGA Nature 2014 [9]
<i>FGFR3</i>	46 %	9 %	11 %	12 %
<i>PIK3CA</i>	22 %	–	15 %	20 %
<i>HRAS</i>	7 %	10 %	5 %	5 %
<i>KRAS</i>	4 %	6 %	–	0 %
<i>NRAS</i>	1 %	–	–	2 %
<i>AKT1</i>	3 %	–	–	0 %
<i>CTNNB1</i>	2 %	–	–	2 %
<i>EGFR</i>	–	–	6 %	0 % (11 % ¹)
<i>ERBB2</i>	–	–	6 %	5 % (7 % ¹)
<i>ERBB3</i>	–	8 %	–	11 % (2 % ¹)
<i>FGFR1</i>	–	–	14 %	–
<i>LAMA4</i>	–	7 %	–	–
<i>CCND1</i>	–	–	14 %	0 %
<i>CCND3</i>	–	–	11 %	4 %
<i>MDM2</i>	–	–	11 %	0 %
<i>MCL1</i>	–	–	11 %	–
<i>ERCC2</i>	–	–	–	12 %
<i>RXRA</i>	–	–	–	9 %

Ces 2 grands types de cancer de la vessie, sont aussi caractérisés par des délétions du chromosome 9 [22]. Un troisième groupe expliquant le développement des tumeurs de type T1 se distingue par une évolution clinicopathologique ne correspondant pas aux deux autres. Cependant, aucune donnée moléculaire ne permet de le confirmer [23].

VI. Les Facteurs de Risques :

1. Facteurs environnementaux :

1.1. 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, notamment de par le fait que la fumée de 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 [26,27,28]. 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 [IC95 : 1.2–2.1]) et pour une durée au moins égale à 10 ans (*odds ratio* à 1.5 [IC95 : 1.1–1.9]) [26].

Le tabagisme passif, qu'il soit environnemental ou professionnel, n'a quant à lui pas fait la preuve d'un surrisque de cancer de la vessie [29,30] ; 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 [31].

1.2. Infections bactériennes 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 [32,33].

A 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.

1.3. Facteurs Alimentaire :

L'arsenic est classé dans le groupe 1 de l'IARC (agent cancérigène pour l'homme) [34] ; sa présence dans l'eau de boisson augmenterait significativement le risque de cancer de la vessie pour une ingestion supérieure à 80 µg/jour [35].

Par ailleurs, les édulcorants artificiels comme l'aspartame ont été initialement évoqués comme facteurs de risques de cancer de la vessie mais l'IARC les a déclassés en 1999, passant de la classe 2B à la classe 3 (agent inclassable quant à sa cancérogénicité).

1.4. Facteurs iatrogènes :

La consommation massive et chronique d'antalgiques à base de phénacétine [36], ou encore les chimiothérapies composées de chlornaphazine [37] ou de cyclophosphamide [38,39] notamment ainsi que la radiothérapie pelvienne [40,41,42] sont des facteurs favorisant la survenue d'une tumeur vésicale.

De même le sondage à demeure chez les patients présentant une vessie neurologique notamment peut constituer un facteur de risque [43].

2. Facteurs professionnels :

L'origine professionnelle des cancers de vessie a été évoquée dès 1895 par Rehn, qui a décrit la survenue de cancers de vessie dans l'industrie des colorants, secteur où le composé incriminé était la benzidine [44].

Les 3 principales familles de substances chimiques impliquées dans la cancérogénèse vésicale d'origine professionnelle sont les HAP, certaines amines aromatiques et nitrosamines, substances qui se retrouvent dans de nombreux secteurs

d'activité tels que l'industrie chimique, l'industrie des plastiques, des colorants du caoutchouc ou encore les activités de voirie.

2.1. HAP :

Les HAP représentent une grande famille de substances chimiques, parmi lesquelles figurent notamment le benzo[a]pyrène, le benzo[a]anthracène ou encore le benzo[a]fluoranthène, qui sont synthétisées lors de la combustion incomplète de matières organiques ou fossiles.

Les principales sources d'exposition aux HAP sont les suivantes :

- Les produits issus de la distillation de la houille.
- Les produits dérivés du pétrole tels que le bitume.
- Tout produit issu de la combustion incomplète de matières organiques ou fossiles (fumées de feu, grillades ou fumaisons de viande ou poisson...) .

L'exposition aux HAP est identifiée dans de nombreux secteurs ou activités professionnels : cokerie, sidérurgie, fonderie, fabrication d'aluminium, électrometallurgie, industrie des disques de carbone, fabrication de produits pétroliers, de boulets de charbonect.

2.2. Certaines amines aromatiques :

Il s'agit de composés aromatiques possédant dans leur structure moléculaire un groupement amine ($R-NH_2$).

Cette exposition concerne principalement l'industrie du caoutchouc ainsi que celle des colorants (fabrication ou utilisation de colorants azoïques notamment).

A noter l'interdiction définitive en France en 1989 [45] de certaines amines aromatiques classées comme cancérogènes, à savoir la 2-naphtylamine et ses sels, la 4-aminodiphényle et ses sels, la 4-4'-diamino-diphényle (benzidine) et ses sels ainsi que la 4-nitrodiphényle.

2.3. les Nitrosamines :

Les nitrosamines, dont les composés représentatifs sont notamment la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et la N-nitrosodiéthylamine (NDEA), classées toutes 2 dans le groupe 2A de l'IARC, proviennent de l'interaction entre une amine et un composé nitré

Exemples de sources d'exposition professionnelles aux nitrosamines sont les suivantes [46,47,48] :

- Les industries des salaisons et fumages de viande et de conservation et transformation des poissons, de par la présence de NDMA formée du fait de l'ajout nitrites pour éviter le développement de *Clostridium Botulicum* (réaction avec les amines des viandes et poissons).
- L'industrie des colorants azoïques .
- L'industrie du tannage du cuir, par formation notamment de NDEA et NDMA à partir du sulfate de diméthylamine, utilisé comme agent dépilatoire, et des oxydes d'azote de l'air .
- L'industrie du caoutchouc, qui émet des nitrosamines après le procédé de vulcanisation.

2.4. Autres :

2.4.1. Les solvants chlorés :

Les représentants de la famille des solvants chlorés les plus connus du grand public sont le trichloroéthylène (TCE), utilisé notamment pour dégraisser les pièces métalliques, ainsi que le tétrachloroéthylène ou perchloroéthylène (PCE), principalement utilisé dans le secteur du nettoyage à sec. [49]

2.4.2. Les huiles minérales et les fluides de coupe [50] :

Les huiles minérales concernent de nombreuses utilisations : huiles de graissage, huiles de mouvement (moteurs, boîtes de vitesse...), huiles de trempe (acier), fluides diélectriques (transformateurs), fluides de coupe (tournage, fraisage, décolletage...), huiles de décoffrage, traitement anticorrosion des métaux.

2.4.3. les Pesticides :

Selon diverses études, l'utilisation de pesticides serait un facteur de risque de cancer de vessie accru chez les travailleurs du monde agricole. Ainsi, le chlordimeform, acaricide à base de 4-chloro-o-toluidine, a été cité comme facteur favorisant de cancer de vessie lors des étapes de sa fabrication [51].

Tableau 2 : Cancérogènes vésicaux classés par l'IARC

Preuves SUFFISANTES de cancérogénicité vésicale	Preuves LIMITEES de cancérogénicité vésicale
• Production d'aluminium • 4 Aminobiphényle • Arsenic et ses composés inorganiques • Production d'auramine • Benzidine • Chlornaphazine • Cyclophosphamide • Production de magenta • 2 Naphtylamine • Activités de peinture • Industrie de production du caoutchouc • <i>Schistosoma Haematobium</i> • Tabagisme • Ortho-toluidine • Rayons X et Gamma	• 4-Chloro-ortho-toluidine • Brai de houille • Café • Nettoyage à sec • Gaz d'échappement diesel • Profession de coiffeur • Imprimerie • Suie • Industrie textile

3. Susceptibilité génétique :

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 [52] 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 [53]. D'autres études mentionnent également le rôle des Glutathion-S-Transférases dans la susceptibilité de développer un cancer de la vessie [54,55].

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 [56].

VII. Anatomopathologie :

Les tumeurs de la vessie sont définies selon leur type histologique, leur grade et leur stade.

Sur le plan histologique se distinguent différents types de cancers de vessie Les tumeurs épithéliales, qui représentent plus de 90% des tumeurs vésicales et se distinguent en sous-types :

- Les tumeurs à cellules transitionnelles, également appelées carcinomes urothéliaux ou para-malpighiens (75 à 90% des tumeurs épithéliales), qui se caractérisent par leur grade et leur stade et qui sont des carcinomes papillaires dans plus de 60% des cas .
- Les carcinomes épidermoïdes (5%), le plus fréquemment en lien avec des antécédents de bilharziose urinaire, de sondage à demeure ou encore de lithiases vésicales.
- Les adénocarcinomes (1%).
- Les carcinomes indifférenciés.

Les tumeurs non épithéliales, rarement : sarcomes et lymphomes

Les tumeurs secondaires (localisations secondaires de cancers du rectum, de l'ovaire ou encore de la prostate notamment).

Il convient aujourd'hui de différencier deux types de tumeurs de vessie, les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVINM), et les tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM). Les TVINM ET TVIM sont issues de la nouvelle nomenclature définie par le comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie de 2008 .

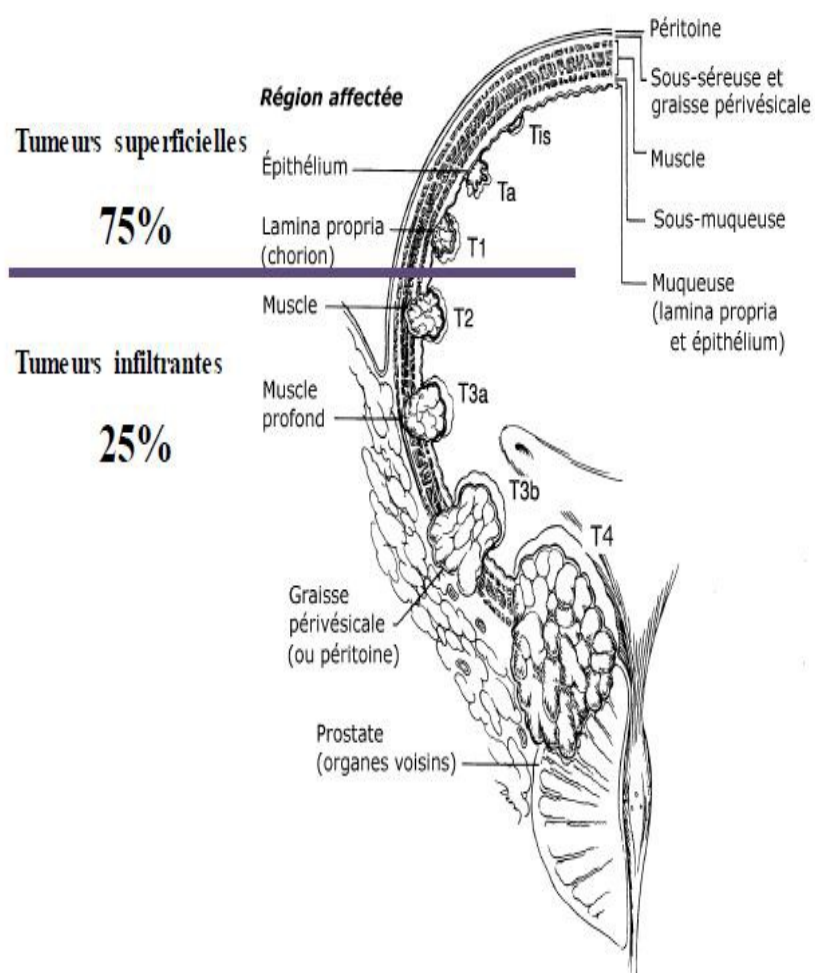


Figure 17 : Représentation schématique des différents stades des tumeurs vésicales

1. Aspect Macroscopique :

Le siège des tumeurs vésicales est surtout le trigone vésical et le bas fond vésical. La cystoscopie donnera la meilleure description macroscopique des lésions endovésicales. Le nombre et la localisation des lésions peuvent être synthétisés sur un schéma pour réaliser une cartographie vésicale.

L'aspect macroscopique des tumeurs permet de les classer en trois types parfois associés :

1.1. Tumeurs papillaires de développement exophytique :

Elles s'extériorisent dans la cavité vésicale et comportent :

- Des tumeurs papillaires pédiculées : rattachées à la muqueuse vésicale par un pédicule plus ou moins long ou plus ou moins large ; de ce pédicule s'épanouit en bouquet de végétations fines, avec une surface rose, violacée, parfois, nécrotique.
- Des tumeurs papillaires sessiles : dépourvues de pédicules mais conservant une structure papillaire.
- La papillomatose diffuse : c'est une variante de la forme papillaire, rare (1%), se caractérise par une prolifération papillaire extensive intéressant la quasitotalité de la muqueuse vésicale.

1.2. Tumeurs non papillaires ou solides :

A large base d'implantation, ne présentant aucune structure papillaire, elles peuvent être bourgeonnantes et ulcérées, mais le plus souvent elles ont un développement endophytique à l'intérieur de la paroi vésicale.

1.3. Tumeurs non papillaires et non infiltrantes :

Elles intéressent la couche superficielle de la muqueuse vésicale. Elles sont invisibles en cystoscopie ou apparaissent sous la forme de plaques en carte de

géographie érythémateuses, témoignant alors de lésions de carcinome in situ.

2. Aspect Microscopique :

Il s'agit de la classification histologique des tumeurs des voies excrétrices. La microscopie permet de distinguer deux grands groupes cellulaires :

2.1. Les tumeurs épithéliales [57] :

Elles représentent 95% des tumeurs de la vessie, et sont constituées à 90% du carcinome urothélial. Les 10% restants des tumeurs épithéliales correspondent à des carcinomes épidermoïdes, des adénocarcinomes.

2.1.1. Les tumeurs urothéliales :

A. Le carcinome urothélial :

A.1. Le carcinome urothélial typique [58] :

Il est constitué exclusivement de cellules urothéliales agencées en travées, enlobules, ou en massifs infiltrant accompagnés d'une réaction stromale fibreuse et plus ou moins inflammatoire .

Plus le grade tumoral est élevé, plus on l'observe des composantes histologiques particulières au plan architectural et/ou cytologique. Ces composantes histologiques constituent tout ou une partie de la tumeur et définissent des variantes tumorales. Ces variantes représentent environ 15% des tumeurs urothéliales, et sont importantes à connaître en raison du caractère péjoratif de certaines et des difficultés diagnostiques qu'elles peuvent susciter.

a. Lésions papillaires

a.1. Papillome

Il s'agit d'une lésion bénigne avec un faible risque de récurrence et pas de risque de progression. Cette lésion est papillaire avec un revêtement urothélial d'épaisseur normale, tout à fait comparable à un urothélium normal, reposant sur des axes fibro-

vasculaires [59]. La cellularité et la polarisation restent normales .

a.2. Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité

Elle correspond à une lésion papillaire exophytique dont l'architecture et la polarité cellulaire sont régulières. L'épithélium est un peu épaissi, sans atypie, avec très peu de mitoses, qui restent essentiellement basales. Cette lésion correspond aux anciens carcinomes de grade 1 (OMS 1973). Les lésions montrant le même type d'aspect en zone plane sont considérées comme une hyperplasie plane [59].

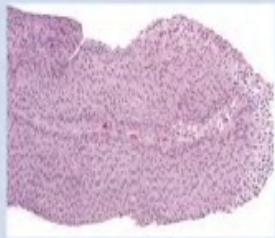
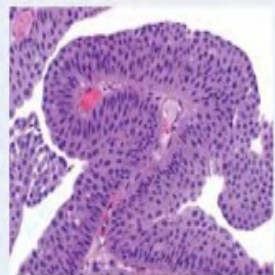
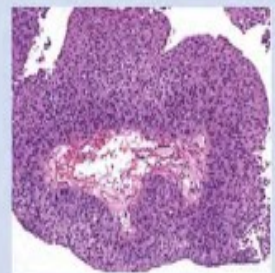
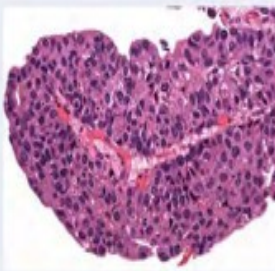
a.3. Carcinome papillaire de bas grade

C'est une tumeur papillaire exophytique qui se caractérise par une discrète désorganisation architecturale, avec perte de polarité, parfois sous forme d'enroulement. Les papilles, d'épaisseur variable, peuvent être fusionnées. Le revêtement urothélial présente des atypies cytologiques légères (nucléomégalie, noyaux allongés, ovalaires, aux contours irréguliers, chromatine irrégulière, assez dense, renfermant parfois des nucléoles). Des mitoses peuvent être observées à tous les niveaux. Ce groupe de lésions regroupe les anciens carcinomes de grade 1 avec atypies et les grades 2 « de bas grade » de l'OMS 1973. Le même type de lésions rencontrées en muqueuse plane correspond à un urothélium dysplasique [59].

a.4. Carcinome papillaire de haut grade

C'est une tumeur papillaire exophytique et/ou endophytique, souvent associée à des lésions planes de CIS et de dysplasie. Les papilles sont d'épaisseur variable, souvent coalescentes. Elles se caractérisent par la présence d'une désorganisation architecturale avec perte de maturation en surface, des atypies cytonucléaires marquées et de nombreuses mitoses étagées. Les noyaux sont souvent globuleux, hyperchromatiques et nucléolés. Ce groupe de tumeurs correspond aux grades 2 « de haut grade » et aux grades 3 de l'OMS 1973. Le même degré d'atypies cytologiques en muqueuse plane correspond à un CIS [59].

**Tableau 3 : Résumé des critères diagnostiques des lésions urothéliales papillaires
selon l'OMS 2016.**

Papillome	Lésion bénigne avec un faible risque de récurrence et pas de risque de progression. Revêtement comparable à un urothélium normal Architecture papillaire avec un revêtement d'épaisseur normale Axes fibro-vasculaires. Cellularité et polarisation normales	
Tumeur papillaire de faible potentiel de malignité (LMP)	Lésion papillaire exophytique Architecture et polarité cellulaire régulières Épithélium un peu épaissi, sans atypie, Très peu de mitoses (essentiellement basales)	
Carcinome papillaire de bas grade	Tumeur papillaire exophytique Discrète désorganisation architecturale, perte de polarité (parfois sous forme d'enroulement). Papilles d'épaisseur variable, +/- fusionnées. Atypies cytologiques légères (nucléomégalie, noyaux allongés, ovalaires, aux contours irréguliers, chromatine irrégulière, assez dense, renfermant parfois des nucléoles). Mitoses possibles à tous les niveaux.	
Carcinome papillaire de haut grade	Tumeur papillaire exophytique et/ou endophytique, souvent associée à des lésions planes de CIS et de dysplasie. Papilles d'épaisseur variable, souvent coalescentes. Désorganisation architecturale avec perte de maturation en surface, Atypies cytonucléaires marquées (noyaux globuleux, hyperchromatiques et nucléolés) Nombreuses mitoses étagées.	

b. Lésions planes

b.1. Le carcinome in situ

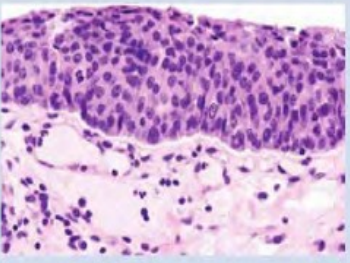
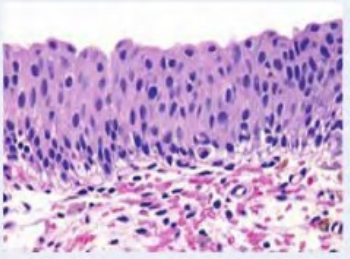
Le carcinome in situ, aussi appelé néoplasie intra-urothéliale de haut grade, est une lésion plane d'épaisseur variable, dépourvue de papille et comportant des cellules morphologiquement malignes. Il est caractérisé par la présence de cellules aux noyaux augmentés de volume et pléomorphes souvent nucléolés. On observe une

perte de polarité (perte de l'arrangement perpendiculaire à la membrane basale des cellules urothéliales), et une irrégularité nucléaire. Les mitoses sont le plus souvent nombreuses, parfois atypiques. Le chorion sous-jacent est congestif et inflammatoire avec des vaisseaux proéminents. Les cellules tumorales peuvent ne pas occuper toute l'épaisseur de l'urothélium. En effet, une infiltration pagétoïde est suffisante pour ce diagnostic. Le CIS est souvent peu cohésif avec des cellules néoplasiques qui desquament dans les urines et un urothélium qui peut apparaître entièrement dénudé ou avec de rares cellules isolées très atypiques (*clinging carcinoma*) [59].

b.2. Dysplasie urothéliale

La dysplasie urothéliale est l'entité la plus difficile à définir. Il s'agit d'un diagnostic porté en présence d'aspects cytologiques et architecturaux pré-néoplasiques insuffisants pour le diagnostic de CIS. On la distingue de l'urothélium normal, de l'urothélium avec atypies réactionnelles, ou de l'urothélium avec atypies de signification indéterminée. Les lésions classées en dysplasie ont une perte de la polarité nucléaire et présentent des cellules légèrement augmentées de taille, irrégulières, souvent en l'absence de contexte inflammatoire. La présence d'un pléomorphisme nucléaire, de noyaux de taille supérieure à celle de 5 à 6 lymphocytes, et d'une forte activité mitotique est plus en faveur du CIS que de la dysplasie [59].

Tableau 4 : Résumé des critères diagnostiques des lésions urothéliales planes selon l'OMS 2016.

Carcinome in situ	Néoplasie intra urothéliale de haut grade Lésion plane d'épaisseur variable, sans papille Cellules morphologiquement malignes. (aux noyaux augmentés de volume, pléomorphes, irréguliers, nucléolés) Perte de polarité nucléaire, Mitoses nombreuses, +/-atypiques. Chorion sous-jacent congestif et inflammatoire avec des vaisseaux proéminents. Peu cohésif → cellules néoplasiques desquamant dans les urines. L'urothélium qui peut apparaître entièrement dénudé ou avec de rares cellules isolées très atypiques (clinging carcinoma).	
Dysplasie urothéliale	Entité la plus difficile à définir. Diagnostic porté en présence d'aspects cytologiques et architecturaux pré-néoplasiques insuffisants pour le diagnostic de CIS. A distinguer de l'urothélium normal, de l'urothélium avec atypies réactionnelles, ou de l'urothélium avec atypies de significations indéterminées. Perte la polarité nucléaire Cellules légèrement augmentées de taille, irrégulières Absence de contexte inflammatoire.	

A.2. Variants histomorphologiques du carcinome urothélial : OMS 2016

Le carcinome urothélial infiltrant peut présenter une grande variété d'aspects morphologiques avec de multiples différenciations divergentes appelées variants. Les variants reconnus dans l'OMS 2016 [59] diffèrent les uns des autres par leur pronostic et/ou induisent une prise en charge thérapeutique différente.

a. Différenciation épidermoïde

La différenciation épidermoïde est définie par la présence de ponts intercellulaires (cadres clairs) ou de kératinisation. C'est le mode de différenciation le plus fréquemment rencontré, présent dans 40% à 60% des carcinomes urothéliaux invasifs. La présence d'une différenciation malpighienne sur une biopsie ou une RTUV a été associée à un risque plus élevé de maladie localement avancée [60]. Quelques

études ont aussi montré que cette différenciation malpighienne est associée à une moins bonne réponse à la radiothérapie ou à la chimiothérapie néoadjuvante [60,61].

b. Différenciation glandulaire

Elle est définie comme la présence de formations glandulaires dans la prolifération tumorale. Décrite dans 18% des cas, il s'agit le plus souvent d'une différenciation de type intestinale. Du point de vue immunohistochimique ces carcinomes montrent une acquisition du CDX2 et une positivité de la CK20. Aucune signification pronostique n'a été retrouvée à ce jour [59].

D'autres variants moins fréquents ont été décrits.

c. Différenciation trophoblastique

Une différenciation trophoblastique est rare. Elle se caractérise par la présence de cellules géantes ressemblant au syncytiotrophoblaste. En immunohistochimie, 35% des cas expriment la β HCG. Cette expression est corrélée aux stades et grades plus élevés [59].

d. Carcinome urothélial en nids

Il s'agit du « nested variant » des anglo-saxons, très agressif. Il se compose de petits massifs, ou nids tumoraux infiltrant la paroi vésicale. En surface, l'épithélium reste plan et non atypique. Les massifs tumoraux, réguliers, peuvent être confondus avec les ilots de Von Brunn. Il s'agit de nids cellulaires arrondis, ovoïdes entourés de membrane basale. Les cellules sont relativement régulières et peu atypiques [59].

e. Carcinome microkystique

Ce variant agressif se rapproche du CU en nids. Il comporte des images de cavitation kystique des nids. La difficulté diagnostique est de savoir faire la différence avec une lésion bénigne de type cystite kystique ou une métaplasie néphrogénique [59].

f. Carcinome micro papillaire

Caractérisé par de petits amas épithéliaux ou des micros papilles présentant des artéfacts de rétraction autour des massifs tumoraux. Il représente 0,6 à 2,2% des CU. Sa morphologie rappelle les carcinomes papillaires séreux de l'ovaire. L'OMS ne définit pas de seuil minimum pour le pourcentage de morphologie micro papillaire nécessaire au diagnostic de ce variant. Seule une zone de morphologie micro papillaire même inférieure à 10% de la surface tumorale suffit à ce diagnostic. Il s'agit toujours d'une tumeur de très haut grade, de stade avancé, dont le pronostic est sombre. Ce variant est fréquemment associé à du carcinome in situ (dans près de 50% des cas), à des embolies vasculaires, ou à des métastases ganglionnaires [59].

g. Carcinome de type lymphoépithélial

Ces cas ressemblent au carcinome lymphoépithélial du nasopharynx. Ils comportent un contingent urothélial minoritaire de haut grade entouré d'un abondant stroma inflammatoire, riche en lymphocytes B et T, en plasmocytes, histiocytes et polynucléaires neutrophiles. Les formes lymphoépithéliales prédominantes ou pures sont associées à un meilleur pronostic. Elles répondent à la chimiothérapie et peuvent bénéficier d'un traitement conservateur [59].

h. Carcinome plasmocytoïde

Constitué de cellules tumorales isolées d'aspect plasmocytoïde, au noyau excentré et au cytoplasme abondant et éosinophile, situées dans un stroma souvent lâche ou myxoïde. Ce variant, agressif, est de mauvais pronostic et montre une forte propension à l'envahissement péritonéal [59].

i. Carcinome à cellules géantes

Il s'agit d'un variant rare souvent associé à du CU conventionnel. Le contingent pléomorphe se constitue de cellules géantes très atypiques. Les mitoses sont nombreuses. On observe fréquemment une invasion de la musculature et de la nécrose [59].

j. Carcinome urothélial riche en lipides

Caractérisé par des cellules de grande taille « *lipoblaste-like* », avec des vacuoles cytoplasmiques formant des indentations du noyau. Seuls 37 cas ont été décrits dans la littérature. Le pronostic est sombre [59].

k. Carcinome urothélial à cellules claires

Le carcinome urothélial à cellules claires est constitué de cellules au cytoplasme clair riche en glycogène, proches de celles observées dans le carcinome rénal à cellules claires. Il s'agit d'un variant très rare dont le pronostic n'est pas connu [59].

l. Carcinome urothélial sarcomatoïde

Ce variant survient chez l'homme et la femme à un âge avancé (7ème ou 8ème décennie). Il représente 0,6% des carcinomes urothéliaux. Les principaux facteurs de risque connus sont l'irradiation et le traitement par cyclophosphamide. Le contingent à cellules fusiformes peut n'être qu'une inflexion partielle d'un carcinome urothélial, mais en général, il constitue la totalité de la masse tumorale. Macroscopiquement, ces tumeurs forment de gros bourgeons polypoïdes saillants dans la lumière vésicale. Histologiquement, il peut exister un contingent urothélial fait de massifs carcinomateux plus ou moins abondants et difficiles à identifier. Le contingent fusiforme est d'abondance et d'aspect variables, uniforme, épithélioïde, ou prenant une différenciation hétérologue de type chondrosarcome, ostéosarcome ou plus rarement de type rhabdomyosarcome ou léiomyosarcome. Les carcinomes à cellules fusiformes sont très agressifs et leur évolution est défavorable, avec apparition rapide

de métastases pulmonaires ou hépatiques et une survie à 5 ans de 20% avec une médiane de survie globale à 14 mois [59].

m. Carcinome peu différencié

Cette entité comprend les tumeurs de morphologie mixte, sarcomatoïde, à cellules géantes, ou indifférenciées.

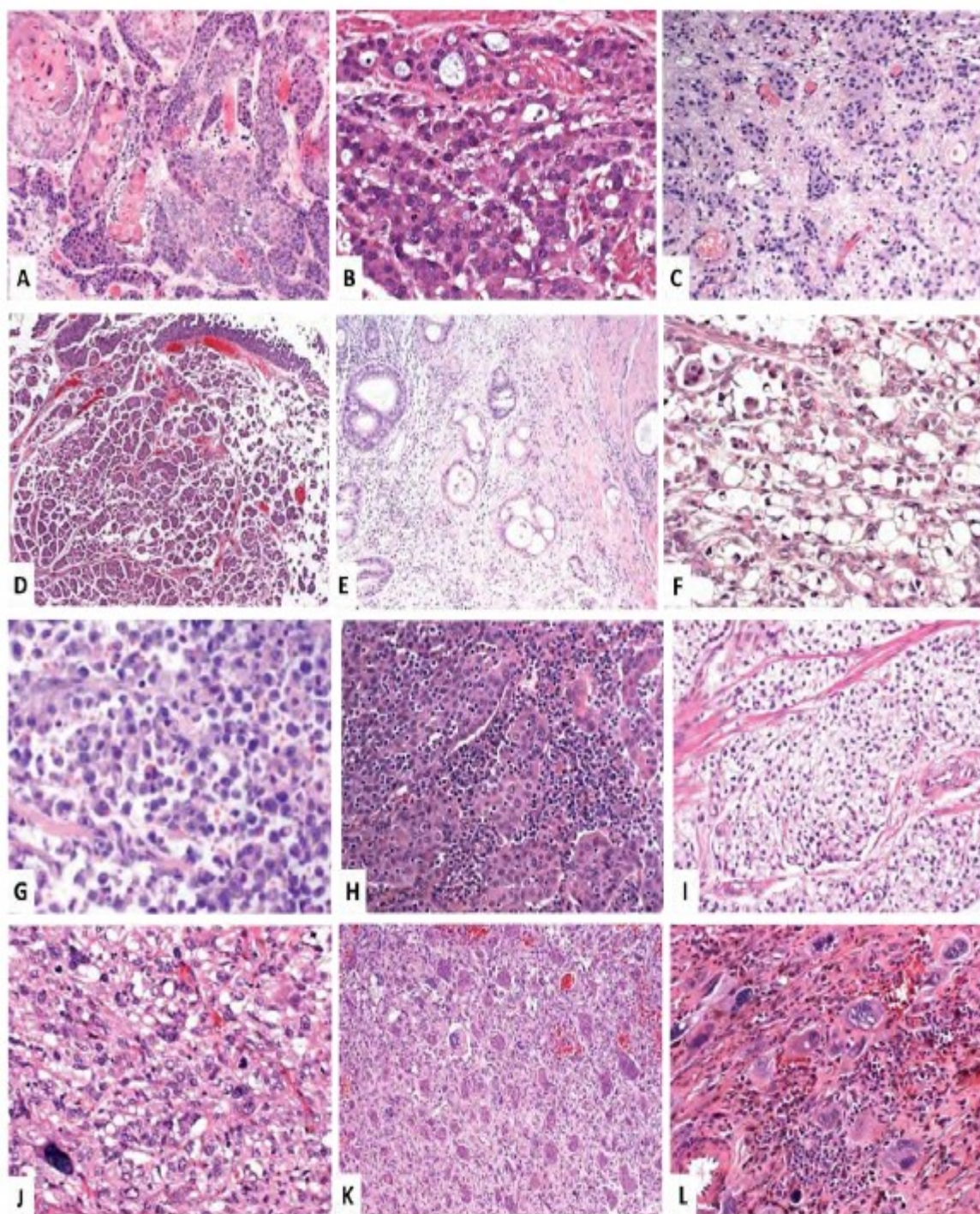


Figure 18 : Variants morphologiques de carcinome urothélial[75].

2.2.1. Les autres tumeurs épithéliales :

a. Le carcinome épidermoïde [62,63,64,65,66]

Le carcinome épidermoïde survient le plus souvent dans un contexte d'inflammation chronique, de lithiase, dans les diverticules, dans les vessies non fonctionnelles ou chez les transplantés rénaux. Il peut être bien différencié (présence d'amas de kératine, de ponts intercellulaires visibles), moyennement différencié ou peu différencié (peu de signes de kératinisation). Dans les 2/3 des cas, il infiltre au moins la musculature au moment du diagnostic. L'invasion du tractus urinaire supérieur et de l'urètre prostatique serait plus fréquente que pour le carcinome urothélial. La tumeur est souvent accompagnée d'une leucoplasie, parfois très étendue, de la muqueuse plane avoisinante. Le carcinome verruqueux est une forme rare du carcinome épidermoïde de la vessie. C'est une tumeur exophytique, blanc nacré en surface, d'aspect verruqueux.

Il est constitué de larges papilles tapissées par un urothélium hyperkératosique dont les atypies cytonucléaires sont peu marquées. Il infiltre la paroi vésicale sous forme de larges lobules et d'invaginations. De ce fait il présente deux pièges :

Le prendre pour une simple métaplasie malpighienne floride

Méconnaître une réelle infiltration.

b. L'adénocarcinome vésical primitif [67] :

L'adénocarcinome vésical primitif représente moins de 2% des tumeurs de la vessie. Il siège dans près de 40% des cas au niveau de la face antérieure ou du dôme, là où se trouvent les vestiges ouraquiens. L'adénocarcinome vésical primitif présente différentes variantes morphologiques :

- **L'adénocarcinome « LIEBERKUHNEN » [68] :**

Histologiquement, l'adénocarcinome Lieberkuhnien de la vessie est semblable à celui d'origine intestinale. Au pourtour de la tumeur peuvent être observées des plages

de métaplasie glandulaire, ou exceptionnellement des foyers adénovilleux. La sécrétion du mucus est d'intensité variable, parfois très abondante dans les adénocarcinomes colloïdes.

- L'adénocarcinome à cellules en « bague à chaton » de type limite [69,70] :

Cette tumeur se présente comme une petite vessie rétractée à paroi épaissie, rigide et inextensible. Histologiquement, ces tumeurs sont constituées en majeure partie de cellules « en bague à chaton » ou de cellules peu différenciées mais dont le cytoplasme contient une goutte de mucus mais sans mucine extracellulaire. Elles sont parfois associées à une abondante stroma-réaction fibreuse qui donne à la tumeur son caractère ligneux. Le pronostic est très mauvais.

- Adénocarcinome à cellules claires ou carcinome mésonéphrique [71,72] :

C'est une tumeur très rare, prédominante chez la femme âgée. Elle est caractérisée par une prolifération de cellules cylindro-cubiques ou aplaties, parfois en clou de tapissier, au cytoplasme PAS+, disposées en tubes, en papilles ou en travées. L'histogénèse de ce carcinome à partir de reliquats mésonéphriques, Müllériens ou d'origine métaplasique est discutée.

c. Les tumeurs neuro-endocrines [58,73,74] :

Les tumeurs neuro-endocrines primitives de la vessie sont rares, représentant 0,5 à 1% des tumeurs vésicales. On recense moins de 160 cas de carcinomes à petites cellules (CPC) et seulement quelques cas de tumeurs endocrines à grandes cellules. Cette tumeur est habituellement unique, volumineuse, bourgeonnante, parfois polypoïde et souvent ulcérée. De localisation variable, elle prédomine toutefois au niveau du dôme vésical. Les cellules tumorales sont monomorphes, de taille petite à moyenne, avec un cytoplasme peu abondant. Elles sont disposées en fines travées ou en lobules soutenues par un stroma grêle et richement vascularisé.

Parmi les cas rapportés de CPC vésical, plus de la moitié comportait, outre le

contingent à petites cellules, un contingent carcinomateux urothélial de haut grade, ou plus rarement un contingent carcinomateux épidermoïde ou glandulaire. Cela incite à penser que le CPC, comme les autres carcinomes vésicaux dérive de l'urothélium.

Ces tumeurs sont très agressives. Dans près de 95% des cas, elles sont au stade pT3 ou pT4 au moment du diagnostic. Dans 23% des cas, elles sont déjà accompagnées de métastases.

2.2. Tumeurs non Epithéliales

2. 2.1. Le Rhabdomyosarcome [62] :

Le Rhabdomyosarcome embryonnaire de la vessie est une tumeur assez rare, qui se voit chez l'enfant dans les premières années de la vie. Elle se voit souvent chez les garçons, avec une atteinte fréquente de l'urètre prostatique et c'est une tumeur agressive.

Macroscopiquement, la vessie est remplie, partiellement ou complètement par des formations polypoïdes translucides qui ressemblent à des grappes de raisin: c'est le mode de présentation le plus classique de la variante botryoïde du rhabdomyosarcome embryonnaire.

Microscopiquement : il s'agit d'une prolifération cellulaire peu diversifiée, se densifiant sous l'urothélium pour former le "cambium layer". Dans cette prolifération, on trouve quelques rhabdomyoblastes ressemblant à des cellules musculaires (on peut voir les striations). Actuellement le diagnostic est facilité par l'immunohistochimie (les cellules sont positives avec les anticorps dirigés contre l'actine, la desmine et la myogénine).

2. 2.2. Le Léiomyosarcome [62] :

Il est rare et se voit chez les patients âgés. C'est une tumeur qui peut être bien, moyennement ou peu différenciée.

2. 2.3. Les métastases [62] :

Elles sont rares. Envahissement par tumeur de voisinage (rectum, prostate, utérus)

le plus souvent.

3. Grades OMS

3.1. Historique des classifications

Pour les TVNIM, le facteur pronostic le plus important est le grade. Mais grader les tumeurs urothéliales s'avère parfois difficile, comme le prouve le nombre important de publications et de réunions de consensus internationales à ce sujet. L'histoire a vu se succéder de nombreux grades différents, avec plus d'une dizaine de classifications en 70 ans.

Depuis 1973 et pendant plus de 20 ans, la classification OMS 73 de Mostofi a dominé [76]. Cette classification, basée uniquement sur le degré d'anaplasie cellulaire, comporte 3 groupes G1, G2 et G3 dont la reproductibilité a été largement discutée. En effet, seules les tumeurs G1 et G3 sont facilement identifiables, et ce système a conduit à une forte prévalence de grade 2 (grade intermédiaire). Le grade 1 présente des anomalies architecturales minimales et peu de figures mitotiques alors que le grade 3 montre un pléomorphisme nucléaire important et des désordres architecturaux marqués avec perte de polarité ainsi qu'une importante activité mitotique. Ce système basé sur des critères morphologiques ne permettait pas de classer les tumeurs en catégories cliniquement pertinentes [77]

En 1998, l'ISUP a défini une nouvelle classification adoptée par l'OMS qui faisait intervenir pour la première fois le terme de tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité (TUFPM) ou PUNLMP (Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential) à côté des carcinomes urothéliaux de bas grade et de haut grade.

En 2004, l'OMS et l'AFIP ont publié la nouvelle classification [77] basée sur celle de 1998, en définissant précisément la terminologie, et les critères morphologiques diagnostiques. Ce grade OMS 2004 sépare les tumeurs en haut grade et bas grade en se basant sur l'architecture et les atypies cytonucléaires [78]. La classification ISUP/OMS 2004 a également clarifié le problème des lésions en muqueuse plane qui ont été regroupées à partir d'un système multi-niveaux (atypies légères, modérées, sévères ou CIS) dans un système à deux entrées comprenant seulement la dysplasie et le CIS [78].

3.2. Grade OMS/ISUP 2016

La révision de l'OMS 2016 n'apporte pas de modification notable au système de grading de 2004, à l'exception de l'introduction d'une catégorie de proliférations urothéliales de potentiel malin incertain. Environ 50% des TVNIM sont de bas grade alors que la plupart des TVIM sont de haut grade [59,79].

Papillome	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Papillome	PUNLMP	Bas grade	Haut grade

Figure 19 : parallèle entre les grades OMS 1973 et 2004 pour les tumeurs urothéliales papillaires.

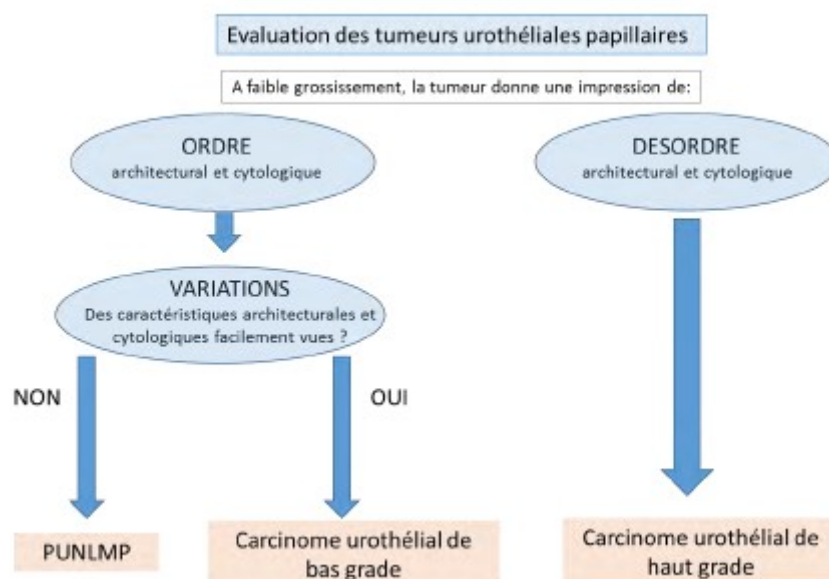


Figure 20 :Algorithme pour le grading des tumeurs urothéliales, proposé par l'OMS 2016.

4. Stades et Classification TNM :

Pour les TVIM, le facteur pronostic le plus important reste le stade TNM [80], basé sur la profondeur de l'invasion tumorale et la présence ou non de métastases ganglionnaires ou à distance . Le stade histologique est parfaitement bien défini pour les pathologistes. Une tumeur pTa ne dépassant pas la membrane basale épithéliale est dite non invasive. Une tumeur pT1 infiltrant le chorion et une tumeur pT2 infiltrant le muscle sont dites tumeurs invasives. Le terme de tumeur superficielle ou tumeur de vessie n'envahissant pas le muscle est un terme uniquement clinique qui regroupe les tumeurs pTa, pT1 et le CIS, qui bénéficieront d'un traitement conservant la vessie. Le terme de tumeur infiltrante ou tumeur de vessie infiltrant le muscle est un terme clinique qui regroupe les tumeurs envahissant et dépassant le muscle détrusor.

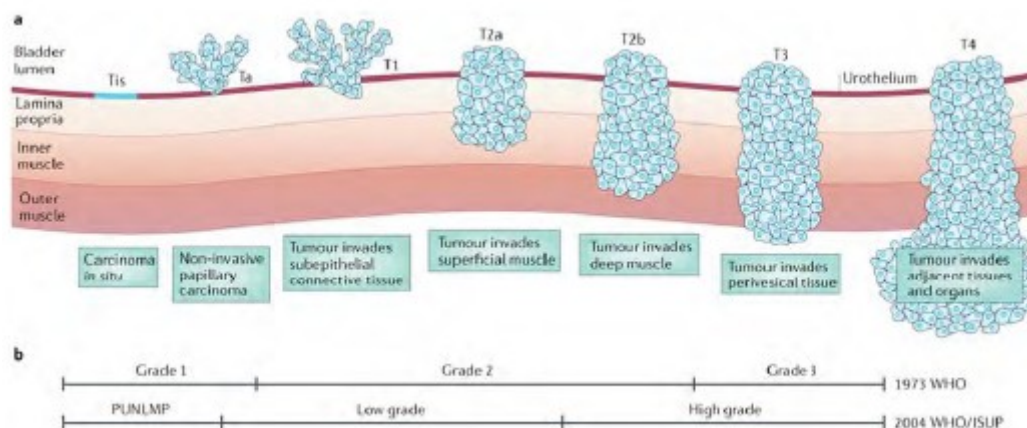


Figure 20 : TNM et grades 1973 et 2004 des carcinomes urothéliaux (Knowles MA Nature Reviews Cancer 2015).

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 et pelvienne (gg hypogastrique, gg obturateur, gg iliaque externe, gg pré sacré)
N2	Métastases ganglionnaires pelviennes (gg hypogastrique, gg obturateur, gg iliaque externe, gg pré sacré)
N3	Métastase(s) ganglionnaire(s) iliaque(s) commune(s)
M Métastases à distance	
Mx	Métastases non évaluable
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

Figure 21 : Classification TNM 2010 du cancer de la vessie.

VIII. Diagnostic Des Tumeurs De La Vessie Non Infiltrant Le Muscle(TVNIM) :

1. Clinique :

La condition sine qua non d'une amélioration du pronostic est la reconnaissance des symptômes précoces des tumeurs de la vessie. Un programme de sensibilisation destiné à la population générale et aux médecins traitants est essentiel pour atteindre cet objectif. Tout patient présentant une hématurie macroscopique ou microscopique associée ou non à des troubles mictionnels doit faire l'objet d'un examen médical et d'une consultation auprès d'un urologue à la recherche d'une tumeur de vessie. En outre, il est important de noter que l'importance de l'hématurie n'est pas corrélée au stade du cancer et que ce dernier peut aussi être révélé par des symptômes d'irritation vésicale isolée ou associée à une infection urinaire[81].

Concernant l'hématurie microscopique asymptomatique, seuls les patients à risque (professions exposées, tabagisme, âge supérieur à 50 ans) avec une hématurie microscopique permanente devront faire l'objet d'un examen systématique par un urologue. Le dépistage individuel ou de masse d'une hématurie microscopique par comptage microscopique ou plus simplement bandelette auto-réactive chez les patients asymptomatiques à haut risque peut être recommandé [82].

1.1. Signes d'appel:

a. L'Hématurie :

Il s'agit du signe le plus évocateur. Cette hématurie peut être macroscopique, classiquement terminale, indolore et intermittente. Cependant, elle peut revêtir tous les aspects cliniques, depuis l'hématurie microscopique jusqu'à un saignement abondant avec caillottage vésical et rétention aiguë d'urines. L'hématurie est observée chez 85 % des patients présentant une tumeur vésicale. L'importance de l'hématurie est indépendante

du stade et du gradetumoral [83].

b. les Troubles Mictionnels :

Des signes d'irritation vésicale associée (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire) sont observés dans 20% des cas. En l'absence d'infection urinaire concomitante ou d'épine irritative lithiasique ou tumorale évidente, la persistance de ces symptômes irritatifs, avec ou sans hématurie, doit suspecter l'existence d'un carcinome in situ vésical [82,84,85].

Classiquement, il s'agit de signes d'irritation vésicale :

Pollakiurie

Impériosités mictionnelles

Brûlures mictionnelles

Plus rarement :

Infections urinaire récidivantes

Dysurie

1.2. l' Examen Clinique :

Il doit rester systématique et complet même s'il est le plus souvent normal (palpation sus pubienne et touchers pelviens). Les touchers pelviens permettent d'apprécier le degré d'infiltration pelvienne. L'examen bi-manuel à vessie vide sous anesthésies doit être systématique, notamment comme préalable à une résection trans-urèthrale de la vessie (RTUV) ou une cystectomie pour apprécier la possibilité éventuelle d'un geste radical. Cependant, compte tenu de l'écart entre l'examen bimanuel et le stade pT après cystectomie (11% overstaging clinique et 31% understaging clinique), une certaine prudence est suggérée à l'interprétation de l'examen bimanuel [86].

2. Paraclinique :

2.1. Biologie :

a. Cytologie Urinaire :

La cytologie urinaire est un outil simple, rapide et peu coûteux qui permet de détecter la présence de cellules tumorales de haut grade dans les urines avec une très grande sensibilité. Cet examen doit être réalisé par des cytologistes expérimentés capables d'en déjouer les pièges : atypies réactionnelles, viroses, atypies post thérapeutiques. Lorsque ce test est positif et montre une cytologie en faveur d'une tumeur de haut grade, sa spécificité est telle qu'elle impose à elle seule la multiplication des explorations de la totalité de l'arbre urinaire (du calice à l'urètre) à la recherche du foyer tumoral.

Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'une tumeur. Ainsi, elle souffre d'un défaut de sensibilité pour le dépistage des tumeurs de faible grade. C'est la raison pour laquelle ont été proposées des techniques additionnelles : marquage des cellules avec des anticorps, recherche de protéines ou d'enzyme dans les urines, techniques de biologie moléculaire, voire de cytogénétique. Ces techniques augmentent de façon significative le taux de dépistage des tumeurs de bas grade, mais au prix d'une augmentation considérable de la technicité de l'examen, sa durée et de son coût. Elles sont parfois responsables d'une diminution de la spécificité de l'examen et pourraient induire des explorations abusives. Malgré ses imperfections, la cytologie reste un outil de référence pour le dépistage et la surveillance des tumeurs vésicales en particulier de haut grade[81].

Depuis décembre 2015, une nouvelle classification mondiale de cytologie urinaire a été publiée [87]. La nécessité d'une terminologie consensuelle pour les résultats de cytologie urinaire était devenue indispensable, notamment car les termes

de cytologie positive ou négative sont insuffisants.

La terminologie suivante doit être employée :

- Matériel satisfaisant ou non satisfaisant pour évaluation (préciser la cause).
- Cytologie négative (négative pour le carcinome urothélial [CU] de haut grade).
- Présence de cellules urothéliales atypiques.
- Présence de cellules urothéliales suspectes de CU de haut grade.
- CU de haut grade.
- Néoplasie urothéliale de bas grade.
- Autres catégories (cancers primitifs et métastatiques et autres lésions).

Tableau 5 :conduite à tenir en fonction de la cytologie urinaire[88] .

Résultat de la cytologie	Conduite à tenir (niveau de preuve 4)	
Matériel non satisfaisant pour évaluation (préciser la cause)	Refaire pratiquer une cytologie urinaire dans des meilleures conditions	Grade C
Cytologie négative (négative pour le carcinome urothélial de haut grade)	Pas de modification de la prise en charge	Grade C
Présence de cellules urothéliales atypiques	Éliminer une cause (infection par exemple polyomavirus, inflammation) et refaire pratiquer une cytologie urinaire dans 1 mois	Grade C
Présence de cellules urothéliales suspectes de carcinome urothélial de haut grade	Poursuite des investigations habituelles à la recherche d'une TV	Grade C
Carcinome urothélial de haut grade		
Néoplasie urothéliale de bas grade		

b. place des marqueurs tumoraux[81] :

Poussé par la faible sensibilité de la cytologie urinaire, de nombreux tests urinaires ont été développés [89]. Il convient de différencier les tests commercialisés (BTA Trak, NMP22, Accu-Dx, uCyt +, Urovysion), des marqueurs urinaires qui restent du domaine de la recherche (Téломérase, CYFRA 21, acide hyaluronique, analyse de microsatellites, Quanticyt, HA-Haase) [90]. L'objectif de ces nouveaux marqueurs tumoraux est double : dépistage d'une lésion urothéliale asymptomatique dans une population à risque d'une part ; et simplifier les modalités de surveillance des tumeurs vésicales déjà connues et traitées en réduisant les indications de l'endoscopie vésicale d'autre part. Les récentes recommandations de l'International Consensus Panel on Cytology and Bladder Tumor Markers sont encourageantes et suggèrent d'associer la classique cytologie urinaire à certains de ces tests afin d'en améliorer la sensibilité. Mais le prix de ces marqueurs et leurs valeurs prédictives (sensibilité, spécificité) très variable (30% à 90%) limitent pour le moment leurs utilisations en pratique courante [91]. Néanmoins, UroVysion et l'analyse des microsatellites peuvent permettre d'identifier les patients susceptibles de connaître une récurrence précoce [92, 93].

2.2. imagerie :**a. Echographie :**

La sensibilité de l'échographie urinaire par voie sus-pubienne associant l'examen du rein et de la vessie varie de 61% à 84% pour les tumeurs de type polypoïde supérieure à 5 mm. Le diagnostic différentiel est toujours possible : caillot sanguin, cystite, infiltrations inflammatoires spécifiques. Si le patient est adressé avec une échographie évoquant fortement une tumeur vésicale, l'étape de la cystoscopie diagnostique de préférence par cystoscope souple avant la résection endoscopique sous anesthésie reste optionnelle. Une échographie normale n'élimine pas le diagnostic de tumeur de vessie et impose une cystoscopie en cas d'hématurie [81].

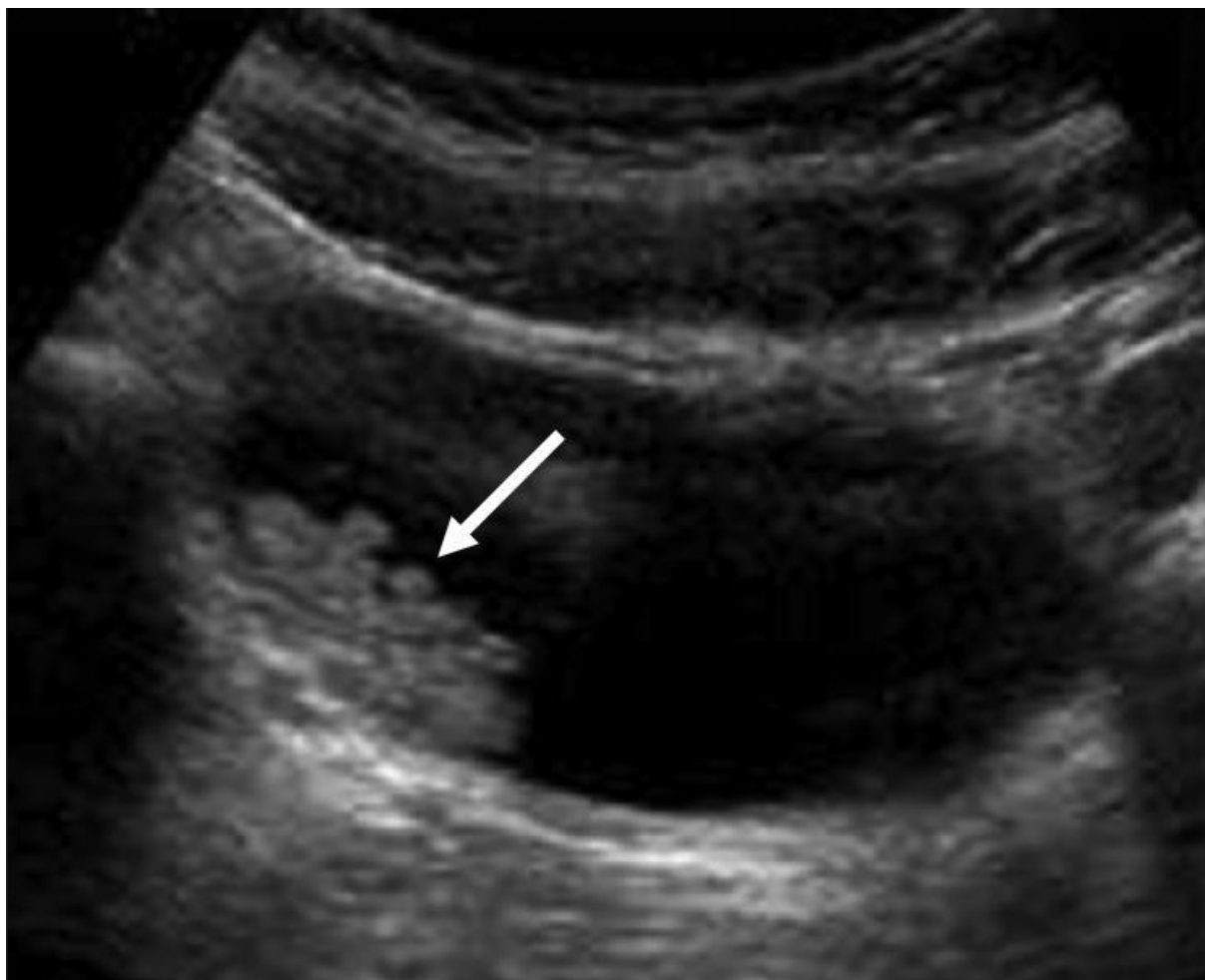


Figure 22 : Image échographique montrant une tumeur vésicale unique .

b. Examen tomodensitométrique (TDM) : uro-TDM :

L'uro-TDM (ou « uroscanner ») est l'examen de référence pour le bilan d'extension des tumeurs des voies excrétrices supérieures (TVES) et de la vessie. Pour les TV, l'uro-TDM apprécie l'étendue des lésions, une éventuelle infiltration des jonctions urétérovésicales et leur retentissement, l'atteinte de la graisse périvésicale ou des organes adjacents, et l'extension ganglionnaire. Combinée à la cytologie urinaire, l'uro-TDM est une alternative à la cystoscopie conventionnelle lors d'une hématurie massive, de contreindication ou de difficulté d'interprétation de l'endoscopie [94,95]. L'uro-TDM est toujours injectée, si possible sensibilisée par l'injection de furosémide, et doit comporter des clichés reconstruits à la phase excrétoire. Il est recommandé dans l'évaluation initiale d'une TVNIM en cas de multifocalité, de localisation trigonale, lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade, ou en cas de suspicion de lésion des voies excrétrices supérieures [96].

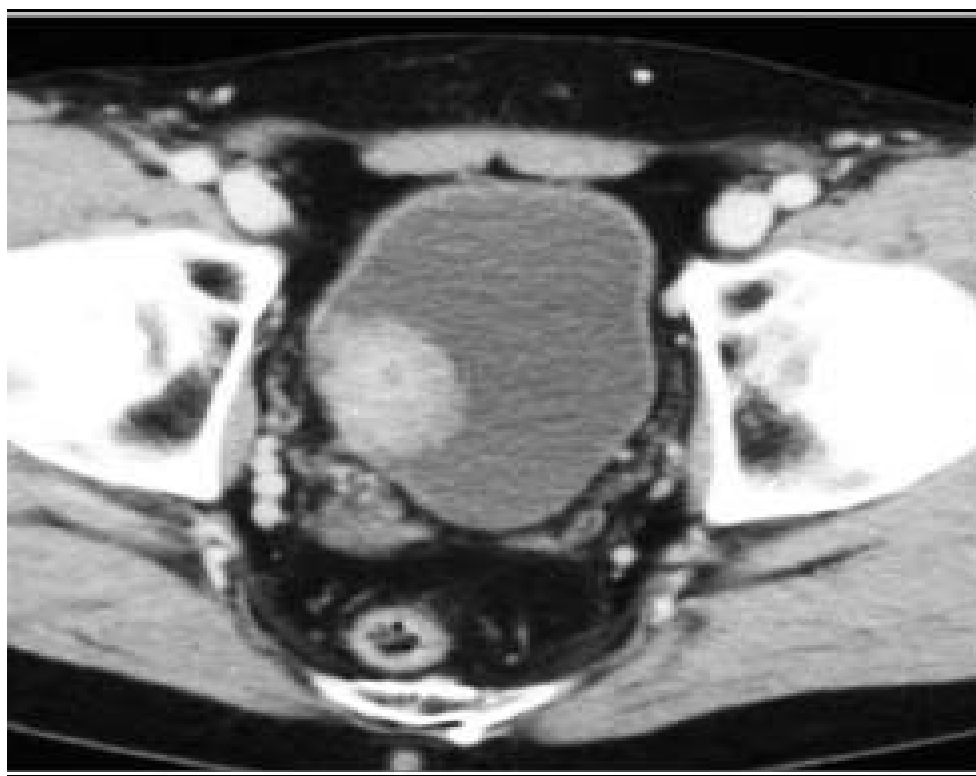


Figure 23 :Uroscanner objectivant une tumeur vésicale intéressant la paroi latérale droite (dont la RTUTV était en faveur d'une TVNIMV).

c. IRM : uro-IRM :

L'uro-IRM est un examen utile pour le bilan d'extension des TV, permettant de différencier les stades T avec une aire sous la courbe ROC d'environ 91 % [97] et une bonne reproductibilité, grâce à des séquences de perfusion qui aident à détecter de minimes prises de contraste et des séquences de diffusion très sensibles, détectant des lésions méconnues par d'autres techniques et guidant l'endoscopie [98,99]. L'uro-IRM peut aider également à diagnostiquer les zones d'extension profonde de certaines lésions d'allure superficielles. En raison de son accès limité, l'IRM n'est pas recommandée systématiquement. Il s'agit d'une bonne alternative en cas de contre-indication à l'uro-TDM et lorsqu'il existe une discordance entre l'aspect au scanner et l'anatomopathologie.

d. Urographie Intraveineuse :

L'UIV peut faire la preuve de l'origine d'une hématurie mais la sensibilité de cet examen est faible pour la détection d'une tumeur de vessie.

2.3. l'Endoscopie (Cystoscopie) :

Le diagnostic de la tumeur de vessie dépend principalement de l'examen endoscopique et de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée.

a. Endoscopie Diagnostique

La cystoscopie diagnostique est réalisée habituellement par fibroscopie sous anesthésie locale par gel intra-urétral de lidocaïne chez l'homme et sans anesthésie chez la femme. Cet examen n'est pas indispensable pour asseoir le diagnostic et programmer la résection trans-urèthrale si le diagnostic de tumeur de vessie est suspecté sur l'imagerie ou la cytologie urinaire.

La fibroscopie précise le nombre, la taille, la topographie, l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale. Ces éléments constituent des facteurs pronostiques clinico-pathologiques susceptibles de prédire le risque évolutif de la lésion vésicale [100].

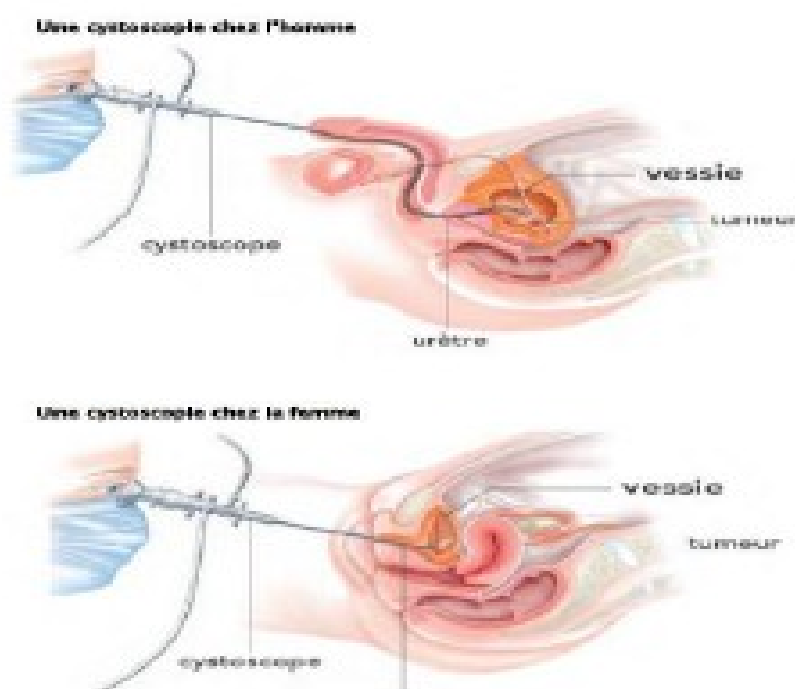


Figure 24 :La cystoscopie chez les Femmes et les Hommes.

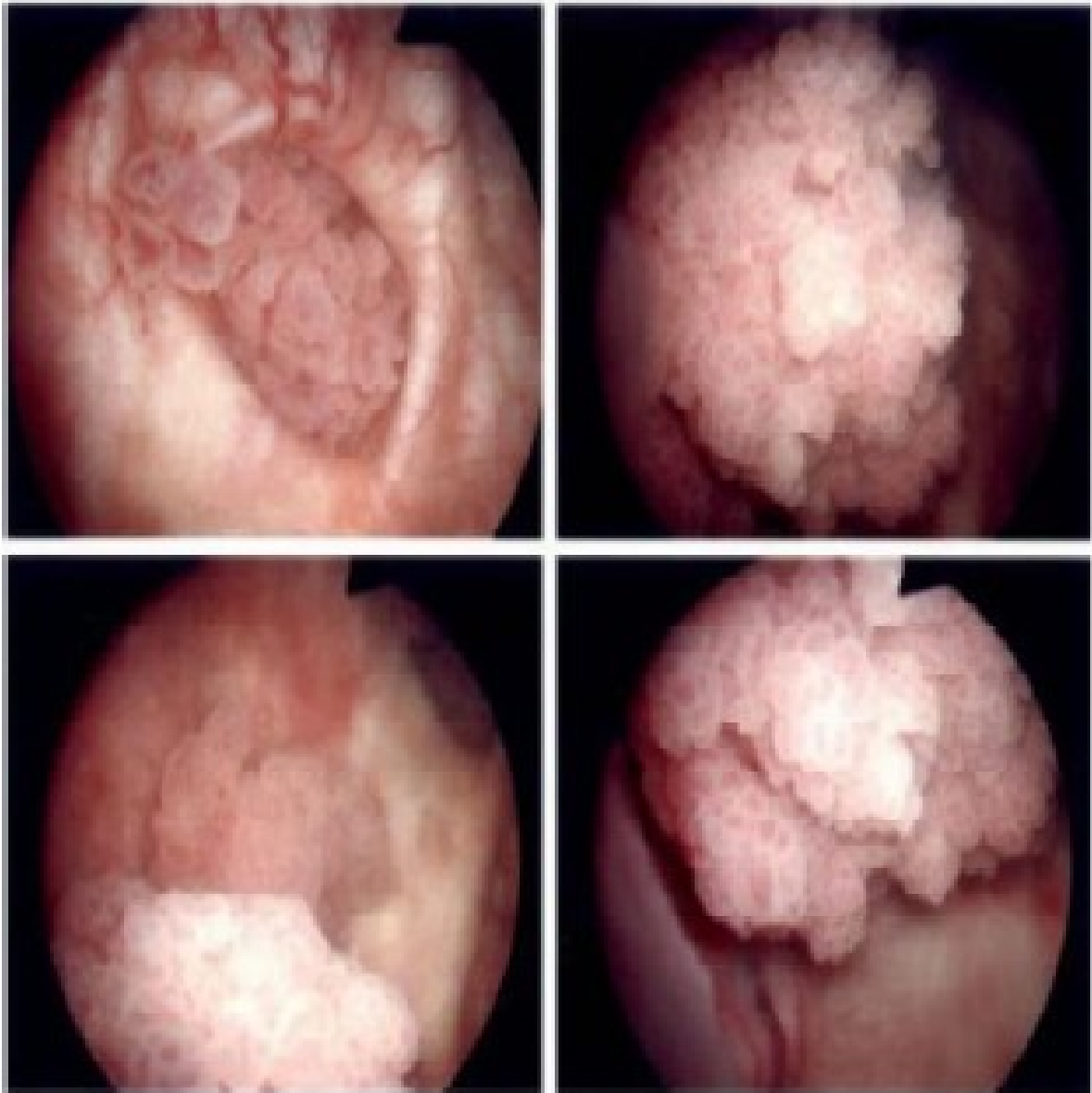


Figure 25 : images endoscopiques de tumeurs de la vessie .

b. RTUV Initiale :

Le diagnostic de la TV dépend principalement de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée. Il est recommandé de réaliser auparavant un examen cytobactériologique des urines (ECBU) afin d'éliminer une infection urinaire [101]. La cartographie des lésions est essentielle. Elle précise le nombre de tumeurs, leur topographie par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile). La résection doit être complète et profonde (présence de faisceaux du détrusor). L'absence de muscle sur les copeaux de résection est associée à un risque significativement plus élevé de maladie résiduelle et de récurrence précoce en cas de tumeur pT1 et/ou de haut grade [102].

La RTUV doit être faite en monobloc, dans la mesure du possible, emportant du détrusor sous-jacent pour permettre une meilleure analyse tumorale et potentiellement améliorer la qualité de la résection [103]. La technique de résection de référence est l'électrocoagulation monopolaire) [104]. Les biopsies randomisées de la muqueuse optiquement saine ne sont plus réalisées en routine, car la probabilité de détecter des lésions de CIS associé est très faible (< 2 %). Elles sont par contre indiquées en cas de cytologie urinaire positive sans lésion visible ou en cas de zones optiquement anormales évoquant un CIS.

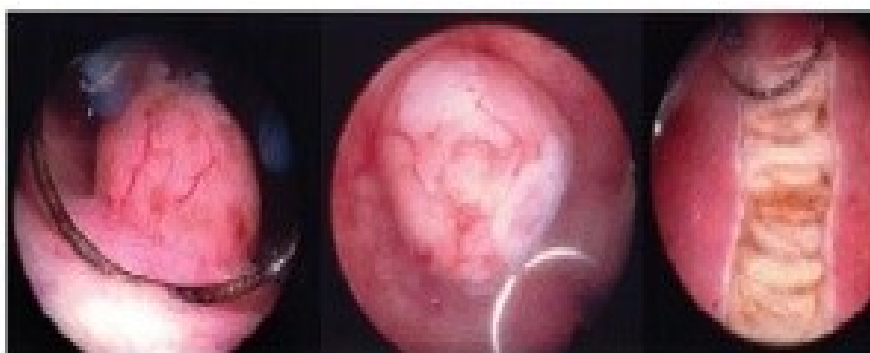


Figure 26 : résection transurétrale d'une lésion papillaire vésicale.

c. la luminofluorescence vésicale :

La méta-analyse des données brutes de 9 études sur l'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue après instillation préopératoire d'hexaminolévulinate a montré un bénéfice pour [105]:

- la détection des lésions tumorales (pTa, pT1) lors des toutes les premières RTUV (sauf en cas de tumeur unifocale < 3 cm avec cytologie urinaire normale) ;
- la détection des lésions de CIS (notamment lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade et la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire).

Lorsqu'elle est disponible, la luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate est donc recommandée lors de la première résection (outil diagnostique) de TVNIM pour la recherche de CIS primitif . Une étude de coût-efficacité appliquée au système français a mis en évidence un gain QALY (indicateur économique visant à estimer la valeur de la vie) à l'utilisation de la luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate dès la première RTUV de toute TVNIM [106].

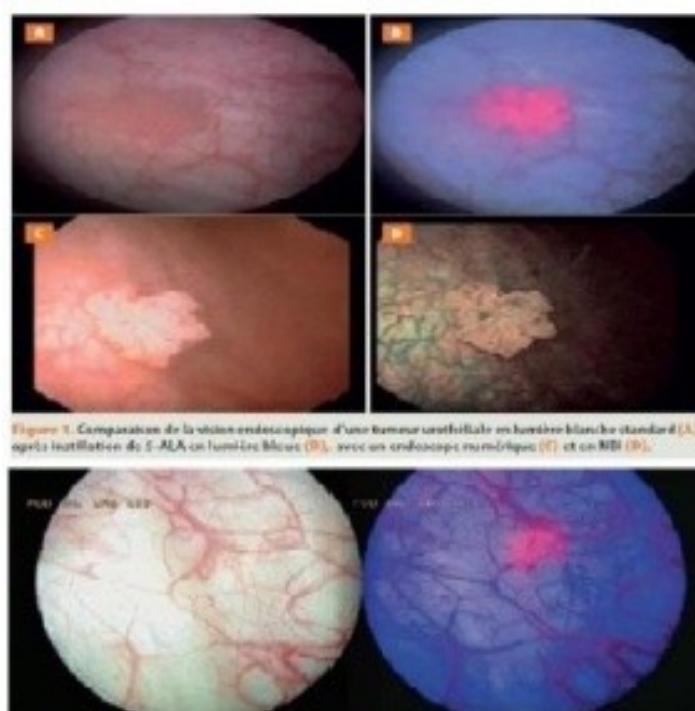


Figure 27: Comparaison de la vision endoscopique d'une tumeur urothéliale en lumière blanche standard (A), après instillation d'hexaminolévulinate en lumière bleue(B).

d. RTUV de Réévaluation :

Une RTUV de réévaluation systématique (dite de « *secondlook* ») dans un délai de 2 à 6 semaines est recommandée en cas :

- de tumeur de stade pT1 et/ou de haut grade .
- de tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète) .
- ou d'absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale.

L'objectif de cette réévaluation endoscopique et histologique est de permettre une stadification plus précise de la tumeur, d'améliorer la sélection (et donc la réponse) des patients au traitement endovésical, de réduire la fréquence des récurrences et de retarder la progression de la tumeur [107].

e. Compte Rendu Anatomopathologique :

Le diagnostic de TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection.

Les éléments suivants doivent figurer dans le compte rendu anatomopathologique :

- Macroscopie : matériel adressé, description, taille ;
- Histologie : type histologique, stade, grade, présence de CIS, envahissement lymphovasculaire, présence de la musculature, nécrose tumorale, lésions associées (lésions planes, inflammatoires).

Le grade cellulaire et le stade tumoral sont les deux critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure. Concernant le stade, l'OMS 2016 recommande de sous-stratifier le stade des CU pT1, sans indiquer quelle méthode à employer [108]. Le *International Collaboration on Cancer Reporting* (ICCR) a recommandé 3 méthodes :

- extension en millimètres en largeur et/ou ;
- extension en profondeur ou ;
- pT1a/b, infiltration tumorale au-dessus(a) ou en dessous (b) de la muscularis mucosae.

Concernant le grade, la référence actuelle pour le grading des tumeurs urothéliales demeure la classification OMS 2016. Celle-ci majore la proportion de carcinomes de haut grade par rapport à la classification OMS 73 .

2.4. Les nouveaux tests diagnostiques de biologie moléculaire

(non encore utilisés en pratique courante):

Depuis quelques années, de nombreux nouveaux tests diagnostiques de biologie moléculaire, non invasifs, ont été mis au point. 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.

En dehors des marqueurs qui restent du domaine de la recherche clinique, certains tests sont commercialisés mais ne sont pas facilement disponibles.

a. Le BTA stat test et BTA TRAK (bladder Tumor Antigen) :

Il permet de mettre en évidence des composants de la matrice extra cellulaire des cellules tumorales incluant des fragments de la membrane basale [109]. Il a une faible spécificité car il peut être positif lorsqu'il existe une infection urinaire ou une lithiase [110,111].

b. Le NMP22 urinaire (Nuclear Matrix Protein) :

La protéine E NMP22 peut être dosée au niveau des urines dans les laboratoires de référence grâce à un kit spécifique. La valeur normale est de 3,90 U/ml chez la femme et de 2,38 U/ml chez l'homme. Une tumeur de vessie est suspectée lorsque NMP22 est supérieur à 10 U/ml. L'infection, la lithiase et une pathologie rénale peuvent donner de faux positifs [113]. La sensibilité moyenne du test est de 65% [114]. Cette sensibilité augmente avec le stade et le grade.

c. Les produits de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène (PDF) :

Les PDF sont produits par le passage du fibrinogène et du plasminogène en extra cellulaire par intermédiaire du facteur de croissance de l'épithélium vasculaire produit par la tumeur de vessie. La sensibilité varie de 68 à 83% pour les tumeurs superficielles de vessie [115,116]. Elle varie en fonction du grade. Sa spécificité varie entre 78 et 98% [117,118].

d. L'immunocyt :

Il permet de détecter des marqueurs des cellules exfoliées des tumeurs de vessie grâce à l'utilisation d'une réaction d'immuno-fluorescence. La sensibilité globale du test est de 90% alors que sa spécificité est de 79% [119]. L'intérêt de cette méthode semble être la détection des tumeurs de bas grade contrairement à la cytologie classique.

e. Le Gène p53 :

la différence génétique la plus fréquente entre une cellule normale et néoplasique est une altération du gène suppresseur de tumeur p53, ainsi ce gène est utilisé comme marqueur de la détection des tumeurs de vessie. Une technique immuno-chimique permet de détecter une altération du p53 dans les urines avec une sensibilité de 23,5% et une spécificité de 75% [120].

IX. Traitement des TVNIM :

1. Objectif :

- Conduire un traitement adapté au patient et à sa maladie.
- 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.
- Réduire le risque de complications et de séquelles thérapeutiques.
- obtenir, s'il y a lieu, l'arrêt du tabac Préserver la qualité de vie : le besoin en soins de support (En particulier du fait d'une symptomatologie douloureuse) est systématiquement recherché.
- Proposer un soutien au patient et à son entourage.
- Accompagné le patient et son entourage dans l'acquisition et le maintien des
- compétences dont ils ont besoin pour participer à la prise en charge.

2. Moyens :

2.1. le sevrage tabagique

Il a été confirmé que le tabagisme augmente le risque de récurrence et la progression tumorale [121]. Alors qu'il est encore controversé de savoir si l'arrêt du tabac influencera favorablement le résultat du traitement des tumeurs de vessie, les patients devraient être conseillés d'arrêter de fumer en raison des risques généraux liés à la consommation de tabac [122].

2.2. le traitement conservateur : RTUV

La RTUV initiale et le second look (quand il est indiqué) sont la clé de voute du traitement des TVNIM.

a. Principes de la RTUV :

Le principe le plus important de la prise en charge des TVNIM consiste en une exérèse complète de la tumeur. Cette exérèse se fait par résection transurétrale de la tumeur de vessie (RTUV), au moyen d'un résectoscope, avec pour objectif la résection complète et profonde (présence de faisceaux du Détrusor) de toutes les tumeurs visibles permettant l'analyse de la musculature vésicale. À l'issue de l'analyse des copeaux de la RTUV, la TVNIM pourrait être classée dans un des trois groupes de risques évolutifs. Des biopsies à la pince froide seront réalisées au niveau d'aires suspectes à la recherche de carcinome in situ (CIS). Les biopsies systématisées de l'urothélium sain, recommandées par des études anciennes, n'ont pas fait la preuve de leur utilité et pourraient favoriser l'essaimage tumoral. Elles ne sont donc pas recommandées en pratique courante. Si la RTUV ne remplit pas ses objectifs, elle expose aux risques de tumeur résiduelle et de sous-stadification tumorale.

Concernant les tumeurs multiples, 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, or 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.

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 sus-pubienne 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 (obtenu par un système d'irrigation continu) et un bloc spécifique du nerf obturateur permettent d'éviter la stimulation du nerf obturateur.

Pour les tumeurs intradiverticulaires, leur exploration pose plusieurs problèmes techniques:

- Le passage du résecteur peut nécessiter une incision du collet préalable.
- L'orientation du diverticule peut rendre difficile l'identification de la base de la tumeur.
- L'absence de muscle au niveau de la paroi du diverticule expose à un risque élevé de perforation.

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) .

b. Complications de la RTUV :

b.1. Les hémorragies:

Elles surviennent fréquemment au cours de la résection endoscopique. La meilleure prévention de l'hémorragie est en 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.

b.2. 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 (ce qui peut être minimisé au moyen de la technologie de résection bipolaire , et/ou par une infiltration du nerf obturateur par de la lidocaïne1%.
- lorsque la vessie subit une distension trop importante.

b.3. L'infection urinaire :

Elle a une incidence variable suivant les séries .Pour Appell [207], qui retrouve une incidence de bactériurie postopératoire 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 .

b.4. 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. La fréquence de ce risque a été évaluée à 10.6 % dans une série 160 résections par Kihl [208]. En cas de risque prévisible important, il est possible de bloquer préventivement le nerf obturateur en l'infiltrant avec un produit anesthésiant local.

b.5. Le risque d'essaimage de cellules tumorales avec implantation sur la muqueuse vésicale :

Ce risque a été étudié expérimentalement chez la souris par Soloway [209]. 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) intravésicale précoce après la résection vésicale.

b.6. Le risque d'essaimage de cellules tumorales avec implantation extravésicale:

Ce risque au décours d'une perforation vésicale a été étudié par Mydlo [210] qui a mis en évidence chez 11 patients, un cas de métastases diffuses après perforation intrapéritonéale.

2.3. le traitement adjuvant : les instillations endovésicales :

Bien que la RTUV puisse éradiquer complètement une tumeur Ta ou T1, ces dernières récidivent fréquemment et peuvent même progresser vers une TVIM. Ainsi, il est donc nécessaire d'envisager un traitement adjuvant chez tous les patients.

a. la chimiothérapie endovésicale :

a.1. l'instillation intravésicale post-opératoire immédiate : IPOP

Une seule instillation intra vésicale post-opératoire immédiate de chimiothérapie IPOP permet la destruction des cellules tumorales circulantes résultant de la RTUV et par un effet ablatif celle des cellules tumorales résiduelles sur le site de résection et les petites tumeurs négligées [123] . L'absence de contre-indications (perforation vésicale, hématurie importante, tumeur manifestement infiltrante, résection incomplète, tumeur supérieure à 3 cm) est toutefois nécessaire.

Trois grandes méta-analyses ont constamment montré que l'IPOP après RTUV réduit significativement le taux de récurrence de 11,7% à 13,0% par rapport à la RTUV seule [123]. La mitomycine C (MMC), l'épirubicine et la doxorubicine ont tous montré un effet bénéfique ; néanmoins, les comparaisons d'efficacité n'ont pas été réalisées . La Mitomycine C est la chimiothérapie la plus utilisée en France.

De toute évidence, la prévention de l'implantation des cellules tumorales doit être initiée dans les premières heures après l'ensemencement des cellules. En effet, les cellules sont implantées solidement en quelques heures et sont couvertes par une matrice extracellulaire [124]

a.2. Les modalités thérapeutiques :

Dans toutes les études, l'instillation a été administrée dans les 24 heures. Afin de maximiser l'efficacité de l'IPOP, il faut l'administrer dès que possible : dans la salle de réveil ou même dans la salle d'opération.

Cette instillation doit être réservée aux tumeurs d'allure superficielle en évitant les tumeurs dont le diamètre excède 3 centimètres. Elle doit respecter les modalités optimisées d'administration : [125]

- Maintenir le pH urinaire >6 , donc alcaliniser les urines (650–1300 mg de bicarbonate de sodium) la veille et le matin de la résection.
- Réduire l'effet de dilution par une concentration plus forte sans augmentation de la dose administrée ; la dose considérée comme optimum est de 40 mg dans 20cc de sérum avec purge de la sonde par 20cc d'air et réduction de la diurèse
- La durée d'instillation est de 1 à 2 heures. Une reprise des lavages est conseillée pendant 24 heures avec une neutralisation par l'eau de javel des déchets urinaires.

Certaines données prometteuses ont été présentées sur le renforcement de l'efficacité de l'aide de MMC hyperthermie induite par micro-ondes ou l'administration électromotrice du médicament (EMDA) chez les patients atteints de tumeurs à haut risque. Les deux modalités de traitement sont considérées comme expérimentale [126]

Des complications graves ont été rapportées chez des patients en cas d'extravasation du médicament [127], les mesures de sécurité doivent donc être rigoureusement respectées.

a.3. Le traitement d'entretien :

La nécessité de poursuivre la thérapie intra vésicale adjuvante dépend du pronostic. Chez les patients à faible risque, l'IPOP réduit le risque de récurrence et est considérée comme le standard et un traitement suffisant [128] (NP : 1a). Par contre, pour d'autres patients l'IPOP reste un traitement incomplet en raison de la probabilité de récurrence considérable et/ou le risque de progression. Il a été montré que des instillations de chimiothérapie peuvent améliorer la survie sans récurrence dans les tumeurs à risque intermédiaire.

Une grande méta-analyse de 3703 patients provenant de 11 essais randomisés ont montré une réduction très significative de 44% de la probabilité de récurrence à un an en faveur de la chimiothérapie par rapport à la RTUV seule [129].

La longueur et la fréquence des instillations de chimiothérapie sont encore controversées. Une revue systématique des essais contrôlés randomisés comparant les différents horaires des instillations de chimiothérapie intra vésicale a conclu que la durée idéale et l'intensité de l'horaire reste indéfinie en raison des données contradictoires [130]. Les données disponibles ne supporte pas le traitement plus d'un an .

Contrairement à la chimiothérapie, deux méta-analyses ont démontré que la BCG thérapie peut réduire le risque de progression tumorale [131]. En outre, un traitement d'entretien par la BCG thérapie semble être meilleur pour la prévention des récidives que la chimiothérapie [132]. Néanmoins, la BCG thérapie provoque beaucoup plus d'effets secondaires que ne le fait la chimiothérapie.

Par ailleurs, l'utilisation de la gemcitabine pour des instillations intra vésicales (Hors AMM) a montré une efficacité. La posologie validée est de 2g de gemcitabine diluée dans 50 à 100ml de sérum physiologique et instillée pendant 2 heures dans la vessie. Une alcalinisation des urines par du bicarbonate de sodium permet d'augmenter la biodisponibilité tissulaire de la gemcitabine.

b. traitement adjuvant par bacille de calmette et guerlin (BCG) :

b.1. Indication de la deuxième résection avant la BCG thérapie :

Toute immunothérapie par le BCG doit être précédée d'une RTUV complète. Une réévaluation endoscopique (RTUV de 2ème Look) est parfois souhaitable et peut être effectuée un mois après la résection initiale et avant la mise en place du traitement par BCG. En effet, avant d'engager un patient vers un traitement conservateur dont l'efficacité est directement corrélée au caractère superficiel de la tumeur initiale et au fait que la résection ait été complète, il est nécessaire d'éliminer le risque de sous-stadification tumorale et de procéder à la résection complémentaire d'une éventuelle maladie résiduelle.

b.2. Contre indication des instillations endovésicales de BCG :

Il est impératif de respecter les contre-indications absolues de l'instillation intra vésicale du BCG :

- durant les 2 premières semaines après une RTUV .
- les patients avec une hématurie visible .
- après cathétérisme traumatique .

- les patients atteints d'une infection des voies urinaires symptomatique.

b.3. Mode d'action :

Les mécanismes d'action qui permettent au BCG de réduire la récurrence et la progression tumorale sont associés à la présence d'infiltrats inflammatoires après traitement, à la production de cytokines urinaires produites par les lymphocytes T helper de type Th1 (IL2) ou à l'activation de cellules cytotoxiques (Natural Killer cells (NK), BCG Activated Killer cells (BAK), Lymphokines Activated Killer cells (LAK), lymphocytes gamma delta).

Il est commode de distinguer trois phases : une phase d'adhésion-internalisation, une phase de présentation antigénique et enfin une phase de cytotoxicité. La première phase consiste en une phagocytose avec production de cytokines inflammatoires (IL-1/6/8). Durant la seconde, les CD4 reconnaissent les antigènes puis les cytokines IL-2 et IFN interviennent. Enfin, la dernière phase cytotoxique met en jeu les CD8, les macrophages et les lymphocytes NK.

b.4. Efficacité :

Cinq méta-analyses ont confirmé que la BCG thérapie après RTUV est supérieure à la RTUV seule ou RTUV + chimiothérapie pour prévenir la récurrence de TVNIM [133].

Des études récentes concernant les tumeurs intermédiaires et haut risque ont comparé la BCG thérapie à l'épirubicine + interféron, MMC ou épirubicine seule et ont confirmé la supériorité du BCG pour la prévention et le risque de récurrence . L'effet est de longue durée et a également été observé dans une analyse séparée des patients atteints de tumeurs à risque intermédiaire [134].

Dans la littérature, deux méta-analyses ont démontré que le traitement par le BCG empêche, ou au moins retarde, le risque de progression de la tumeur [131] . On relève une réduction de 27% du risque de progression avec le traitement d'entretien par le BCG. L'ampleur de la réduction était similaire chez les patients atteints de

tumeurs papillaires Ta, T1 et ceux avec un CIS. De plus, il a été démontré qu'il y avait significativement moins de métastases à distance et une meilleure survie à la maladie chez les patients traités avec le BCG par rapport à l'épirubicine [134] .

Cependant, il a été objectivé que la BCG thérapie a été moins efficace chez les patients de plus de 70 ans mais reste encore plus efficace que l'épirubicine [135] .

Pendant longtemps nous pensions qu'il n'y avait pas de grandes différences d'efficacité entre les différentes souches de BCG, jusqu'à ce que certaines études récentes objectivent des différences entre les souches [136, 137] .

b.5. Examens complémentaires avant l'instillation :

Dans tous les cas, le BCG ne sera débuté qu'au moins 3 semaines après le dernier acte endoscopique ; et ce en l'absence de toute hématurie macroscopique ou d'infection urinaire. La première instillation sera précédée d'un examen clinique et d'examens biologiques complémentaires minimums afin d'éliminer les principales contre-indications et de pouvoir avoir un examen de référence en cas de complication propre à la BCG thérapie.

Lors de l'initiation du traitement de base, les examens précédant le traitement sont :

- un examen clinique,
- une NFS,
- un ionogramme sanguin,
- un bilan de la fonction rénale : urée et créatinine plasmatique,
- un bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubine libre et conjuguée,
- un ECBU,
- une radiographie de thorax +/- associée à une IDR à la tuberculine,
- un dosage du PSA chez l'homme.

Puis chaque instillation sera précédée d'un nouvel examen clinique et d'un ECBU

effectués moins de quatre jours avant l'instillation. Enfin, chaque cycle d'entretien sera précédé par :

- une NFS,
- un ionogramme sanguin,
- une fonction rénale: urée et créatinine plasmatique,
- un bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubine libre et conjuguée,
- un ECBU.

Puis chaque instillation effectuée au cours d'un cycle d'entretien sera précédée d'un examen clinique et d'un ECBU.

b.6. Dose optimale :

Pour réduire la toxicité du BCG, l'instillation d'une dose réduite a été proposée. Cependant, il a été suggéré qu'une dose complète de BCG est plus efficace dans les tumeurs multifocales [138] . L'étude du CUETO a comparé le tiers de à la dose complète et n'a trouvé aucune différence globale de l'efficacité. Un tiers de la dose standard de BCG pourrait donc être la dose minimale efficace pour les tumeurs à risque intermédiaire. Une réduction supplémentaire à un sixième dose a entraîné une diminution de l'efficacité sans diminution de la toxicité [139] .

Par ailleurs, l' EORTC n'a pas trouvé de différence de toxicité entre le tiers de dose et la dose complète ; néanmoins, le tiers de dose est associé à un taux de récurrence plus élevé, surtout quand il n'a été donné que pour un an [140] . En outre, il faut aussi noter les difficultés techniques potentielles dans la préparation d'une dose réduite de manière fiable.

b.7. Le schéma thérapeutique optimum :

Depuis l'introduction des six instillations hebdomadaires par Morales en 1976[141], il a été démontré que pour une efficacité optimale le BCG doit être donné dans un calendrier d'entretien [143] . Une multitude de programmes d'entretien

différents ont été utilisés : allant d'un total de 10 instillations données en 18 semaines à plus de 27 en 3 ans . La méta-analyse EORTC était incapable de déterminer lequel des programmes d'entretien était le plus efficace [142]. Néanmoins, il a été prouvé par Böhle et al dans leur méta-analyse, qu'au moins un entretien d'une année est nécessaire pour obtenir la supériorité du BCG sur MMC pour la prévention de la récurrence ou de la progression [131] .

Ainsi, le nombre, la fréquence et la durée des instillations pour un programme d'entretien optimum restent inconnus [143]. Dans une étude portant sur 1.355 patients, l'EORTC a montré que lorsque le BCG est administré à la dose complète, le traitement d'entretien de 3 ans réduit le taux de récurrence par rapport à un an. Ce résultat ne concerne pas les patients à risque intermédiaire chez qui il n'y avait pas de différences dans la progression ou la survie globale. De plus, 36,1% des patients n'ont pas terminé le programme de 3 ans [144] . On en déduit donc qu'il serait judicieux de bien peser le bénéfice des deux années supplémentaires du traitement d'entretien chez les patients à haut risque par rapport aux coûts et inconvénients ajoutés.

b.8. Les effets indésirables :

La BCG thérapie est associée à plus d'effets secondaires que la chimiothérapie intra vésicale [142]. Cependant, les effets secondaires graves sont rencontrés chez moins de 5% des patients et peuvent être traités efficacement dans presque tous les cas [145]. Il a été démontré qu'un programme d'entretien n'est pas associé à un risque accru d'effets secondaires par rapport au traitement d'attaque [145]. Les effets secondaires nécessitant un arrêt du traitement ont été le plus souvent rencontrés durant la première année de traitement [140].

Les complications majeures peuvent apparaître après absorption systémique du médicament, c'est pourquoi il est impératif de respecter les contre indications.

La présence de leucocyturie, d'une hématurie microscopique (non-visible) ou d'une bactériurie asymptomatique n'est pas une contre-indication et la prophylaxie antibiotique est pas nécessaire dans ces cas [146] .

Chez les patients immunodéprimés (immuno-suppression, le virus de l'immunodéficience humaine séropositif [VIH]), la BCG thérapie doit être utilisée avec précaution, bien que certaines petites études aient montré une efficacité similaire et aucune augmentation des complications par rapport aux patients non immunodéprimés [147] .

La gestion des effets secondaires après BCG thérapie devrait suivre les recommandations suivantes, formulées par le Groupe international de cancer de la vessie (IBCG) [148].

Tableau 6 :Classification et propositions de prise en charge des effets secondaires mineurs.

Durée des effets secondaires	Sévérité	Traitement	Mesures symptomatiques/prophylactiques
> 2 heures et < 48 heures	Stade I	Poursuite du BCG Mesures symptomatiques	• AINS • Paracétamol
≥ 48 heures et < 7 jours	Stade II	Poursuite du BCG Mesures prophylactiques	• ofloxacine 200 mg à 6 heures et 18 heures • réduction de dose à 1/3 • temps de contact réduit à 1 heure
≥ 7 jours ou suspicion d'infection	Stade III	Interruption du BCG ≥ 1s Mesures thérapeutiques	• ofloxacine 400 mg/j • corticoïdes 0,5-1 mg/j • isoniazide et rifampicine

c. échec des instillations intra vésicales

c.1. Échec d'une chimiothérapie intra vésicale :

Les TVNIM récidivantes après une chimiothérapie peuvent bénéficier de BCG thérapie. La chimiothérapie intra vésicale antérieure n'a aucun effet sur l'efficacité du BCG l'instillation de BCG [133].

c.2. Récidive ou échec après la BCG thérapie :

Tableau 7 : Différentes catégories de l'échec du traitement par le BCG.

ECHEC
Dès qu'une TVIM est détectée durant le suivi.
Tumeur réfractaire au BCG :
1. Si une tumeur de haut grade ou papillaire non invasive est présente à 3 mois. Une autre BCG thérapie serait associée à un risque accru de progression [30] (NP: 3).
2. Si un CIS (sans tumeur papillaire concomitante) est présent à la fois au 3 ^{ème} et 6 ^{ème} mois. Chez les patients atteints de CIS présent à 3 mois, une BCG thérapie supplémentaire peut obtenir une réponse complète dans plus de 50% des cas (NP: 3).
3. Si de haute qualité tumeur apparaît pendant le traitement par le BCG *
TV récidivante de haut grade après BCG thérapie. Récidive d'une TV de haut grade/ grade 3 (OMS2004/ 1973) après l'achèvement du traitement d'entretien, malgré une réponse au début [31] (NP: 3)
INTOLERANCE
Effets secondaires graves contre indiquant la poursuite des instillations

- Combinaison BCG et interféron [149]

Après échec du BCG, il existerait en deuxième ligne de thérapie intra vésicale une place pour l'interféron alpha 2b.

- Gemcitabine endovésicale [149]

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

d. Thermochimiothérapie :

La thermochimiothérapie est un traitement en cours d'évaluation. Cette modalité de traitement fait appel à un dispositif maintenant la MMC à 40–44 °C pendant toute la durée de l'instillation (1 heure). La pénétration et l'efficacité de la MMC en sont améliorées avec une tolérance satisfaisante. Les résultats sont limités mais prometteurs avec une diminution de 59 % du risque de récurrence. Une efficacité supérieure au BCG a été rapportée dans une étude randomisée incluant diverses TVNIM [156]. Lorsqu'elle est disponible, cette modalité peut être proposée pour les TVNIM de risque intermédiaire après échec de la MMC et du BCG, ou pour les TVNIM de haut risque en l'absence de disponibilité du BCG ou d'intolérance lorsqu'un traitement conservateur est retenu.

2.4. cystectomie radicale pour TVNIM :

Si la cystectomie radicale est indiquée avant la progression de la tumeur vers une TVIM, elle peut être réalisée immédiatement après le diagnostic TVNIM ou après l'échec de la BCG thérapie.

En effet, de nombreuses raisons nous imposent d'envisager le geste radical pour certains patients sélectionnés parmi les TVNIM :

- Le degré de précision du stade T1 après une RTUV est faible. Ainsi, 27–51% des patients TVNIM ayant subi une cystectomie radicale se révèlent TVIM. [150].
- L'avantage potentiel de la C.R doit donc être pesé contre le risque, la morbidité, et l'impact sur la qualité de la vie. Il est alors raisonnable de proposer une C.R immédiate aux patients TVNIM ayant un risque de progression important.
- Papillomatose vésicale diffuse incontrôlable à la RTUV.

Les avantages et les risques de la CR qu'elle soit immédiate ou différée doivent être discutés avec les patients. Les patients qui ont subi une C.R au stade de TVNIM ont un taux de survie à 5 ans sans maladie dépassant 80% [151] .

3. Strategie thérapeutique selon la classification pronostique :

Le traitement des TVNIM dépend du risque de récurrence, de progression et d'échec du traitement de la tumeur après résection complète initiale en un ou plusieurs temps. Le rerésection est indispensable pour les tumeurs présentant un risque élevé ou plus. L'évaluation du risque peut être réalisée à l'aide des tables de l'EORTC [152] ou du CUETO [153] mais aucune n'est unanimement acceptée car elles surévaluent le risque de progression par rapport aux pratiques actuelles et leur utilisation est peu adaptée à la pratique clinique.

- **Tumeurs de faible risque**

Elles correspondent aux tumeurs urothéliales pTa de bas grade, unifocales et de moins de 3 cm sans antécédent de tumeur de vessie. Elles ont un risque de récurrence et de progression qui est faible. Outre une IPOP, elle ne nécessite aucun traitement complémentaire [154].

- **Tumeurs de risque intermédiaire**

Elles correspondent à toutes les autres tumeurs urothéliales pTa de bas grade qui ne présentent aucun des critères de risque élevé ou très élevé. Ces tumeurs ont un risque de progression faible mais un risque de récurrence élevé. Leur traitement fait appel aux instillations endovésicales par chimiothérapie [102] ou à la BCG-thérapie avec un entretien de 1 an [155] pour diminuer le risque de récurrence. Le BCG est plus efficace sur le risque de récurrence, mais son profil de tolérance étant moins bon et le risque de progression étant faible, on propose habituellement la MMC en première intention et le BCG en cas d'échec [102].

▪ Tumeurs de haut risque

Elles ont au moins un des facteurs de risque suivant : stade pT1, haut grade, présence de CIS. Ces tumeurs ont un risque de récurrence et de progression élevé. Leur traitement fait appel aux instillations endovésicales par BCG-thérapie avec un entretien de 3 ans [102,155].

▪ Tumeurs de très haut risque

Elles ont un risque de progression très élevé et précoce, soit parce que la probabilité d'éradication complète avant traitement est faible, soit parce qu'elles sont très agressives, qu'elles présentent un risque d'échec du traitement endovésical élevé ou qu'il existe un risque d'envahissement ganglionnaire dès le stade pT1. Il s'agit des tumeurs combinant l'ensemble des facteurs de risque (pT1 de haut grade avec CIS), des tumeurs avec envahissement lympho-vasculaires et des tumeurs non urothéliales ou présentant des formes anatomopathologiques agressives. Sont également considérées à très haut risque les tumeurs de haut risque non re-réséquées ou persistantes après le traitement de première ligne (induction par BCG). On peut recourir à la cystectomie de première intention pour les traiter après avoir discuté de la morbidité de l'intervention avec le patient.

Tableau 8 : Stratification et traitement des TVNIM[88].

Risque	Critères	Traitement
Faible	Tumeur urothéliale pTa de bas grade, de moins de 3 cm, unifocale, sans antécédent de tumeur de vessie, incluant les tumeurs à faible potentiel de malignité	IPOP
Intermédiaire	Tumeur urothéliale pTa de bas grade qui ne présente aucun des critères de risque élevé ou très élevé	Instillations endovésicales • Mitomycine C ou • BCG-thérapie avec entretien de 1 an
Haut risque	Tumeur urothéliale présentant au moins un des critères suivants : • pT1 • Haut grade (G3) • Présence de CIS	Instillations endovésicales • BCG-thérapie avec entretien de 3 ans La tumeur doit avoir été re-réséquée au moins une fois avec présence de détrusor
Très haut risque	• pT1G3 + CIS * • pT1G3 multifocal* • pT1G3 > 3 cm * • pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire* • pT1 G3 prostatique • pT1 de formes anatomopathologiques agressives	Proposer une cystectomie avec curage * Ces tumeurs peuvent être reclassées à haut risque si la dernière re-réséction est < pT1 et que le muscle est vu. La cystectomie est alors optionnelle

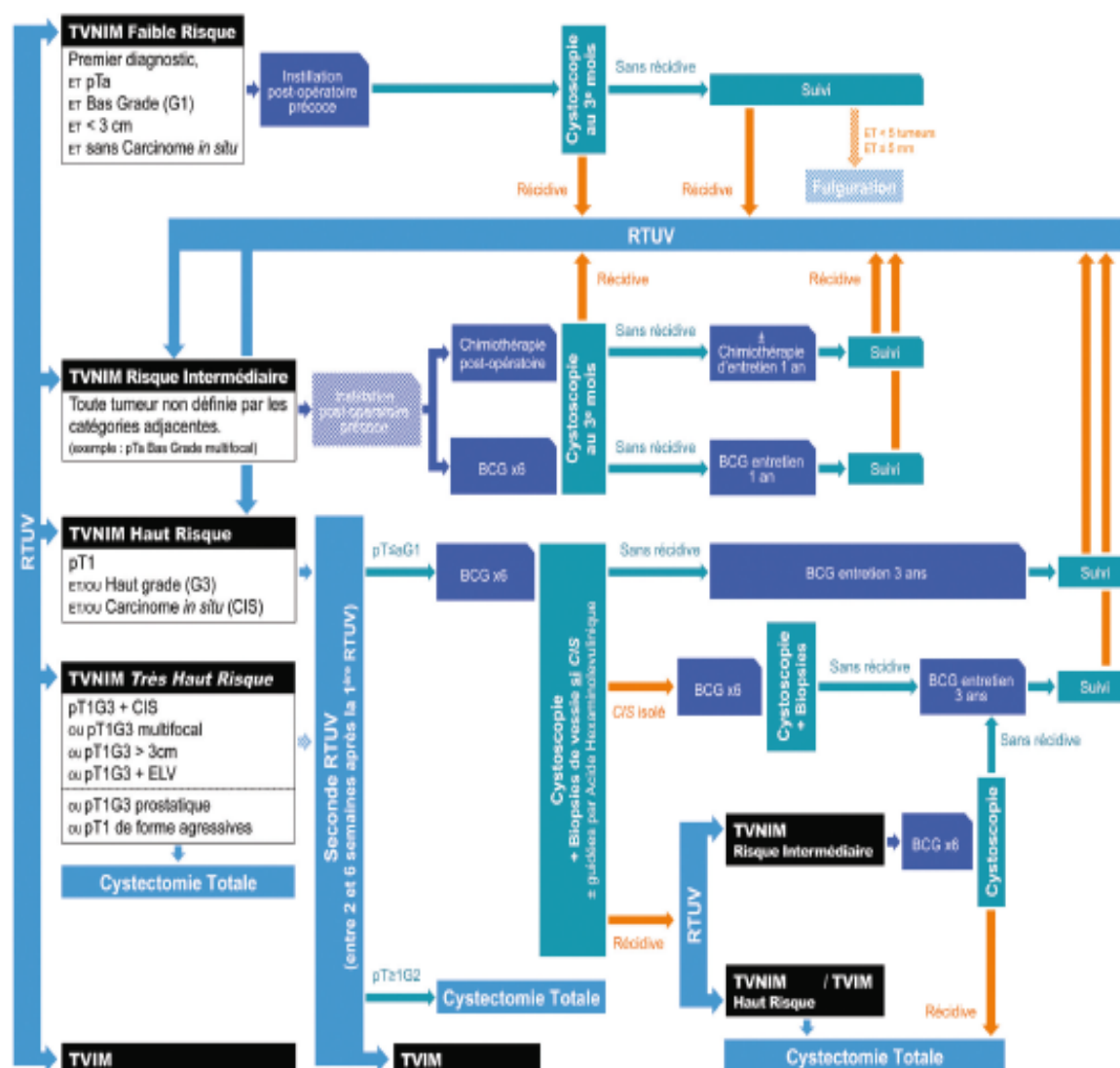


Figure 28: Algorithme de prise en charge des TVNIM[88].

4. Surveillance des TVNIM :

La surveillance des TVNIM est indispensable car le risque de récidive est élevé. Les modalités de surveillance sont basées sur des études rétrospectives et des avis d'expert [152].

4.1. Cystoscopie et biopsies :

La surveillance est principalement basée sur la cystoscopie qui ne peut être remplacée par aucune autre modalité de diagnostic. La cystoscopie à 3 mois est indispensable et a un rôle pronostique important afin de ne pas méconnaître une tumeur résistante au traitement. Des biopsies systématiques couplées à la cystoscopie

sont recommandées à 3 mois lorsque du CIS était présent au diagnostic afin de vérifier l'efficacité du traitement par BCG. Elles seront également réalisées en cas de lésions suspectes en cystoscopie, sauf en cas de tumeur de faible risque où une électrofulguration est possible. Après 5 ans, les récidives des TVNIM de faible risque sont rares ou peu menaçantes et la surveillance par cystoscopie peut être interrompue. Les TVNIM de risque intermédiaire progressent rarement après 10 ans et leur surveillance peut être interrompue ou faire appel à des modalités moins invasives telles que l'échographie. La surveillance est poursuivie à vie pour les TVNIM de risque élevé, ou lorsque l'intoxication tabagique est maintenue.

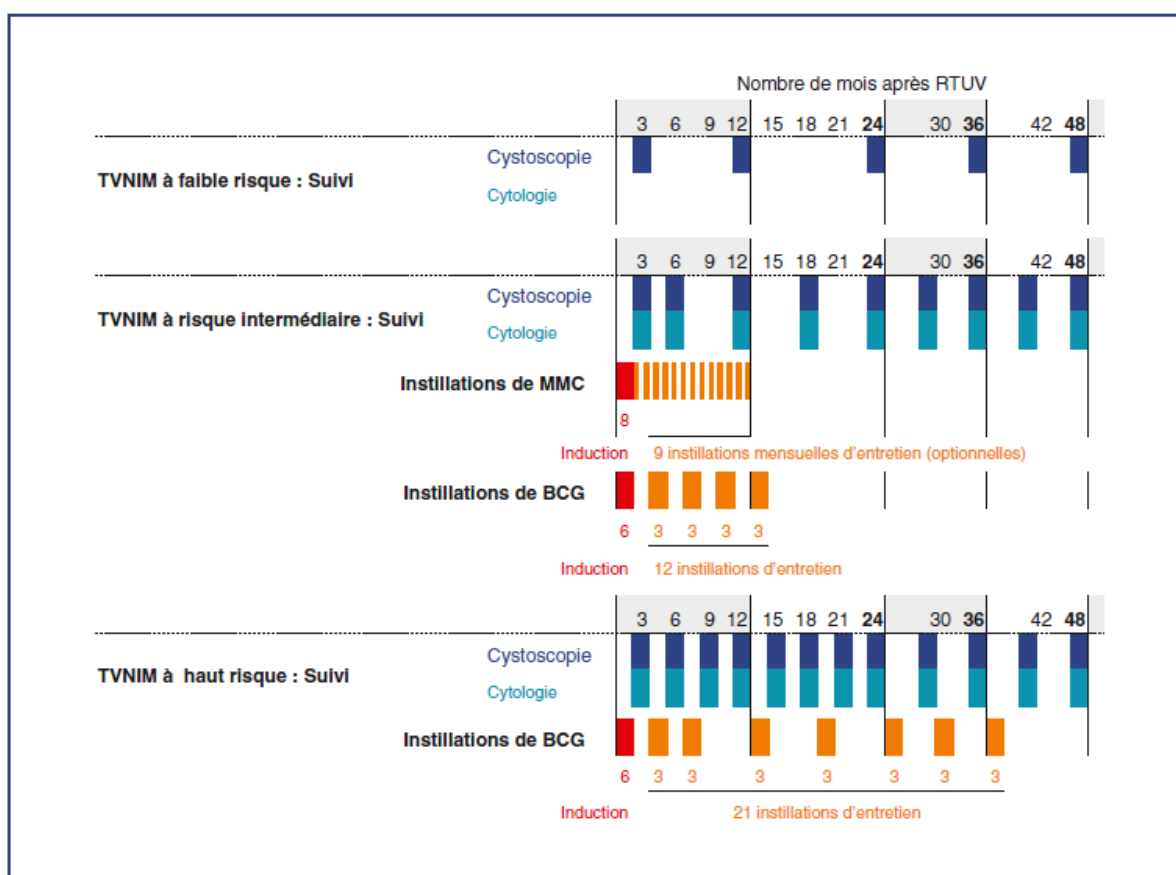


Figure 29: Calendrier de traitement endovésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque[88].

4.2. Cytologie urinaire et marqueurs :

La cytologie urinaire est utile pour le diagnostic des tumeurs de haut grade. Les TVNIM de faible risque progressent rarement vers ces tumeurs. La surveillance par cytologie est donc inutile dans ce groupe. Pour les autres groupes en revanche elle est systématiquement associée à la cystoscopie. Une cytologie urinaire positive isolée doit faire rechercher un CIS ou une tumeur du haut appareil urinaire. Aucun autre marqueur urinaire n'est aujourd'hui recommandé pour la surveillance [102].

4.3. Uro-TDM

La plupart des TVES chez les patients suivis pour une TV sont diagnostiquées à cause de symptômes et pas sur l'imagerie réalisée de façon systématique. Globalement environ 5 % des patients seront concernés au cours de leur suivi. Les facteurs de risque principaux sont les tumeurs de haut grade et les tumeurs multifocales, en particulier celles touchant le trigone [102].

Tableau 9 : Modalités de suivi des TVNIM[88].

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

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

TVNIM de faible risque : les récidives dans ce groupe sont presque toujours des tumeurs de bas grade dont le risque de progression est quasiment nul.

TVNIM de risque intermédiaire : ce groupe est caractérisé par un fort risque de récidive mais un faible risque de progression.

Les facteurs associés aux récurrences sont par ordre décroissant d'importance : La multifocalité, un taux de récurrence > 1 par an et la taille > 3 cm. Le risque peut être calculé à l'aide des tables de l'EORTC [153].

TVNIM de risque élevé : le risque de progression est particulièrement important les deux premières années où la surveillance doit être trimestrielle. Le rythme diminue ensuite progressivement.

X. Prevision des recidives et de la progression des TVNIM :

1. Tumeurs Ta, T1 :

Afin de prédire séparément les risques à court et à long terme de la récurrence de la maladie et la progression chez les patients individuels, l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) et le Groupe cancer génito-urinaire (GUCC) ont développé un système de notation et des tableaux de risque [157]. Le système de notation est basé sur les six facteurs cliniques et pathologiques les plus importants qui sont: le nombre, la taille, la récurrence, le stade, le grade, la présence de CIS.

EORTC Risk Tables for Stage Ta T1 Bladder Cancer

Prior Recurrence Rate
☐ Primary
☐ Recurrent <= 1 per year
☐ Recurrent > 1 per year

Number of Tumors
☐ 1
☐ 2 to 7
☐ 8 or more

Tumor Diameter
☐ < 3 cm
☐ ≥ 3 cm

T Category
☐ Ta
☐ T1

Grade (WHO 1973)
☐ G1
☐ G2
☐ G3

Concurrent CIS
☐ No
☐ Yes

Calculate Probabilities Clear Exit

1 Year 2 Years 3 Years 4 Years 5 Years

Probability of Recurrence
 Probability of Progression

Reference: Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Baathoux C, Denis L, Newling DWW, Karh H-H. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta-T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2586 patients from 7 EORTC trials. *European Urology* 49:466-472, 2006.

Programmed by Richard Sylvester, EORTC Data Center, 63 avenue Mounier, 1200 Brussels, Belgium.

Version 1.0, January 2006

Critères	Récidive	Progression
Nombre de tumeurs		
Unique	0	0
2 à 7	3	3
≥ 8	6	3
Taille tumorale		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Fréquence des récurrences		
Tumeur initiale	0	0
≤ 1 récurrence/an	2	2
> 1 récurrence/an	4	2
Stade T		
Ta	0	0
T1	1	4
Carcinome in situ		
Non	0	0
Oui	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5

Figure30 : Table de calcul du score de risque de récurrence et de progression selon l'EORTC [114].

Un modèle de notation pour les patients traités par le BCG qui prédit les risques à court et à long terme de la récurrence et de progression a été publiée par le Club Espagnol d'Urologie et du traitement oncologique (CUETO). Le système de notation est basé sur l'évaluation des sept facteurs pronostiques: le sexe, l'âge, la récurrence, le nombre de tumeurs, le stade, la présence de CIS associé et le grade de la tumeur. Le calculateur de risque CUETO [158].

PREDICTING NONMUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER RECURRENCE AND PROGRESSION IN PATIENTS TREATED WITH BACILLUS CALMETTE-GUERIN: THE CUETO SCORING MODEL				
		Score		
Factor		Recurrence	Progression	
Gender	● Male	0	0	
	● Female	3	0	
Age	● Less than 60	0	0	
	● 60-70	1	0	
	● Greater than 70	2	2	
Recurrent tumor	● No	0	0	
	● Yes	4	2	
No. tumors	● 3 or Less	0	0	
	● Greater than 3	2	1	
T category	● Ta	0	0	
	● T1	0	2	
Associated Tis	● No	0	0	
	● Yes	2	1	
Grade	● G1	0	0	
	● G2	1	2	
	● G3	3	6	
Total scores		0	0	

Recurrence and progression probabilities at 1, 2 and 5 years by total score		
Time	Recurrence (0-4)	Progression (0-4)
	Prob. C.I. 95% (%) (Low-High)	Prob. C.I. 95% (%) (Low-High)
1 Yr	8.24 (5.91-10.57)	1.17 (0.15- 2.19)
2 Yrs	12.60 (9.76-15.44)	2.16 (0.77- 3.55)
5 Yrs	20.98 (17.33-24.63)	3.76 (1.90- 5.62)

Figure 31 :calculateur de risque CUETO [165].

2. Carcinome in situ :

Sans traitement, environ 54% des patients atteints de CIS évoluent vers la maladie du muscle-invasive. La réponse au traitement par le BCG par voie intra vésicale ou la chimiothérapie est un facteur pronostique important pour l'évolution ultérieure notamment la mort causée par la tumeur de vessie. Environ 10-20% des répondeurs complets pourraient éventuellement évoluer vers la maladie du muscle-invasive contre 66% des non-répondeurs [159]

3. Pronostic des TVIM :

Le traitement et le pronostic pour TVIM sont déterminés par le stade et le grade de la tumeur.

Les complications liées à la cystectomie radicale peuvent être directement liés à une comorbidité préexistante ainsi qu'à la procédure chirurgicale. Une étude récente a permis d'identifier en plus de l'âge, du facteur socioéconomique et environnemental, la race et le sexe comme étant des facteurs influençant la mortalité aux états unis. [160].

Rochon et Al. ont montré que l'évaluation de la comorbidité fournit un meilleur indicateur de l'espérance de vie dans les TVIM que l'âge du patient [161]. Ainsi, elle permet d'identifier les conditions médicales susceptibles d'interférer avec, ou avoir un impact sur, le traitement, l'évolution et le pronostic des TVIM. Malheureusement, la plupart des séries d'évaluation des cystectomies radicales ne comprennent pas les indices de comorbidité dans l'évaluation du patient.

L'index de Charlson des comorbidités ajusté selon l'âge est l'indice de comorbidité le plus largement utilisé dans le cancer pour estimer la survie à long terme, d'autant plus qu'il est facile à calculer [162].

En ce qui concerne l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Score et de l'indice de Karnofsky, ils ont été validés pour mesurer l'activité du patient [163] . Néanmoins, Extermann et Al. ont montré qu'il n'y a pas de corrélation entre la morbidité et le niveau d'activité compétitive.

Enfin, le score ASA a été validé pour évaluer le risque de complications postopératoires avant la chirurgie, en particulier ceux liés au type de dérivation urinaire [164]. Cependant, il n'est pas une échelle de comorbidité et ne doit pas être utilisé comme tel.

XI. Traitement des récidives de TVNIM :

1. Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque :

1.1. Place de la fulguration :

Le traitement chirurgical de référence est la RTUV. Elle doit être associée à un *second look* en cas de résection incomplète, d'absence de muscle (sauf Ta bas grade ou G1), de pT1 et/ou de haut grade. En l'absence d'essai contrôlé randomisé, la fulguration peut être proposée comme une option chirurgicale pour le traitement des récidives papillaires des TVNIM de bas risque (moins de cinq tumeurs ; taille < 0,5 cm) permettant de diminuer les risques péri-opératoires [166].

1.2. Place de la luminofluorescence :

La luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate est recommandée lors de la RTUV des récidives de TVNIM initialement de bas risque. L'utilisation de la luminofluorescence associée à la lumière blanche améliore la détection des récidives des TVNIM pour le stade Ta [105].

1.3. IPOP de MMC :

Elle peut être recommandée après la RTUV des récidives de TVNIM initialement de bas risque, sous certaines conditions. [155]:

1.4. Récidive sous la forme d'une TVNIM de risque intermédiaire :

Les traitements adjuvants disponibles sont :

- La chimiothérapie endovésicale (huit instillations hebdomadaires) avec traitement d'entretien. Les modalités idéales du traitement d'entretien sont pas clairement définies, il semble qu'une durée de traitement supérieure à 1 an ne soit pas justifiée [102].
- Les instillations de BCG avec un traitement d'entretien pendant 1 an (induction 6 hebdomadaires + entretien 3 hebdomadaires à 3, 6 et 12 mois) [102, 156].

1.5. Récidive sous la forme d'une TVNIM de haut risque :

Dans cette forme de récurrence, les instillations endovésicales de BCG sont recommandées (6 instillations hebdomadaires et 3 hebdomadaires à 3, 6, 12, tous les 6 mois pendant 3 ans) [102,156].

1.6. Récidive sous la forme d'une TVNIM de très haut risque :

En présence de critères d'agressivité classant cette récurrence dans le groupe des TVNIM de très haut risque, une cystectomie précoce peut être proposée. [167].

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

2.1. Utilisation de la luminofluorescence :

Elle n'est pas recommandée de façon systématique lors de la RTUV des récurrences de TVNIM initialement de risque intermédiaire. La luminofluorescence a amélioré la détection des lésions Ta ainsi que la survie sans récurrence dans le groupe des TVNIM de bas risque . Ainsi, son utilisation est recommandée uniquement pour les récurrences de taille < 3 cm et présumées de stade Ta et de bas grade ou G1 (cytologie urinaire négative) [105].

2.2. IPOP de MMC :

Elle n'est pas recommandée de façon systématique après la RTUV des récurrences de TVNIM initialement de risque intermédiaire [155] .

2.3. Récidive sous la forme d'une TVNIM de risque intermédiaire :

Les traitements adjuvants disponibles sont :

- La chimiothérapie endovésicale avec traitement d'entretien en l'absence de prescription antérieure. Les modalités idéales du traitement d'entretien ne sont pas clairement définies, mais il semble que la durée ne doit pas dépasser 1 an [102].

- les instillations de BCG avec un traitement d'entretien pendant 1 an (induction 6 hebdomadaires + entretien 3 hebdomadaires à 3, 6 et 12 mois) [102,168].

2.4. Récidive sous la forme d'une TVNIM de haut risque :

En l'absence de critères d'agressivité (stade pT1 de haut grade/G3 + CIS, variant histologique de mauvais pronostic) pouvant indiquer une cystectomie précoce, le traitement par instillations endovésicales de BCG est recommandé (6 hebdomadaires et 3 hebdomadaires à 3, 6, 12 et tous les 6 mois pendant 3 ans) [102,168].

3. Récidive d'une TVNIM initialement classée haut risque :

3.1. Utilisation de la luminofluorescence :

La luminofluorescence est recommandée pour améliorer la détection des lésions planes de CIS lorsque la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire. Elle permet de détecter 26,7 % de lésions supplémentaires en comparaison avec la lumière blanche seule et d'améliorer la survie sans récidive. En revanche, la luminofluorescence n'a pas amélioré la détection des lésions papillaires de haut risque et n'a pas réduit leur risque de récidive [105].

3.2. IPOP de MMC

Elle n'est pas recommandée lors de la RTUV des récidives de TVNIM initialement de haut risque [155].

3.3. Traitement adjuvant à la résection

Le traitement d'une récidive d'une TVNIM initialement classée comme de haut risque et traitée par BCG-thérapie adjuvante doit être distingué en fonction de sa précocité et du grade histologique de la récidive.

a. Récidive précoce ($\leq$ 12 premiers mois après RTUV) sous la forme d'une TVNIM de bas grade :

Une récidive de bas grade n'est pas considérée comme un échec du BCG. Une

étude rétrospective a montré que les récurrences de bas grade à 3 mois d'un traitement d'induction par BCG avaient un risque faible de progression. Ainsi un traitement conservateur peut être envisagé par un nouveau cycle d'instillations endovésicales de BCG ou de chimiothérapie [169].

b. Récurrence précoce (≤ 12 premiers mois après RTUV) sous la forme d'une TVNIM de haut grade :

La récurrence de lésions de haut grade (pTa, pT1) à 3 mois d'un traitement d'induction par BCG a un risque de récurrence et de progression à 1 an de 62 % et 17 %. Bien que ces données soient rapportées en l'absence de traitement d'entretien de BCG et/ou de deuxième cycle d'induction, le traitement conservateur n'est pas recommandé dans les récurrences précoces de haut grade (niveau de preuve 3) [169].

Dans ces situations, la cystectomie totale 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. Les traitements conservateurs par instillations endovésicales sont considérés comme des alternatives possibles en cas de refus ou d'inéligibilité à la chirurgie radicale mais avec des résultats oncologiques inférieurs [102].

c. Récurrence tardive (> 12 premiers mois après RTUV) sous la forme d'une TVNIM de bas grade :

Une récurrence de bas grade tardive n'est pas considérée comme un échec du BCG. Un nouveau cycle d'instillations endovésicales de BCG ou chimiothérapie peut être envisagé.

d. Récurrence tardive (> 12 premiers mois après RTUV) sous la forme d'une TVNIM de haut grade :

Lors du premier épisode de récurrence, une alternative conservatrice (instillations endovésicales de BCG) peut être proposée à condition que la RTUV de *second look* ne

retrouve pas de tumeur ou uniquement des lésions de bas grade . La cystectomie totale doit être proposée aux patients lors d'une récurrence de haut grade tardive.

4. Cas particulier du CIS isolé :

4.1. Utilisation de la luminofluorescence :

La luminofluorescence est recommandée pour améliorer la détection des lésions de CIS récurrent. Le taux de détection du CIS (91–97 % *vs* 23–68 %) et la survie sans récurrence ont été améliorés par l'utilisation de la lumière bleue *vs* la lumière blanche seule [105].

4.2. Traitement du CIS isolé récurrent :

Le traitement endoscopique du CIS doit être complété par des instillations endovésicales de BCG.

Il est donc recommandé de faire une réévaluation endoscopique à 3 mois avec des biopsies sensibilisées par luminofluorescence. Si des lésions de CIS persistent, il est recommandé de faire un deuxième cycle d'induction de BCG puis une nouvelle réévaluation endoscopique à 3 mois avec des biopsies sensibilisées par luminofluorescence. Si après ces deux cycles d'induction, du CIS est retrouvé sur les biopsies vésicales, il s'agira d'un échec du BCG.

Une récurrence après 1 an de rémission est un facteur prédictif indépendant de meilleure réponse au traitement. En cas de récurrence, il est recommandé d'éliminer une lésion de l'urètre et/ou du haut appareil urinaire. Une étude rétrospective rapportait plus de 50 % de lésions urétérales ou urétrales associées aux récurrences de TVNIM après BCG [171].

DEUXIEME PARTIE ETUDE

PRATIQUE

I. Objectif :

Le but de notre travail est de soulever les aspects épidémiologiques ,diagnostics et thérapeutiques de ce groupe de tumeurs , nous conclurons notre étude par une proposition des facteurs pronostiques de récurrence les plus prévalents et surtout les plus significatifs statistiquement dans notre pratique.

II. Matériels et méthodes :

Notre étude est une étude rétrospective portant sur 45 patients pris en charge au sein du service d'urologie du CHU Hassan II et ce sur une période de 3 ans (2015–2017).

On a exclu les dossiers incomplets et doublés , le nombre final est 45 dossiers exploitables sur un nombre total de 60 dossiers.

III. Résultats :

A. Profil des patients :

1. Le sexe :

Notre série comporte 40 hommes (89%) et 5 femmes (11%) avec un sex-ratio (H/F) de 9 .

Répartition par sexe

	Effectifs	%
Femme	5	11%
Homme	40	89%
Total	45	100%

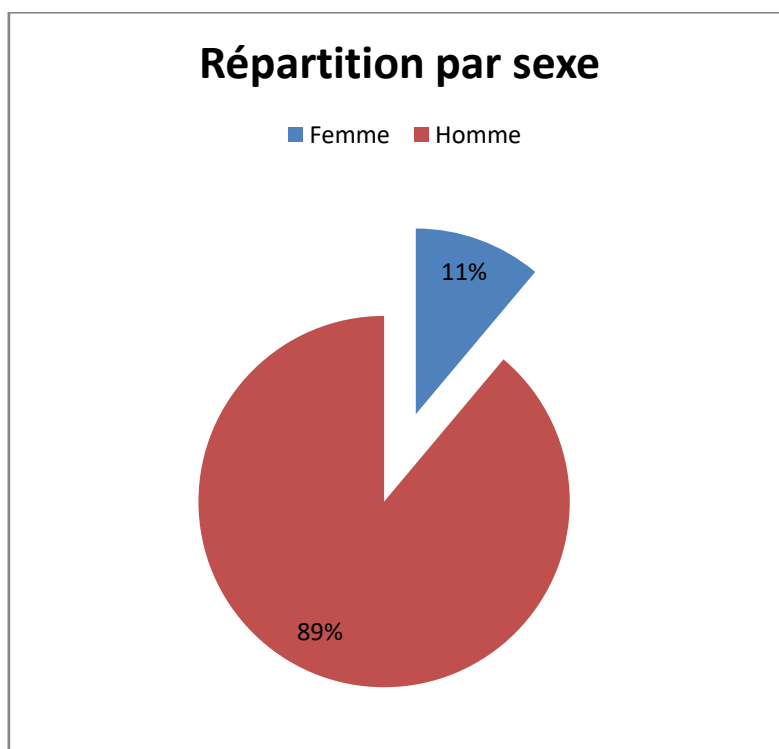


Figure 32 : Répartition du TVINM par sexe.

2. l'âge :

L'âge moyen de nos patients est de 65.6 ans, dont les extrêmes est de 42ans et 88 ans la tranche d'âge la plus touchée est celle de [60–80] ans.

Répartition par tranche d'âge			
Tranche d'âge	Homme	Femme	Total
40–60	7	2	9
60–80	29	3	32
80–90	4	0	4
Total	40	5	45

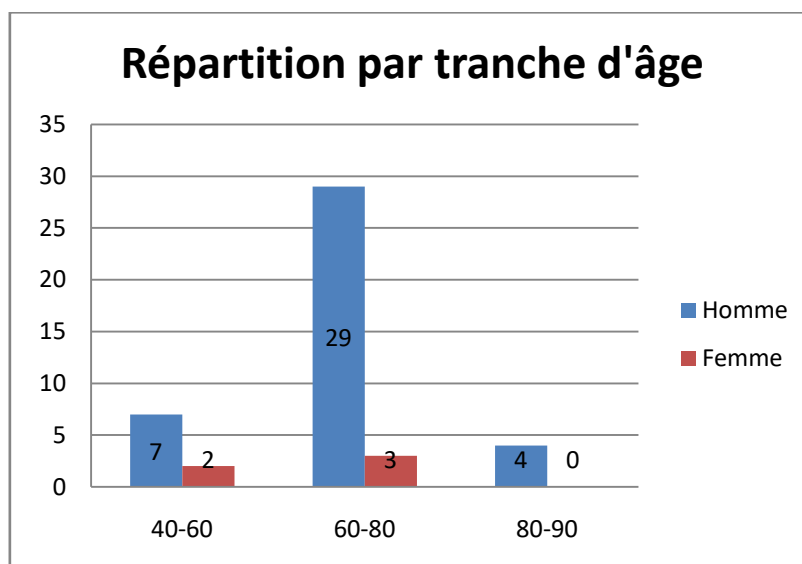


Figure 33 : Répartition du TVINM par tranche d'âge .

3. Les facteurs de risque :

3.1. Tabagisme :

Le tabagisme reste le premier facteur de risque d'exposition aux cancers de vessie. Il s'agit particulièrement d'un tabagisme actif présent chez 34 cas.

La duréemoyenne du tabagisme chez nos patients tabagiques actifs était de 30.7 ans avec un minimum de 10 ans et un maximum 50 ans .

Répartition des patients selon le Tabagisme

Tabagisme	Homme	Femme	Total
Oui	34	0	34
Non	6	5	11
Total	40	5	45

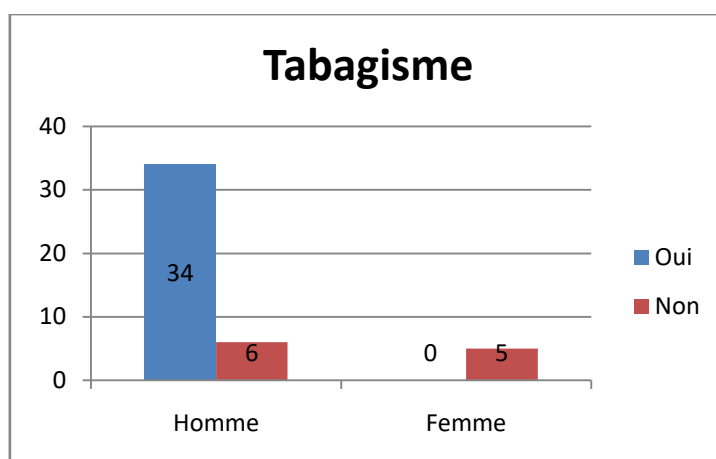


Figure 34 : Répartition des patients selon le Tabagisme.

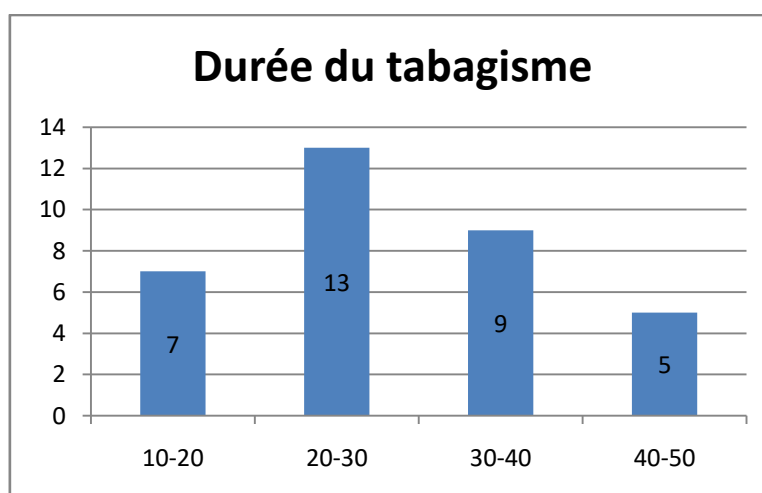


Figure 35 : Durée du tabagisme.

3.2. sevrage tabagique :

Il a été confirmé que le tabagisme augmente le risque de récurrence et la progression tumorale [121]. Alors qu'il est encore controversé de savoir si l'arrêt du tabac influencera favorablement le résultat du traitement des tumeurs de vessie. 16 patients rapportent avoir été sevré.

Sevrage tabagique	
NON	18
OUI	16
Total	34

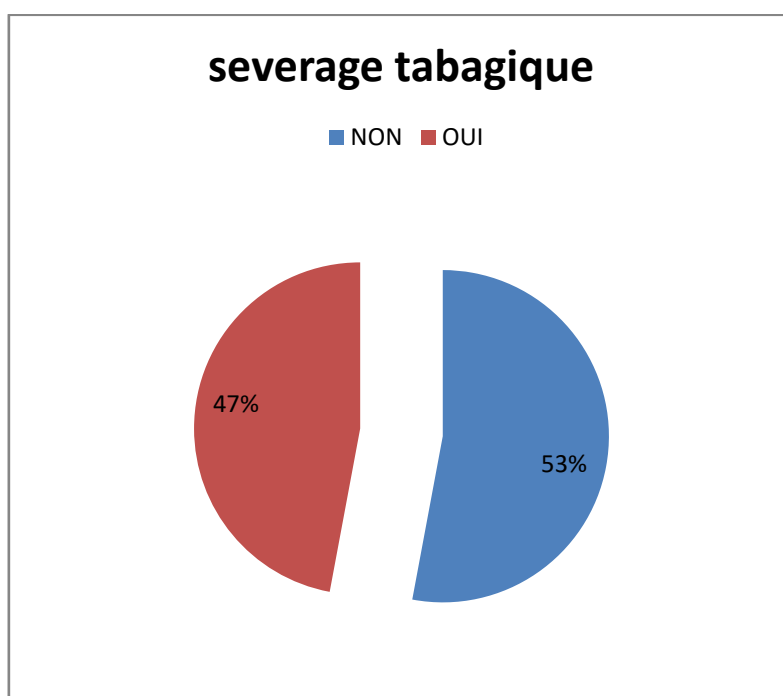


Figure 36 : sevrage tabagique chez les tabagiques actifs.

3.3. Exposition professionnelle :

La profession à risque a été retrouvée chez seulement 1 patients soit 2.2% des cas.

B. Tumeur initiale :

1. Motif de consultation :

L'hématurie est le signe clinique révélateur chez 41 patients 91%, suivie de dysurie chez 3 patients et enfin la RAU chez un seul patient .

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

Motif de consultation	
Dysurie	3
Hématurie	41
RAU	1
Total	45

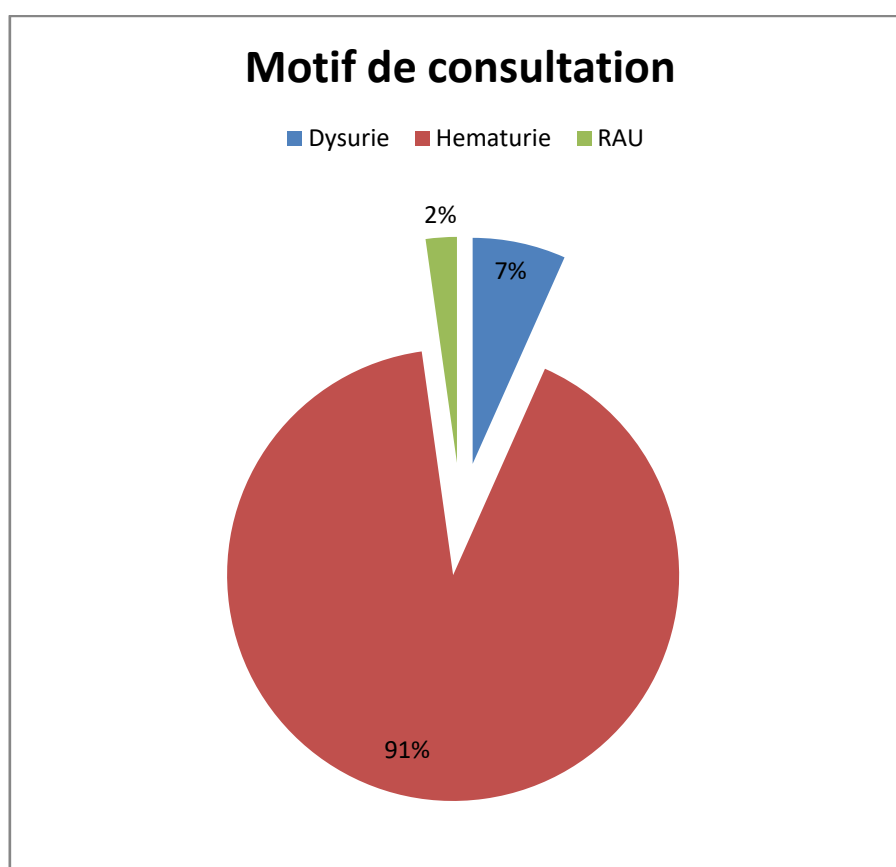


Figure 37 : Motif de consultation initiale .

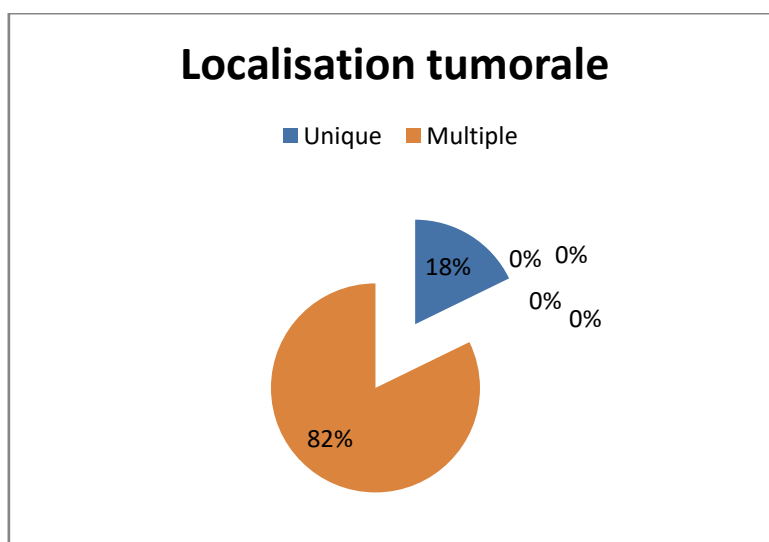
2. Cystoscopie et Anatomopathologique initiale :

2.1. Aspect Macroscopique à l'endoscopie :

a. Localisation :

La tumeur était unique chez 8 patients (18%) et multiple chez 37 autres (82%) .

Figure 38 : Localisation tumorale à la cystoscopie initiale .



b. Taille :

La taille tumorale a été précisée chez 30 patients, la taille moyenne était de 3.6 cm avec une taille minimale de 0.8cm et maximale de 8 cm.

Taille de la tumeur

Min	0,8 cm
Moy	3.6 cm
Max	8cm

2.2. Aspect Microscopique :

a. Type histologique :

Le carcinome urothélial a été le seul type histologique dans notre série.

b. Stade pTNM :

26 patients avaient une tumeur classée pT1 (soit 58 %), et 19 patients avaient une tumeur classée pTa soit (42 %) selon la classification pTNM .

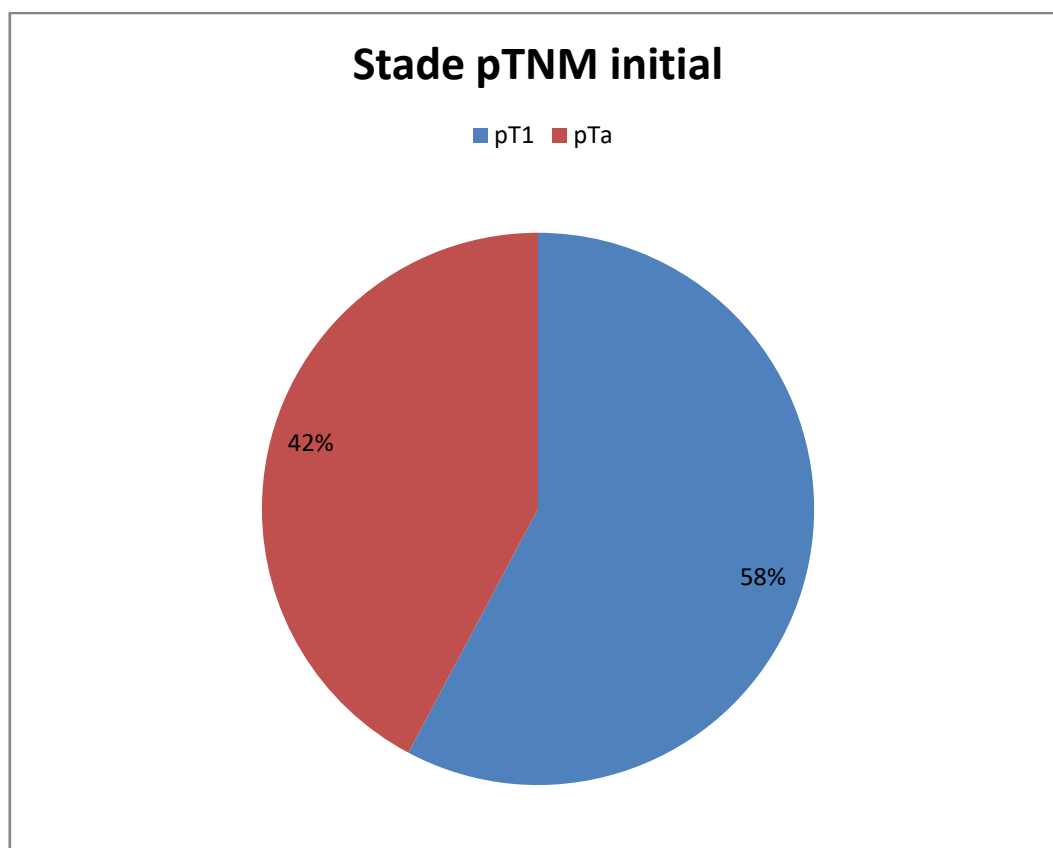


Figure 39: Répartition des TVNIM selon le Stade pTNM.

c. Classification OMS :

36 tumeurs étaient classées bas grade et 9 classées haut grade Selon la classification de l'OMS .

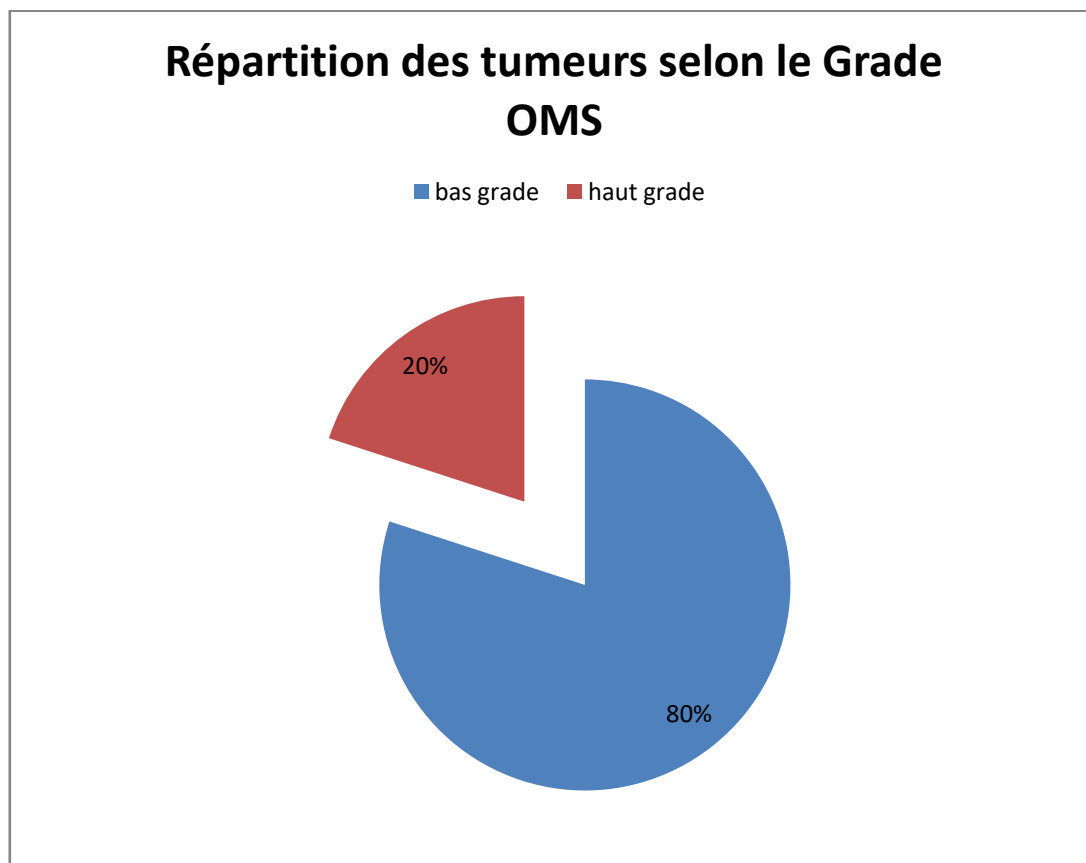


Figure40: répartition des Tumeurs selon le grade OMS .

3. Traitement :

3.1. RTUV :

Le traitement initial a consisté en une résection trans-urétrale vesicale (RTUV). Il s'agissait d'une RTUV complète chez tous nos patients.

3.2. traitement adjuvant par bacille de Calmette et Guérin (BCG) :

Seulement 8 patients ont bénéficié d'un traitement adjuvant par bacille de Calmette et Guérin.

BCG	
NON	37
OUI	8
Total	45

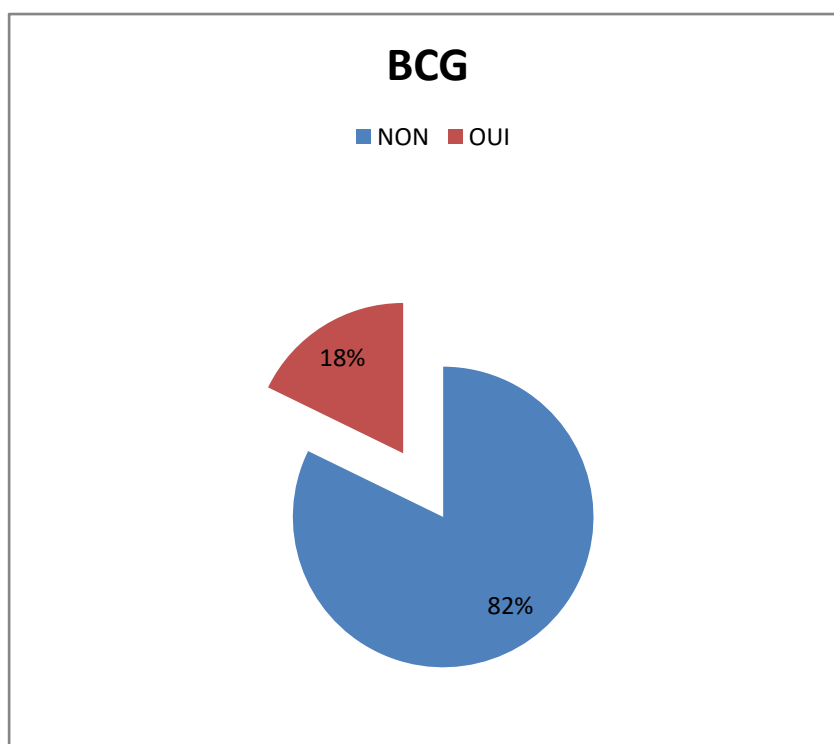


Figure 41 : répartition des patients selon le traitement par BCG .

C. La récidive

1. Mode de découverte de la récidive :

Mode de découverte de la récidive	Nombre des cas
Hématurie	8
Découverte à la cystoscopie	36
Pollakiurie	1
Total général	45

La majorité des récidives étaient découvertes à la cystoscopie lors de la surveillance soit 80% des patients ,le reste des récidive étaient révélées par la symptomathologie clinique dont l'hématurie et la pollakiurie .

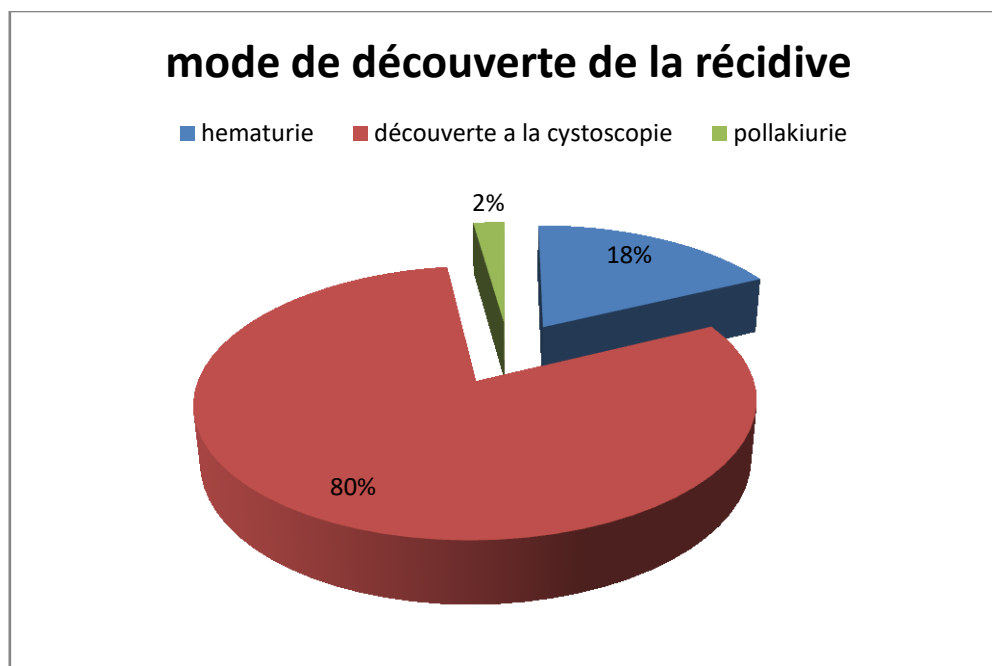


Figure42 : Mode de découverte de la réidive .

2. délai de la récurrence :

Le délai moyen entre le traitement initial et la découverte de la récurrence est de 15 mois avec un minimum de 2 mois et un maximum de 57 mois (4,75 ans) .

Dans notre étude on a distingué deux types de récurrences :

- une récurrence précoce (≤ 12 premiers mois après RTUV) chez 56.5 % de nos patients .
- Récurrence tardive (> 12 premiers mois après RTUV) chez 43,5 % de nos patients.

3. l'examen clinique :

Était normal chez 26 patients (57.7%) des cas. Par ailleurs, il avait montré une HTA chez 1 patients, une BPCO chez 1 patient, une hypertrophie prostatique chez 6 patients, un diabète chez 6 patients et une conjonctive décolorée chez 5 patients.

4. Les examens complémentaires:

4.1. Les examens biologiques :

La numération de formule sanguine (NFS) a montré une anémie chez 13 patients (28.88%).

L'ECBU réalisé chez tous nos patients avait montré une infection urinaire chez 10 patients soit (22,2%) des cas. Les germes retrouvés étaient : E.COLI et KLEBSIELLA.

Une fonction rénale réalisée chez tous nos patients avait montrée une insuffisance rénale chez 6 patients.

4.2. L'imagerie :

l'échographie réalisée chez tous nos patients, avait objectivé une tumeur intravésicale unique chez 12 patients soit (26,7 %) des cas. Et des tumeurs multiples chez 33 patients soit (73,3 %) des cas. Le retentissement sur le haut appareil urinaire a été retrouvé chez 4 malades (8.9%). Il s'agissait d'une uretérohydronéphrose bilatérale chez un patient, et unilatérale gauche chez

2 patients et droite chez un patient.

l'urographie intraveineuse urinaire n'a été effectuée chez aucun de nos patients.

La tomodensitométrie (TDM) est réalisée chez 20 patients (44.5%).

5. Cystoscopie et anatomopathologie de la récive :

5.1. Aspect Macroscopique

a. Localisation :

La tumeur était unique chez 9 patients (20%) et multiple chez 36 autres (80%) .

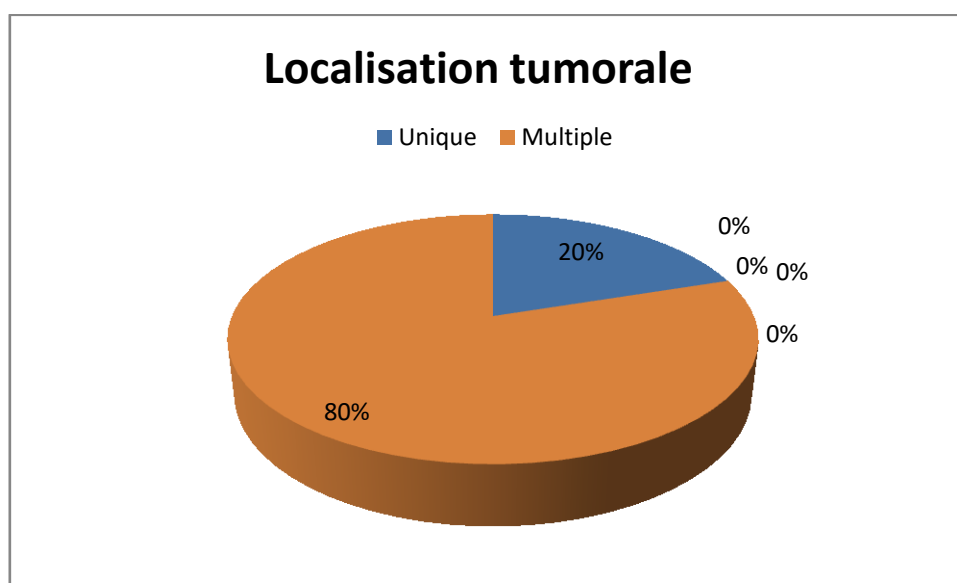


Figure 43 : Localisation des tumeurs à la cystoscopie .

b. Taille :

la taille moyenne était de 2.15 cm avec une taille minimale de 0.5cm et maximale de 6 cm.

5.2. Aspect Microscopique :

a. Stade pTNM :

28 patients avaient une tumeur classée pT1 (soit 58 %), 15 patients avaient une tumeur classée pTa soit (42 %) et deux pTis selon la classification pTNM .

Stade pTNM	Nombre de cas
pT1	28
pTa	15
pTis	2
Total général	45

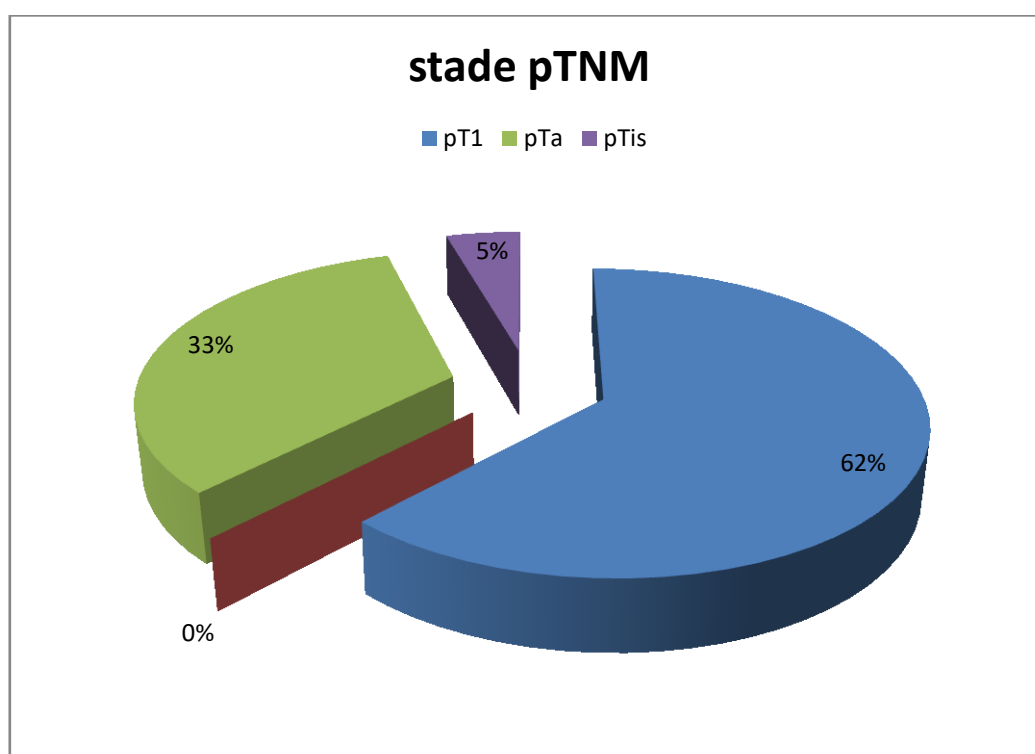


Figure 44: répartition des récidives selon le stade pTNM .

b. Grade OMS :

35 tumeurs étaient classées bas grade et 10 classées haut grade Selon la classification de l'OMS .

Grade OMS	Nombre de cas
Bas grade	35
Haut grade	10
Total général	45

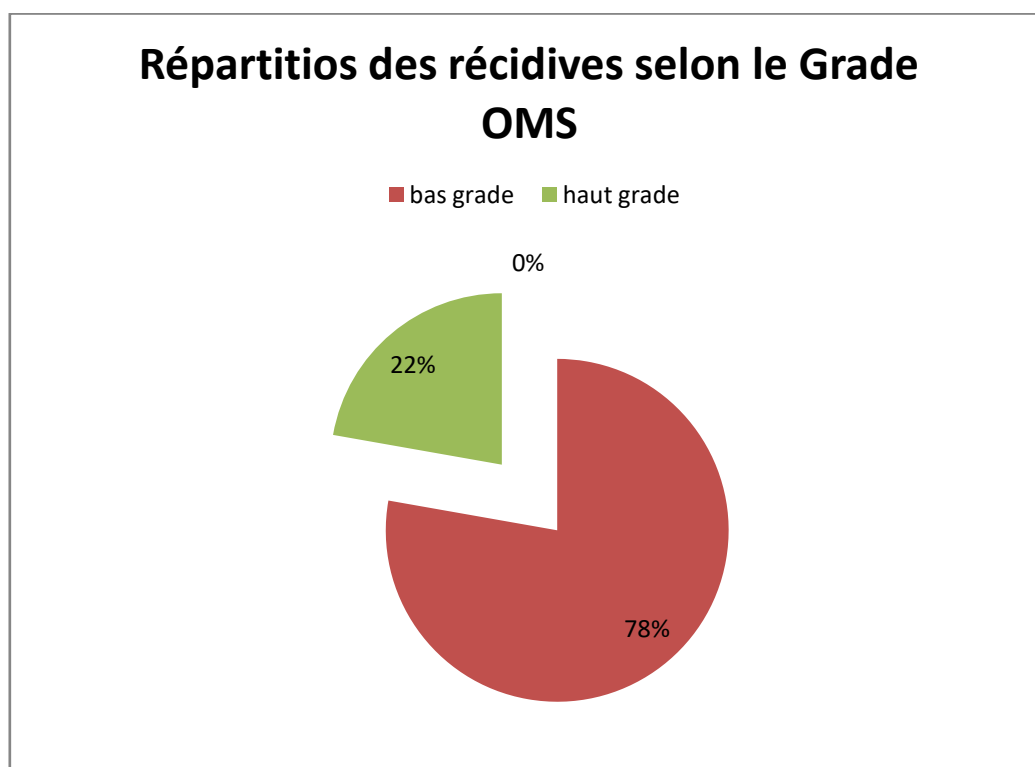


Figure 45 : Répartition des récidives selon le grade OMS .

6. Nombre de récurrence :

67 % de nos patients avaient une tumeur multirécidivante (≥ 2 récurrences) contre 33% de nos patients avec une récurrence unique.

Nombre de récurrences	Nombre de cas
Unique	19
2 récurrences	12
3 récurrences	9
4 récurrences	4
5 récurrences	1

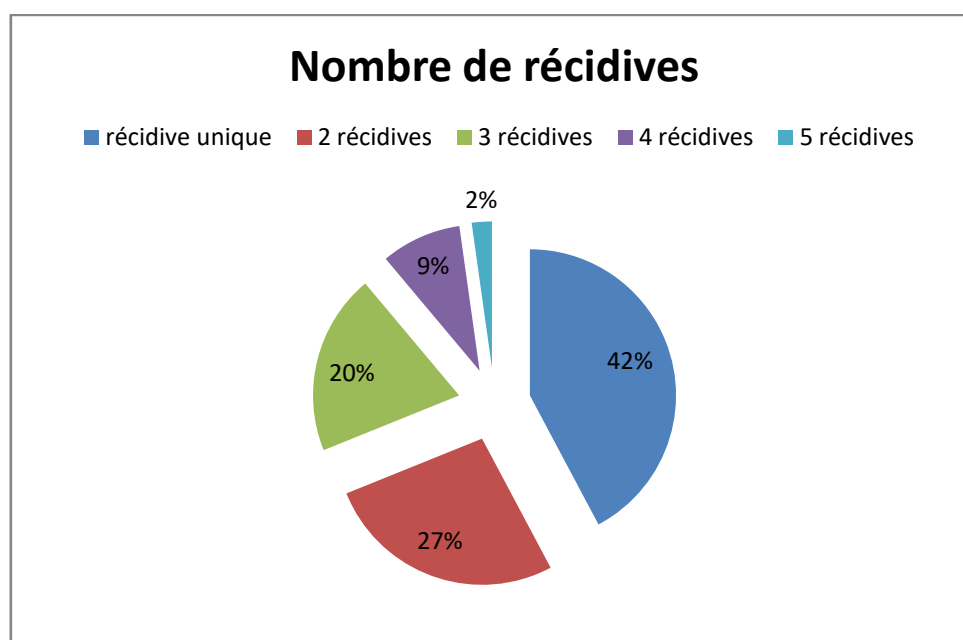


Figure 46 : Répartition des tumeurs selon le nombre de récurrence.

7. Le traitement:

Le traitement initial a consisté en une résection trans-urétrale de la vessie (RTUV). Il s'agissait d'une RTUV complète chez 37 patients (82,2%) et incomplète chez 8 patients (17.8%) afin de faire une biopsie de la tumeur ou site à un accès difficile.

Un complément de traitement a été pratiqué chez 4 patients ayant une RTUV incomplète avec un recul moyen de 6 semaines.

Trois de nos patients soit (6.6%) ont présenté une complication lors de la RTUV : il s'agissait d'une hémorragie.

Les tumeurs ont été classées en 3 groupes suivant le risque évolutifs (voir tableau 8) :

Groupe 1 : Risque intermédiaire (16 patients soit 35,5%).

Groupe 2 : Risque élevé (14 patients soit 31%).

Groupe 3 : Très haut risque (15 patients soit 33.5%).

17 patients ont bénéficié d'une BCG thérapie .

Une cystectomie totale a été pratiquée chez 10 patients .

Traitement	Nombre de cas
Cystectomie	10
RTUV+BCG	17
RTUV+Surveillance	18
Total général	45

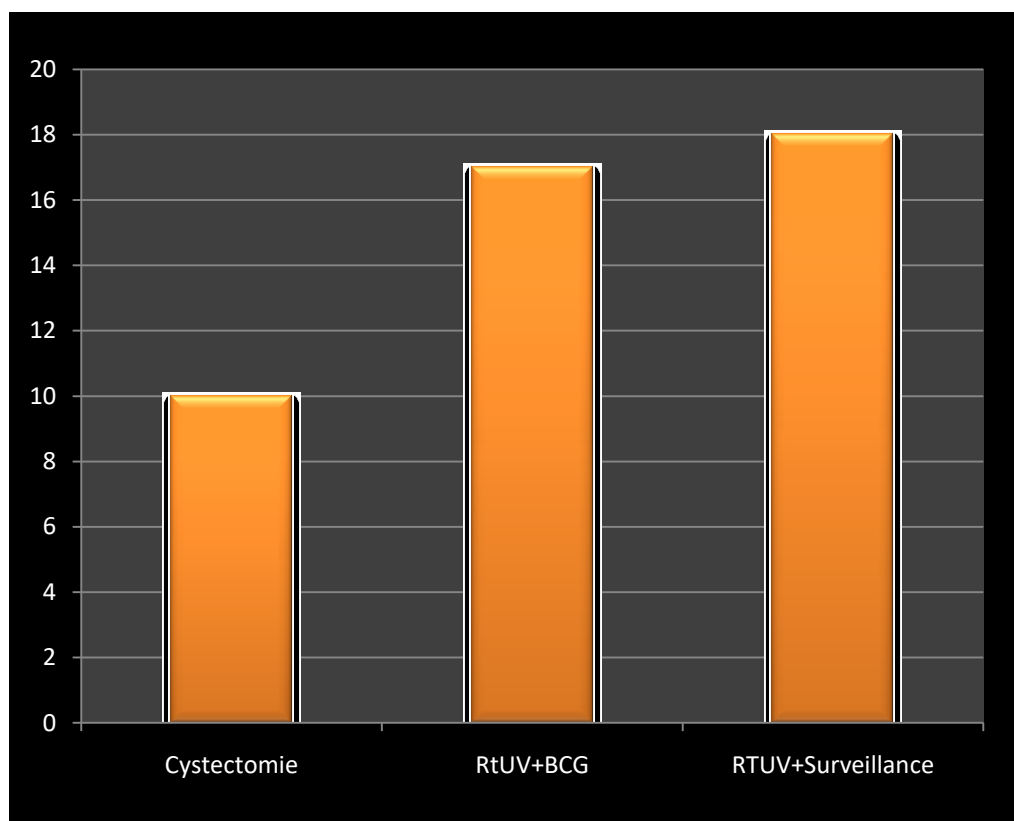


Figure 47 : Traitement des TVNIM récidivantes.

8. La surveillance :

La découverte d'une TVNIM récidivante fait entrer systématiquement le patient dans un cycle de surveillance endoscopique. Cette surveillance a pour but de dépister le plus tôt possible une nouvelle récidive. La constatation d'une récidive conduit à poser l'indication d'une nouvelle RTUV sous anesthésie en hospitalisation. La constatation d'une récidive conduit généralement à une escalade thérapeutique pouvant aller jusqu'à la cystectomie. L'examen de référence pour la surveillance reste la cystoscopie (associée souvent à la cytologie urinaire). Les contraintes et le caractère « invasif » de cet examen ont conduit à chercher activement d'autres moyens de surveillance. Cependant, actuellement, ni l'imagerie ni les nombreux marqueurs urinaires qui ont été décrits n'ont montré leur capacité à remplacer la cystoscopie sur le plan des performances diagnostiques.

Dans notre étude la surveillance a été réalisée par la clinique (recherche d'une hématurie, toucher rectal), l'échographie et la Cystoscopie .

TROISIEME PARTIE:

DISCUSSION

I. Epidemiologie :

1. Introduction :

La récurrence atteint 70% à 80% des TVNIM qui représente à leur tour plus de 70 % de toutes les tumeurs de la vessie diagnostiquées.

Le cancer de la vessie reste l'un des cancers les plus diagnostiqués au monde avec plus de 330000 nouveaux cas décrits dans le monde et plus de 130000 décès par an ; 2,7 million de patients ont une histoire avec le cancer de vessie [12].

Au Maroc en 2012, 35000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués, le nombre de cancer de vessie enregistré était de 1600 cas soit un taux de 4,6% [19].

2. Age de survenu :

Dans la majorité des cas, le cancer de la vessie est diagnostiqué après 60 ans [175].

Au Maroc : la moyenne d'âge du cancer de vessie chez la femme 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.

En Europe, la moyenne d'âge de diagnostic était de 65 ans [176]. Sylvester et al[174] ont démontré, par une étude rétrospective portant sur 2596 cas de 7 études d'EORTC , que la tranche d'âge de [60–80] représentait presque 61 % des TVNIM récidivantes .

la moyenne d'âge dans une étude chinoise par Liu S, Hou J, Zhang H, Wu Y, Hu M, Zhang L, et al[187] sur les TVNIM récidivantes portant sur 698 patients était de 63,7 ans.

Dans notre série l'âge moyen de diagnostic était de 65.6 ans et la tranche d'âge la plus touchée est celle de [60–80] ans. Cette donnée concorde avec celle de la littérature.

3. Fréquence selon le sexe :

Dans l'étude chinoise[187] les hommes représentaient 83.5% ,soit 5fois plus que les femmes .

Dans notre études les hommes sont touchés dans 89%, soit9 fois plus que les femmes. Cette prédominance masculine a été observée dans les différentes séries.

Tableau 10 : Répartition des tumeurs vésicales selon le sexe

	MARRAKECH 2015 [177]	Sylvester et al [174]	Zhang L, et al. [187]	otre serie
Sexe ratio				
Homme / Femme	8	4	5	9

4. Facteurs de risque: Intoxication tabagique:

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 [26,27,28]. 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 [IC95 : 1.2–2.1]) et pour une durée au moins égale à 10 ans (*odds ratio* à 1.5 [IC95 : 1.1–1.9]) [26].

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, se risque diminue avec un âge tardif au début du tabagisme et avec l'augmentation de la durée du sevrage[178] .

De même dans notre étude, le tabac présente un facteur de risque fréquent vu son incidence estimé à 88.8%.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 16 patients (47%).et la durée moyenne du tabagismeétait de 30 ans.

II. Facteurs pronostics de la récidence :

Des paramètres clinico-pathologiques permettant de calculer la probabilité de récidence tumorale et de progression musculaire d'une TVNIM selon les tableaux de risque élaborés par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) [181].

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

- Grade OMS.
- Stade tumoral.
- Taille de la tumeur.
- Délai de récidence tumorale.
- Présence de CIS concomitant.
- Nombre de tumeurs.

À chacun de ces paramètres est attribué un coefficient permettant de calculer le risque de récidence et de progression .

Ainsi, ces facteurs permettent de classer les patients en groupe de risque faible, intermédiaire ou élevé.

Des facteurs pronostics non pris en compte dans les tables prédictives de l'EORTC existent :

□ La sous-classification du stade T1 permet de différencier les stades T1a et T1b selon que la muscularis mucosae est franchie ou non. Le stade T1b est de pronostic plus péjoratif [182].

- La présence de carcinome urothélial dans l'urètre prostatique est aussi de mauvais pronostic [183].

Selon la littérature, les principaux facteurs pronostiques prédisposant à une récurrence sont :

1. La taille tumorale :

Parmi les facteurs de récurrences admis par l'EORTC, on note la taille tumorale. M. Rodriguez et al. [184], en évaluant les facteurs de risque de récurrences et de progression dans une série de 1529 cas, ont démontré qu'une taille tumorale supérieure à 3cm est un facteur de récurrence tumorale.

Dans notre étude la taille moyenne des tumeurs lors du diagnostic initiale était de 3.6 cm.

2. La multiplicité :

Aussi connu comme facteur de risque des récurrences tumorales par l'EORTC. Ainsi, une étude japonaise réalisée par Y. Nakai et al. [185] a démontré que les TVNIM avec une multiplicité lésionnelle ont un grand risque de récurrence.

Dans notre étude , nous avons noté une concordance avec la littérature, les tumeurs multiples étaient parmi les facteurs pronostiques de récurrences .La tumeur était multiple chez 37 patients soit 82% .

3. Non administration de la BCG-thérapie :

Certains auteurs ont démontré l'intérêt de la BCG thérapie dans la diminution des taux de récurrence ; [186]. Gontero et al. , ainsi que quatre méta-analyses, y compris celle de Sylvester et al.[174] , ont confirmé que la BCG thérapie après RTUV, donne des résultats meilleures que la RTUV seule , ou RTUV+ chimiothérapie , en matière de prévention des récurrences. Une étude multicentrique française comparant au sein de 94 patients un groupe traité par RTUV et un groupe traité par RTUV+ BCG a montré une diminution du taux de récurrence de 90 à 52 % .Sur une série mono centrique de 80 patients, les mêmes auteurs ont montré une réduction du taux de récurrence de 40%, avec une meilleure survie spécifique chez les patients ayant reçu du BCG.

L'American Urological Association (AUA) a évalué la récurrence entre les TVNIM traitées par RTUV seule et celles traitées par RTUV+ BCG, la différence moyenne était de 30 % [188]

Tableau 11:comparaison de la récurrence selon le traitement [188].

Treatments	% Median Difference	95% CI	Mean No. Pts. Needed to Treat
Resection + thiotepa vs. resection alone	19	9-28	5.3
Resection + BCG vs. resection alone	30	19-39	3.3
Resection + mitomycin vs. resection alone	15	7-22	6.7
Resection + doxorubicin vs. resection alone	10	2-17	10.0
Resection + BCG vs. resection + doxorubicin	23	13-32	4.3
Resection + BCG vs. resection + thiotepa	30	10-47	3.3

Dans notre série, 82% des patients n'étaient pas sous BCG thérapie, et seulement 18% des patients avaient un traitement par la BCG-thérapie.

4. Stade pTNM /grade OMS :

Sylvester et al [174] dans une étude rétrospective portant sur 2596 cas de 7 études d'EORTC, 55,9 % des patients avaient une tumeur initiale classée pTa et 42,7 %

avaient une tumeur classée pT1 selon la classification pTNM (1.4 % stade inconnu).

Cependant ,87,1% des patient avaient une tumeur initiale classée bas grade et 10,4 % avaient une tumeur classée haut grade selon la classification OMS .

Dans notre étude 80% des tumeurs étaient classées initialement bas grade et 20 %classées haut grade Selon la classification de l'OMS les résultats se rapprochent des données de littérature contrairement au stade où les résultats diffèrent .

III. Diagnostic positif des TVNIM récidivantes :

1. circonstance de découverte :

La cystoscopie de surveillance après une résection complète d'une TVNIM reste le moyen de référence pour le diagnostic précoce des récidives, contrairement au TVNIM initial où le maître symptôme est l'hématurie macroscopique.

Dans l'étude chinoise par Liu S, Hou J, Zhang H, Wu Y, Hu M, Zhang L, et al[187] 100% des récidives étaient diagnostiquées par la cystoscopie de surveillance.

Dans notre étude la majorité des récidives étaient découvertes à la cystoscopie lors de la surveillance soit 80% des patients, le reste des récidives étaient révélées par la symptomathologie clinique dont l'hématurie et la pollakiurie .

Tableau 12 : Tableau comparatif entre le pourcentage des différentes Circonstances de découverte .

Circonstance de découverte	de Zhang L, et al[187]	Notre étude
Découverte à la cystoscopie	100%	80%
Hématurie	0%	18%
Troubles mictionnels irritatifs	0%	2%

La surveillance des TVNIM est indispensable et Les modalités sont basées sur des études rétrospectives et des avis d'expert [152]. Elle est principalement basée sur la cystoscopie qui ne peut être remplacée par aucune autre modalité de diagnostic. La cystoscopie à 3 mois est indispensable et a un rôle pronostique important afin de ne pas méconnaître une tumeur résistante au traitement. Des biopsies systématiques couplées à la cystoscopie sont recommandées à 3 mois lorsque du CIS était présent au diagnostic afin de vérifier l'efficacité du traitement par BCG. Elles seront également réalisées en cas de lésions suspectes en cystoscopie, sauf en cas de tumeur de faible risque où une électro fulguration est possible. Après 5 ans, les récidives des TVNIM de faible risque sont rares ou peu menaçantes et la surveillance par cystoscopie peut être interrompue. Les TVNIM de risque intermédiaire progressent rarement après 10 ans et leur surveillance peut être interrompue ou faire appel à des modalités moins invasives telles que l'échographie. La surveillance est poursuivie à vie pour les TVNIM de risque élevé, ou lorsque l'intoxication tabagique est maintenue.

La cytologie urinaire est utile pour le diagnostic des tumeurs de haut grade. Les TVNIM de faible risque progressent rarement vers ces tumeurs. La surveillance par cytologie est donc inutile dans ce groupe. Pour les autres groupes en revanche elle est systématiquement associée à la cystoscopie. Une cytologie urinaire positive isolée doit faire rechercher un CIS ou une tumeur du haut appareil urinaire. Aucun autre marqueur urinaire n'est aujourd'hui recommandé pour la surveillance [102].

l'uro-TDM doit être réalisée dans le cadre du bilan des TVNIM de haut risque.

Le rythme et les moyens utilisés pour la surveillance des TVNIM ont été adaptés à leur risque de récurrence établies selon les tables de l'EORTC.

Tableau 13 : Modalités de suivi des TVNIM[88].

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

2. Examen clinique :

Était normal chez 26 patients (57.7%) des cas. Par ailleurs, il avait montré une HTA chez 1 patients, une BPCO chez 1 patient, une hypertrophie prostatique chez 6 patients, un diabète chez 6 patients et une conjonctive décolorée chez 5 patients.

3. Examens complémentaires :

3.1. Biologique:

La cytologie urinaire est un outil simple, rapide et peu coûteux qui permet de détecter la présence de cellules tumorales de haut grade dans les urines avec une très grande sensibilité. Cet examen doit être réalisé par des cytologistes expérimentés capables d'en déjouer les pièges : atypies réactionnelles, viroses, atypies post thérapeutiques. Lorsque ce test est positif et montre une cytologie en faveur d'une

tumeur de haut grade, sa spécificité est telle qu'elle impose à elle seule la multiplication des explorations de la totalité de l'arbre urinaire (du calice à l'urètre) à la recherche du foyer tumoral.

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 a but diagnostic n'a pas été effectuée chez aucun de nos patients.

Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) : doit être fait en premier lieu, avant toute autre investigation afin d'éliminer une infection urinaire. Dans l'étude AMRO [189], le taux d'infection urinaire était de 15.6%, une étude réalisée à Burkina Faso à propos de 71 cas, l'ECBU était positif dans 26.2% des cas [190]. Ce pourcentage se rapproche de celui de notre série 22,2%.

La Numération de la formule sanguine et la fonction rénale permettent d'évaluer le retentissement. Dans notre étude la NFS a montré une anémie chez 13 patients (28.88%).

Fournier dans sa série de 60 patients rapporte une insuffisance rénale chez 3 patients soit 7.4% des cas. [191] Ennis dans une étude portant sur 85 cas a retrouvé le même pourcentage que Fournier [192]. Dans notre étude, une insuffisance rénale a été rapportée chez 6 patients soit 13%.

Tableau 14 :tableau comparatif du pourcentage de l'insuffisance rénale entre notre étude et celle de Fournier et d'Ennis.

	Etude de Fournier	Etude d'Ennis	Notre étude
Insuffisance rénale	7.4 %	7.4 %	13%

3.2. l'imagerie :

a. L' échographie:

C'est l'examen de première intention devant une manifestation clinique évocatrice. Elle doit être effectuée sur une vessie pleine.

La tumeur vésicale se présente habituellement à l'échographie comme une masse saillante dans la lumière vésicale, à base d'implantation sessile ou pédiculée. Elle est d'échogénicité moyenne, souvent homogène, son contour interne peut parfois être rehaussé par un halo hyperéchogène traduisant la présence d'une hématurie [192].

L'échographie endo-cavitaire est un complément de l'échographie sus pubienne pour l'étude du trigone, du bas-fond vésical et de ses rapports avec les vésicules séminales et la prostate. [193,194]

L'apport de l'échographie est limité pour les tumeurs planes peu saillantes et pour les lésions papillaires inférieures à 5mm [195, 196, 197].

Ses autres limites sont la vessie insuffisamment remplie, l'obésité, et la superposition des gaz intestinaux.

La majorité des auteurs des derniers rapports sur les tumeurs de vessie concluent cependant à une sensibilité insuffisante de l'examen, ce qui ne permet pas de recommander l'échographie, utilisée isolément, pour le diagnostic des tumeurs de

vessie. [198]

L'échographie sus pubienne, permet également une description du nombre de tumeurs, qui est admis par tous les auteurs comme facteur pronostique et prédictif de l'évolution des tumeurs .

J. Palou[200] et al. ont trouvé que 51% des cas ont des lésions multiples, ainsi que IMRAN a trouvé des lésions multifocales chez 56% patients.

Dans l'étude de MARRAKECH 2016 [199] la multifocalité est notée chez 35.6% des cas.

l'échographie réalisée chez tous nos patients, avait objectivé une tumeur intravésicale multiple chez 73,3 % des cas.

Tableau 15 : Echographie et multiplicité des lésions.

Auteur	Année	Lésions multiples (en%)
Palou et al.	2012	51 %
MARRAKECH	2016	35.8 %
Notre étude	2018	73,3 %

L'échographie permet également de rechercher un éventuel retentissement au niveau des orifices urétéraux et de la voie excrétrice. Benchakroun et al. ont trouvé une urétéro-hydronephrose chez 21% des cas, ce qui est supérieur à notre série (8.9%).

b. L'examen Tomodensitométrique :

En cas de TVNIM, le bilan d'extension par l'uro-scanner n'est pas systématique, il est demandé en cas de 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.

Apprécier l'envahissement des organes de voisinage et de la graisse périvésicale.

La recherche d'adénopathies ou de métastase /ou de métastases (les premiers sites métastatiques étant les ganglions et le poumon).

La tomodensitométrie (TDM) est réalisée chez 44.5 % des patients, elle n'avait pas montré de localisation au niveau du haut appareil urinaire.

3.3. La cystoscopie :

C'est l'examen clé du diagnostic. L'évaluation cystoscopique est un élément principal et indispensable au diagnostic de tout patient suspect de tumeur vésicale. Cet examen peut être réalisé en consultation sous anesthésie locale, mais ne peut être fait qu'avec un ECBU stérile. La cystoscopie à lumière blanche est la technique utilisée dans notre formation. La cystoscopie a un double intérêt :

a. La visualisation de la tumeur:

L'aspect macroscopique, végétant ou infiltrant, la taille de la tumeur, le nombre, la topographie, état de la muqueuse environnante; il réalise une véritable cartographie de la vessie.

Dans la série de J. Palou et al. [200], la cystoscopie a objectivé une taille tumorale supérieure à 3 cm chez seulement 28,1%, et chez 22,9% des cas dans l'étude multicentrique de P. Gontero[201] . Dans le même sens, l'étude japonaise réalisée par l'équipe de Y. Nakai et al.[202] a montré que la taille tumorale des tumeurs ne dépasse pas 3 cm chez 71,6% des cas , voire 97,5% dans l'étude italienne réalisée par V.DeMarco. et al.[203]. ces données se rapprochent au résultat de notre série dont la taille tumorale dépasse 3 centimètre chez 24,4% des cas.

Concernant la multiplicité, P.Gontero a trouvé des lésions multiples chez 55,7%

des cas, presque le même pourcentage a été noté dans l'étude de J. Palou (50,7%) , et l'étude de Y .Nakai (53,3%) ,concordant avec les résultats de notre étude dont la multiplicité est notée chez 55.5% des cas .Or, un taux plus inférieur est notée dans l'étude italienne menée par De Marco(9%). Cette multiplicité qui est corrélée par plusieurs études à l'exposition durables aux différents carcinogènes [204].

Tableau 16 :La multiplicité tumorale (en %)

Auteur	P.Gontero	J. Palou	Y .Nakai	DeMarco	Notre étude
Tumeur multiple en %	55,7%	50,7%	53,3%	9%	82%
Tumeur unique en %	39.3%	49.3%	46.7%	91%	18%

b. La réalisation de prélèvements pour l'étude anatomopathologique :

Il peut s'agir d'une véritable résection 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).

IV. Anatomopathologie :

1. Aspect macroscopique :

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

- L'aspect : papillaire, bourgeonnant, ulcéré, ulcéro-bourgeonnant ou infiltrant
- 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.

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 [205].

Dans notre série les tumeurs pTa étaient les plus fréquentes et représentaient 33% des cas, les tumeurs pT1 sont notées dans 62% des cas, et les tumeurs pTis sont retrouvées dans 5% 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

V. Traitement des TVNIM récidivantes :

Selon les dernières Recommandations en onco-urologie du CCAFU la prise en charge des TVNIM récidivante dépend du risque de récurrence, de progression et du délai entre le traitement initial et la récurrence.

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

1.1. Place de la fulguration :

Le traitement chirurgical de référence est la RTUV. Elle doit être associée à un *second look* en cas de résection incomplète, d'absence de muscle (sauf Ta bas grade ou G1), de pT1 et/ou de haut grade. En l'absence d'essai contrôlé randomisé, la fulguration peut être proposée comme une option chirurgicale pour le traitement des récurrences papillaires des TVNIM de bas risque (moins de cinq tumeurs ; taille < 0,5 cm) permettant de diminuer les risques péri-opératoires [166].

1.2. Place de la luminofluorescence :

La luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate est recommandée lors de la RTUV des récurrences de TVNIM initialement de bas risque. L'utilisation de la luminofluorescence associée à la lumière blanche améliore la détection des récurrences des TVNIM pour le stade Ta. Cette technique permet une amélioration de la survie sans récurrence [105].

1.3. IPOP de MMC :

Elle peut être recommandée après la RTUV des récurrences de TVNIM initialement de bas risque, sous certaines conditions. La méta-analyse des données individuelles de 2 278 patients inclus dans des études sur l'utilisation d'IPOP (de mitomycine, gemcitabine ou pirarubicine) a montré un bénéfice en réduction du risque de récurrence ultérieure uniquement en cas de récurrence [155]:

- unique .

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

1.4. Récurrence sous la forme d'une TVNIM de risque intermédiaire :

Les traitements adjuvants disponibles sont :

- La chimiothérapie endovésicale (huit instillations hebdomadaires) avec traitement d'entretien. Les modalités idéales du traitement d'entretien ne sont pas clairement définies, il semble qu'une durée de traitement supérieure à 1 an ne soit pas justifiée [102].
- Les instillations de BCG avec un traitement d'entretien pendant 1 an (induction 6 hebdomadaires + entretien 3 hebdomadaires à 3, 6 et 12 mois) [102,156].

1.5. Récurrence sous la forme d'une TVNIM de haut risque :

Dans cette forme de récurrence, les instillations endovésicales de BCG sont recommandées (6 instillations hebdomadaires et 3 hebdomadaires à 3, 6, 12, tous les 6 mois pendant 3 ans) [102,156].

1.6. Récurrence sous la forme d'une TVNIM de très haut risque :

En présence de critères d'agressivité classant cette récurrence dans le groupe des TVNIM de très haut risque, une cystectomie précoce peut être proposée. Plusieurs études rétrospectives ont montré un gain de survie spécifique lorsque la cystectomie était réalisée précocement (< 3 mois après la RTUV) *vs* différée (80 % *vs* 69 % à 5 ans ; 76-78 % *vs* 51-61 % à 10 ans) [167].

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

2.1. Utilisation de la luminofluorescence :

Elle n'est pas recommandée de façon systématique lors de la RTUV des récidives de TVNIM initialement de risque intermédiaire. La luminofluorescence a amélioré la détection des lésions Ta ainsi que la survie sans récurrence dans le groupe des TVNIM de bas risque (voir paragraphe 4.1.1.2). Ainsi, son utilisation est recommandée uniquement pour les récidives de taille < 3 cm et présumées de stade Ta et de bas grade ou G1 (cytologie urinaire négative) [105].

2.2. IPOP de MMC :

Elle n'est pas recommandée de façon systématique après la RTUV des récidives de TVNIM initialement de risque intermédiaire.

D'après la dernière méta-analyse, l'IPOP a un bénéfice en terme de réduction du risque de récurrence ultérieure uniquement en cas de récurrence [155] :

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

2.3. Récidive sous la forme d'une TVNIM de risque intermédiaire :

Les traitements adjuvants disponibles sont :

- La chimiothérapie endovésicale avec traitement d'entretien en l'absence de prescription antérieure. Les modalités idéales du traitement d'entretien ne sont pas clairement définies, mais il semble que la durée ne doit pas dépasser 1 an [102].
- les instillations de BCG avec un traitement d'entretien pendant 1 an (induction

6 hebdomadaires + entretien 3 hebdomadaires à 3, 6 et 12 mois) [102,168].

2.4. Récidive sous la forme d'une TVNIM de haut risque :

En l'absence de critères d'agressivité (stade pT1 de haut grade/G3 + CIS, variant histologique de mauvais pronostic) pouvant indiquer une cystectomie précoce, le traitement par instillations endovésicales de BCG est recommandé (6 hebdomadaires et 3 hebdomadaires à 3, 6, 12 et tous les 6 mois pendant 3 ans) [102,168].

3. Récidive d'une TVNIM initialement classée haut risque :

3.1. Utilisation de la luminofluorescence :

La luminofluorescence est recommandée pour améliorer la détection des lésions planes de CIS lorsque la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire. Elle permet de détecter 26,7 % de lésions supplémentaires en comparaison avec la lumière blanche seule et d'améliorer la survie sans récidive. En revanche, la luminofluorescence n'a pas amélioré la détection des lésions papillaires de haut risque et n'a pas réduit leur risque de récidive [105].

3.2. IPOP de MMC

Elle n'est pas recommandée lors de la RTUV des récidives de TVNIM initialement de haut risque [155].

3.3. Traitement adjuvant à la résection

Le traitement d'une récidive d'une TVNIM initialement classée comme de haut risque et traitée par BCG-thérapie adjuvante doit être distingué en fonction de sa précocité et du grade histologique de la récidive.

a. Récidive précoce (≤ 12 premiers mois après RTUV) sous la forme d'une TVNIM de bas grade :

Une récidive de bas grade n'est pas considérée comme un échec du BCG. Une étude rétrospective a montré que les récidives de bas grade à 3 mois d'un traitement d'induction par BCG avaient un risque faible de progression. Ainsi un traitement

conservateur peut être envisagé par un nouveau cycle d'instillations endovésicales de BCG ou de chimiothérapie [169].

b. Récidive précoce ($\leq$ 12 premiers mois après RTUV) sous la forme d'une TVNIM de haut grade :

Selon la même étude rétrospective, la récurrence de lésions de haut grade (pTa, pT1) à 3 mois d'un traitement d'induction par BCG avait un risque de récurrence et de progression à 1 an de 62 % et 17 %. Bien que ces données soient rapportées en l'absence de traitement d'entretien de BCG et/ou de deuxième cycle d'induction, le traitement conservateur n'est pas recommandé dans les récurrences précoces de haut grade [169].

Dans ces situations, la cystectomie totale 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. Les traitements conservateurs par instillations endovésicales sont considérés comme des alternatives possibles en cas de refus ou d'inéligibilité à la chirurgie radicale mais avec des résultats oncologiques inférieurs [102].

c. Récidive tardive ($>$ 12 premiers mois après RTUV) sous la forme d'une TVNIM de bas grade :

Une récurrence de bas grade tardive n'est pas considérée comme un échec du BCG. Un nouveau cycle d'instillations endovésicales de BCG ou chimiothérapie peut être envisagé.

d. Récidive tardive ($>$ 12 premiers mois après RTUV) sous la forme d'une TVNIM de haut grade :

Lors du premier épisode de récurrence, une alternative conservatrice (instillations endovésicales de BCG) peut être proposée à condition que la RTUV de *second look* ne retrouve pas de tumeur ou uniquement des lésions de bas grade . La cystectomie

totale doit être proposée aux patients lors d'une récurrence de haut grade tardive.

4. Cas particulier du CIS isolé :

4.1. Utilisation de la luminofluorescence :

La luminofluorescence est recommandée pour améliorer la détection des lésions de CIS récurrent. Le taux de détection du CIS (91–97 % *vs* 23–68 %) et la survie sans récurrence ont été améliorés par l'utilisation de la lumière bleue *vs* la lumière blanche seule [105].

4.2. Traitement du CIS isolé récurrent :

Le traitement endoscopique du CIS doit être complété par des instillations endovésicales de BCG. L'étude du SWOG 8507 a montré que le taux de réponse complète à 6 mois était meilleur qu'à 3 mois (BCG traitement d'induction 68 % *vs* 55 %; BCG traitement induction + entretien 84 % *vs* 57 %) [170].

Il est donc recommandé de faire une réévaluation endoscopique à 3 mois avec des biopsies sensibilisées par luminofluorescence. Si des lésions de CIS persistent, il est recommandé de faire un deuxième cycle d'induction de BCG puis une nouvelle réévaluation endoscopique à 3 mois avec des biopsies sensibilisées par luminofluorescence. Si après ces deux cycles d'induction, du CIS est retrouvé sur les biopsies vésicales, il s'agira d'un échec du BCG.

La réponse aux instillations endovésicales de BCG est un facteur pronostic important, 10–20 % des patients répondeurs au BCG auront une progression vers la TVIM contre environ 66 % des patients non répondeurs [102].

Une récurrence après 1 an de rémission est un facteur prédictif indépendant de meilleure réponse au traitement. En cas de récurrence, il est recommandé d'éliminer une lésion de l'urètre et/ou du haut appareil urinaire. Une étude rétrospective rapportait plus de 50 % de lésions urétérales ou urétrales associées aux récurrences de TVNIM après BCG [171].

La cystectomie pour CIS résistant aux traitements conservateurs permet une survie globale à 5 ans comprise entre 75 et 89 % [172]. Lorsque la cystectomie est décidée, elle doit être réalisée sans délai (3 mois). En cas de refus ou d'inéligibilité à la cystectomie, un nouveau cycle d'induction de BCG ou l'inclusion dans un essai clinique peut être proposé.

Etude de Marrakech 2016 [206]:

12 cas (55%) ont bénéficiés d'une RTUV avec reprise du schéma de la BCG thérapie.

7 patients (31,8%) ont bénéficié d'une cystectomie+ curage ganglionnaire, 4 avec dérivation urinaire cutanée (Briker), et 3 avec remplacement vésical.

3 patients (13,63%) ne sont pas opérables, et ont bénéficié de cure de radio-chimiothérapie. [206]

Dans notre série :

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

Groupe 1 : Risque intermédiaire (16 patients soit 35,5%).

Groupe 2 : Risque élevé (14 patients soit 31%).

Groupe 3 : Très haut risque (15 patients soit 33.5%).

Une cystectomie totale a été pratiquée chez 10 patients avec une dérivation de type Briker

17 patients ont bénéficié d'une BCG thérapie .

18 patients ont bénéficié d'une RTUV seule.

Tableau 17 :Traitement de la récidence des TVNIM.

Traitement	Marrakech 2016[206]	Notre étude
RTUV seule	0%	40%
RTUV+BCG	55%	37,7%
Cystectomie	32%	22,3%
Radio-chimiothérapie	13%	0%

VI. l'évolution :

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 non infiltrant le muscle récidivantes .

CONCLUSION

Les tumeurs de la vessie occupent le deuxième rang des cancers de l'appareil urinaire après celui de la prostate. Les tumeurs de la vessie non infiltrant le muscle vésical représentent environ 70 à 80% de ce type de tumeurs.

En effet, c'est un groupe de tumeurs très hétérogène dont les facteurs pronostiques sont difficilement maîtrisables. Par conséquent, l'évolution peut en être imprévisible dans un bon nombre de cas.

La récurrence est une entité évolutive faisant partie inhérente du caractère naturel propre de ce type de tumeur.

Notre travail de recherche a pu déceler les principaux facteurs pronostiques de récurrence chez nos patients pris en charge à l'échelle du service d'urologie du CHU Hassan II de Fes pour des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle vésical et récidivantes et ce sur une période de 3 ans (2015–2017), et à savoir la taille tumorale, la multiplicité tumorale le sexe masculin et la non administration de la BCG-thérapie.

Ces facteurs pronostiques mis en évidence par notre étude ou ceux déjà décrits dans la littérature, vont nous permettre d'avoir une certaine visibilité concernant le traitement de ce type de tumeur et les efforts de prévention qu'on doit tous fournir.

RESUMES

RESUME

Les tumeurs de la vessie occupent le deuxième rang des cancers de l'appareil urinaire après celui de la prostate.

Les tumeurs de la vessie non infiltrant le muscle vésical représentent environ 70 à 80% des tumeurs vésicales .En effet, c'est un groupe de tumeurs très hétérogène dont les facteurs pronostiques sont différent.

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

La récurrence est une entité évolutive faisant partie inhérente du caractère naturel propre de ce type de tumeurs.

La surveillance de ces cancers constitue un challenge à la fois pour l'urologue, pour le patient et pour la société (poids médico –économique) car ils représentent un taux de récurrence élevé arrivant jusqu'au 75%.

Notre étude est une étude rétrospective portant sur 45 patients pris en charge au sein du service d'urologie du CHU Hassan II et ce sur une période de 3 ans (2015–2017).

Le but de notre travail est de soulever les aspects épidémiologiques ,diagnostics et thérapeutiques de ce groupe de tumeurs , nous conclurons notre étude par une proposition des facteurs pronostiques de récurrence les plus prévalents et surtout les plus significatifs statistiquement dans notre pratique.

ABSTRACT

Bladder Tumors are the second most common cancers of the urinary system after those of the prostate.

Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) account for approximately 70 to 80% of bladder tumors. It is a very heterogeneous group of tumors with different prognostic factors.

They include on the one hand tumor confined to mucosa (Ta) and submucosa (T1). On the other hand, carcinoma in situ (CIS).

The recurrence is an evolutive entity specific to the natural character of this type of tumors.

The surveillance of these cancers is a challenge not only for the urologist, but also for the patient and the health care system (medico-economic impact) because the recurrence rate can reach up to 75%.

Our study is a retrospective study of 45 patients treated at the urology department of the University Hospital Centre (CHU) Hassan II of Fes over a period of 3 years (2015–2017).

The aim of our study is to extract the epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects of this group of tumors. We will conclude our study with the most prevalent and especially statistically significant prognostic recurrence factors in our practice.

ملخص

يحتل سرطان المثانة المرتبة الثانية بين سرطانات الجهاز البولي بعد سرطان البروستات.

تمثل أورام المثانة السطحية ما يناهز 70 إلى 80% من مجمل سرطانات المثانة. في الواقع إنها مجموعة من السرطانات المختلفة جدا وغير المتجانسة و التي تختلف عواملها الإنذارية.

و هي تضم من جهة السرطانات اللابدة و من جهة أخرى السرطانات المقتصرة على الغشاء المخاطي و تحت المخاطي.

و الرجعة صفة متأصلة لهذا النوع من الأورام. كما أن الترصد و المتابعة لهذا النوع من الأورام يمثل تحديا حقيقيا سواء للطبيب المعالج أو المريض أو المجتمع ، نظرا للتكلفة المادية و الطبية ، و يرجع ذلك أساسا إلى أن نسبة الرجعة قد تصل في بعض الأحيان إلى 75%.

إن دراستنا هذه دراسة استعادية ل 45 مريضا تم علاجهم بقسم أمراض المسالك البولية بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس على مدى ثلاث سنوات (2015 - 2017).

إن الهدف من دراستنا هو استخراج الجوانب الوبائية والتشخيصية والعلاجية لهذه المجموعة من الأورام. سوف نختتم دراستنا باقتراح مجموعة من العوامل الإنذارية للرجعة الأكثر انتشارا و شيوعا ، و خاصة تلك التي لها دلالة إحصائية في ممارستنا .

ANNEXE

Fiche d'exploitation

Fiche N° :

Tumeurs de vessie non infiltrant le muscle récidivantes

Service d'urologie /CHU Hassan II

Identité :

Nom / Prenom :

_IP : _ N°Dossier :

_Sexe : M F

_Age :

_Profession :

_Origine / Habitat :

Facteurs de risque :

_Tabagisme : Non

Durée :

Nb de paquets /jr :

Sevrage : Oui Non

_infections urinaires chroniques : Non

Bilharziose

Autres :

_Sondage à demeure : Oui Non

_Lithiase vesicale : Oui Non

_Irradiation vesicale : Oui Non

_Exposition chimique : Non Produits :

Motif de consultation :

Hématurie RAU

dysurie

Insuffisance rénale

Autres :

ATCDs :

_HTA

_Diabète

_Cardiopathie

_Tuberculose :

Pulmonaire

Urogenitale

Autre :

_chirurgie :

Non

Oui /précisions :

_RTUV : nombre de serie

_BCG : Non Oui / Protocole

Série 1 combien :

Série 2 combien :

Complication : Sd grippal Hématurie Sx d'irritation vésicale Autre

_Familiaux :

_Autres :

Symptomatologie :

-Hématurie : Non

Oui: Permanente

Intermittente

Totale

Terminale

Caillotante

Noncaillotante

-Pollakiurie non diurne nocturne RN:

-urgenterie non -RAU non oui nombre :

-douleurs pelviennes non -lombalgies non Dt Gche bilat

-AEG -Fièvre -Autres :

Examen physique :

-Etat général: bon assez bon altéré

-T° : -TA: -FR:

-Conjonctives: normoC légèrementC 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

Blindagepelvien

–TV : normal infiltration Blindage

–CV : normal pathologique :

–PP : normal pathologique :

–Aires ganglionnaires : Libres

ADPinguinales Dt Gche Bilat

Troisier oui non

–Autres :

Bilan radiologique et explorations :

A–Echographie

_Epaississement pariétal Bourgeon/masse

_Siège: Plancher LatDrt LatGchei nfiltration

du méat Ant+Dôme Col Totalité/circonférentielle

_DilatationdesVES : non LatDrt LatGche Bilat

_ADP non oui siège :

B–TDM

Epaississement pariétal Bourgeon/masse

Siège : Plancher LatDrtLatGche infiltration du méat

Ant+Dôme Col Totalité/circonférentielle

Infiltration de la graise périvésicale Oui Non

DilatationdesVES non LatDrtLatGcheBilat

ADP Non Oui siège :

Métastases non X suspicion :

C-Cystoscopie :

Nombre: Pas de T T.unique T.multiple T.diffuse
 Dimension:: Max III cm Min IIIcm
 Localisation: Col Trigone FaceLatD Face LatG
 Orifice UrétéralD Orifice UrétéralG
 FaceAnt FacePost Dome UrètreProstatique Tm dans
 diverticule
 Aspect: Ulcéré végétant nodulaire papillaire Autre
 Complication : Non Oui : Hémorragie Perforation vésicale
 Infectionurinaire Sténoseurétral

D-Anatomopathologie

_type de tumeur : tumeur urothéliale : Grade OMS
 G0 G1 G2 G3 Carcinome épidermoïde Adénocarcinome Carcinome
 sarcomatoïde Autres
 _Stade pTNM: pTis pTa pT1
 _Urothélium plan à distance de la tumeur:
 Non analysé normal dysplasie CIS métaplasie
 Autre

Bilan biologique

_Fonction rénale : *creat : normale Non :
 *urée : normale Non :
 _Hémoglobine : normale basse :
 _ECBU: négative positive germe:
 Sensibilité: Augmentin cipro triaxion tienam
 _Hématurie microscopique

Récidive

Symptomatologie :

-Hématurie : Non

Oui: Permanente	Intermittente	Totale		
Terminale	Caillotante	Noncaillotante		
-Pollakiurie	non	diurne	nocturne	RN:
-urgenterie	non	-RAU non	oui	nombre :
-douleurs pelviennes	non	-lombalgies	non	Dt Gche bilat
-AEG	-Fièvre	-Autres :		

Cystoscopie :

Nombre:	Pas de T	T. unique	T. multiple	T. diffuse
Dimension::	Max III cm		Min III cm	
Localisation:	Col	Trigone	Face Lat D	Face Lat G
Orifice Urétéral D	Orifice Urétéral G			
Face Ant	Face Post	Dôme	Urètre Prostatique	Tm dans
diverticule				
Aspect:	Ulcéré	végétant	nodulaire	papillaire
Autre				

Anatomopathologie

_type de tumeur : tumeur urothéliale : Grade OMS

G0 G1 G2 G3 Carcinome épidermoïde Adénocarcinome Carcinome sarcomatoïde Autres

_Stade pTNM: pTis pTa pT1

_Urothélium plan à distance de la tumeur:

Non analysé normal dysplasie CIS métaplasie

Autre

_Envahissement des organes de voisinages : Prostate Vagin Utérus

Rectum Autre

Traitement de la récidive:

*RTUV+surveillance

*BCG : Non Oui / Protocole

Série 1 combien :

Série 2 combien :

*Cystectomie

-Type de dérivation :

Interne:: (Hautman ; Ghoneim)

Externe: : (Transcutanée ; Trans iléale (Bricker))

-Précisions :

Transfusion: non oui Nombre de CG:

Accidentsperopératoires: non Oui Précisions:

Durée de séjour enRéa: Précisions:

Extemporane :non Oui Précisions:

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global cancer statistics. CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
- [2] C. Hill, F. Doyon, A. Mousannif
Évolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006
Institut de Veille Sanitaire (INVS) (2009), pp. 183–188.
- [3] Boucher A. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle ; Tome 4
L'abdomen, la région
rétro-péritonéale, le petit bassin, le périnée.
- [4] KAMINA PIERRE Anatomie clinique : Tome 4, Organes urinaires et génitaux, pelvis,
coupes du
tronc Relié – 7 février 2014.
- [5] Rouvière H. Précis d'anatomie et de dissection, Edition MASSON.
- [6] Benoit G, Giuliano F. Anatomie chirurgicale et voies d'abord de la
vessie techniques. EMC
techniques chirurgicales — urologie–gynécologie. 41160, 1991 , 9p. — Editions
- [7] NETTER planches d'anatomie.
- [8] Delmas V, Durand X, Doccon-Gibod L. Bases anatomiques du curage lymphonodal
dans le cancer
de la prostate. Progrès en urologie (2004), 14 ; 252–254.
- [9] Mazerolles C, Vieillefond A, Sibony M, Molinie V. Variantes histologiques des
tumeurs urothéliales
et autres tumeurs de la vessie. Pathologies des voies urinaires excrétrices (2008), P
(85 – 108).
- [10] “Voies urinaires basses.” [Online]. Available:

<http://www.embryology.ch/francais/turinary/urinbasse01.html#cloisonnement>

- [11] V. Molinié, M. Sibony, P. Camparo, and A. Vieillefond, *Pathologie des voies urinaires excrétrices*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2008.
- [12] Stenzl A, Witfies JA, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk M, Lebre T, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A. Guidelines on bladder cancer muscle invasive and metastatic. European association of Urology 2011.
- [13] Irani J. Tumeurs urothéliales : Epidémiologie du cancer de la vessie. Prog Urol. 2003, 13, 5, 1207–1208, Suppl. 2.
- [14] Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, Frederiksen K. and all. Tobacco smoke and bladder cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Int J cancer. Nov 2006 15; 119 (10): 412 –6.
- [15] Steliarova-Foucher E, O’Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Comber H, Bray F. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Disponible à partir de l’URL : <http://eco.iarc.fr> – consulté le 18/09/12.
- [16] “Fact Sheets by Population.” [Online] Available: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- [17] [REGISTRE DES CANCERS DE LA REGION DE GRAND CASABLANCA_2008–2012](#)
- [18] Wein, Karoussi, Novick, Partin, Peters. Campbell–Walsh urology. Tenth Edition (2010).
- [19] Association Lalla Salma de lutte contre le cancer ; « Registre des cancers de la région du Grand Casablanca : 2005, 2006 et 2007 », 2012, p.23.
- [20] Registre des cancers de rabat 2006–2008 : édition 2012.
- [21] Kamat AM, Mathew P. Bladder cancer: imperatives for personalized medicine. Oncology (Williston Park) 2011;25:951–8, 960.

- [22] Castillo–Martin M, Domingo–Domenech J, Karni–Schmidt O, Matos T, Cordon–Cardo C. Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. *Urol Oncol* 2010;28:401–8.
- [23] Goebell PJ, Knowles MA. Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium. *Urol Oncol* 2010;28:409–28.
- [24] Ahmad I, Sansom OJ, Leung HY. Exploring molecular genetics of bladder cancer: lessons learned from mouse models. *Dis Model Mech* 2012;5:323–32.
- [25] *Bull Cancer* 2015; 102: 1020–1035 :Altérations moléculaires au cours de la carcinogenèse urothéliale vésicale (Géraldine Pignot , Constance le Goux , Ivan Bieche)
- [26] 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.
- [27] Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2001 Feb;10(1):7–14.
- [28] 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.
- [29] Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, Malats N, Real FX, Garcia–Closas M, Serra C, Carrato A, Garcia–Closas R, Sala M, Lloreta J, Tardon A, Rothman N, Silverman DT. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jul;15(7):1348–54.
- [30] Murta–Nascimento C, Schmitz–Drager BJ, Zeegers MP, Steineck G, Kogevinas M,

- Real FX, Malats N. Epidemiology of urinary bladder cancer : from tumor development to patients death. *World J Urol.* 2007;25(3) : 285–95.
- [31] Bjerregaard BK, Raaschou–Nielsen O, Sorensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjonneland A, Overvad K, Clavel Chapelon F, Nagel G, Chang–Claude J, Bergmann MM, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Oikonomou E, Berrino F, Palli D, Yumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PHM, Bueno–de–Mesquita HB, Kiemeny L, Gram IT, Braaten T, Lund E, Gonzalez CA, Berglund G, Allen N, Roddam A, Bingham S, Riboli E. Tobacco smoke and bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2006 Nov 15;119(10):2412–6.
- [32] Johansson SL, Cohen SM,. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol.* 1997;3(5),291–.8
- [33] Tomatis L, Aitio A, Day NE. eds. Cancer: Causes, Occurrence and Control–volume 100. Lyon: IARC Scientific Publication. 1990.
- [34] Straif K, Benbrahim–Tallaa, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V. A review of human carcinogens in Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 2009 May. 10(5), 453–45.
- [35] 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.
- [36] Johansson S, Wahlqvist L. Tumours of urinary bladder and ureter associated with abuse of phenacetin–containing analgesics. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1977 Nov;85(6):768–774.
- [37] Thiede T, Christensen BC. Bladder tumours induced by chlornaphazine. *Acta Med Scand.* 1969;185(1–2):133–7.
- [38] Pearson RM, Soloway RS. Does cyclophosphamide induce bladder cancer? *Urology.*

1978 May;11(5):437–47.

[39]Vlaovic P, Jewett MA. Cyclophosphamide–induced bladder cancer. *Can J Urol*.1999 Apr;6(2):7458.

[40]Boorjian S, Cowan JE, Konety BR, Du Chane J, Tewari A, Carroll PR – Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor Investigators. Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *J Urol*. 2007 Mar;177(3):883–7.

[41] Moon K, Stukenborg G, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer*.2006 Sep 1;107(5): 991–8.

[42]Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer*.2000 Jan 15;88(2):398–406.

[43]Parra J, Drouin S, Comperat E, Misraï V, Van Glabeke E, Richard F, Denys P, Chartier–Kastler E, Rouprêt M. Cancers de la vessie chez les patients neurologiques : analyse d’une série monocentrique. *Prog. Urol*. 2007 Nov; 17(7): 1333–6.

[44] Rehn L. Blasengeschwuelste bei Fuchsin–Arbeiten. *Arch Klin Chir*.1895;50:588–600.

[45] Directive 84/364/CEE de 1988 relative à l’interdiction de certaines amines aromatiques et de leurs sels.

[46] Ducos P. Nitrosamines et expositions professionnelles. *Cahier de Notes Documentaires*. INRS.1983; ND1418-111-83.

[47] Ducos P, Gaudin R. N–nitrosodiethanolamine urinary excretion in workers exposed to aqueous metalworking fluids. *Int Arch Occ Env Hea*.2003;76(8):591–7.

- [48] Fan TY, Morrison J, Rounbehler DP, Ross R, Fine DH, Miles W. N-nitrosodiethanolamine in synthetic cutting fluids: a part-per-hundred impurity. *Science*. 1977; 196(4285):70-1.
- [49] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans – Volume 63. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon : IARC 1997.
- [50] ANSES. Les fluides de coupes. Etat des connaissances sur les usages, les expositions et les pratiques de gestion en France. Rapport d'étude. Janvier 2012.
- [51] Miroslaw JS. Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-toluidine cohort. *Int Arch Occ Env Hea*. 1988;60:21-4.
- [52] Marcus PM, Vineis P, Rothman N. NAT2 slow acetylation and bladder cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies conducted in the general population. *Pharmacogenetics*. 2000,10(2):115-22.
- [53] Tao L, Xiang YB, Chan KK, Wang R, Gao YT, Yu MC, Yuan JM. Cytochrome P450 1A2 phenotype and bladder cancer risk: the Shanghai bladder cancer study. *Int J Cancer*. 2012; 130:1174-83.
- [54] Song DK, Xing DL, Zhang LR, Li ZX, Liu J, Qiao BP. Association of NAT2, GSTM1, GSTT1, CYP2A6, and CYP2A13 gene polymorphisms with susceptibility and clinicopathologic characteristics of bladder cancer in Central China. *Cancer Detect Prev*. 2009;32:416-23.
- [55] 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.

- [56] Hemminki K, Li X. Familial risk of cancer by site and histopathology. *Int J Cancer*. 2003; 103:105–9.
- [57] Lapray J-F, Veyret C, Dubernard P. Imagerie de la vessie et de la dynamique pelvienne de la femme. Ed Masson. 2008. chap.4.
- [58] Young RH, Eble JN. Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol* 1991; 22(10):948–65.
- [59] I. A. for R. on Cancer, WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th Revised edition. International Agency for Research on Cancer, 2016.
- [60] J. E. Martin, B. J. Jenkins, R. J. Zuk, J. P. Blandy, and S. I. Baithun, “Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder,” *J. Clin. Pathol.*, vol. 42, no. 3, pp. 250–253, Mar. 1989.
- [61] C. J. Logothetis *et al.*, “Cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors: the M.D. Anderson experience,” *J. Urol.*, vol. 141, no. 1, pp. 33–37, Jan. 1989.
- [62] –<http://www.medespace.com/basic/vessie.htm>.
- [63] D. J. McConkey, W. Choi, and C. P. N. Dinney, “Genetic subtypes of invasive bladder cancer,” *Curr. Opin. Urol.*, vol. 25, no. 5, pp. 449–458, Sep. 2015.
- [64] D. Lindgren *et al.*, “Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome,” *Cancer Res.*, vol. 70, no. 9, pp. 3463–3472, May 2010.
- [65] J. –P. Volkmer *et al.*, “Three differentiation states risk-stratify bladder cancer into distinct subtypes,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 109, no. 6, pp. 2078–2083, Feb. 2012.

- [66] S. P. Lerner *et al.*, "Bladder Cancer Molecular Taxonomy: Summary from a Consensus Meeting," *Bladder Cancer*, vol. 2, no. 1, pp. 37–47.
- [67] S. Cambier *et al.*, "EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta–T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1–3 Years of Maintenance Bacillus Calmette–Guérin," *Eur. Urol.*, vol. 69, no. 1, pp. 60–69, Jan. 2016.
- [68] H. W. Herr, "The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors," *J. Urol.*, vol. 162, no. 1, pp. 74–76, Jul. 1999.
- [69] A. M. Kamat and S. Porten, "Myths and mysteries surrounding bacillus Calmette–Guérin therapy for bladder cancer," *Eur. Urol.*, vol. 65, no. 2, pp. 267–269, Feb. 2014.
- [70] S. F. Shariat *et al.*, "Prognostic value of P53 nuclear accumulation and histopathologic features in T1 transitional cell carcinoma of the urinary bladder," *Urology*, vol. 56, no. 5, pp. 735–740, Nov. 2000.
- [71] J. A. Witjes *et al.*, "EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines," *Eur. Urol.*, vol. 65, no. 4, pp. 778–792, Apr. 2014.
- [72] F. C. von Rundstedt *et al.*, "Usefulness of transurethral biopsy for staging the prostatic urethra *before radical cystectomy," *J. Urol.*, vol. 193, no. 1, pp. 58–63, Jan. 2015.
- [73] A. Aziz *et al.*, "Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort," *Eur. Urol.*, vol. 66, no. 1, pp. 156–163, Jul. 2014.
- [74] G. Gakis *et al.*, "ICUD–EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial

carcinoma of the bladder,” *Eur. Urol.*, vol. 63, no. 1, pp. 45–57, Jan. 2013.

- [75] A.épidermoïde; B.glandulaire; C. forme en nids; D. micropapillaire; E.microkystique; F. riche en lipides; G. plasmocytoïde; H. lymphoépithélial; I.à cellules claires; J.sarcomatoïde; K.trophoblastique; L. à cellules géantes. (*Bladder Pathology, Liang Cheng, 2012*).
- [76] F. K. Mostofi, C. J. J. Davis, and I. A. Sesterhenn, *Histological Typing of Urinary Bladder Tumours*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [77] J. I. Epstein, “The new World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) classification for TA, T1 bladder tumors: is it an improvement?,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 47, no. 2, pp. 83–89, Aug. 2003.
- [78] J. N. Eble and I. A. for R. on Cancer, *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC, 2004.
- [79] H. Miyamoto, J. S. Miller, D. A. Fajardo, T. K. Lee, G. J. Netto, and J. I. Epstein, “Non-invasive papillary urothelial neoplasms: the 2004 WHO/ISUP classification system,” *Pathol. Int.*, vol. 60, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2010.
- [80] L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, Eds., *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7 edition. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley–Blackwell, 2009.
- [81] Journal de l’Association Marocaine d’Urologie Avr 2016 N°13 : RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES EN ONCO-UROLOGIE : TUMEURS DE VESSIE
- [82] Pfister C., Roupret M., Neuzillet Y., Larré S., Pignot G., et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. *Prog Urol*, 2013, 23, S105–S125, suppl.
- [83] Gattegno B, Chopin D. Diagnostic. *Progrès en urologie* (2001), 11, N° 5 : 993 – 1019.

- [84] Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Non-muscleinvasive bladder cancer. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Edition presented at the EAU Annual Congress Madrid 2015. ISBN 978-90- 79754 – 80-9.
- [85] Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. In : EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Madrid 2015.
- [86] Ploeg M, Kiemeney LA, Smits GA, et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. Urol Oncol 2012 May-Jun ; 30(3) : 247-51.
- [87] Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, KurtyczDF, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: TheQuest to Develop a Standardized Terminology. Acta Cytol 2016.
- [88]Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la vessie M. Rouprêta,*, y. Neuzilleta, A. Masson-Lecomtea, P. Colina, E. Compérata, F. Dubosqa, N. Houédéa, S. Larréa, G. Pignota, P. Puecha, M. Roumiguiéa, E. Xylinasa, A. Méjeana.
- [89] Yutkin V, Nisman B, Pode D. Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance ? Expert Rev Anticanc 2010 Jun ; 10(6) : 787-90.
- [90] Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Drager BJ, et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. Urol Oncol 2010 Jul-Aug ; 28(4) : 441 8.
- [91] Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and costeffectiveness 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.
- [92] Van der Aa MN, Zwarthoff EC, Steyerberg EW, et al. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma : feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer Trial [CEFUB]). Eur Urol 2009 Mar ; 55(3) : 659–67.
- [93] De Bekker-Grob EW, van der Aa MN, Zwarthoff EC, et al. Non-muscle-invasive bladder cancer surveillance for which cystoscopy is partly replaced by microsatellite analysis of urine : a costeffective alternative ? BJU Int 2009 Jul ; 104(1) : 41–7.
- [94] Dobbs RW, Hugar LA, Revenig LM, Al-Qassab S, Petros JA, Ritenour CW, et al. Incidence and clinical characteristics of lower urinary tract symptoms as a presenting symptom for patients with newly diagnosed bladder cancer. Int Braz J Urol 2014;40:198–203.
- [95] Abrol S, Jairath A, Ganpule S, Ganpule A, Mishra S, Sabnis R, et al. Can CT Virtual Cystoscopy Replace Conventional Cystoscopy in Early Detection of Bladder Cancer? Adv Urol 2015;2015:926590.
- [96] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol 2013;23:S105–25.
- [97] Zhai N, Wang YH, Zhu LM, Wang JH, Sun XH, Hu XB, et al. Sensitivity and Specificity of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Bladder Cancers. Clin Invest Med 2015;38:E173–84.
- [98] Ghafoori M, Shakiba M, Ghiasi A, Asvadi N, Hosseini K, Alavi M. Value of MRI in local staging of bladder cancer. UrolJ 2013;10:866–72.

- [99] Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJ. Bladdercancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. ClinRadiol 2011;66:1140–5.
- [100] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006; 49:466–7.
- [101] Association française d'urologie (AFU), SFdHHS, Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte. 2015.
- [102] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol 2013;23:S105–25.
- [103] Kramer MW, Abdelkawi IF, Wolters M, Bach T, Gross AJ, Nagele U, et al. Current evidence for transurethral en bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer. Minim Invasive Ther Allied Technol 2014;23:206–13.
- [104] Bai Y, Liu L, Yuan H, Li J, Tang Y, Pu C, et al. Safety and efficacy of transurethral laser therapy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol 2014;12:301.
- [105] Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. Eur Urol 2013;64:846–54.
- [106] Roupret M, Malavaud B, Molinier L, Leleu H, Blachier M, Marteau F. Coût-efficacité de la résection transurétrale de vessie en lumière bleue chez les

patients atteints d'un cancer de la vessie non infiltrant en France. *Prog Urol* 2015;25:256–64.

[107] Dobruch J, Borowka A, Herr HW. Clinical value of transurethral second resection of bladder tumor: systematic review. *Urology* 2014;84:881–5.

[108] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70:106–19.

[109] MALKOWICZ S.B. The application of human complement factor H-related protein (BTA TRAK) in monitoring patients with bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 2000, 27: 67–73.

[110] MIYANAGA N., AKAZA H., KAMEYAMA S., HACHIYA T., OZONO S., KURODAM., KOGA H. and KOISO K. Significance of the BTA test in bladder cancer: a multicenter trial. BTA Study Group Japan. *Int J Urol*, 1997, 4: 557–60.

[111] SAROSDY M.F. The use of the BTA Test in the detection of persistent or recurrent transitional-cell cancer of the bladder. *World J Urol*, 1997. 15(2): p. 103–6.

[112] MIYANAGA N., AKAZA H., ISHIKAWA S., OHTANI M., NOGUCHI R., KAWAI K., KOISO K., KOBAYASHI M., KOYAMA A. and TAKAHASHI T. Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur Urol*, 1997, 31: 163–8.

[113] STAMPFER D.S., CARPINITO G.A., RODRIGUEZ-VILLANUEVA J., WILLSEY L.W., DINNEY C.P., GROSSDAN H.B., DRITSCHKE H.A. and Mc DOUGAL W.S. Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1998, 159: 394–8.

[114] JOHNSTON B., MORALES A., EMERSON L. and LUNDIE M. Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of care tests. *J Urol*, 1997, 158:

2098–101.

- [115] Mc CABE R.P., LAMM D.L., HASPEL M.V., POMATO N., SMITH K.O., THOMPSON E. and HANNA M.G.JR. A diagnostic–pronostic test for bladder cancer using a monoclonal antibodybased enzyme–linkedimmunoassay for detection of urinary fibrin (ogen) degradation products. *Cancer Res*, 1984, 44: 5886–93.
- [116] EWING R., TATE G.M. and HETHERINGTON J.W. Urinary fibrin / fibrinogen degradation products in transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol*, 1987, 59: 53–8.
- [117] WAJSMAN Z., WILLIAMS P.D., GRECO J. and MURPHY G.P. Further study of fibrinogen degradation products in bladder cancer detection. *Urology*, 1978, 12: 659–61.
- [119] MIAN C., PYCHA A., WIENER H., HAITEL A., LOODE M. and MARBERGER M. Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract. *J Urol.*, 1999, 16: 1486–9.
- [120] RIGHI E., ROSSI G., FERRARI G., DOTTI A., DE GAETANI C., FERRARI P. and TRENTINI G.P. Does p53 immunostaining improve diagnostic accuracy in urine cytology? *Diagn Cytopathol*, 1997. 17(6): p. 436–9.
- [121] Rink M, Xylinas E, Babjuk M, et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette– Guérin immunotherapy in non–muscle–invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012 Dec; 62(6): 1204–6.
- [122] Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2014 Apr; 65(4): 742–54.
- [123] Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol* 2005 Sep; 174(3): 1115–8.

- [124] Böhle A, Jurczok A, Ardelt PU, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol* 2002 Jan; 167(1): 357–63.
- [125] Au JL, Baladament RA, Wientjes MG, et al; International Mitomycin C Consortium. International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 Apr; 93(8): 597–604.
- [126] Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011 Jul; 60(1): 81–93.
- [127] Elmamoun MH, Christmas TJ, Woodhouse CR. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC) – avoidance, recognition, management and consent. *BJU Int* 2014 May; 113(5b): E34–8.
- [128] Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004 Jun; 171(6 Pt 1): 2186–90.
- [129] Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001 Jan–Feb; 21(1B): 765–9.
- [130] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008 Apr; 53(4): 709–19.
- [131] Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette–Guerin versus mitomycin C in

superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004 Apr; 63(4): 682– 6. Discussion 686–7.

- [132] Shang PF, Kwong J, Wang ZP, et al. Intravesical Bacillus Calmette–Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 May 11;(5): CD006885.
- [133] Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette–Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Aug; 56(2): 247–56.
- [134] Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al; EORTC Genito–Urinary Tract Cancer Group. Longterm efficacy results of EORTC genito–urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette–Guérin, and bacillus Calmette–Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010 May; 57(5):766–73
- [135] Oddens JR, Sylvester RJ, Brausi MA, et al. The effect of age on the efficacy of maintenance Bacillus Calmette–Guérin relative to maintenance Epirubicin in patients with Stage Ta T1 urothelial bladder cancer: Results from EORTC Genito–Urinary Group Study 30911. *Eur Urol* 2014 Oct; 66(4): 694–701.
- [136] Rentsch CA, Birkhäuser FD, Biot C, et al. bacillus Calmette–Guérin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. *Eur Urol* 2014 Oct; 66(4): 677–88.
- [137] Sengiku A, Ito M, Miyazaki Y, et al. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette–Guérin therapy with the Tokyo or Connaught Strain for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2013 Jul; 190(1): 50–4.

- [138]Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro L, Solsona E, et al. has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. J Urol 2005 Oct; 174(4 Pt 1): 1242-7.
- [139] Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, et al; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5mg) versus mitomycin C.Eur Urol 2007 Nov; 52(5): 1398-406.
- [140] Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC Genito Urinary Cancers Group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. Eur Urol 2014 Jan; 65(1): 69-76.
- [141]Morales, A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 1976 Aug; 116(2): 180-3.
- [142]Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002 Nov; 168(5): 1964-70.
- [143]Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Non-muscleinvasive bladder cancer. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Edition presented at the EAU Annual Congress Madrid 2015. ISBN 978-90- 79754- 80-9.
- [144] Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU Cancers

Group randomized study of maintenance bacillus Calmette–Guérin in intermediate– and high–risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one–third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. Eur Urol 2013 Mar;63(3):462–72.

[145] Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al; EORTC Genito–Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette–Guerin for Ta, T1 bladder tumours is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito–Urinary Group Phase III Trial. Eur Urol 2003 Oct;44(4):429–34.

[146] Herr HW. Outpatient urological procedures in antibiotic–naive patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. BJU Int 2012 Dec;110(11 Pt B):E658–60.

[147] Yossepowitch O, Eggener SE, Bochner BH, et al. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette–Guerin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. J Urol 2006 Aug;176(2):482–5.

[148] Witjes JA, Palou J, Soloway M, et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy–associated adverse events. Eur Urol Suppl 2008 Oct;7(10):667–74.

[149] Pfister C., Roupert M., Neuzillet Y., Larré S., Pignot G., et al. Recommandations en onco–urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol, 2013, 23, S105–S125, suppl.

[150] Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML, et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. BJU Int 2012 Sep;110(6):804–11.

[151] Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the

bladder cancer research consortium. J Urol 2006 Dec;176(6 Pt 1):2414–22.

[152] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49:466–7.

[153] Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol 2009;182:2195–203.

[154] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa–pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? Eur Urol 2016;69:231–44.

[155] Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC–GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. Eur Urol 2013;63:462–72.

[156] Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol 2016;69:1046–52.

[157] Sylvester RJ, van der Meijden AP, 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 Mar; 49(3):466–5.

[158] Gontero P, Sylvester R, Pisano F, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscleinvasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette–Guérin: Results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol* 2015 Jan; 67(1): 74–82.

[159] Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high-risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000 Sep; 164(3 Pt 1): 685–9.

[160] May M, Fuhrer S, Braun KP, et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *Int Braz J Urol* 2007 Nov–Dec; 33(6): 764–73;discussion 774–6.

[161] Rochon PA, Katz JN, Morrow LA, et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med Care* 1996 Nov; 34(11): 1093–101.

[162] Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* 2004 Dec; 4:94.

[163] Niegisch G, Fimmers R, Siener R, et al. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *Eur Urol* 2011 Nov; 60(5): 1087–96.

[164] Castagneto B, Zai S, Marengo D, et al. Single-agent gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the comprehensive geriatric assessment.

Oncology 2004; 67(1):27–32.

[165] <https://www.aeu.es/Cueto.html>.

[166] Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. J Urol 2007;178:1201–5.

[167] 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.

[168] Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Coloby P, Rebillard X, et al. Recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU) pour la bonne pratique des instillations endovésicales de BCG et de mytomyicine C dans le traitement des tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle (TVNIM). Prog Urol 2012;22:920–31.

[169] Mmeje CO, Guo CC, Shah JB, Navai N, Grossman HB, Dinney CP, et al. Papillary Recurrence of Bladder Cancer at First Evaluation after Induction Bacillus Calmette–Guerin Therapy: Implication for Clinical Trial Design. Eur Urol 2016.

[170] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette–Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol 2000;163:1124–9.

[171] Giannarini G, Birkhauser FD, Recker F, Thalmann GN, Studer UE. Bacillus Calmette–Guerin failure in patients with non-muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder may be due to the urologist's failure to detect urothelial carcinoma of the upper urinary tract and urethra. Eur Urol 2014;65:825–31.

[172] Casey RG, Catto JW, Cheng L, Cookson MS, Herr H, Shariat S, et al. Diagnosis and management of urothelial carcinoma in situ of the lower urinary tract: a systematic review. Eur Urol 2015;67:876–88.

- [173] Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 1.0. International Agency for Research on Cancer Web site. <http://www-dep.iarc.fr>.
- [174] Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49:466–77.
- [175] Gattegno B., Chopin D. : Epidémiologie descriptive des tumeurs superficielles de vessie. Prog Urol., 2001 ; 11 : 955–960.
- [176] Rischman P., Baron J.C., Bonnal J.L., Coloby P., Colombel M., Davin J.L., Guy L., Irani J., Lebreton T., Maidenberg M., Mazerolles C., Merran S., Pariente J.L., Pfister C., Theodore C. : Recommandations 2002 du comité de cancérologie de l'association française d'urologie. Tumeurs urothéliales. Prog. Urol., 2002 ; 12 : 15–28.
- [177] Radi A. Tazi M.F. TUMEURS DE VESSIE N'INFILTRANT PAS LE MUSCLE (À propos de 51 cas). Thèse faculté de médecine et de pharmacie Fès 2015.
- [178] Ferlay J et al., GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10, available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 09/01/2013.
- [179] Y. Neuzillet Principes de la prise en charge des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) en 2015 Oncologie (2015) 17:158–164.
- [180] Mr. EL GHAZI MOHAMED Profil de récurrence et de progression des carcinomes urothéliaux non infiltrant le muscle vésical.
- [182] Letašiová S, Medve'ová A, Šoíková A, et al. Bladder cancer, a review of the environmental risk factors. Environ Health 2002 11: S11 .
- [183] Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Koper NP. 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.

[184] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002;168:1964-70.

[185]H.Z. Zhang, C.f. Wang, J.j. Sun, B.-h. Yu A Combined Clinicopathologic Analysis of 658 Urothelial Carcinoma Cases of Urinary Bladder Chin Med Sci J 2012; 27(1):24-28 .

[186]Predicting Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Recurrence and Progression in Patients Treated With Bacillus Calmette-Guerin: The CUETO Scoring Model.

[187]Liu S, Hou J, Zhang H, Wu Y, Hu M, ZhangL, et al. (2015) The Evaluation of the Risk Factors forNon-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC)Recurrence after Transurethral Resection (TURBt) inChinese Population.

[188]JOSEPH A. SMITH, JR., RICHARD F. LABASKY, ABRAHAM T. K. COCKETT, JOHN A. FRACCHIA, JAMES E. MONTIE" AND RANDALL G. ROWLAND :BLADDER CANCER CLINICAL GUIDELINES PANEL SUMMARY REPORT ON THE MANAGEMENT OF NONMUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER (STAGES Ta, T1 AND TIS)

[189] CHENG L., WEAVER A.L., NEUMANN R.M., SCHERER B.G., BOSTWICK D.G Substaging of T1 bladdercarcinomabased on the depth of invasion as measured by micrometer: Anew proposal. Cancer 1999, 86 (6): 1035-1043.

[190] X. Rébillard, P. Grosclaude ,et al. Projection de l'incidence et de la mortalité pas cancer urologique en France en 2012. Progrès en Urologie Volume 23, numéro S2pages 57-65 (novembre 2013).

[191] A.ouattara;R.Hodonou ;J.Avakoudjou. Epidémiologie des cancers urologiques au

centre national hospitalier universitaire Hubert Koutoukou Maga. Progrès en urologie (2012)22, 261–265.

[192] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, et al. (2013) Recommandation en onco-urologie 2013 du CCAFU: tumeur de la vessie. ProgUrol 23: S126–S32

[193] Bouchot O, Zerbib M. Epidémiologie: Place du cancer de vessie dans le monde. Prog Urol 2002,12,763–772.

[194] S. AIT OUSSOUS, A. OUSEHAL. APPOINT DE LA TOMODENSITOMETRIE DANS LE BILAN D'EXTENSION DES TUMEURS DE VESSIE Thèse à la faculté de médecine de Marrakech.

[195] Tyczynski JE, Parkin DM. Bladder cancer in Europe. European Network of Cancer Registries Web site. <http://www.enr.com.fr/bladder-factsheets.pdf> . Updated September 2003. Accessed December 10, 2008.

[196] M. Colombel, M. Soloway, H. Akaza, A. Epidemiology, Staging, Grading, and Risk Stratification of Bladder Cancer European urology supplements 7 (2008) 618–626

[197] Rhijn BWG, Burger M, Lotan Y, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. Eur Urol 2009; 56:430–42.

[198] P. Gontero, R. Sylvester et al. Prognostic Factors and Risk Groups in T1G3 Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients Initially Treated with Bacillus Calmette-Guérin: Results of a Retrospective Multicenter Study of 2451 Patients . European urology (2014) , EURURO–5712; No. of Pages 9.

[199] Mr. EL GHAZI MOHAMED : Profil de récurrence et de progression des carcinomes urothéliaux non infiltrant le muscle vésical Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech 2016.

[200] R.J. Sylvester, Adrian P.M. van der Meijden Predicting Recurrence and

Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials
EUROPEAN UROLOGY 49(2006)466–477

- [201] J. Palou, R.J. Sylvester Female Gender and Carcinoma In Situ in the Prostatic Urethra Are Prognostic Factors for Recurrence, Progression, and Disease-Specific Mortality in T1G3 Bladder Cancer Patients Treated With Bacillus Calmette–Guerin
European urology 62 (2012) 118–125
- [202] Y. Nakai, N. Nonomura Tumor Multiplicity is an Independent Prognostic Factor of Non-muscle-invasive High-grade (T1G3) Bladder Cancer Jpn J Clin Oncol 2010;40(3)252–257
- [203] H.Y.H. Rantomalala, A.F. Rakototiana, H.N. Rakoto–Ratsimba, H. Rambel, N. Razafimanjato, Les cancers de la vessie vus au CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona Revue Tropicale de Chirurgie 1 (2007) 74–76
- [204] MOSTOFI F.K., Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder
Jama, 1968. 206(8): 1764–1769 passim.
- [205]. 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
- [206] Mr. ACHIBANE AAIMRAN : Tumeurs vésicales n’infiltrant pas le muscle ‘T1G3’ : Aspect épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif au sein du service d’urologie du CHU Med VI– Marrakech.
- [207] MOSTOFI F.K., Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder
Jama, 1968. 206(8): 1764–1769 passim.
- [208] 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

- [209] 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.
- [210] GUILLOU L., Données nouvelles dans la classification des tumeurs urothéliales de vessie. Ann Pathol, 1999. 19(5): S103–107.