

PLAN

I.	INTRODUCTION	4
II.	Rappels	6
	A. Rappel embryologique de l'appareil urinaire	6
	B. Rappel anatomique	11
	C. Rappel histologique	37
III.	Étude épidémiologique	43
	A. La fréquence	43
	B. L'AGE :	43
	C. Facteurs de risque	44
IV.	Histoire naturelle du carcinome urothélial.	50
	A. Développement clonal et multifocalité	50
	B. Carcinogénèse des tumeurs urothéliales	52
V.	Étude anatomopathologique	54
	A. Les classifications	54
	B. Carcinome urothélial	59
	C. Apport de l'immunohistochimie	72
VI.	Diagnostic	73
	A. Mode de révélation	73
	B. L'examen physique	76
	C. Examens complémentaires	77
	D. Explorations biologiques	91
VII.	Traitement	98
	A. Prise en charge des tumeurs des voies excrétrices supérieures	98
	B. Prise en charge des tumeurs de vessie	100
	C. Traitement des tumeurs de vessie à haut risque de progression métastatique de stade T3 Nx ou Tx-N1-2.	110

D. PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA VESSIE M+	113
VIII. SURVEILLANCE	115
IX. Matériels et méthodes	117
X. Résultats	140
XI. Discussion	147
XII. Pronostic	170
XIII. Conclusion	172
XIV. Bibliographie	181

I. INTRODUCTION

Les carcinomes urothéliaux (CU) de la voie excrétrice urinaire sont le quatrième cancer par ordre de fréquence après le cancer de prostate (ou du sein), le cancer du poumon et le cancer colorectal, tous sexes confondus[1], [2]. Au sein des CU, les tumeurs de vessie sont de loin les plus fréquentes (90—95 %) contrairement aux tumeurs urothéliales de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVEUS) 10%[1], [2]. La localisation synchrone des TVEUS et tumeurs de vessie n'est retrouvé que chez 05% des patients.

Les CU sont des tumeurs qui sont volontiers multifocales et il n'est pas rare de retrouver plusieurs localisations dans la vessie et/ou dans l'arbre urinaire supérieur au moment du diagnostic. Bien que toutes ces tumeurs dérivent de l'urothélium, certaines différences ont été soulignées récemment entre le haut et le bas appareil urinaire tant en terme de mécanismes de carcinogenèse, que dans les voies moléculaires ou dans le comportement de la tumeur elle-même.

Il existe un lien épidémiologique fort entre les CU de l'arbre urinaire quelle que soit la localisation du primitif dans la voie excrétrice et les récurrences sont fréquentes. Les facteurs étiopathogéniques demeurent discutés, mais l'exposition professionnelle et le tabagisme chronique sont fortement incriminés. Les principales manifestations sont l'hématurie et la lombalgie, ainsi que ces tumeurs peuvent être découvertes fortuitement. En effet, la majorité des TVEUS sont volontiers invasives au moment du diagnostic tandis que les tumeurs vésicales sont superficielles dans la plupart des cas [3]–[5]. Ce dernier repose sur l'imagerie (scanner, urographie, IRM) et sur l'endoscopie souple ou rigide. Selon la localisation de la tumeur, l'examen endoscopique permettra de la voir, de la biopsier et de chercher d'autres tumeurs passées inaperçues. La stadification est la même que pour le cancer de vessie qui reconnaît 4 stades différents

avec une graduation qui distingue les formes superficielles des formes infiltrantes : Tx à T4b (Comité de Cancérologie de l'A.F.U). Le traitement de référence est la néphro-urétérectomie totale (NUT) par voie ouverte avec excision d'une collerette vésicale périméatique et la résection transurétéral. Il est important de ne pas sectionner la voie excrétrice au cours de la chirurgie compte tenu du risque potentiel de dissémination tumorale.

Il a été noté dans la littérature que la haute pression appliquée lors de la chirurgie laparoscopique pourrait faciliter la propagation de la tumeur dans les voies urinaires, ce qui favorise la récurrence intravésicale d'où l'intérêt d'un bon suivi postopératoire. Par conséquent, chez les patients atteints de tumeur de vessie concomitante avec la TVEUS, la prise en charge chirurgicale doit préconiser un traitement conservateur pour la vessie.

En cas de tumeur vésicale primitive, les recommandations actuelles sont claires pour la surveillance du bas appareil urinaire ou de la voie excrétrice supérieure et sont basées sur la cytologie urinaire, l'endoscopie et l'imagerie de la voie excrétrice[6]. L'association des TVEUS et tumeur de vessie n'est pas un facteur de mauvais pronostic. Il est excellent pour les tumeurs superficielles pour lesquelles on obtient 90% de guérison. En revanche, les formes infiltrantes, de découverte tardive, sont de mauvais pronostic (60 % de survie à 5 ans), car la faible épaisseur de la paroi de l'uretère ne protège pas des atteintes ganglionnaires. La chimiothérapie est prescrite dans les formes récidivantes ganglionnaires en complément du traitement initial.

II. Rappels

A. Rappel embryologique de l'appareil urinaire

1. Développement du système excréteur

Il se forme à partir des bourgeons urétériques et commence à se développer au début de la 5ème semaine. Vers J28, des paires de nouvelle structure apparaissent dans le mésoblaste intermédiaire de la région sacrale : les bourgeons urétériques. Ils émergent de la portion distale des conduits mésonéphrotiques (canaux de Wolff). À J32, chaque bourgeon urétérique pénètre dans une portion du mésoblaste intermédiaire appelée blastème métanéphrogène. Quand le bourgeon urétérique se ramifie, chaque nouvelle extrémité acquiert un agrégat de tissu du blastème métanéphrogène en forme de bonnet donnant un aspect lobulé, on appelle cette extrémité ampoule. Le système des conduits collecteurs est donc produit par la ramification séquentielle du bourgeon urétérique. Vers le milieu de la 6ème semaine, le métanéphros en développement est constitué de deux lobes séparés par un sillon. À la fin de la 16ème semaine, 14 à 16 lobes se sont formés.

Le bourgeon urétérique et le blastème métanéphrogène exercent des effets inducteurs réciproques. La différenciation de chacune de ces ébauches dépend donc des signaux inducteurs de l'autre. Donc : Blastème métanéphrogène → néphron (élément sécrétoire) Bourgeon urétérique → tous les conduits (système de conduits collecteurs + uretères).

2. Développement des voies urinaires basses

Voies urinaires basses = vessie + urètre.

a) Évolution des canaux ouverts dans le sinus uro-génital

A la fin de la 5ème semaine, la future vessie et le futur canal ano-rectal s'abouchent au même endroit : dans le cloaque. Lors de la 7ème semaine, l'éperon périnéal sépare le cloaque en deux. Il arrive à la membrane cloacale lors de la 8ème semaine. L'éperon périnéal va alors délimiter : – en avant : le sinus urogénital et sa membrane urogénitale. – En arrière : le canal anorectal et sa membrane anale. Ces deux membranes disparaîtront ensuite.

(1) Le canal allantoïdien

Le canal allantoïdien, formé en début de S3 à partir du lécithocèle secondaire, relie le cloaque à l'ombilic. Au sommet du sinus urogénital, il donnera une partie de la vessie. Le canal allantoïdien se ferme ensuite, il ne reste alors plus qu'un cordon fibreux appelé « ouraque » reliant sinus urogénital et ombilic.

(2) Les canaux de Wolff et les uretères

Le bourgeon urétérique (émis par le canal de Wolff et ayant donné l'uretère) tend peu à peu à se séparer du canal de Wolff doit se séparer car le canal de Wolff va disparaître chez l'embryon féminin. A la base du canal de Wolff a lieu une évagination. Les uretères se retrouvent alors en position plus haute que les canaux de Wolff.

Une zone triangulaire se retrouve entre les deux insertions des uretères et la base de la vessie, c'est le trigone vésical. D'origine mésoblastique, le trigone vésical provient de l'incorporation des canaux de Wolff dans le sinus urogénital.

b) Évolution du sinus urogénital

L'ouverture des canaux de Wolff divise le sinus en 2 parties : • proximale (au-dessus de l'ouverture des canaux) • distale (en dessous de l'ouverture des canaux).

- La partie proximale : A différencier selon le sexe : - Chez la femme : - la vessie (sauf trigone vésical) - l'urètre - Chez l'homme : - la vessie (sauf trigone vésical) - l'urètre prostatique dans sa moitié supérieure.

A la fin du 3e mois l'épithélium de l'urètre prolifère et forme des bourgeons qui donneront chez l'homme la prostate. Chez la femme, ces bourgeons donnent les glandes urétrales et para urétrales.

- La partie distale : Chez la femme, cette partie s'évase et donne : - le vestibule et la vulve. - le tiers inférieur du vagin Chez l'homme, cette partie reste sous forme d'un canal et donne : - la moitié inférieure de l'urètre prostatique - l'urètre membraneux. Chez l'homme, les canaux de Wolff persistent. La prostate et les vésicules séminales sont formées à partir de bourgeons émanant du canal de Wolff.

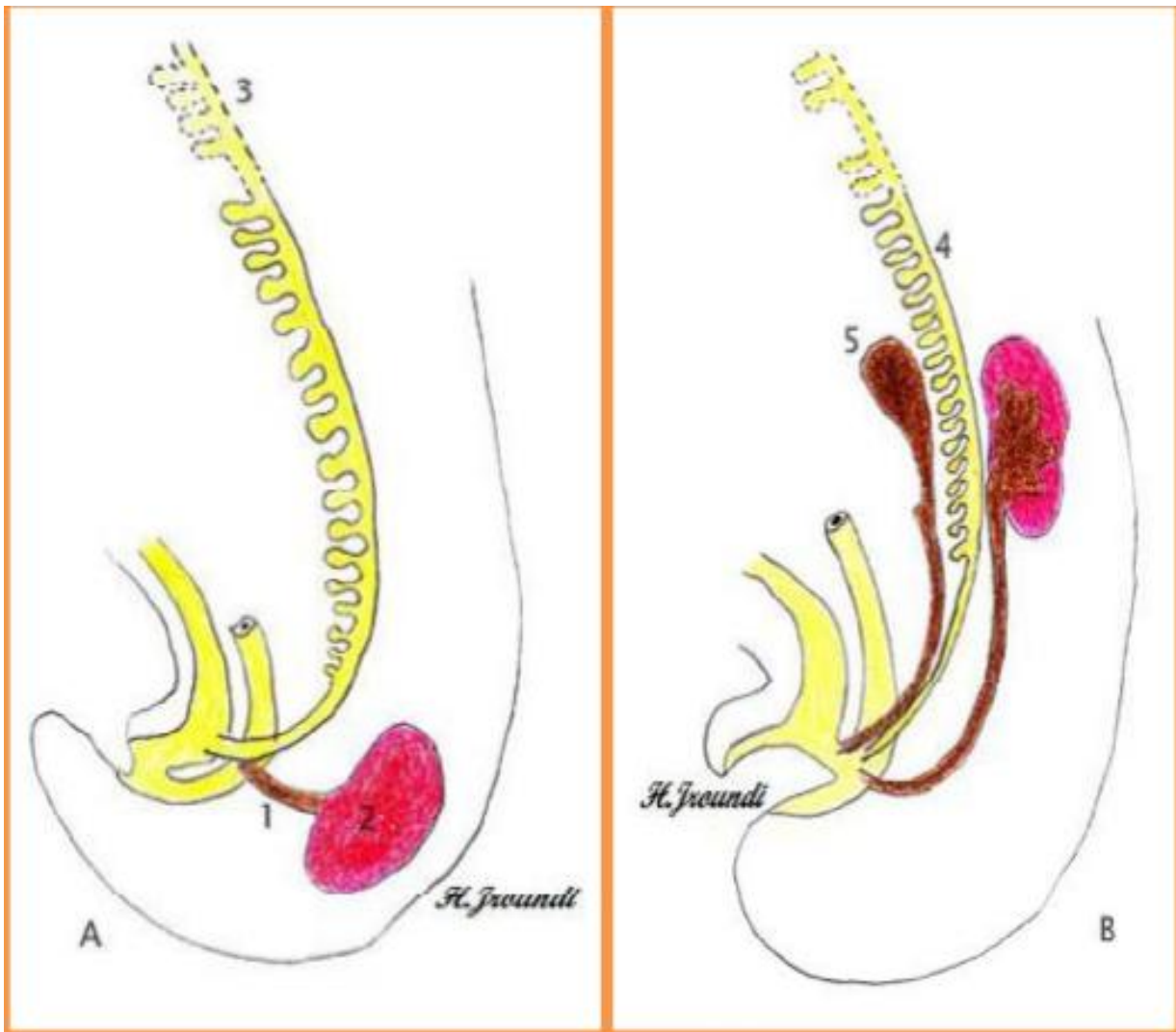


Figure 1: Développement de l'appareil urinaire

A. 6ème semaine, B. 8ème semaine.

1. bourgeon urétéral ; 2. Blastème métanéphrogène ; 3. Pronéphros dégénéré ;

5. Gonade indifférenciée ; 4. Mésonéphros en voie de dégénération

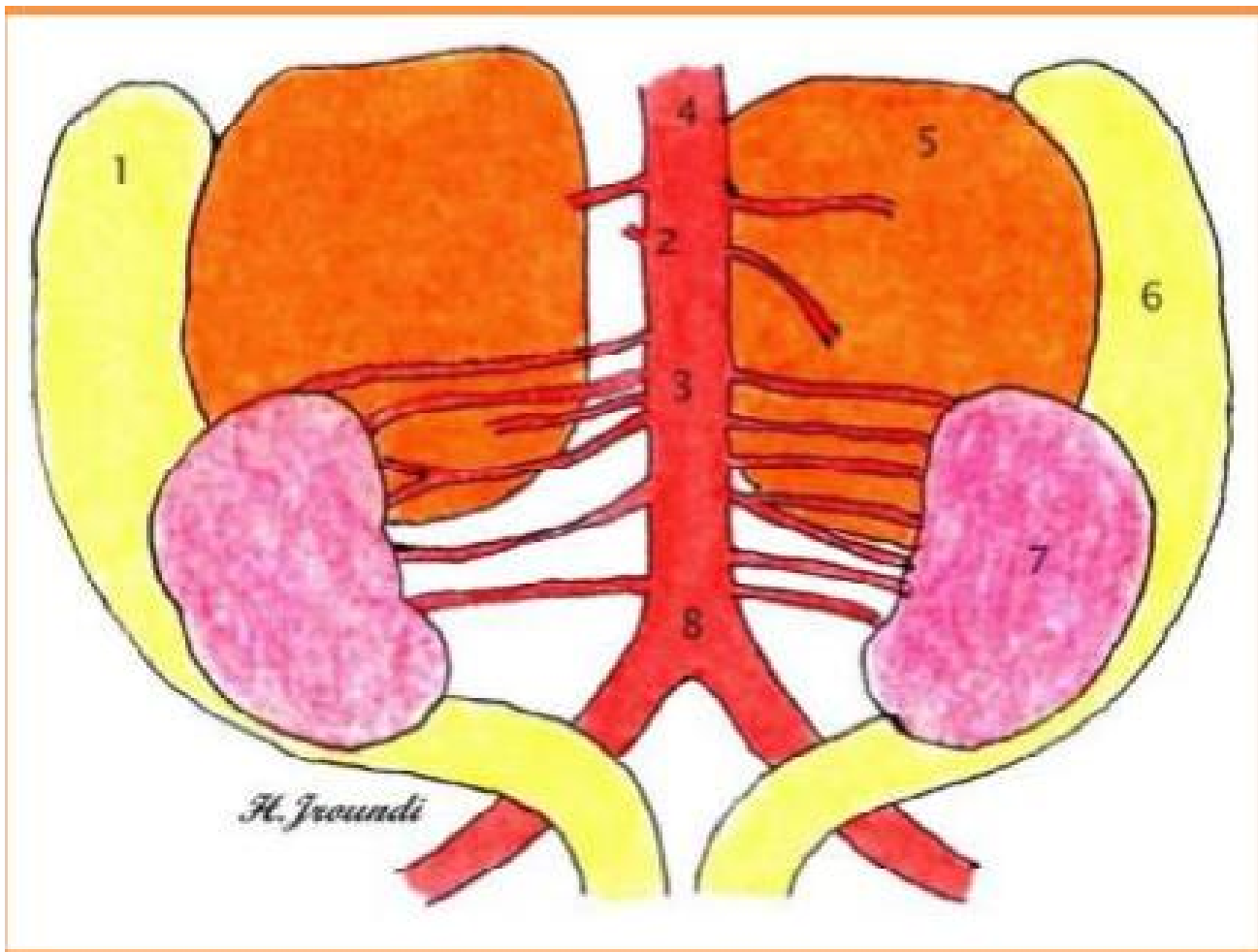


Figure 2: Réseau des artères mésonéphrotiques chez l'embryon

1.Mésonéphros ; 2. Artères coeliaques 3. Artère mésentérique supérieure ; 4.Aorte ;
5. Glande surrénale; 6. Gonades; 7.Métanéphros; 8. Artère mésentérique inférieure

B. Rappel anatomique

1. Voie excrétrice intra rénale : Calice et pelvis rénal

La voie excrétrice urinaire supérieure est une entité anatomique paire, elle est constituée par les voies excrétrices intra rénales : calices et bassinet, situés dans le sinus du rein, et la voie excrétrice extrarénale qui lui fait suite représentée par : l'uretère.

Les calices sont divisés en calices mineurs et majeurs. Les calices mineurs sont la partie initiale de la VES intra rénale et recueillent l'urine excrétée par les papilles rénales. Les calices majeurs leur font suite et recueillent les urines sécrétées par les calices mineurs. Ils se jettent dans le pelvis rénal, cavité excrétrice centrale du sinus

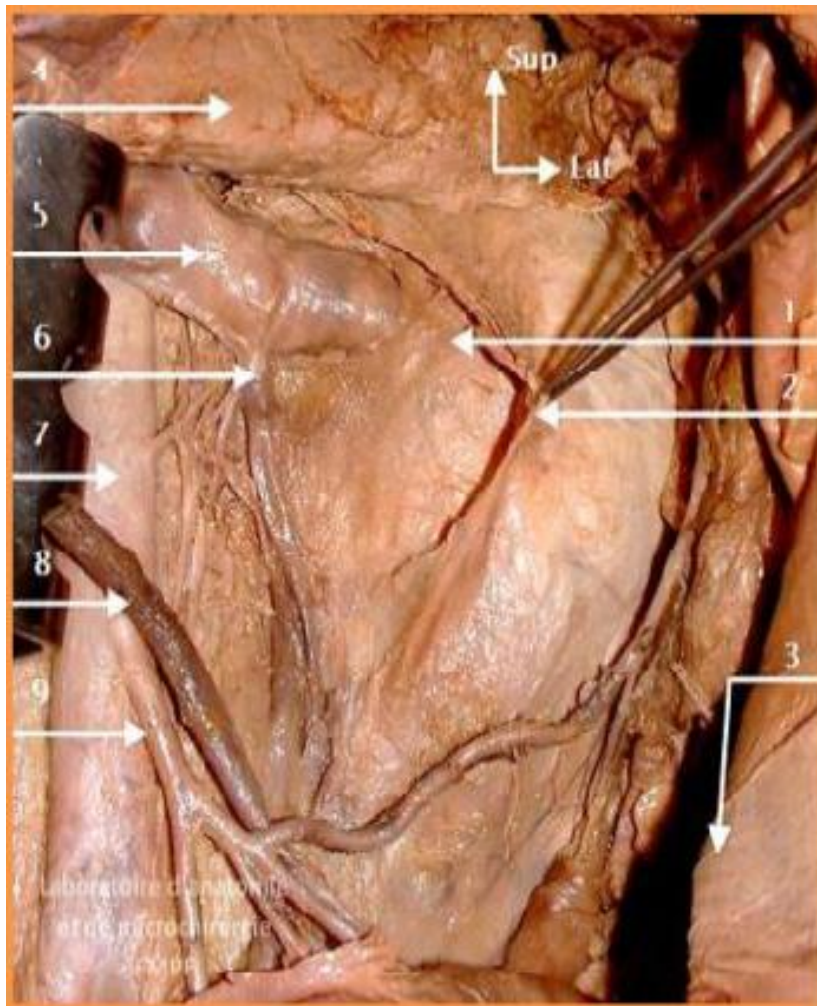


Figure 3: Vue antérieure de la loge rénale gauche (Colon et intestin grêle écartés).

1. Rein Gauche ; 2. Fascia prérenal (Fascia de Gerota) ; 3. Paroi abdominal antérieure ;
4. Pancréas ; 5. Veine rénale gauche ; 6. Veine gonadique gauche ; 7. Aorte abdominale
; 8. Veine mésentérique inférieure ; 9. Artère mésentérique inférieure.

a) Morphologie externe :

Les calices mineurs sont des conduits moulés sur les papilles rénales. Ils forment ainsi des cavités convexes vers l'extérieur, dont le nombre est égal à celui des papilles rénales (de huit à dix). D'une longueur de 1 à 2 cm, ils s'insèrent sur le pourtour des aires criblées par un anneau fibreux circulaire appelé fornix.

Ils délimitent ainsi une rigole péri papillaire autour des cônes papillaires. Le fornix, élément de continuité entre la capsule du sinus rénal et l'adventice de la VES, est fragile et se rompt en cas d'augmentation brutale de la pression des urines à l'intérieur des VES. Les calices mineurs sont multidirectionnels et, comme pour les papilles, il existe des calices mineurs simples et composés. Un calice mineur composé est plus large et correspond à la réunion de plusieurs calices simples autour d'une papille composée.

Les calices majeurs sont formés par la confluence de deux à quatre calices mineurs. D'un nombre variant de deux à cinq, les calices majeurs sont disposés dans le plan frontal du rein. Dans 65 % des cas, il existe deux calices majeurs, supérieurs et inférieurs, et dans 32 % des cas, trois : supérieur, moyen et inférieur. La longueur et la largeur des calices majeurs sont variables, mais ils confluent tous vers le pelvis rénal. Le calice majeur supérieur est long et étroit, ascendant vers le pôle supérieur, dans la continuité de l'axe urétéral. Le calice majeur inférieur est plus court et plus large, légèrement descendant vers le pôle inférieur, faisant un angle de 60° avec l'axe urétéral. Il reçoit les calices mineurs moyens, sauf quand il existe un calice majeur moyen qui se draine alors dans le pelvis rénal avec un angle de 90° par rapport à l'axe vertical de l'uretère.

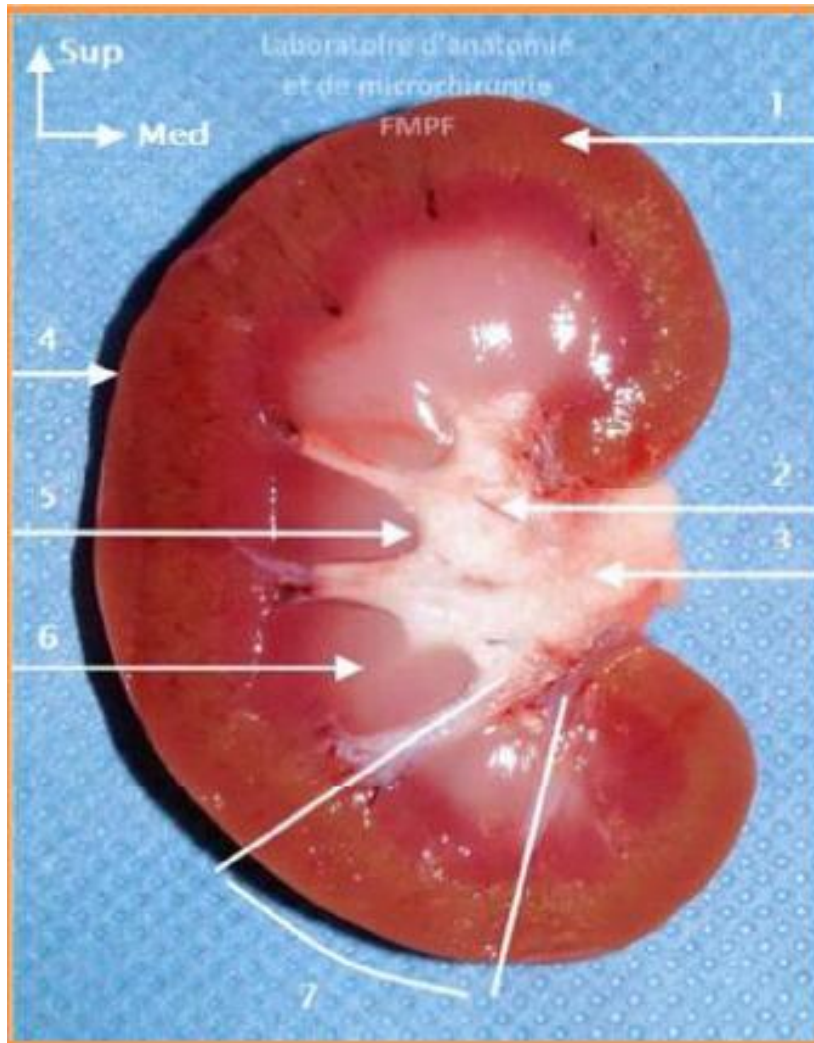


Figure 4: Coupe longitudinale du rein droit montrant les calices

1. Cortex rénal ; 2. Calices rénaux ; 3. Bassinet ; 4. Capsule fibreuse ; 5. Papille rénale ; 6. Pyramide rénale ; 7. Lobule rénal.

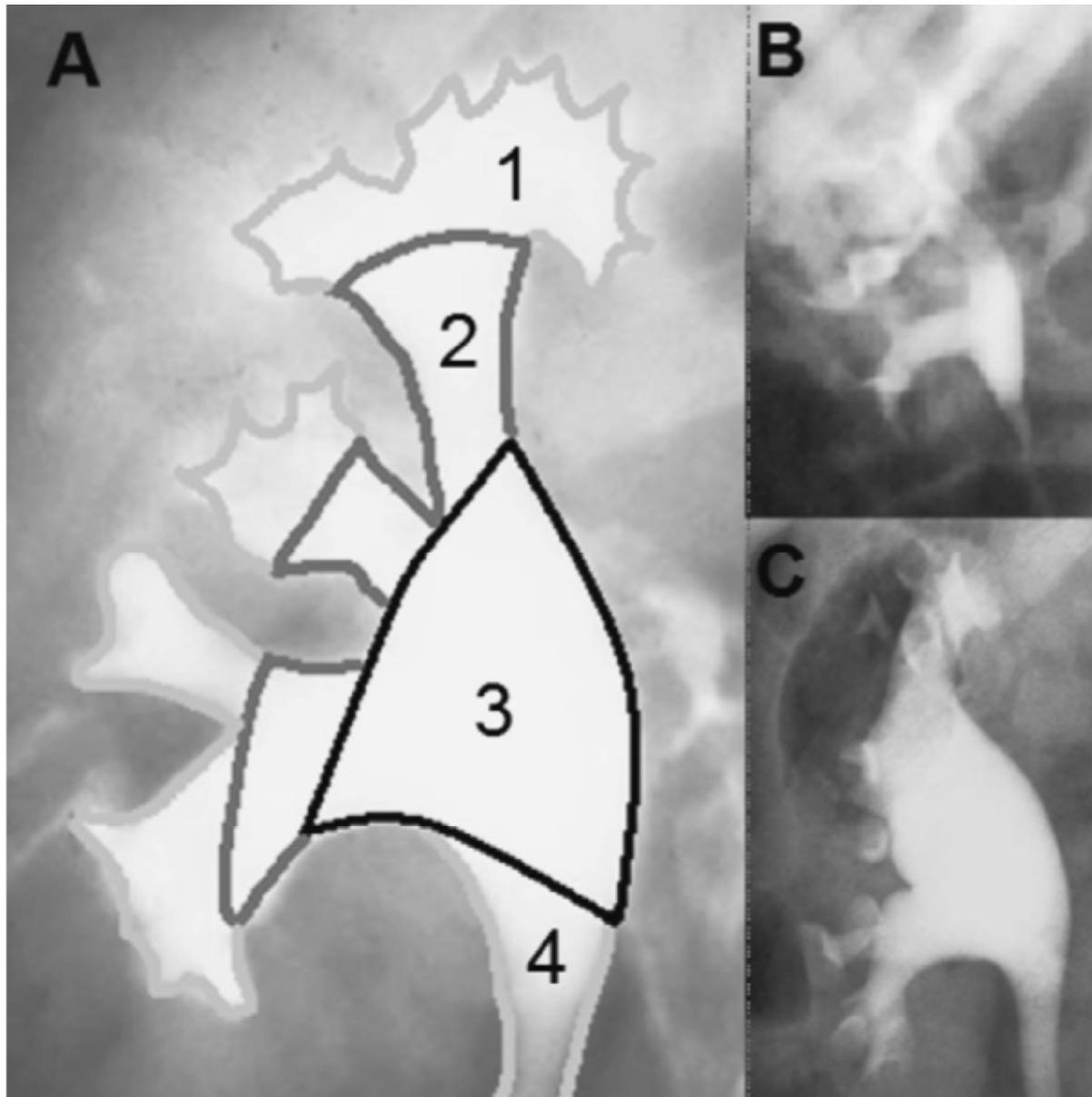


Figure 5: Variations morphologiques de la VESI sur des clichés d'urographie intraveineuse de face [8]

A. Type pyélique : 1 : calices mineurs ; 2 : calices majeurs ; 3 : pelvis rénal ; 4: uretère.

B. Type bifide. C. Type globuleux.

Le pelvis rénal a une forme triangulaire. Il est aplati d'avant en arrière et possède : deux faces, antérieure et postérieure ; un bord médial presque vertical ; un bord inférieur horizontal et concave, un sommet, inférieur, qui répond à l'abouchement de l'uretère pour former la jonction pyélo-urétérale ; une base, qui reçoit les calices majeurs dans le sinus rénal.

Sa morphologie est variable et dépend du nombre de calices qu'il reçoit. Dans le cas le plus fréquent, où il reçoit deux calices majeurs, on parle de pelvis rénal bifide. S'il reçoit trois calices majeurs, il est dit pyélique. Rarement, il peut recevoir directement les calices mineurs et prendre une forme globuleuse (3 %).[8]

Au total, la capacité de la VES intra rénale est faible, inférieure à 3 ml. Sa fonction excrétrice est permanente en collectant les urines sécrétées par les reins, mais elle ne constitue pas un réservoir des urines. La fonction de réservoir est entièrement assurée par la vessie.

b) Morphologie interne :

La paroi de la VES intra rénale est constituée de trois tuniques : une muqueuse, une musculuse et un adventice.

La muqueuse est globalement identique et comporte un épithélium pseudo stratifié polymorphe (ou de transition) reposant sur un chorion.

L'épithélium est un urothélium, qui constitue une barrière à la réabsorption de l'urine.

La musculuse est formée par des faisceaux de cellules musculaires lisses séparées par des travées conjonctives et comporte deux couches, longitudinale interne et circulaire externe.

L'adventice est un tissu conjonctif contenant des vaisseaux, des nerfs et du tissu adipeux au contact de la capsule adipeuse du rein.

c) Vascularisation et innervation :

La VES intra rénale reçoit directement sa vascularisation des branches du pédicule rénal.

Son innervation est assurée par les afférences du plexus rénal péri artériel. Il existe une contraction autonome qui prend naissance dans les calices et se propage dans le pelvis rénal vers la jonction pyélo-urétérale.

d) Rapports :

La VES intra rénale est au centre du sinus rénal et du hile rénal. Les calices mineurs sont multidirectionnels et situés dans l'axe des pyramides rénales et de leurs papilles. Les calices majeurs et le pelvis rénal sont ensuite dans un même plan frontal qui, du fait de l'obliquité du rein, est environ 45° en arrière du plan coronal.

Le pelvis rénal s'enfonce assez peu dans le sinus rénal : le segment intra sinusale ne dépasse pas un demi-centimètre. Seuls les pelvis rénaux globulaires s'enfoncent plus profondément dans le sinus rénal en raison de l'absence de calices majeurs. La jonction pyélo-urétérale est ainsi extra sinusale. Le pelvis rénal occupe les trois quarts ou la moitié inférieure du hile rénal.

La VES intra rénale est séparée des éléments du pédicule rénal par la graisse péri rénale de la capsule adipeuse. La vascularisation péricalicielle est la plus riche au contact des parois du sinus rénal. À cet endroit, les anastomoses veineuses sont nombreuses.

Au hile rénal, les deux faces du pelvis rénal répondent aux ramifications vasculaires pré- et rétro-pyéliques. Dans sa portion extra sinusale, le pelvis rénal est situé en arrière du pédicule rénal. Sur sa face antérieure, les branches artérielles pré-pyéliques sont horizontales, et les veines intra rénales se réunissent pour former la veine rénale. Sur sa face postérieure, le rameau artériel rétro-pyélique, vertical, suit

la lèvre postérieure du hile rénal, et laisse ainsi à découvert la portion extra sinusale du pelvis rénal. L'abord chirurgical du pelvis rénal est donc indiqué sur sa face postérieure.

Par l'intermédiaire de la loge rénale, le pelvis rénal extra sinusal repose sur le muscle grand psoas. À droite, il est recouvert par le deuxième duodénum et à gauche par la queue du pancréas.

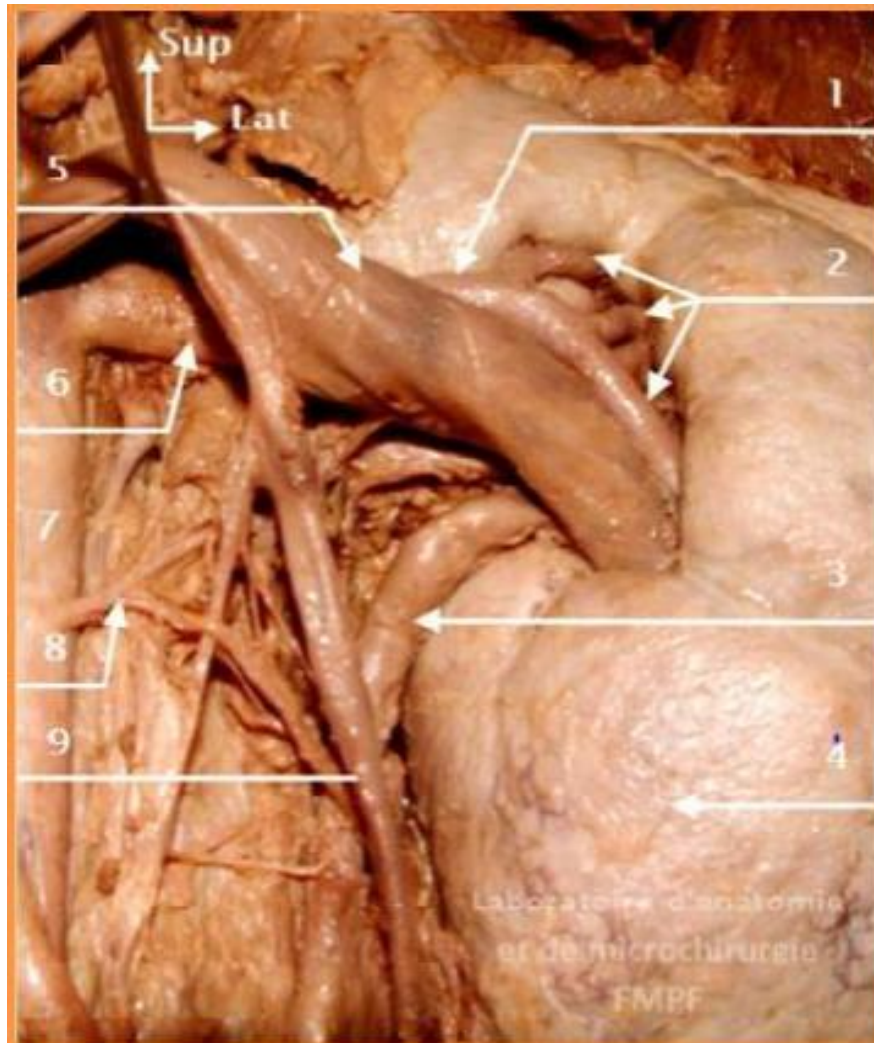


Figure 6: Vue antérieure du pédicule rénale gauche

1. Artère prépyélique ; 2. Artères segmentaires ; 3. Uretère ; 4. Rein gauche ; 5. Veine rénale gauche ; 6. Artère rénale gauche ; 7. Aorte abdominale ; 8. Artère gonadique gauche ; 9. Veine gonadique gauche.

2. Voie excrétrice supérieure extrarénale : uretères

Les uretères, droit et gauche, sont les conduits urinaires qui relient les pelvis rénaux à la vessie.

a) Morphologie externe :

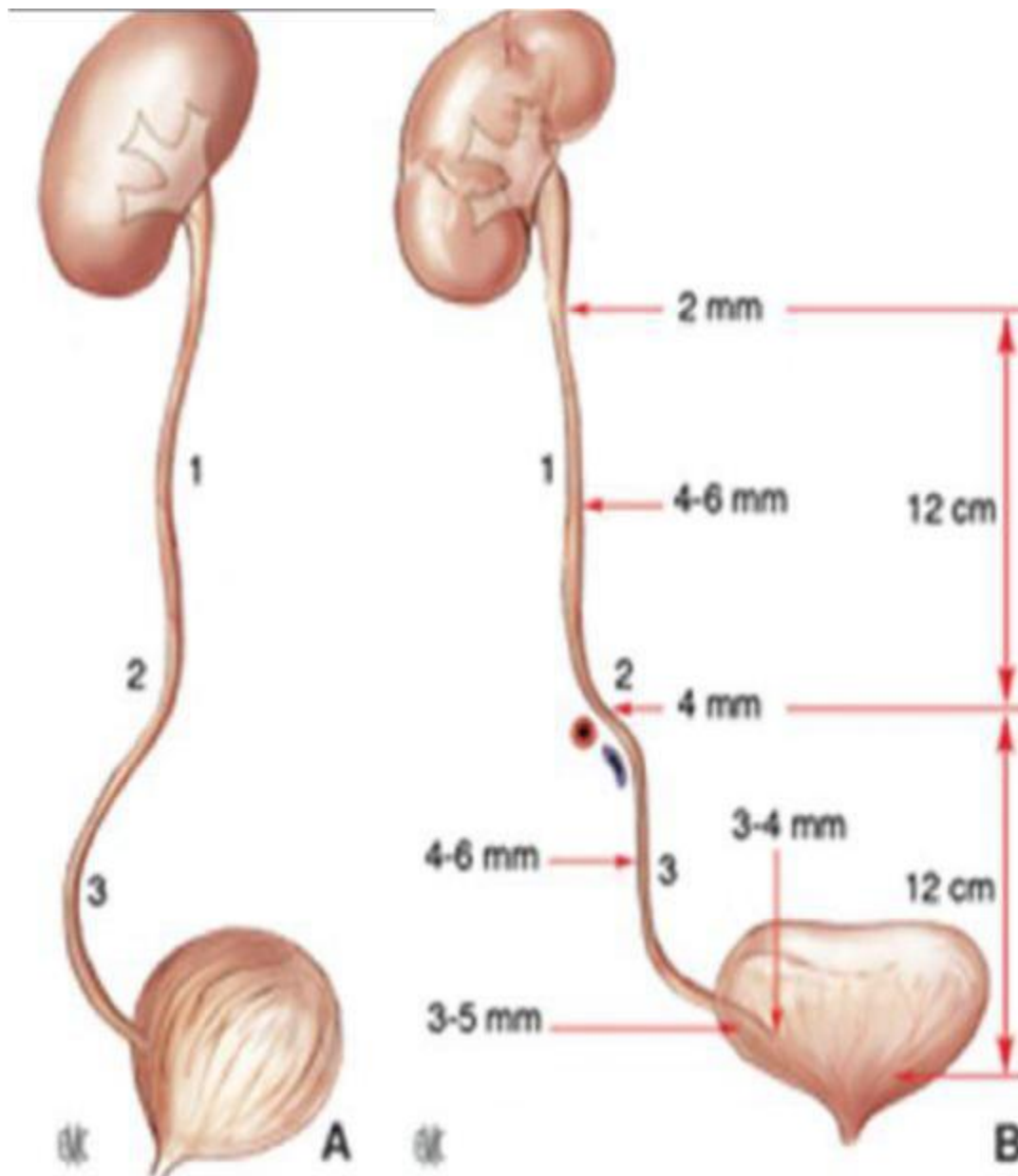
Les uretères s'étendent de la jonction pyélo-urétérale jusqu'au méat urétéral dans la vessie. Chez l'adulte, ils mesurent de 25 à 30 cm de long. Ils sont divisés en quatre segments : lombaire (de 10 à 12 cm), iliaque (de 3 à 4 cm), pelvien (de 10 à 12 cm) et intra vésical ou intra mural (2 cm). Ils se terminent dans la vessie par un trajet oblique sous-muqueux et participent à la constitution du trigone vésical.

Le trajet des uretères est sinueux et leur courbe inférieure, pelvienne, est la plus prononcée. Appliqués sur la paroi abdominale postérieure, ils descendent à peu près verticalement jusqu'au détroit supérieur. À cet endroit, ils décrivent une courbe à convexité antérieure, qui épouse celle des vaisseaux iliaques. Ensuite, ils suivent la paroi du pelvis et la concavité sacrée en décrivant une courbe à concavité antéro-interne qui les conduit jusqu'à la vessie.

Le long de leur trajet, le diamètre varie de 3 à 6 mm, et présents trois rétrécissements :

- à son origine, à la jonction pyélo-urétérale ;
- en région iliaque, en regard du croisement avec les vaisseaux iliaques ;
- dans sa portion intra murale.

Sur tout leur trajet, ils sont animés d'un péristaltisme qui permet à l'urine de progresser vers la vessie.



(A) sur une vue sagittale latérale

(B). sur une vue de face :

1. Uretère lombaire ;
2. uretère iliaque ;
3. uretère pelvien

Figure 7 : Morphologie externe des uretères

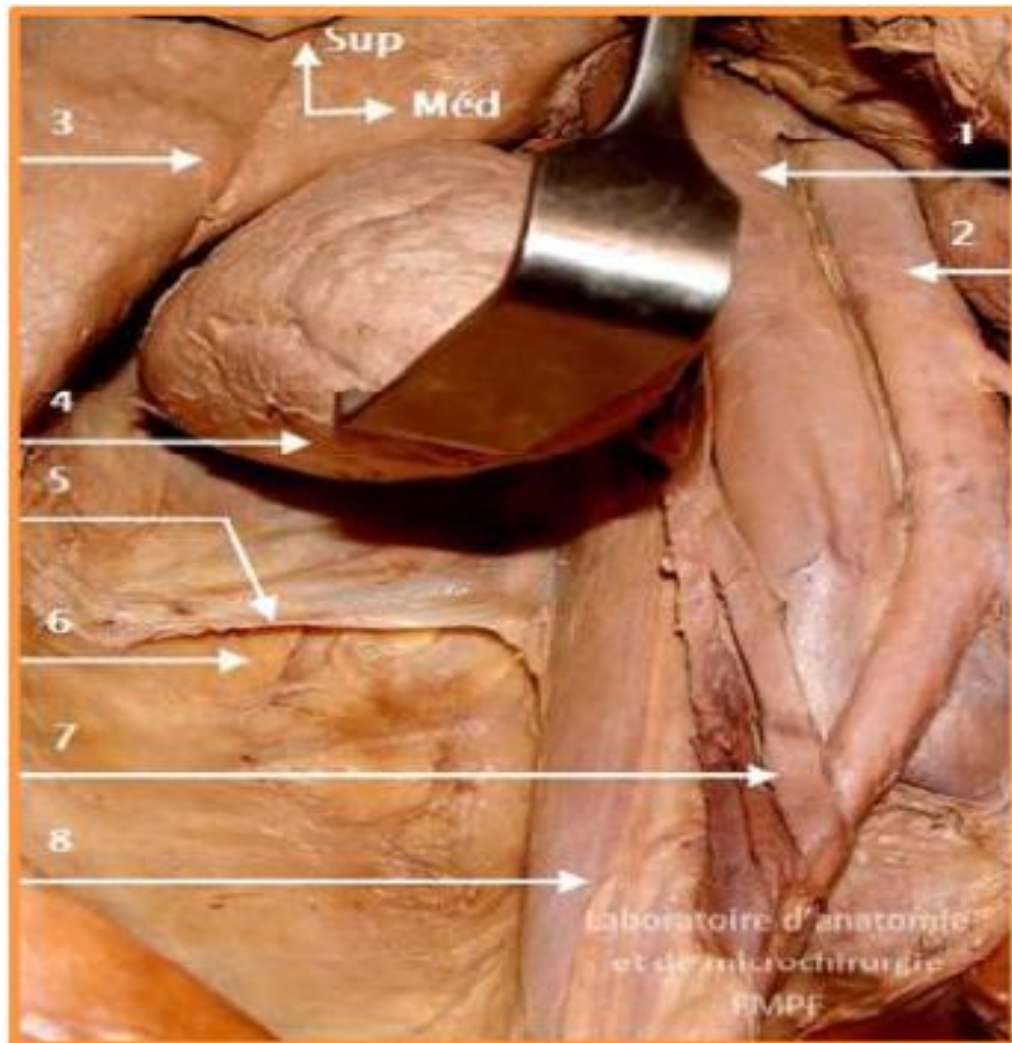


Figure 8: Vue antérieure de la paroi abdominale postérieure (rein écarté). (Image prise au sein du laboratoire d'anatomie de la faculté de médecine de fès)

1. VCI ; 2. Aorte abdominale ; 3. Foie ; 4. Rein droit (face postérieure) ; 5. Fascia rétro-rénal sectionné (fascia de Zuckerkandl) ; 6. Graisse pararénale ; 7. Uretère ; 8. Muscle psoas.

b) Morphologie interne :

Les uretères sont des conduits musculaires cylindriques, constitués de trois tuniques :

- une muqueuse, l'urothélium, qui est en continuité avec celle du pelvis rénal et de la vessie ;
- une musculuse, dont la composition est identique à celle du pelvis rénal dans les deux tiers supérieurs de l'uretère, et qui dans son tiers inférieur se compose de trois couches, longitudinales interne et externe, et circulaire moyenne ;
- un adventice, le fascia péri urétéral, contenant des vaisseaux, des nerfs et du tissu adipeux sur sa face dorsale, constituant ainsi une étroite lame porte-vaisseaux. La face ventrale de ce fascia est accolée au péritoine pariétal postérieur.

c) Rapports :

Les rapports des uretères diffèrent selon leur segment : lombaire, iliaque, pelvien ou intra vésical.

(1) Uretères lombaires :

Par l'intermédiaire de la graisse para rénale de la région lombaire, ils reposent sur le fascia iliaque qui recouvre le muscle grand psoas. La jonction pyélo-urétérale se projette habituellement en regard du processus costiforme de la deuxième vertèbre lombaire. Les uretères lombaires se projettent ensuite sur la pointe des processus costiformes des vertèbres lombaires L3, L4 et L5, dont ils sont séparés par les muscles grands psoas. Ils croisent la face antérieure des nerfs génito-fémoraux.

Leurs rapports antérieurs sont différents à droite et à gauche.

L'uretère droit est séparé du deuxième duodénum et du Genius inferius par le fascia de Treitz. Plus bas, il est recouvert par le méso côlon ascendant. L'uretère

gauche est recouvert sur toute son étendue par le méso côlon descendant. De chaque côté, ils croisent les vaisseaux gonadiques pour se placer en dedans de ces vaisseaux en dessous du croisement. Latéralement, ils sont en rapport avec le pôle inférieur des reins, puis avec les muscles grand psoas. Médialement, l'uretère droit est à 2 cm de la veine cave inférieure. À gauche, il longe à distance l'angle duodénojéjunal, l'aorte abdominale, l'artère colique gauche et l'artère mésentérique inférieure.

(2) *Uretères iliaques :*

À leur entrée dans le détroit supérieur, les uretères passent en avant des vaisseaux iliaques. En général, l'uretère droit passe en avant de l'artère iliaque externe, et l'uretère gauche croise l'iliaque primitive.

En dehors, ils répondent au bord médial des muscles grands psoas et aux vaisseaux génitaux qui leur restent parallèles.

En avant, l'uretère droit est croisé par l'extrémité inférieure du mésentère et par la terminaison de l'artère iléocolique. Du côté gauche, il est recouvert par la racine secondaire du méso sigmoïde, puis par le péritoine pariétal pelvien.

Uretères pelviens :

Lors de leur entrée dans le petit bassin, les uretères décrivent une courbe concave en avant et en dedans. Ils présentent une portion pariétale, puis viscérale. Leurs rapports diffèrent en fonction du sexe.

Chez la femme. Dans leur segment pariétal, les uretères descendent sous le péritoine pariétal pelvien, le long de l'artère iliaque interne. Le plus souvent, l'uretère droit est en avant, et le gauche en dedans de l'artère. Ils répondent à l'origine des branches du tronc antérieur des artères iliaques internes : artère ombilicale, artère obturatrice, artère utérine, artère vésicale inférieure, artère vaginale, artère rectale moyenne. Par l'intermédiaire du péritoine pariétal, les rapports antérieurs des uretères

sont : les ovaires, les pavillons ampullaires et un éventuel appendice vermiculaire pelvien du côté droit.

Leur segment pariétal se termine dans la base des ligaments larges.

Dans leur segment viscéral, les uretères s'engagent en avant et en dedans dans le paramètre. À environ 2 cm en dehors du col utérin, les artères utérines qui étaient en arrière et en dehors des uretères font une crosse, croisent leur face ventrale pour se diriger en dedans. Au même niveau, les artères vaginales accompagnées de veines utérines et vaginales longent le bord postéro médial des uretères, puis croisent leur face dorsale. Les uretères sont ensuite accompagnés par des rameaux antérieurs du plexus hypogastrique inférieur, et par des ramifications artérielles et veineuses vésicovaginales. Ils passent ensuite en dehors du cul-de-sac vaginal antérieur et pénètrent dans la paroi vésicale postérieure.

Chez l'homme. Dans leur segment pariétal, les uretères descendent également sous le péritoine pariétal pelvien, le long des artères iliaques internes. Les branches du tronc antérieur des artères iliaques internes sont différentes : artère ombilicale, artère obturatrice, artère vésicale inférieure, artère rectale moyenne. En dedans, les uretères sont en rapport avec les faces latérales du rectum dont ils sont séparés par le plexus hypogastrique inférieur.

Dans leur segment viscéral, les uretères s'engagent également en avant et en dedans, en arrière des artères ombilicales. Ils passent en avant du rectum, croisent la face postérieure des conduits déférents, l'artère vésiculodéférentielle et s'engagent dans la paroi vésicale. En arrière, ils sont séparés des vésicules séminales par la lame antérieure du fascia recto prostatique (fascia de Denonvilliers).

(3) *Uretères intra vésicaux :*

Les uretères traversent la vessie obliquement en bas et en dedans. Leur trajet est long d'environ 2 cm : 1 cm à travers la musculuse et 1 cm sous la muqueuse. Les méats urétéraux sont situés aux extrémités latérales du trigone vésical et sont reliés par une barre musculaire inter urétéral. Dans leur traversée musculaire, les fibres de la musculuse urétérale s'unissent à celles du détrusor. La couche musculuse longitudinale externe s'individualise pour constituer une zone de glissement avec le reste de la paroi urétérale. La couche musculuse longitudinale interne s'épanouit dans le trigone et la barre inter urétéral. Leur trajet sous-muqueux est dilaté. Au-dessus de cette dilatation, la paroi de l'uretère est constituée par un repli muqueux hémicirculaire.

Le trajet intra mural et sous-muqueux forme un système anti reflux.



Figure 10: les uretères (après exérèse des viscères digestifs)

1. VCI ; 2. Veine rénale droite ; 3. Veine rénale gauche ; 4. Foie 5. Pancréas ; 6. rein droit ; 7. Rein gauche ; 8. Veine mésentérique inférieure ; 9. Artère mésentérique inférieure ; 10. Uretère gauche ; 11. Veine gonadique droite ; 12. Uretère droit ; 13. Muscle psoas ; 14. Aorte abdominale ; 15. Sigmoïde ; 16. Glande surrénale droite

d) Vascularisation et innervation :

La vascularisation artérielle des uretères est segmentaire. Elle est riche pour les segments iliaques et pelviens, et plus pauvre pour le segment lombaire. Leur portion lombaire initiale reçoit le rameau urétéral de l'artère rénale, anastomosé au cercle artériel du rein. Le deuxième rameau important provient de l'artère iliaque interne. Le reste de l'apport artériel se fait par des rameaux provenant des nombreuses artères croisées sur leur trajet. Les uretères lombaires ont ainsi une vascularisation plus précaire puisqu'ils reçoivent essentiellement des rameaux provenant des artères gonadiques. Leur segment pelvien reçoit de nombreux petits rameaux provenant des branches viscérales des artères iliaques internes.

Les rameaux artériels sont anastomosés entre eux par un réseau de collatéral péri urétéral, surtout riche contre la paroi postérieure de l'uretère, et de collatérales intra pariétales.

La vascularisation veineuse est satellite de la vascularisation artérielle. Les veines urétérales se jettent essentiellement dans les veines rénales, gonadiques, iliaques internes et vésicales inférieures.

La vascularisation lymphatique est constituée d'un réseau sous-muqueux et intramusculaire. Les collecteurs lymphatiques des uretères cheminent dans l'adventice, puis se drainent dans les lymphonoeuds voisins en suivant les axes vasculaires artériels. Les collecteurs lymphatiques de l'uretère droit se drainent dans les lymphonoeuds latérocaves et interaorticocaves.

Les collecteurs lymphatiques de l'uretère gauche se drainent dans les lymphonoeuds latéroaortiques à gauche depuis l'origine de l'artère rénale jusqu'à la bifurcation. Les collecteurs des uretères iliaques rejoignent les lymphonoeuds iliaques primitifs et ceux des uretères pelviens, les lymphonoeuds iliaques internes et vésico-inférieurs.

L'innervation des uretères est riche et dépend du système nerveux autonome. Elle provient des plexus rénaux pour les segments lombaires, des plexus hypogastriques pour les segments iliaque et pelvien.

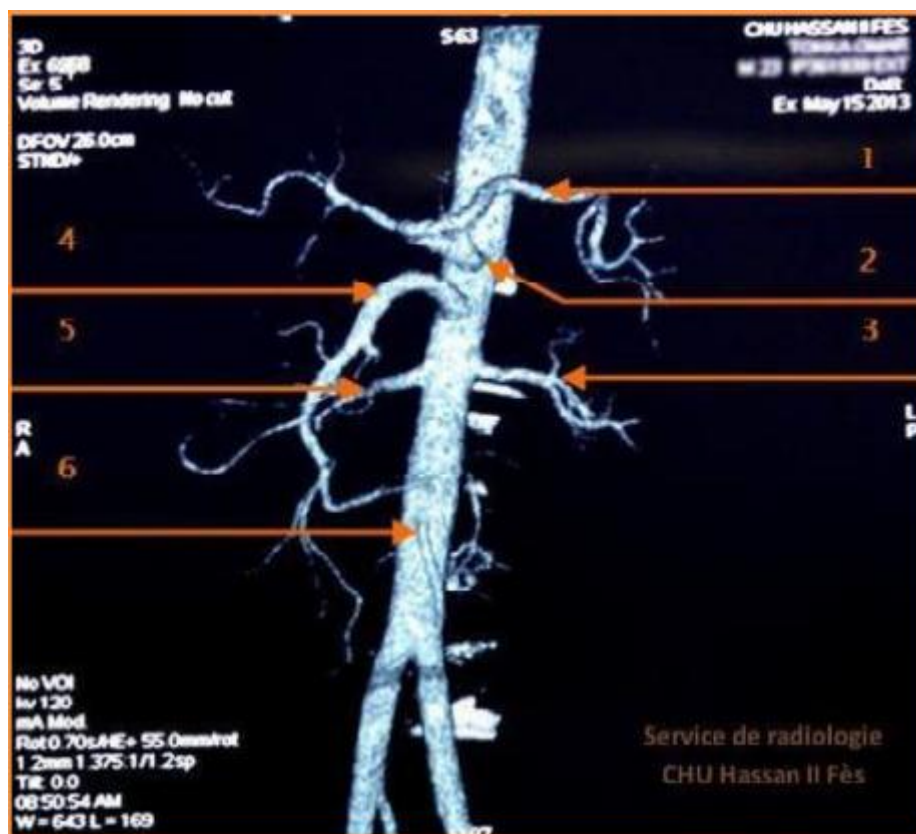


Figure 11: reconstructions en rendu volumique à partir d'une acquisition TDM au temps artériel.

1. Artère splénique ; 2. Tronc coeliaque ; 3. Artère rénale gauche ; 4. Artère mésentérique supérieure ; 5. Artère rénale droite ; 6. Artère mésentérique inférieure

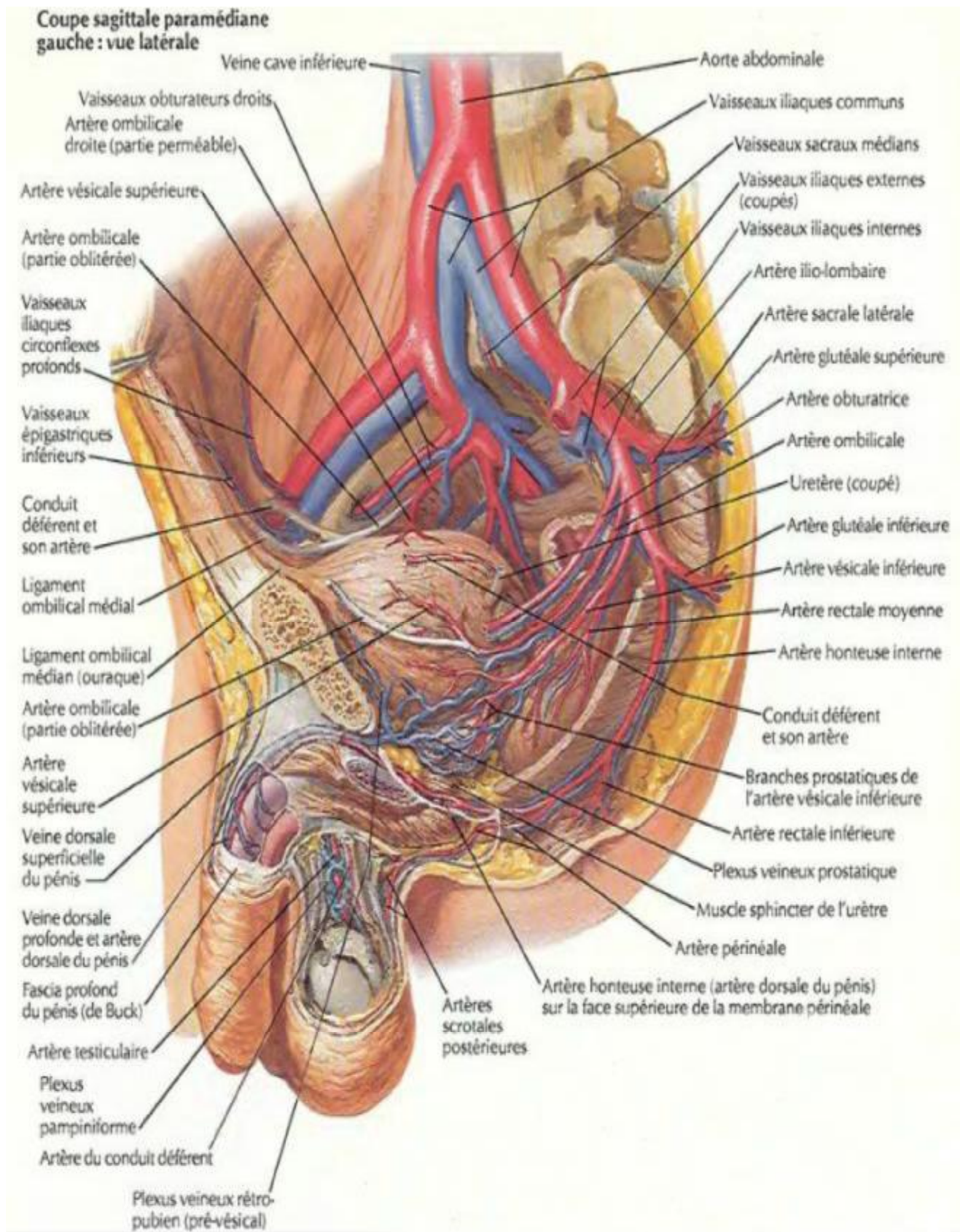


Figure 12: Vascularisation de l'uretère masculin [7]

3. La vessie :

a) Morphologie externe :

La vessie est un organe musculo-membraneux creux dans lequel s'accumule l'urine dans l'intervalle des mictions. Elle est située dans la partie antérieure du pelvis, en arrière de la symphyse pubienne, et en avant du rectum. Ses parois sont constituées d'un muscle lisse, le détrusor, ce dernier lorsqu'il est détendu, permet le remplissage passif de la vessie par l'urine en provenance du rein. Quand la vessie atteint à un certain volume de remplissage, le muscle détrusor se contracte (et les sphincters se relâchent), ce qui permet la miction. Elle est tapissée d'une muqueuse urothéliale. Sa capacité est de 300 ml et peut atteindre 3 L.

(1) Forme.

Lorsque la vessie est vide, elle a la forme d'une pyramide dont l'apex est étiré vers le haut et l'avant. Quand la vessie est pleine, elle est globuleuse et monte dans la cavité abdominale.

(2) Configuration extérieure

Vessie vide présente :

Un corps qui présente : une face supérieure concave, triangulaire à sommet antérieur, et une face antéro-inférieure convexe, triangulaire à sommet supérieur.

Une base, ou face postéro inférieure, triangulaire à sommet inférieur. Le fond de la vessie est la portion de la base située en arrière de l'abouchement des deux uretères.

Le col (orifice inférieur de la vessie) : la zone de la vessie reliant le trigone vésical à l'urètre. Elle est enveloppée de fibres musculaires lisses et striées qui forment le sphincter vésical.

L'apex vésical se prolonge en avant par l'ouraque.

Trois bords : un bord postérieur (situé à l'union de la face supérieure et de la base) et deux bords latéraux.

Vessie pleine : présente les faces supérieure et antéro-inférieure qui deviennent globuleuses et les bords latéraux qui deviennent des faces.

b) Morphologie interne :

Vue en cystoscopie, le trigone vésical est situé entre les deux orifices urétéraux et l'orifice du col de la vessie qui communique avec l'urètre. À cet endroit, la muqueuse est parfaitement lisse. La face interne du reste de la vessie est soulevée par de nombreux replis.

La vessie présente trois tuniques :

- Interne : La muqueuse faite d'un endothélium et d'un chorion riche en fibre élastique.
- Moyenne : La musculuse elle forme le détrusor, il comprend une couche externe longitudinale, une couche moyenne circulaire qui se prolonge avec le sphincter lisse de l'urètre, et une couche interne longitudinale.
- Externe : L'adventice est un tissu conjonctif lâche

c) Rapports et moyens de fixité

(1) Moyens de fixité

La vessie est sous-péritonéale, elle est située dans la loge vésicale. En avant : le fascia ombilico-prévésical et le ligament ombilical médian reliant la vessie à l'ombilic. Latéralement, la base de la vessie est fixée par les lames sacro-recto-génito-pubiennes. Chez l'homme le fond de la vessie est fixé à la prostate et au fascia prostatopéritonéale. Chez la femme, la vessie adhère à l'isthme utérin et à la face antérieure du vagin par l'intermédiaire du septum uro-génital.

(2) Rapports

La vessie vide présente :

Une face supérieure : tapissée entièrement par le péritoine, par l'intermédiaire de ce dernier, elle répond aux anses grêles, le côlon ilio-pelvien, et chez la femme au corps de l'utérus et aux ligaments larges.

Face antéro-inférieure est en rapport avec la symphyse pubienne, elle est reliée à la paroi antérieure du bassin par deux ligaments pubo-vésicaux qui s'étendent de sa partie inférieure à la face postérieure de la symphyse pubienne.

Base ou face postéro inférieure : Chez l'homme, elle répond à la prostate, en bas et en avant. En arrière, elle répond aux vésicules séminales et aux ampoules des canaux déférents. Le péritoine descend un peu sur cette face avant de se réfléchir sur le rectum formant le cul-de-sac vésico-rectal ou cul-de-sac de Douglas. Chez la femme dans son tiers supérieur elle répond au col utérin, dans le reste de son étendue elle repose sur le vagin.

Les bords latéraux sont longés par l'artère ombilicale. Le péritoine se réfléchit le long des bords latéraux sur la paroi latérale du pelvis. Le bord postérieur est en rapport avec le rectum chez l'homme et l'isthme utérin chez la femme. L'apex se continue avec l'ouraque (cordon fibreux qui s'étend de la vessie à l'ombilic).

La vessie pleine fait saillie dans l'abdomen.

d) Vascularisation et innervation

(1) Artérielle

L'artère iliaque interne est à l'origine des artères de la vessie, par l'intermédiaire de trois pédicules

- la face supérieure est irriguée par l'artère vésicale supérieure branche de l'artère ombilicale.

- la face postéro inférieure est irriguée par les artères : vésicale inférieure, branche de l'hypogastrique et des branches de l'artère rectale moyenne et l'artère vésico-prostatique chez l'homme et les artères, utérine et vaginale chez la femme.

- la face antéro-inférieure est irriguée par l'artère vésicale antérieure branche de l'artère pudendale interne.

(2) Veineuse

Les veines constituent un réseau adventiciel qui se draine dans :

- le plexus veineux rétro pubien de Santorini (situé dans l'espace rétro pubien),
- le plexus vésico-prostatique et séminal chez l'homme,
- et le plexus vaginal chez la femme. Ces plexus se drainent dans la veine iliaque interne.

(3) Lymphatique

Les lymphatiques forment un réseau péri vésical qui se draine dans les lymphonoeuds iliaques externes, iliaques internes et du promontoire. La partie antérieure de la vessie se draine vers les lymphonoeuds inguinaux.

(4) Innervation

Les fibres du sympathique (niveau médullaire de L2-L4) : les nerfs proviennent du plexus hypogastrique, ils abordent la vessie à la jonction entre sa base et ses faces. Le sympathique inhibe la miction, il est responsable de la continence. Les fibres du parasympathique (niveau médullaire S2-S4) formé par les fibres du plexus sacré qui provient des nerfs sacrés S2,S3,S4. Le sympathique est responsable de la miction.

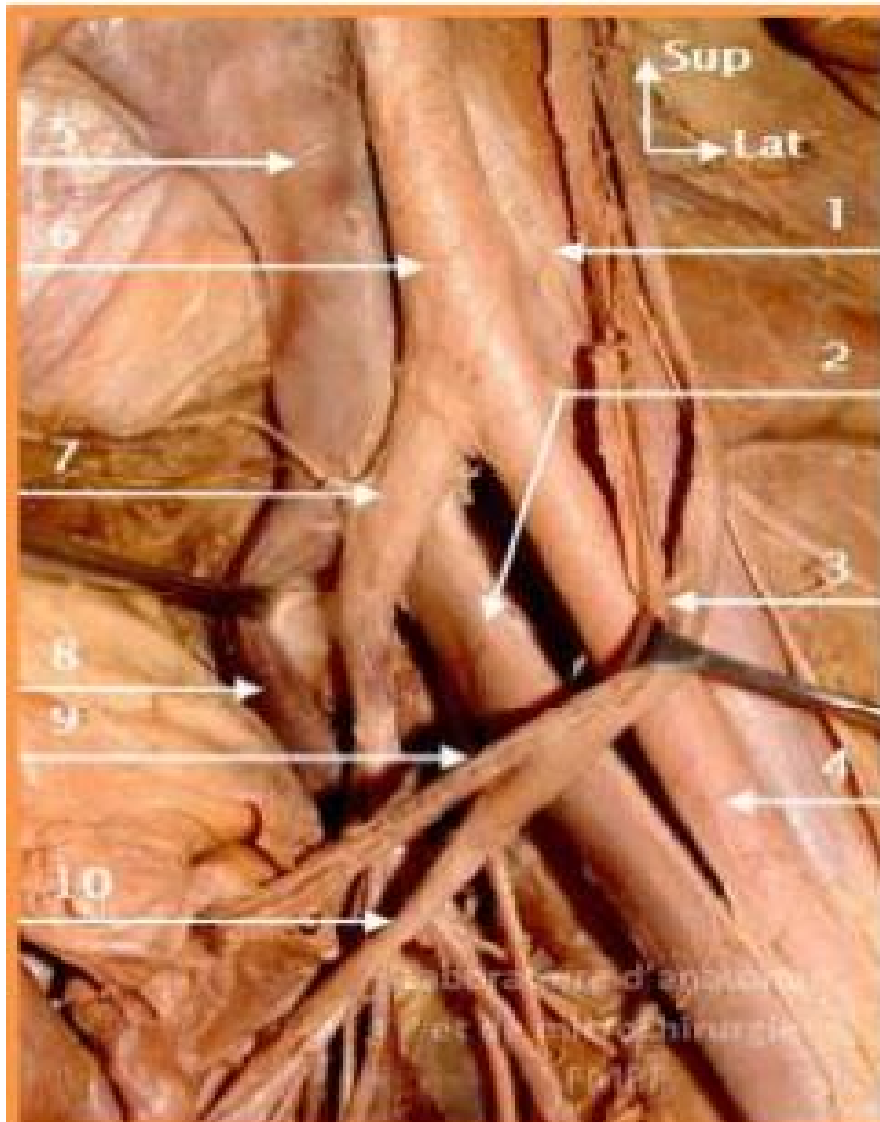


Figure 13: Vue antérieure montrant les vaisseaux iliaques gauches

1.Muscle Psoas ; 2. Veine iliaque externe ; 3. Uretère et vaisseaux gonadiques gauches écartés ; 4. Artère iliaque externe ; 5. Veine iliaque primitive ; 6. Artère iliaque primitive ; 7. Artère iliaque interne ; 8. Veine iliaque interne ; 9. Vaisseaux gonadiques gauche ; 10. Uretère pelvien.

C. Rappel histologique

L'ensemble de l'appareil excréteur est composé de la même structure histologique. On note trois couches ; de dedans en dehors (figure 4) :

- La muqueuse composée d'un épithélium et d'un chorion.
- La musculuse et d'une adventice.

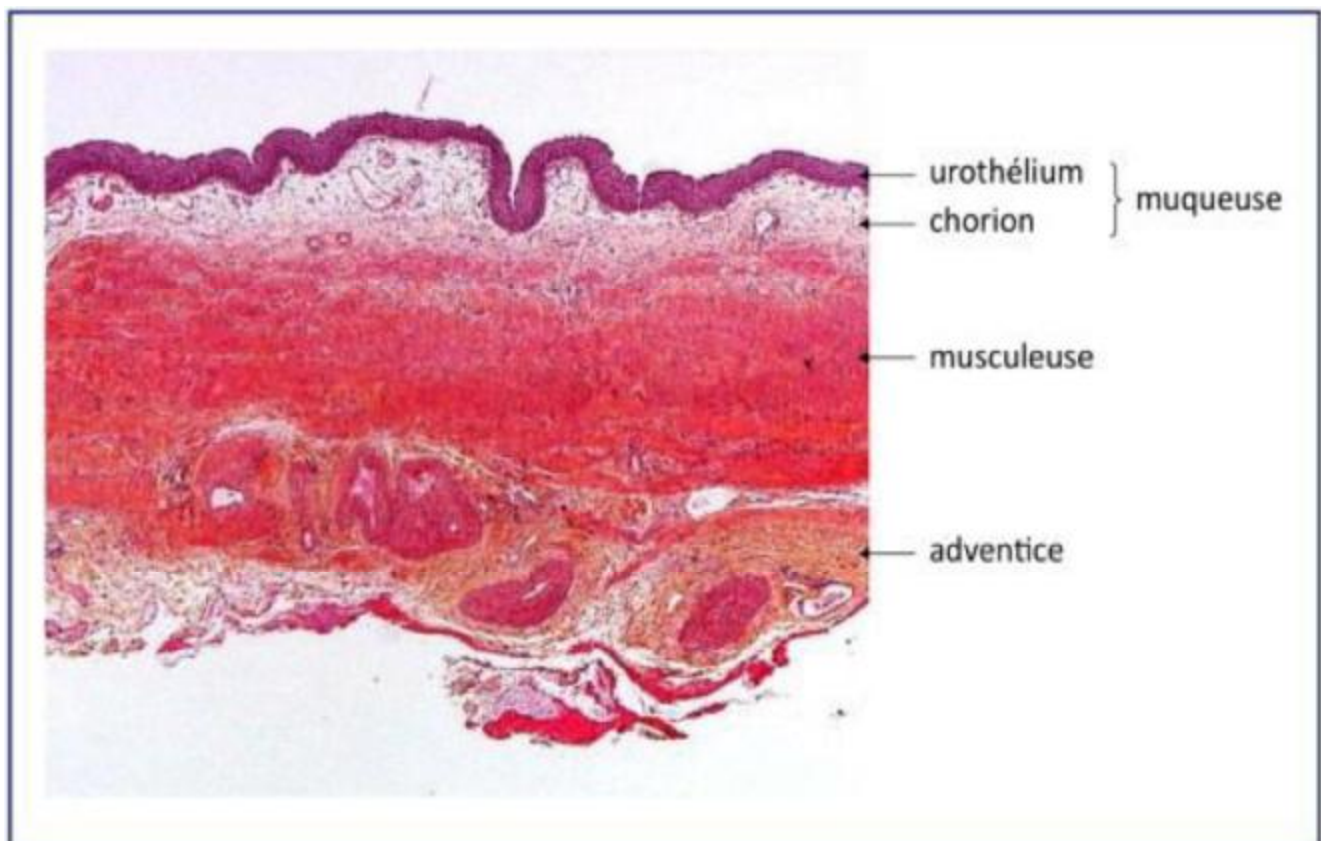


Figure 14 : image histologique de la paroi urétérale normale

1. L'urothélium :

L'épithélium qui tapisse l'ensemble des voies urinaires a reçu différents qualificatifs : urothélial, transitionnel, excréto-urinaire et paramalpighien. Il délimite les voies excrétrices de l'appareil urinaire. C'est un épithélium pluristratifié capable de subir de grandes distensions et supporter la toxicité de l'urine.

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 (figure5). Il repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou lamina propria. On décrit 3 couches de cellules urothéliales :

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

2. Le chorion ou lamina propria :

Il est composé d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous-jacent, d'une épaisseur d'environ 1,4 mm selon Cheng[9]. 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, séparées par la musculaire muqueuse ou muscularis mucosae située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculaire propre. Cette musculaire muqueuse décrite seulement en 1983 par Dixon et Gosling[10], se présente comme une mince couche de cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus. Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince. Sa fréquence est diversement appréciée selon les auteurs.

3. Le plan musculaire :

Le détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Il est beaucoup plus développé dans la portion intra murale, alors qu'au niveau des calices et du bassinnet, il est peu développé. Au niveau du trigone, la musculature résulte d'un mélange de fibres musculaires lisse de la couche longitudinale de l'uretère intra mural et du muscle détrusor. Le col vésical est formé par la contribution de muscle lisse provenant du trigone, du détrusor et de l'urètre.

4. L'adventice :

L'adventice est un tissu conjonctif contenant des vaisseaux, des nerfs et du tissu adipeux. Au niveau des cavités pyélocalicielles, la musculature repose sur le tissu adipeux ou le parenchyme rénal. L'adventice est recouverte d'une séreuse à la partie supérieure de la vessie. Elle est composée de tissu adipeux, elle couvre le plan musculaire et est tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale.

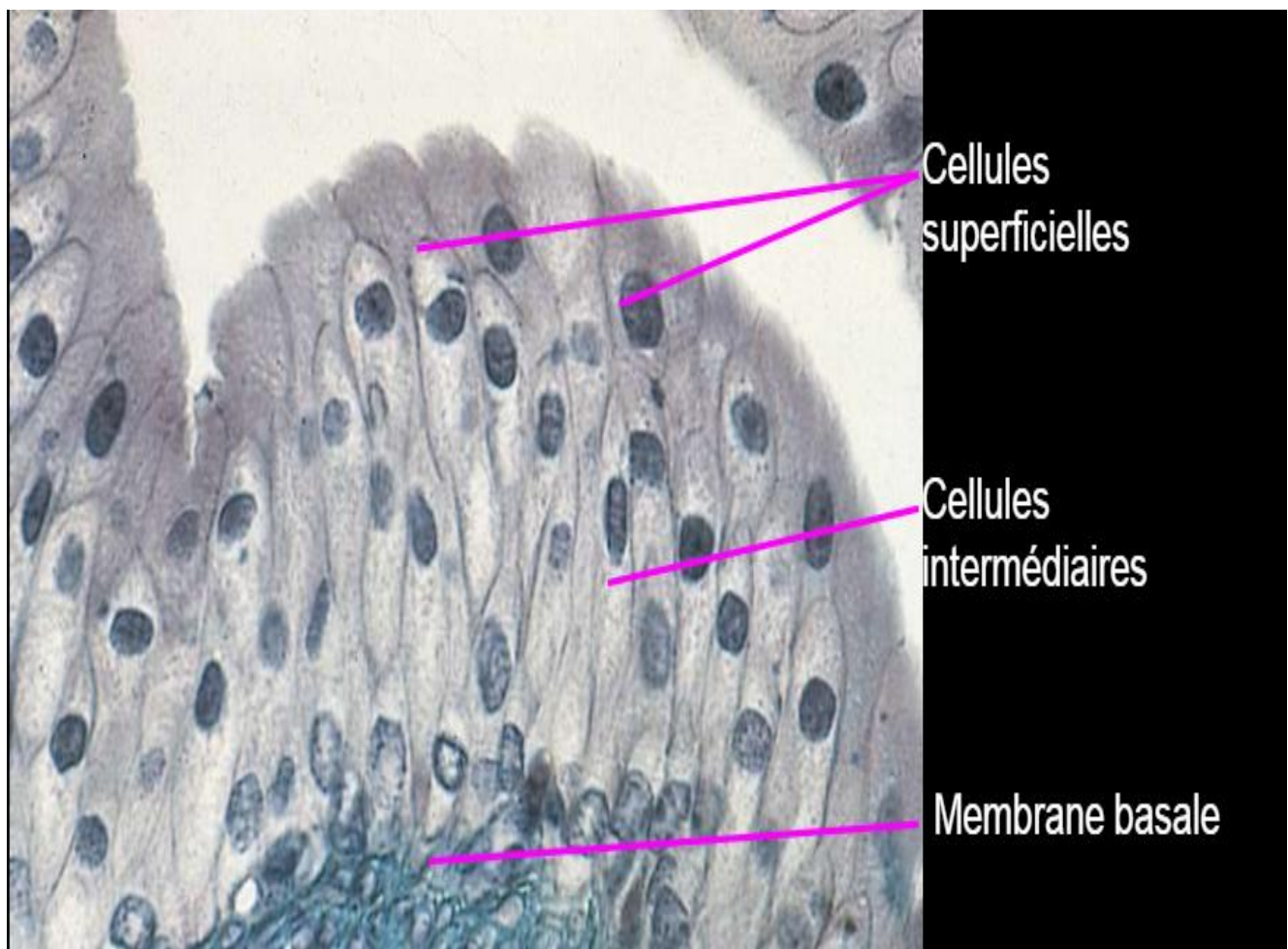


Figure 15: les différentes cellules de l'urothélium [11]

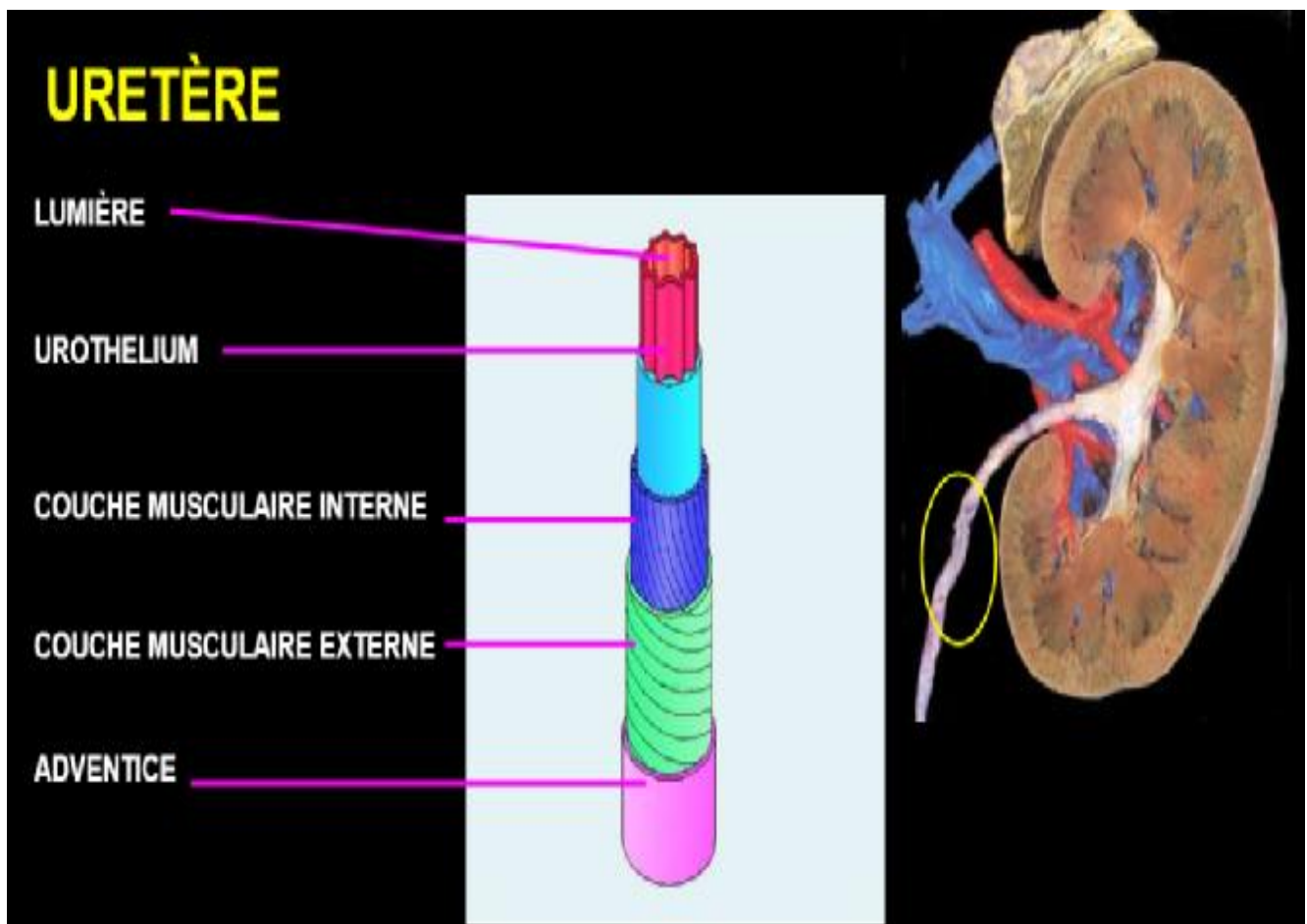


Figure 16: les différentes couches histologiques de l'uretère[12]

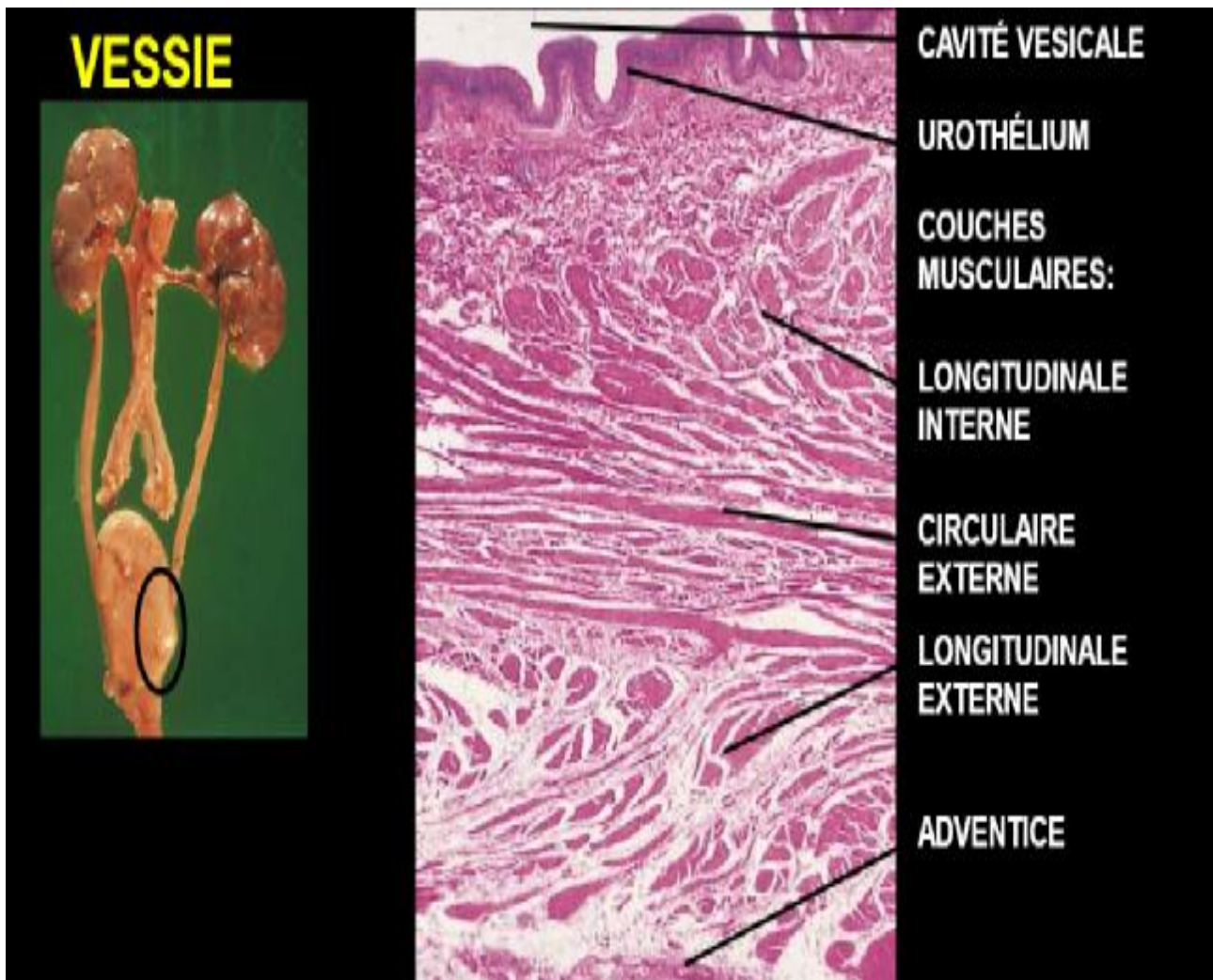


Figure 17 : Les différentes couches de la paroi vésicale[12]

III. Étude épidémiologique

A. La fréquence

Les TVES sont des tumeurs rares ne comptant que pour 5 % des carcinomes urothéliaux recensés dans le monde [13]. Le pic d'incidence des TVES est situé entre 70 et 80 ans. Une étude française rétrospective internationale incluant 1839 patients [14], ils ont estimé qu'environ 12 à 30 % des patients avec une TVES ont un antécédent de tumeur de la vessie, environ 8 à 13% ont une localisation vésicale synchrone et enfin 11% ont à la fois un antécédent de localisation vésicale et une localisation vésicale concomitante au diagnostic de TVES[15]-[17]. Le taux de récurrence vésicale après NUT était de 31%[18].

Les tumeurs pyélocalicielles sont environ 2 fois plus fréquentes que les tumeurs urétérales, et parmi ces dernières l'atteinte distale est prédominante[19]. Dans un tiers des cas ces TVES sont multifocales et dans 2 à 8% des cas sont bilatérales[20].

B. L'AGE :

Les tumeurs de la VES sont rares chez l'enfant.

Les âges extrêmes rencontrés dans la littérature sont 22 à 88 ans en 1990 avec une fréquence maximale entre la 4^e et la 7^e décade[21].

C.Facteurs de risque

1. Facteurs de risques communs entre TVES et tumeurs de vessie :

a) Tabac

Le lien entre les carcinomes urothéliaux et l'exposition tabagique est complexe et liée aux multiples substances inhalées (amines aromatiques [AA] dont arylamine, benzopyrène, diméthylbenzanthracène,...). Le métabolisme des AA conduit à la formation de la *N*-hydroxyalanine constituant un carcinogène actif. Différents systèmes enzymatiques permettent la détoxification de ce dérivé (les cytochromes CYP dont CYP1A1, les glutathions *S*-transférases ou GST et les *N*-acétyl transférases ou NAT). Le polymorphisme génétique de ces systèmes expliquerait la susceptibilité particulière d'un individu à développer des tumeurs urothéliales [22]. La durée d'exposition et son intensité modulent ce risque. Ainsi, le risque estimé de survenue varie de 2,4 pour une consommation inférieure à 20 cigarettes par jour à 4,8 en cas de consommation supérieure à 40 cigarettes par jour [23]. Une interruption de l'intoxication de plus de 10 ans diminuerait le risque de survenue de CU de 60 à 70 %. Enfin la poursuite de l'intoxication tabagique après le diagnostic de carcinome urothélial constituerait un facteur pronostique de décès [24].

b) Facteurs de risque professionnels :

(1) Amines aromatiques.

Le rôle de l'exposition professionnel aux AA dans le développement des carcinomes urothéliaux des voies urinaires est connu et décrit depuis de nombreuses années. De nombreuses industries (colorants, textiles, caoutchouc, produits chimiques, pétrochimie, plasturgie, mines de charbon) exposent les travailleurs aux AA [21]. L'absorption de ces AA par l'organisme peut être réalisée par voie digestive, respiratoire ou même transcutanée. La durée moyenne d'exposition nécessaire au

développement d'un carcinome urothélial est de sept ans avec une longue période de latence depuis la fin de l'intoxication (de 19 à 25 ans)[25].

(2) Hydrocarbures polycycliques.

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont utilisés pour la production d'aluminium, de coke, la combustion du charbon ou dans les industries du fer et de l'acier[21]. Le risque de développement d'un carcinome urothélial est de 1,6 après une exposition prolongée aux HAP[26]. Ce risque rapporté serait compris entre 1,19 et 2,13 [25] [28].

(3) Solvants chlorés.

Les solvants chlorés (trichloréthylène, tétrachloréthylène) sont utilisés dans l'imprimerie, la fabrication des encres, des colles et le nettoyage à sec[21]. L'exposition à ces toxiques induit un surrisque de carcinome urothélial estimé à 1,8 [26].

c) Iatrogénie

Les chimiothérapies alkylantes ou oxazaphosphorines (cyclophosphamide) conduisent à la formation d'acroléine à élimination urinaire. L'action carcinogène de ce métabolite sur l'urothélium a été décrite au début des années 1970. Une exposition chronique (au moins deux années) conduit à un risque relatif de lésion tumorale des voies urinaires de 3,2[29]. L'utilisation de cyclophosphamide doit être contre indiquée en cas d'antécédent de lésion vésicale, celle-ci conduisant à un taux significatif de récurrence dans les VES [30]. Des modèles expérimentaux ont mis en évidence le potentiel carcinogénique de certains laxatifs sans en expliquer le mécanisme d'action[22]. Interdite depuis les années 1950, l'utilisation du Thorotrast (dioxyde de thorium), produit de contraste à élimination urinaire, est mise en cause dans la carcinogénèse des TVES et de la vessie. L'irradiation de l'alpha des grains de thorium

accumulés dans les voies urinaires explique ce surrisque. La radiothérapie externe est un facteur de risque reconnu de carcinomes urothéliaux[29].

d) Infection et inflammation chronique

Le rôle des infections chroniques du haut et bas appareil urinaire a été avancé pour expliquer la survenue de certains cas de CU (principalement des carcinomes épidermoïdes). Le surrisque induit serait cependant peu important[31]. La carcinogenèse urothéliale associée à l'infestation par la Bilharziose est plus certaine. Les œufs du *Schistosoma Haematobium* sont déposés dans les plexus veineux péri vésicaux et urétéraux engendrant une inflammation chronique. La coïnfection bactérienne et le tabagisme pourraient également jouer un rôle comme cofacteur. Seuls quelques rares cas d'adénocarcinome induit par la parasitose et localisés au haut appareil urinaire sont décrits dans les zones d'endémie[25]. L'inflammation chronique induite par la présence de calcul est rarement responsable de la carcinogenèse au sein des VES avec une incidence de survenue sur terrain lithiasique d'environ 1 %[25].

2. Autres facteurs de risque responsables de la survenue des TVES primaire et d'une récurrence intra vésicale

a) Facteurs de risque endogènes

(1) L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est décrite comme associée à la carcinogenèse des VES. En cas d'hypertension, le risque de TVES est de 1,3[32]. Ce risque semble se majorer en cas d'hypertension importante nécessitant la prise d'un traitement médicamenteux. L'insuffisance rénale chronique (IRC) et la greffe rénale ont avancé comme facteur de survenue d'une TVES. Cependant, la sur incidence liée à ces deux facteurs n'est rapportée que dans la population asiatique (Chine et Taiwan) [33], [34].

(2) Néphropathie des Balkans et aux herbes chinoises

Depuis 1950, une incidence remarquable de TVES (60 à 100 fois supérieure au reste du monde) a été rapportée dans certaines zones rurales des Balkans (Bosnie, Bulgarie, Croatie, Roumanie et Serbie). Ces TVES étaient associées à une néphropathie endémique appelée « néphropathie des Balkans » (NeB) correspondant à un dysfonctionnement tubulaire proximal. Celle-ci est responsable d'une protéinurie de bas poids moléculaire et d'une fibrose interstitielle dense respectant les glomérules. Les TVES de la NeB avaient des caractéristiques spécifiques :

- bilatéralité importante (8 à 10 %) ; absence de prédominance masculine (certaines études retrouvant même une prédominance féminine), survenue en milieu rural ; délai d'apparition de la TVES environ dix ans après le diagnostic de NeB. L'agent étiologique de la NeB est aujourd'hui identifié comme l'*Aristolochia Clematitis* (plante endémique des Balkans)[35]. La plante, poussant au sein des champs de blé, contaminerait ainsi la farine et le pain ingérés par les habitants. Cette plante, comme toutes les espèces d'*Aristolochia*, contient l'acide aristolochique(AcA), composé néphrotoxique, mutagène et cancérigène.

(3) Maladie du « pied noir » (black foot disease)

Une surincidence de TVES (20 à 26,6 % de l'ensemble des carcinomes urothéliaux) est retrouvée sur la côte Sud-Ouest de l'île de Taiwan[36]. Dans cette région une vascularite périphérique appelée « maladie du pied noir » ou *blackfoot disease*(BFD) a été décrite. L'agent étiologique de cette vascularite correspond à l'arsenic, polluant l'eau des puits. Le surrisque de développer une TVES dans cette zone d'endémie serait de 2,82[37]. De nombreuses études dans la zone d'endémie de Taiwan et ailleurs dans le monde ont mis en avant le rôle probable de l'arsenic dans la carcinogenèse urothéliale [38] [39].

(4) Néphropathie aux analgésiques

Aujourd'hui interdite, la consommation régulière et prolongée de phénacétine contenue dans diverses préparations antalgiques[39]. La nécrose papillaire et la néphrotoxicité induite par ce traitement seraient la cause indirecte de développement de carcinome urothélial par une action promotrice à la carcinogenèse des cofacteurs (tabac, inflammation chronique.)[40].

(5) Formes familiales isolées

Quelques études ont rapporté des formes familiales en dehors de tout syndrome tumoral connu. Certaines concernent des populations avec des caractéristiques d'isolat génétique (mormons de l'Utah, insulaires de Dalmatie, Islandais). En dehors d'un âge au diagnostic plus précoce (56 à 62 ans), aucun critère spécifique épidémiologique, clinique ou anatomopathologique n'a été mis en évidence dans ce cadre. Dans ces cas familiaux, le risque relatif de développer un carcinome urothélial chez les apparentés de premier degré varie de 1,2 à 2. Ce risque est majoré en cas de diagnostic précoce avant 60 ans et si le sujet atteint est une femme ou un non-fumeur [41].

(6) Formes familiales héréditaires

Syndrome HNPCC : Le syndrome *human non polyposis colorectal carcinoma*(HNPCC) (ou syndrome de Lynch) est une forme familiale de cancers colorectaux qui compte pour 1 à 5 % de ces tumeurs.

IV. Histoire naturelle du carcinome urothélial.

A. Développement clonal et multifocalité

Le développement des TVES à partir de l'urothélium des cavités pyélocalicelles ou de l'uretère peut être unifocal, mais ces tumeurs ont la capacité de proliférer sur plusieurs sites de l'arbre urinaire de façon synchrone ou métachrone. Ceci explique que de nombreuses TVES soient multifocales au moment du diagnostic initial. Des hypothèses s'opposent afin d'expliquer ce phénomène (mono- et oligoclonalité) caractéristique du carcinome urothélial indépendamment de sa localisation dans l'arbre urinaire[43].

1. Monoclonalité : théorie de la dispersion intraluminaire avec implantation cellulaire

La théorie de la dispersion intraluminaire avec implantation cellulaire, dite *intraluminal seeding and implantation* est en faveur d'un développement monoclonal du cancer. Les localisations multiples et les récurrences carcinologiques seraient liées à la migration intraluminaire puis à la greffe de cellules tumorales dans la paroi de l'arbre urinaire, ou à l'expansion intra-épithéliale de cellules provenant d'une tumeur primitive. Le caractère antégrade de la dissémination tumorale ainsi que la fréquence des greffes tumorales au niveau des zones de stase plaident en faveur de cette hypothèse. Le reflux vésico-urétéral primitif ou iatrogène expliquerait les localisations de la voie excrétrice supérieure(VES) en cas de tumeur vésicale primitive [43].

2. Oligoclonalité : théorie de la cancérisation par plages de l'urothélium

La théorie de la cancérisation par plages, dite du field change or field defect est expliquée par la présence d'agents mutagènes dans les urines au contact de l'urothélium. Les cellules seraient ainsi susceptibles de dégénérer sur plusieurs sites, et donc d'initier le développement de plusieurs clones tumoraux. En effet, chaque

cellule urothéliale peut acquérir des altérations génétiques distinctes en rapport avec le développement synchrone ou métachrone de différentes tumeurs uniques sur le plan mutationnel. Ce phénomène est une caractéristique de l'oligoclonalité tumorale. Les récurrences tumorales dans les VES après cystectomie totale ou de localisations vésicales après néphro-urétérectomie plaident en faveur de cette hypothèse. Par ailleurs, la description de formes bilatérales de TVES en l'absence de tumeur vésicale renforce ce postulat [44].

3. Coexistence de la mono et de l'oligoclonalité

La clonalité du carcinome urothélial a été décrite notamment grâce au profil d'inactivation du chromosome X ou la perte d'hétérozygotie et l'hétérogénéité des mutations du gène *TP53*. Certains auteurs ont démontré une implication prédominante de la monoclonalité dans la carcinogenèse vésicale, alors que d'autres ont mis en évidence des arguments en faveur de l'oligoclonalité. La multifocalité des TVES est liée au phénomène de cancérisation par plages de l'urothélium, mais des travaux récents n'excluaient pas la possibilité d'une origine monoclonale et concluaient à une probable coexistence des deux mécanismes. L'hétérogénéité ou l'oligoclonalité serait ainsi expliquée par la divergence clonale et la sélection de différentes sous-populations cellulaires dérivées d'une cellule tumorale initiale commune. La différence de topographie anatomique entre les cavités pyélocalicielles et la vessie préviendrait ainsi l'implantation cellulaire d'un clone unique issu d'une migration intraluminaire [43].

B. Carcinogenèse des tumeurs urothéliales

1. Principaux proto-oncogènes

Les proto-oncogènes codent pour des protéines qui régulent la prolifération cellulaire. En cas de mutation activatrice, d'une translocation ou d'une amplification génique, ils deviennent des oncogènes hyperactifs et sont responsables de la prolifération cellulaire anarchique classiquement retrouvée au cours du développement d'un cancer. Le principal proto-oncogène impliqué dans la carcinogenèse urothéliale est le gène *FGFR3* qui code pour le récepteur des facteurs de croissance fibroblastique. Ainsi, une mutation de ce gène est retrouvée dans 40 à 50 % des tumeurs de vessie et des TVES. À ce jour, huit mutations principales sur trois exons de ce gène (exons 7, 10 et 15) ont été identifiées et sont à l'origine d'une activation constitutionnelle du récepteur FGFR3 indépendante de son ligand. Un marquage positif pour FGFR3 en immuno-histochimie a d'ailleurs été observé dans 61,5 % des TVES. Comme pour les tumeurs de la vessie, les mutations sont plus fréquentes en cas de TVES de bas grade (71 %) ou non invasive (53 %). De même, elles sont plus fréquentes dans les tumeurs urétérales (50 %) plutôt que pyélocalicielles (34 %). La présence de ces mutations peut être recherchée à partir de l'ADN extrait de l'urine des patients et constituerait donc un marqueur intéressant pour confirmer le diagnostic initial ou détecter les récurrences[45]. Le dernier proto-oncogène impliqué dans le développement des TVES est le gène *PIK3CA* qui code pour la sous-unité alpha de la phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase[46].

2. Gènes suppresseurs de tumeur

Un gène suppresseur de tumeur est un régulateur négatif de la prolifération cellulaire. En cas de mutation ou de délétion de la région chromosomique contenant ce gène, la perte ou l'altération de la fonction de sa protéine qui en résulte conduit à une levée d'inhibition du cycle cellulaire, et donc, à une prolifération tumorale. Le principal gène suppresseur de tumeur impliqué dans la carcinogenèse urothéliale est TP53 codant pour une protéine de 53 kDa jouant un rôle majeur dans la réparation des altérations de l'ADN, l'induction de l'apoptose cellulaire et l'inhibition du cycle cellulaire par l'inactivation du complexe enzymatique Cycline D/CDK4 chargé de catalyser la phosphorylation de la protéine pRb responsable de la transition entre les phases G1 et S[47]. La protéine p53 mutée est plus stable que la protéine normale, ce qui pourrait donc expliquer la surexpression (plus de 10 à 20 % de cellules marquées) paradoxalement observée au cours des analyses en immuno-histochimie. Cette augmentation de l'expression de p53 serait corrélée à l'apparition de TVES de stade ou de grade élevés tout comme dans la carcinogenèse urothéliale vésicale, mais sa valeur pronostique reste encore discutée et n'a pu être démontrée même au cours de plusieurs méta-analyses[48].

Le gène *PTEN*, situé en 10q23 et codant pour une phosphatase membranaire, est un autre gène suppresseur important. En effet, une perte d'hétérozygotie et/ou une perte d'expression de ce gène a été observée dans 25 à 37 % des TVES, ce qui pourrait conduire à une stimulation de la voie de signalisation PI3K/AKT et donc à une augmentation de la prolifération cellulaire[25].

V. Étude anatomopathologique

On distingue de point de vue des urologues :

- Les tumeurs urothéliales superficielles, 75% (Ta, T1, CIS).
- Les carcinomes urothéliaux infiltrants, 20% (T2-T4).

Et du point de vue des pathologistes :

- Les tumeurs urothéliales non invasives, 50% (Ta)
- Les carcinomes urothéliaux invasifs. 50% (T1, T2, T3, T4)

A. Les classifications

Tableau 1: Classification anatomopathologique 2004 de l'OMS des tumeurs urothéliales

Carcinome urothélial invasif (bas ou haut grade)	Tumeur urothéliale non invasive
<ul style="list-style-type: none"> - Avec différenciation squameuse, (malpighienne) - Avec différenciation glandulaire - Avec différenciation trophoblastique - À «type de nids » - Microcystique - Micropapillaire - Lympho-épithéliome-Like - Lymphoma-Like - Plasmacytoïde - Sarcomatoïde - À cellules géantes - Indifférencié 	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome urothélial in situ - Carcinome urothélial papillaire non invasif, haut grade - Carcinome urothélial papillaire non invasif, bas grade - Carcinome urothélial papillaire non invasif, de faible potentiel de malignité - Papillome urothélial - Papillome urothélial inversé

La 7e édition de la classification TNM (tumeur/node/ metastasis) de l'Union Internationale contre le cancer (UICC) de 2009 est utilisée pour le stade des TVES (Fig. 14; Tableau)[49]. Certaines études ont décrit l'intérêt pronostique de subdiviser le stade T3 pour les tumeurs pyéliqués en distinguant l'infiltration microscopique du parenchyme rénal (pT3a) de l'infiltration macroscopique du tissu adipeux hilare (pT3b)[46] [47]. Il est parfois difficile pour le pathologiste d'établir le stade pTNM.

Au niveau du bassin, la musculature est très fine et il peut être compliqué d'apprécier l'invasion du parenchyme rénal (pTa/pT1 versus pT3). Les tumeurs pyéliqués ont tendance à donner des images de propagation in situ au niveau du canal collecteur terminal. C'est une colonisation souvent pagétoïde de l'épithélium tubulaire par les cellules tumorales qui n'a pas valeur d'une infiltration dans le parenchyme rénal. Les ganglions lymphatiques régionaux pris en compte dans cette classification sont les ganglions hilaires, abdominaux, para aortique et para caves, et pour l'uretère les ganglions intra pelviens. La latéralité n'affecte pas le stade N.

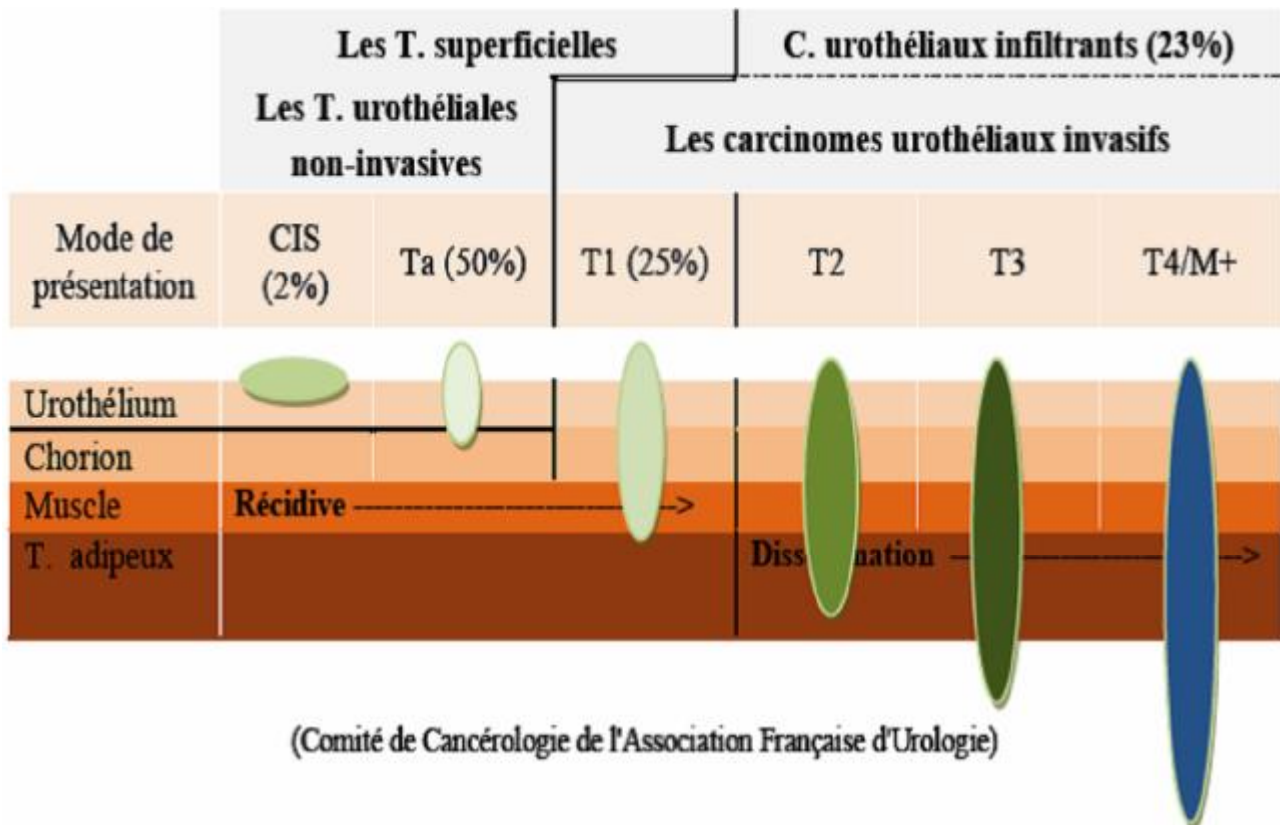


Figure 18: tumeurs urothéliales du point de vue de l'urologue et de l'anatomopathologiste.

✓ Classification TNM : UICC 2009 des tumeurs des voies urinaires excrétrices supérieures.

T : tumeur primitive

Tx : la présence ou l'absence de tumeur primitive n'est pas connue

T0 : absence de tumeur primitive

Tis: carcinoma in situ (CIS)

Ta : carcinome papillaire non infiltrant

T1 : tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 : tumeur envahissant la musculature

T3 : (bassin) tumeur traversant la musculature et envahissant graisse péripyélique (hilaire) ou le parenchyme rénal (uretère) tumeur traversant la musculature et envahissant la graisse péri urétérale

T4 : tumeur envahissant les organes adjacents ou traversant le rein pour envahir la graisse péri rénale

N : ganglions lymphatiques régionaux

Nx: le statut des ganglions régionaux n'est pas connu

N0 : absence de métastases ganglionnaires régionales (ganglion examiné)

N1 : métastase ganglionnaire dans 1 seul ganglion lymphatique dont la taille ne dépasse pas 2 cm de grand axe

N2 : métastase ganglionnaire dans un seul ganglion, de plus de 2 cm sans dépasser 5 cm de grand axe, ou plusieurs ganglions métastatiques ne dépassant pas 5 cm de grand axe

N3 : métastase ganglionnaire dans un ganglion lymphatique de plus de 5 cm de grand axe

M : métastases à distance

Mx : la présence ou l'absence de métastase à distance n'est pas connue

M0 : absence de métastase à distance

M1 : présence de métastases à distance

Tableau 2: Classifications des Tumeurs de la vessie

Tumeur primitive	N Ganglions lymphatiques régionaux	M Métastase à distance
-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 périvésical T3a Envahissement microscopique T3b Envahissement extravésical macroscopique. -T4 Tumeur envahissant une structure périvésicale T4a Prostate, vagin ou utérus T4b Paroi pelvienne ou abdominale	-Nx Ganglion non évaluable. -N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale. -N1 Métastase ganglionnaire unique < 2 cm. -N2 Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm .ou métastases ganglionnaires multiples < 5 cm. -N3 Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm	-Mx Métastases non évaluable. -M0 Absence de métastase à distance. -M1 Métastase (s) à distance

B. Carcinome urothélial

1. Tumeurs urothéliales non infiltrantes

a) Tumeurs urothéliales papillaires non infiltrantes:

Les tumeurs papillaires non infiltrantes se caractérisent par une prolifération exophytique papillaire de l'urothélium. L'épaisseur du revêtement est augmentée et dépasse sept couches cellulaires. L'urothélium repose sur des axes conjonctifs grêles et vascularisés dont il est séparé par une membrane basale épithéliale toujours respectée. Différents grades de malignité sont définis selon un spectre d'altérations cellulaires et architecturales croissant. Dans le groupe des tumeurs papillaires non infiltrantes, trois entités distinctes ont été définies par la classification OMS 2004 afin de refléter le potentiel évolutif variable de ces lésions [figure 11] : les néoplasies de bas potentiel de malignité (NBPM), les carcinomes urothéliaux papillaires non infiltrants de bas grade, les carcinomes urothéliaux papillaires non infiltrants de haut grade de malignité.

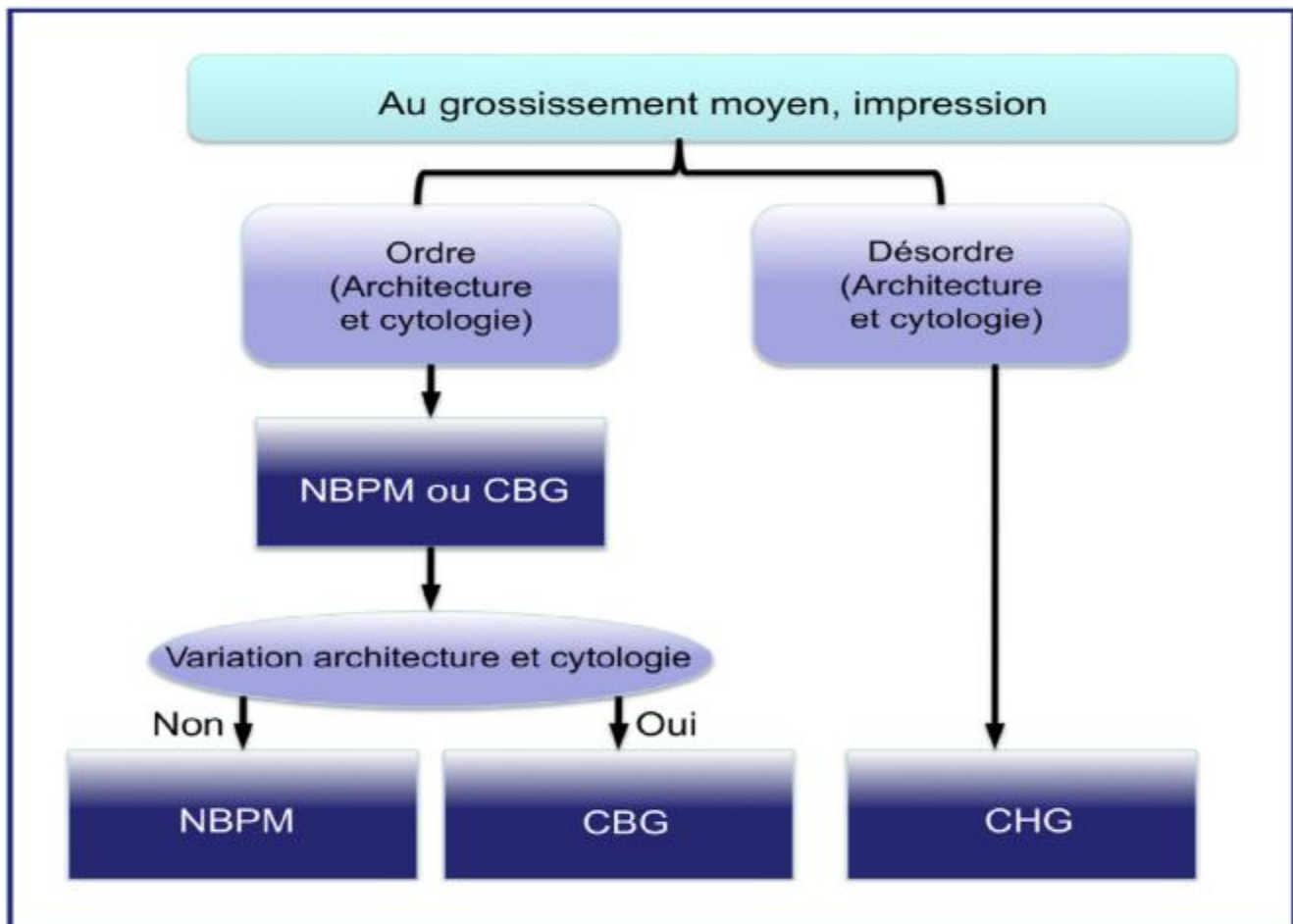


Figure 19: démarche diagnostique devant une lésion urothéliale. NFPM: néoplasie à faible potentiel de malignité ; CBG: carcinome de bas grade ; CHG: carcinome de haut grade.[52]

b) Tumeurs urothéliales planes non infiltrantes :

Certaines proliférations tumorales ou états pré invasifs conservent une architecture plane, strictement intraépithéliale avec membrane basale intègre et conservée. Le carcinome in situ (CIS) est une lésion plane de l'urothélium, caractérisée par quatre critères majeurs : nucléomégalie, hyperchromasie, pléomorphisme et activité mitotique, en particulier dans les couches moyennes à supérieures. Ces modifications peuvent ne pas intéresser toute la hauteur de l'urothélium et peuvent être multifocales. Elles s'associent à d'autres critères diagnostiques cytologiques : présence de macro-nucléoles, chromatine irrégulière, noyaux arrondis (et non plus ovalaires), et architecturaux : perte de la polarité, chevauchement des noyaux, épaisseur irrégulière avec des zones hyperplasiques, des zones atrophiques et des zones ulcérées. McKenney et al. ont caractérisé cinq types du carcinome in situ[52]:

- à grandes cellules avec pléomorphisme ;
- à grandes cellules sans pléomorphisme ;
- à petites cellules ;
- de type « crampon » (clinging);
- « Cancérisation de l'urothélium » (ou pagétoïde). Ces différents types soulignent le polymorphisme du carcinome in situ, ils peuvent être associés ou se succéder dans le temps.

c) Carcinome urothélial infiltrant

Une tumeur est dite infiltrante lorsque la membrane basale est franchie et la lamina propria atteinte [37]. Les variantes morphologiques décrites au niveau vésical peuvent être observées dans 24,2 % des cas de CU des VES [37]. Il s'agit alors toujours de CU de haut grade. Il convient de rapporter le pourcentage de volume tumoral « variant ». Le contingent épidermoïde est le plus fréquemment décrit (une fois sur trois), notamment lorsque le parenchyme rénal est envahi. Des contingents glandulaires, micro papillaire, à cellules claires ou à cellules indépendantes, lymphoepithelioma like, plasmocytoïdes, sarcomatoïdes, ou plus rarement rhabdoïdes, à cellules trophoblastiques ou à cellules de type ostéoclastiques ont été rapportés, mais restent exceptionnels[53]. La présence de ces contingents ne constitue pas un élément pronostique indépendant.

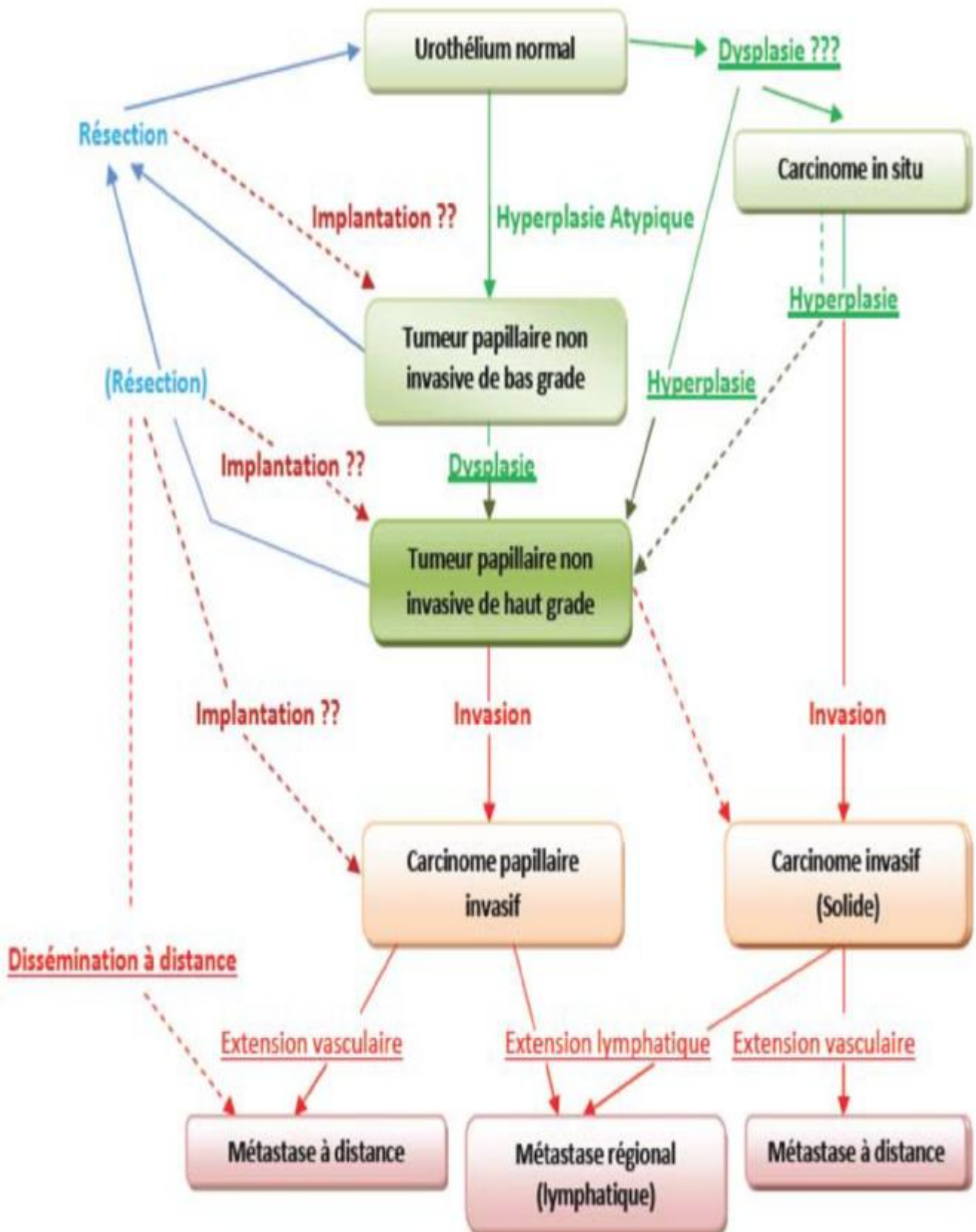


Figure 20: carcinogénèse urothéliale

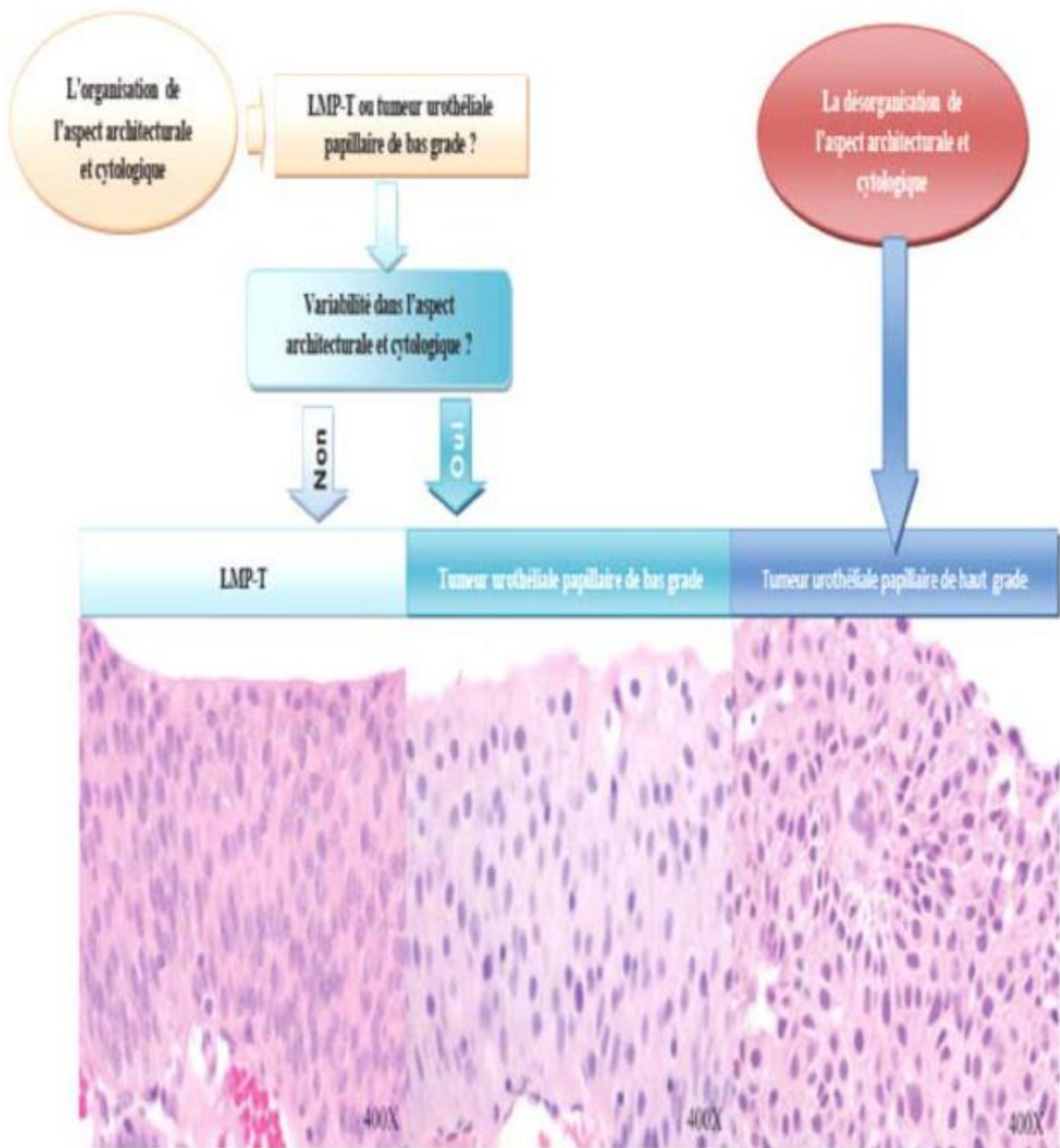


Figure 21 : Diagnostic des tumeurs urothéliales non invasives selon la nouvelle classification 2004 de l'OMS

2. Grade histologique

La classification OMS de 1973 distingue 3 grades (G1, G2 et G3). Les données de la biologie moléculaire ont permis ces dernières années de progresser dans la distinction de différents groupes tumoraux et d'élaborer une nouvelle classification relatant au mieux le potentiel de progression de ces tumeurs. La classification OMS 2004 prend en compte les aspects histologiques ainsi que certaines données moléculaires et distingue 3 groupes de tumeurs non infiltrantes: les néoplasies de bas potentiel de malignité (NBPM), le carcinome de bas grade et le carcinome de haut grade.

Les principaux critères morphologiques pris en compte sont l'organisation architecturale, les atypies cytonucléaires et les mitoses. Le grade dans la conclusion de l'analyse histologique d'une TVES doit correspondre à celui de la zone la plus atypique représentant au moins 5 % du volume tumoral. Il est parfois difficile de déterminer le grade d'une tumeur, car ces lésions font partie d'un continuum. Il est à noter que la distinction entre le bas grade et le haut grade concerne uniquement les tumeurs n'infiltrant pas le muscle. À partir du stade pT2, les tumeurs sont toujours de haut grade.

a) Néoplasie de bas potentiel de malignité

Les NBPM sont exceptionnelles dans les VES. La NBPM est une prolifération papillaire exophytique surmontée d'un urothélium souvent quasiment normal, pouvant rarement dépasser sept couches cellulaires. Les atypies cytonucléaires sont rares, les mitoses absentes ou basales, de même que les perturbations architecturales. Le groupe des NBPM ne porte plus le nom de cancer, car son pronostic est particulièrement favorable.

b) Carcinome papillaire de bas grade

Les carcinomes de bas grade de malignité présentent une désorganisation architecturale discrète, des cellules aux atypies cytonucléaires peu marquées, avec une éventuelle faible activité mitotique. Les cellules tumorales ont des noyaux allongés ovalaires avec une chromatine dense renfermant parfois des nucléoles. D'exceptionnelles mitoses peuvent être observées à tous les niveaux, mais prédominent en position basale. Les altérations cytologiques touchent les couches basales du revêtement tumoral et la maturation superficielle demeure présente sous forme de cellules en ombrelles. Des papilles à base d'implantation large, rarement fusionnées avec les papilles voisines, peuvent être observées. Par définition, la lésion reste strictement intra épithéliale. Ces tumeurs présentent un faible taux de récurrence (6 à 30 %) et un très faible taux de progression vers un stade infiltrant. Les papillomatoses diffuses du pyélon et de l'uretère sont le plus souvent de bas grade.

Carcinome papillaire de haut grade

c) Les carcinomes de haut grade

Ont une désorganisation architecturale avec perte de la maturation en surface, des atypies cytonucléaires marquées et de nombreuses mitoses étagées. Les noyaux sont souvent globuleux, hyperchromatiques, et nucléoles. Ces tumeurs ont un risque de progression et de récurrence élevé.



Figure 22: Carcinome papillaire de vessie infiltrant le chorion superficiel (pT1a) sans atteindre la musculaire muqueuse



Figure 23 : carcinome papillaire de vessie infiltrant le chorion profond (pT1b)

3. Extension tumorale

Le mode de développement tumoral va caractériser l'évolution de la maladie.

Les modèles expérimentaux ont montré, au niveau vésical, que les tumeurs urothéliales évoluent selon une séquence linéaire d'événements, allant de la simple hyperplasie vers la tumeur infiltrante et les métastases à distance. Les observations cliniques vont à l'encontre de ces données et mettent en évidence différentes modalités évolutives. Une prolifération cellulaire entraînerait ainsi l'apparition de tumeurs papillaires de faible grade, peu invasives, mais récidivantes fréquemment après traitement. Un autre mode de transformation néoplasique aboutirait à des tumeurs infiltrantes et de grade élevé. Le carcinome in situ pourrait évoluer selon les deux modalités. L'origine de ces variations reste hypothétique. L'extension peut être urothéliale, locorégionale, lymphatique et/ou métastatique à distance.

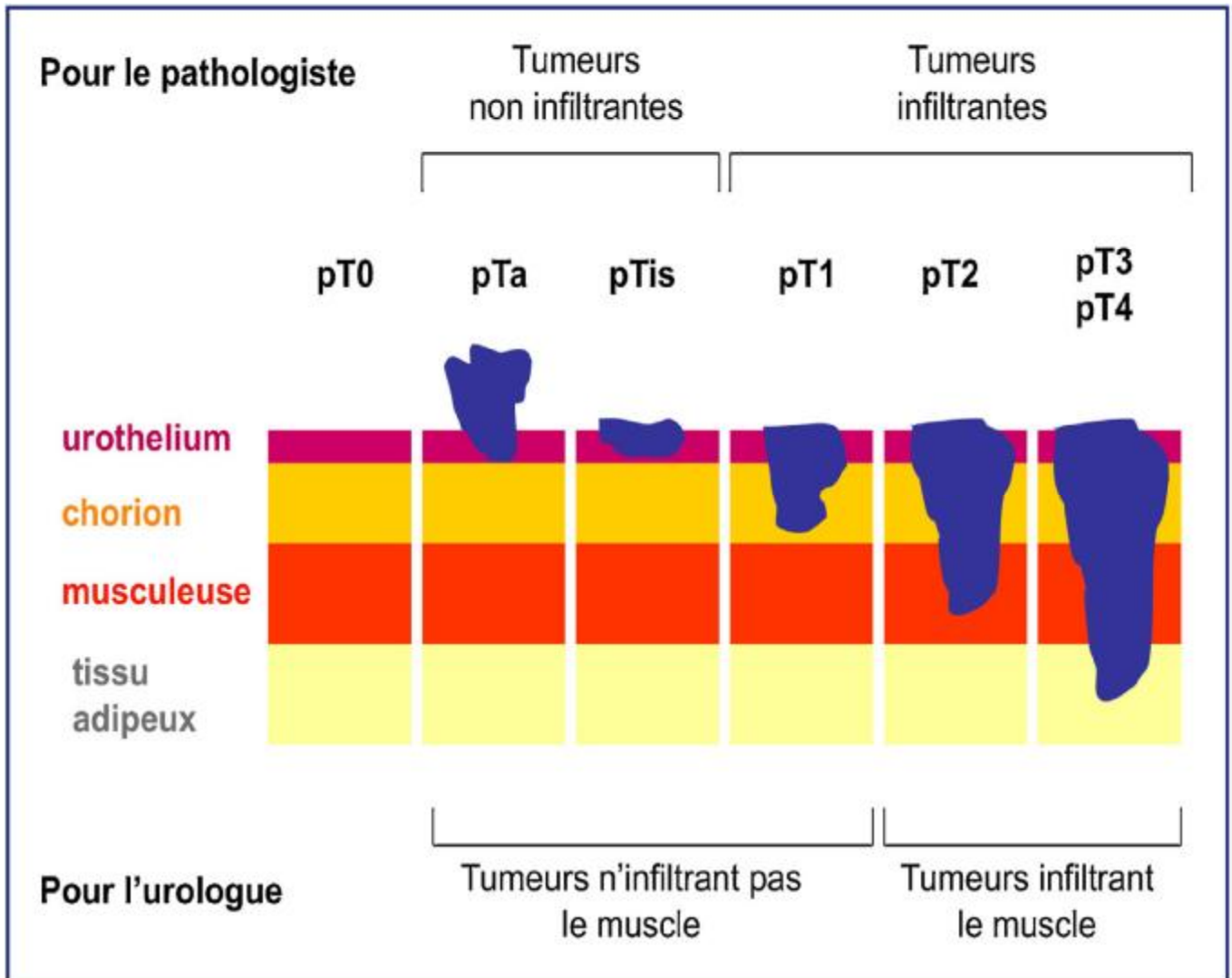


Figure 24: Stades TNM et infiltration histologique des tumeurs urothéliales

4. Marges tumorales

Les marges chirurgicales doivent être décrites. Il faut préciser lorsque les surfaces péritonéales sont au contact de la tumeur. Pour la néphro-urétérectomie, les limites chirurgicales incluent la graisse hilaire, la collerette vésicale ou la recoupe basse urétérale, le parenchyme rénal, le fascia de Gerota.

5. Emboles vasculaires tumoraux

Les CU peuvent envahir les vaisseaux sanguins et lymphatiques (Fig. 15). Il s'agit d'un préalable à l'invasion ganglionnaire et un facteur pronostique péjoratif [54]. L'immunohistochimie peut aider le pathologiste dans les cas litigieux (antigènes fVII, CD31 ou CD34 positifs).

6. Analyse du rein non tumoral

Il est important d'identifier une possible néphropathie sur les pièces de NUT. L'artériosclérose et la néphropathie diabétique sont retrouvées dans 30 et 20 % des cas, respectivement. Ces altérations sont liées à la réduction de la fonction rénale. Elles permettent d'orienter le patient vers un suivi néphrologique.

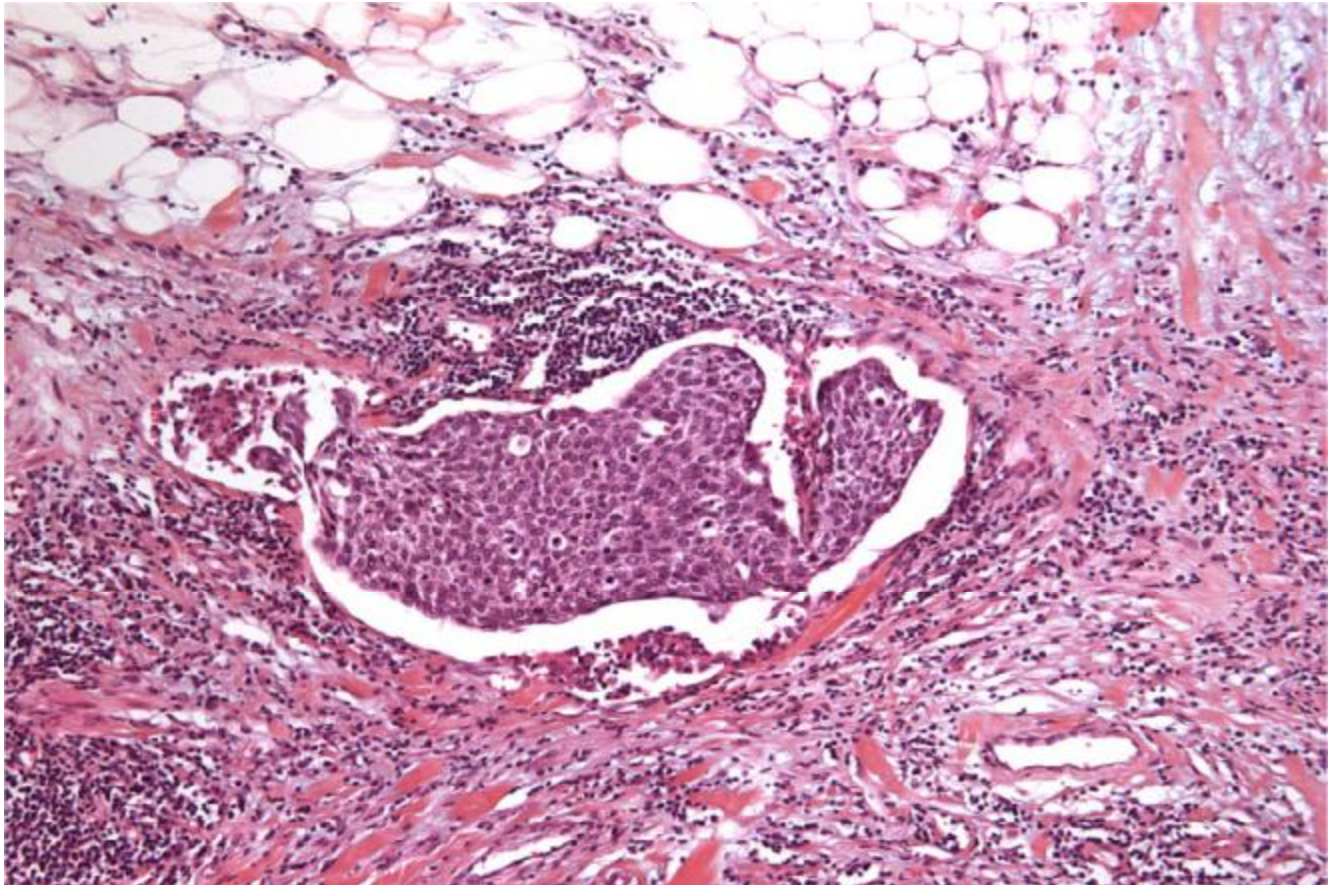


Figure 25: emboles vasculaires tumoraux d'une TVES

C. Apport de l'immunohistochimie

1. Pour le grade et le carcinome in situ

Deux marqueurs immuno histochimiques sont corrélés au stade et au grade : Ki-67 et p53. Le nombre de noyaux marqués est significativement plus élevé dans les CU de haut grade que de bas grade, avec des seuils variant selon les techniques autour de 10—15 % pour Ki-67 et 30 à 40 % pour p53 [61]. Le CIS est associé à un fort index de prolifération et accumule la protéine p53 dans environ 50 % des cas. Certains auteurs ont mis en évidence des surexpressions diffuses au sein de l'urothélium tumoral de certaines cytokératines comme la cytokératine 20 (qui normalement est cantonnée aux couches superficielles) ou la cytokératine 34 _E12 (qui normalement est cantonnée aux couches basales). Ces anticorps peuvent être utiles lorsqu'ils sont exprimés pour le diagnostic de CIS. Il faut cependant être très prudent, car certains CIS ne surexpriment ni la p53, ni la cytokératine 34 _E12, ni la cytokératine 20. Le diagnostic de CIS repose avant tout sur des critères morphologiques[56].

2. Variante histologique

La présence d'un variant peut faire discuter l'origine urothéliale d'une TVES. L'expression de marqueurs épithéliaux urothéliaux tels que les pancytokératine (AE1—AE3), la cytokératine 7, p63 et GATA-3 permet le plus souvent de retenir le diagnostic de CU.

VI. Diagnostic

A. Mode de révélation

1. Pour les TVEUS

a) HÉMATURIE

Pour tous les auteurs, c'est le maître-symptôme étant présent dans 80% des cas [57]. Ses caractères sont très variables :

- 1- Elle est généralement totale.
- 2- Elle est souvent abondante, profuse dans certains cas où elle peut déterminer un tableau de choc hémorragique, voire une rétention aiguë d'urines.
- 3- Elle peut être minime et uniquement microscopique.
- 4- Elle révèle généralement la TVES, mais peut aussi n'apparaître que tardivement; elle est plus rare dans les tumeurs non papillaires [58].
- 5- Elle est permanente ou très intermittente avec des rémissions parfois très longues.
- 6- Elle est généralement indolore, à moins que la formation de caillots ou l'émigration de débris tumoraux ne déclenche une colique néphrétique.

b) DOULEUR :

Second grand symptôme, présente dans 20 à 30 % des cas pour MAZEMAN [59], elle a trois explications:

- 1- Une obstruction urétérale : c'est le mécanisme le plus fréquent. La douleur est généralement modérée, réduite à une sensation de tension du flanc, irradiant vers la fosse iliaque, constante ou intermittente. Elle est le corollaire clinique de l'hydronéphrose ou de l'urétéro-hydronéphrose secondaire à l'obstruction tumorale du tube excréteur. La colique néphrétique est plus rare, liée à la mise en tension brutale des cavités pyélocalicielles (caillots, fragments tumoraux, spasme urétéral sur la tumeur, intussusception de l'uretère sur la tumeur, association lithiasique...)

2- Une extension locorégionale de la tumeur à l'atmosphère cellulo-graisseuse retro péritonéale et aux organes de voisinage : les douleurs qu'elle provoque ont une topographie beaucoup moins précise qui dépend en partie de la localisation tumorale. Elles sont diffuses, constantes et sévères, simulant parfois une affection digestive, gynécologique ou rhumatologique.

3- Une diffusion métastatique, en particulier osseuse (bassin, rachis lombaire...) : les algies constantes et volontiers lancinantes qui en témoignent ressemblent à celles des métastases d'origine prostatique et affectent divers types, suivant qu'elles demeurent focalisées ou au contraire irradiantes dans les territoires sciatique, obturateur et crural.

c) GROS REIN

Retrouvé chez 11 % des cas de MAZEMAN et al. [22], c'est un gros rein tumoral dans certaines tumeurs pyélocalicielles très évoluées, plus fréquemment un gros rein hydronéphrotique.

d) MASSE PALPABLE

La tumeur urétérale est rarement suffisamment évoluée pour devenir cliniquement décelable à la palpation profonde de la région ilio-pelvienne.

e) INFECTION URINAIRE

Elle peut être asymptomatique. Parfois, elle est associée à des troubles mictionnels ; une pollakiurie n'est pas nécessairement liée à l'existence d'une cystite. En effet, elle peut être la manifestation d'une tumeur de l'uretère distal prolabée dans la vessie, ou l'expression d'une tumeur vésicale associée, en particulier d'un carcinome in situ.

2. Pour la tumeur de vessie :

a) L'hématurie :

L'hématurie est le symptôme le plus fréquent révélant une tumeur de vessie. Elle est observée chez 85% des patients présentant une tumeur vésicale. Elle peut être microscopique ou macroscopique est classiquement terminale. Son importance est indépendante du stade tumoral et du grade cellulaire.

Toute hématurie chez un tabagique doit cependant faire suspecter une tumeur vésicale.

b) Les troubles mictionnels :

Des signes d'irritations vésicales peuvent être associées à l'hématurie, en particulier les mictions impérieuses, la pollakiurie, plus rarement la dysurie. Il s'agit alors plus fréquemment d'une tumeur invasive et surtout d'un carcinome in situ isolé ou associé à la tumeur exophytique. La cystite hématurique est elle aussi évocatrice, en particulier chez l'homme. Même avec un examen cytobactériologique des urines (ECBU) positif, cette cystite hématurique doit faire rechercher une tumeur de vessie.

Parfois, la découverte d'une tumeur de vessie sera fortuite à l'occasion d'une échographie abdominale pratiquée pour une autre cause ou lors de la pratique d'une cytologie urinaire systématique.

Enfin plus rarement, la tumeur de vessie est découverte à l'occasion de métastases ou d'un envahissement locorégional. Cet envahissement peut être responsable de douleurs lombaires unilatérales, voire de véritables coliques néphrétiques lorsque la tumeur de vessie envahit et sténose un orifice urétéral. Il peut s'agir également de douleurs pelviennes ou d'œdèmes dus à un envahissement ganglionnaire comprimant l'axe vasculaire. Enfin, en cas de découverte métastatique ou de tumeurs avancées, il peut s'agir de douleurs osseuses ou d'altération de l'état général. [60]

c) ATTEINTE DE L'ÉTAT GÉNÉRAL

Les signes classiques (asthénie, anorexie, amaigrissement) sont rarement associés. Ils signent soit une évolution rapidement fatale, soit la surinfection d'une rétention dans la voie excrétrice sus-tumorale.

d) MÉTASTASES LORS DU PREMIER EXAMEN

Elles sont rares. Leur mise en évidence est clinique ou radiologique.

B. L'examen physique

Il doit être systématique et complet.

-L'examen de l'abdomen retrouve rarement une masse sus-pubienne évoquant une volumineuse tumeur du dôme vésical.

-L'examen des fosses lombaires recherche une douleur à la palpation ou à la percussion évoquant une distension rénale.

-Le toucher rectal est un élément important de l'examen et du bilan d'extension.

Associé au palper hypogastrique, il recherche une masse perçue souvent au bout du doigt et apprécie sa mobilité par rapport au reste du pelvis. Il nous permet de rechercher un blindage pelvien.

-Le toucher vaginal chez la femme permet, parfois, de sentir la tumeur. Il apprécie sa mobilité par rapport à l'utérus.

La recherche de signes cliniques d'anémie est nécessaire (pâleur conjonctivale, polypnée...).

L'examen est peu contributif en cas de TVNIM. Dans la majorité des cas, les patients ne présentent qu'une hématurie isolée ou associée à des signes irritatifs. En cas de TVIM peuvent apparaître des signes d'extension locorégionale ou à distance, à rechercher systématiquement par un examen clinique général et urologique complet.

Pour la tumeur des VEUS, l'examen peut être normal dans les phases précoces, par contre dans les phases évoluées, on peut trouver une masse lombaire, ou des métastases symptomatiques.

C.Examens complémentaires

L'imagerie occupe un rôle prépondérant dans le bilan diagnostique, d'extension et de suivi des tumeurs des voies excrétrices supérieures (TVES). Le couple échographie/urographie intraveineuse a laissé la place à l'uroscanner et à l'uro-IRM, qui peuvent aussi être combinés dans certains cas[61].

L'échographie urinaire constitue l'examen de première intention en cas de suspicion de tumeur vésicale. L'examen endoscopique est l'examen clé pour poser le diagnostic. Il présente un double intérêt : visualiser la tumeur et faire des prélèvements pour étude anatomopathologique et évaluer l'envahissement en profondeur. Il permet de poser l'indication thérapeutique en distinguant deux catégories de tumeurs : les tumeurs superficielles où la résection diagnostique complétée ou non par une chimiothérapie locale suffit et les tumeurs infiltrantes qui nécessitent une chirurgie radicale.

1. L'uro-scanner

Le scanner multidétecteur constitue la modalité d'imagerie de référence pour le bilan des tumeurs urothéliales grâce à son excellente résolution spatiale et temporelle [62][63]. Il permet d'analyser le parenchyme rénal aux différentes phases de son rehaussement ainsi que la sécrétion de produit de contraste au niveau des cavités urinaires après administration d'un bolus de produit de contraste iodé. Une des principales limites de cette technique est l'irradiation qu'elle induit. L'uroscanner « complet » comporte traditionnellement 4 phases successives en coupes fines[64] (Fig. 19) et dure environs 10 minutes[64], [65].

Un protocole limitant l'exposition aux rayons X : l'uroscanner au temps tubulo-excréteur ; l'injection du produit de contraste se réalise en deux bolus séparés par un délai, permettant d'obtenir, au cours de la même phase d'acquisition (diminuant ainsi l'irradiation globale), d'une part, un rehaussement homogène du parenchyme rénal comparable à la phase néphrographique classique d'un protocole quadriphasique et, d'autre part, une opacification de l'appareil collecteur [64], [66], [67]. Plusieurs types de fractionnement peuvent être proposés.

Pour la tumeur de vessie, la TDM est incapable de différencier celle qui est infiltrante de celle qui est superficielle, elle sera réservée au bilan des lésions invasives après étude anatomopathologique.

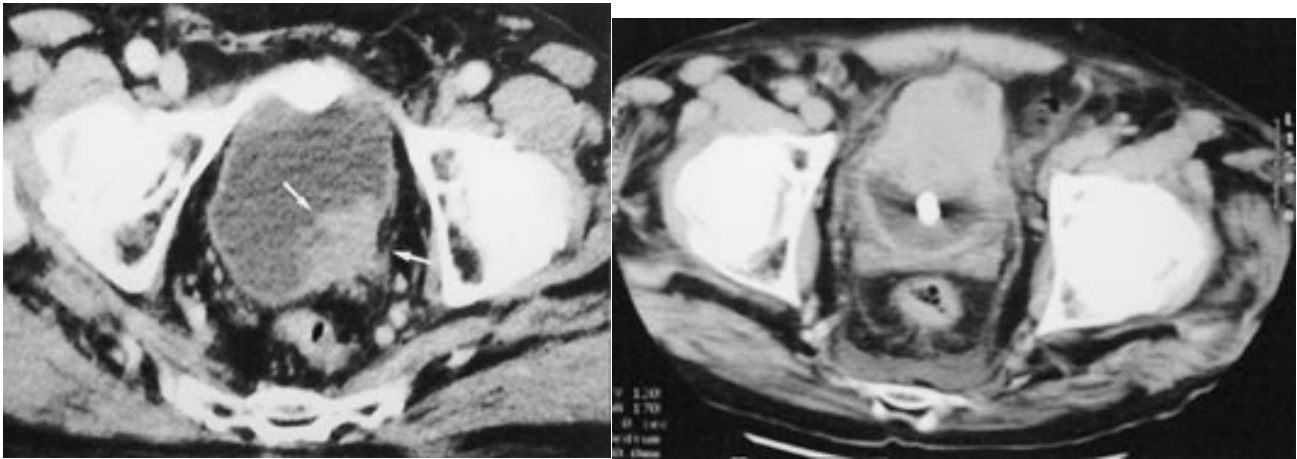


Figure 26: différents aspects de tumeur de vessie

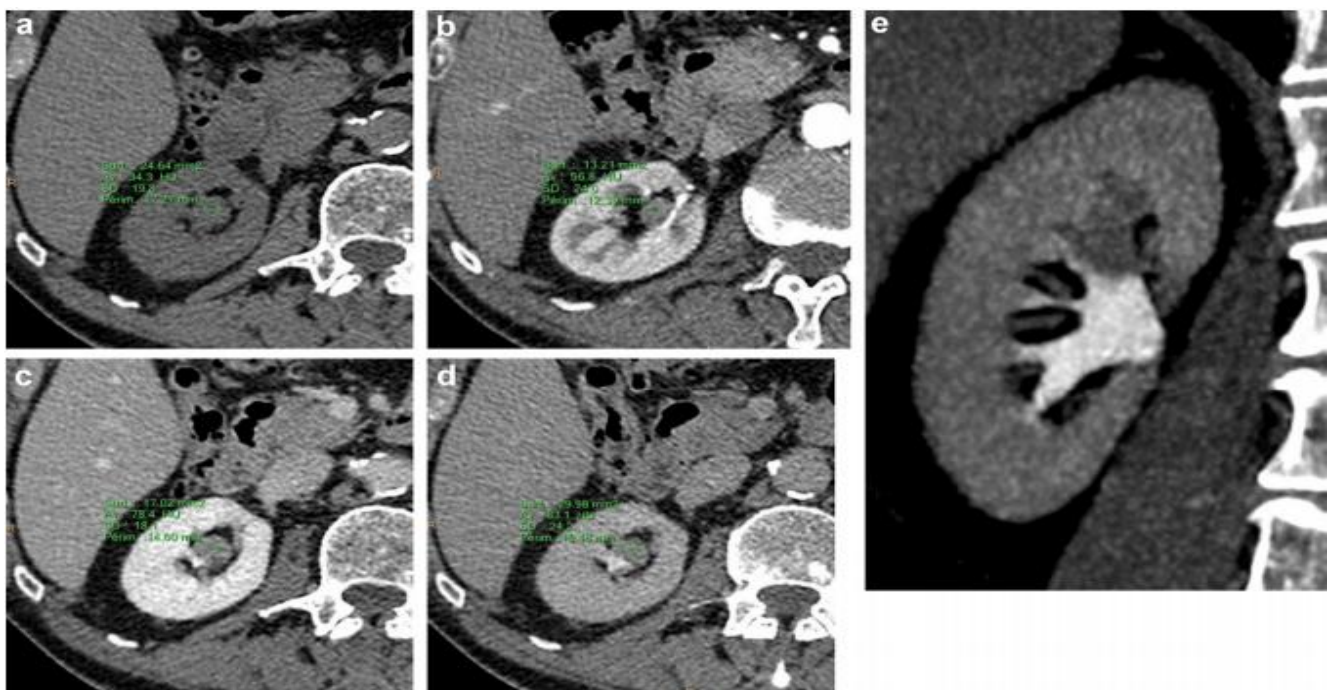


Figure 27: Lésion urothéliale intrarénale infiltrante débutante visualisée en uroscanner. Uroscanner « 4 phases » montrant une lésion tissulaire urothéliale calicielle supérieure droite, chez un patient de 72 ans. Adressé pour bilan d'extension d'une lésion vésicale non infiltrante récidivante, ne se plaignant pas d'hématurie : a : coupe axiale centrée sur la partie supérieure du rein droit, série « sans injection » ; le contenu du calice présente une densité de 34 UH, tissulaire ou hématique, supérieure à la densité habituelle de l'eau (< 15 UH); b : série au temps « cortico-médullaire » ou « artériel », montrant un rehaussement à 56 UH, qui se confirme sur la série ; c : réalisée au temps « parenchymateux », avec une densité de 78 UH ; d et e : série réalisée à 7 30, potentialisée par l'injection de furosémide ; montrant la lésion en coupe axiale (d) et en coupe coronale (e) épaissie en projection (MIP) pour mieux visualiser la totalité des calices et des tiges.

2. Uro-IRM

L'« uro-IRM » n'est pas réalisée en première intention pour le diagnostic ou le bilan d'extension des TVES[68] [69]. Elle peut remplacer l'uroscanner quand les patients ont une contre-indication (antécédent d'allergie grave aux produits de contraste iodés, insuffisance rénale.). Elle sera complétée par une série en T1 avec injection dynamique d'un produit de contraste gadoliné et saturation du signal de la graisse, puis par une séquence T1 rapide de type angiographique pour obtenir un urogramme (Fig. 21).

L'IRM a une résolution en contraste supérieure à celle du scanner, permettant de mieux préciser l'extension des lésions enchâssées dans le parenchyme rénal, et grâce à certaines séquences spécifiques de caractériser avec certitude certaines images.

Parmi celles-là, l'imagerie de diffusion (DWI) permet de détecter avec une bonne précision les lésions urothéliales, en raison de leur hypercellularité [68], [69]. L'IRM est une technique optimisée pour les structures anatomiques peu mobiles (portion pelvienne de l'uretère. . .), dont on connaît la topographie au préalable, les lésions infiltrantes ou hyper vascularisées. En raison de sa résolution spatiale, elle est moins performante pour détecter les lésions de petite taille, particulièrement sur des structures mobiles (uretère lombaire, reins)[70]. Ainsi, on choisira l'IRM en première intention uniquement chez les patients ne pouvant pas avoir un uroscanner, et le plus souvent en complément du scanner.

Elle permet également de déceler une infiltration musculaire pariétale vésicale par la tumeur et évaluer son stade évolutif locorégional[77] [78]

Technique IRM	Signes observables	Intérêt	Limites
T2 « parenchyme »	Visualisation directe de la lésion Lacune dans les voies urinaires Parenchyme sain	Lésion en iso ou hyposignal T2 Bonne résolution en contraste	Une obstruction aiguë peut modifier le signal du parenchyme normal Résolution spatiale moindre que celle du scanner Lésions mal visibles si l'uretère n'est pas distendu
T2 « liquidien » (séquences HASTE ou écho de gradient T2 à l'état d'équilibre de type BFFE, Fiesta, True-FISP)	Visualisation directe de la lésion en contraste spontané Dilatation des voies excrétrices supérieures en amont	Séquences rapides couvrant l'ensemble de l'abdomen et du pelvis Localisation rapide d'un obstacle	Ces séquences imagent principalement l'eau, et sont peu adaptées à l'étude des lésions Évaluation morphologique (taille) médiocre
T2, T1 injecté tardif, imagerie de diffusion	Prise de contraste pariétale Extension à la graisse péri-urétérale/péripyélique Extension locale d'une lésion urétérale Extension locale d'une lésion urétérale ou pyélique Étude de l'extension ganglionnaire et métastatique	Les séquences de diffusion et de perfusion sont très sensibles, à condition que la lésion atteigne une taille détectable (4mm environ)	Résolution spatiale médiocre des séquences de diffusion Coupes plus épaisses qu'en scanner Séquences lentes, sensibles aux mouvements respiratoires et au péristaltisme
Urogramme après injection	Analyse de la lumière urétérale et des calices Localisation d'un obstacle	Visualisation de l'ensemble de la voie excrétrice Pas d'exposition aux rayons X: les séquences peuvent être répétées	Résolution spatiale inférieure à celle de l'uro-scanner Certains artéfacts peuvent gêner l'exploration (clips, calcifications, mouvement)

Figure 28: Intérêts et limites des différentes séquences de l'uro-IRM pour le bilan d'une tumeur de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVES)

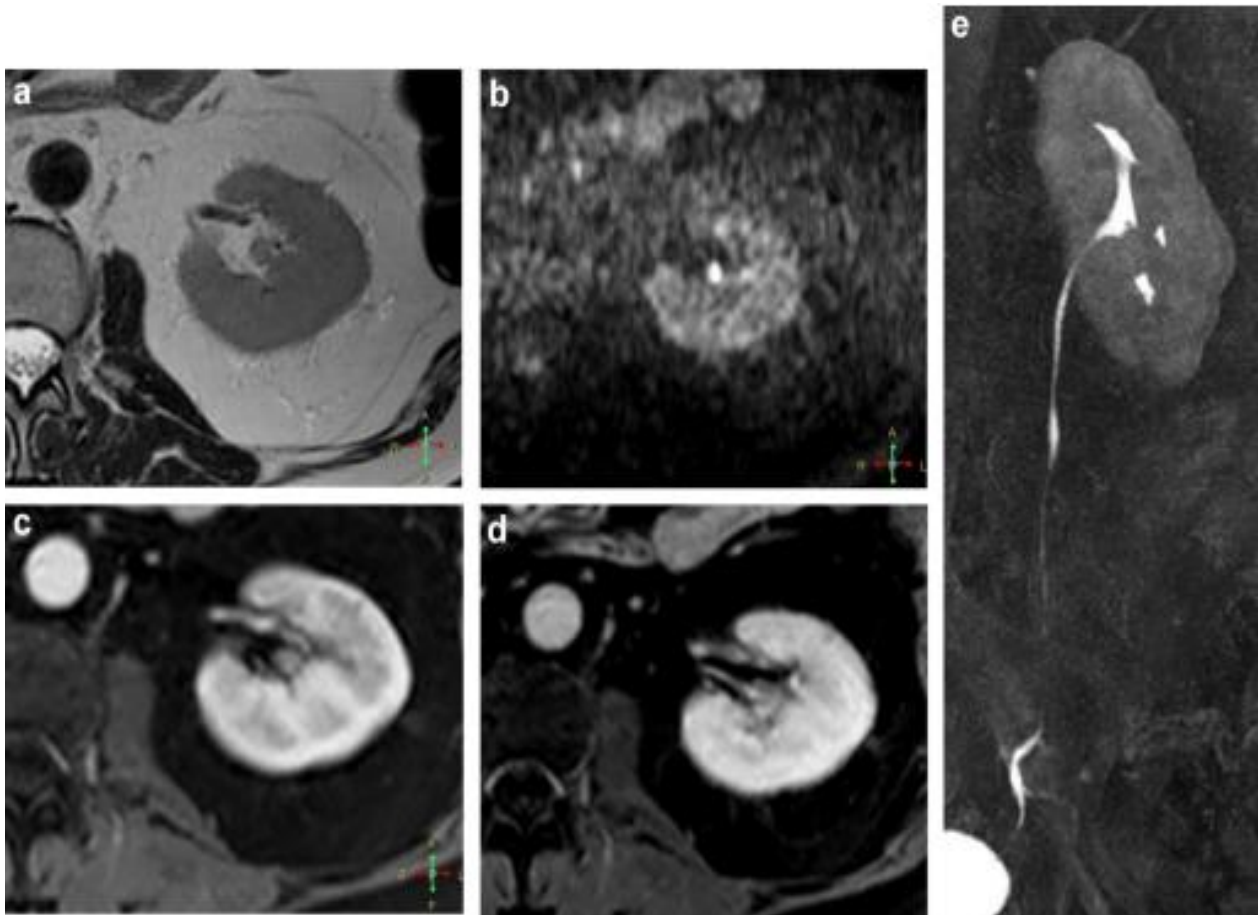


Figure 29 : TVES urothéliale visualisée en uro-IRM grâce à l'imagerie de diffusion. Patient de 77 ans présentant une hématurie microscopique depuis 2 ans, avec un bilan par uroscanner et cystoscopie négatifs. Introduction d'anticoagulants il y a 3 mois. Apparition d'une hématurie macroscopique. L'uroscanner est normal. Une uro-IRM est demandée, montrant une lésion de 6 mm environ, localisée dans la tige calicielle inférieure gauche. Elle est mal visible en T2 (a), mais particulièrement bien en imagerie de diffusion à gradient b élevé (b1000) (image b). Cette lacune tissulaire peut ainsi être étudiée sur la série dynamique injectée au temps précoce (image c) et tardif (d). L'image (e) montre une reconstruction MIP de l'ensemble de la voie excrétrice et l'occlusion de la tige calicielle inférieure.

3. Échographie

Rapide, non irradiant, et facile d'accès, l'échographie peut orienter dans le contexte d'une hématurie, mais ne dispense pas du bilan morphologique par uroscanner[63]. L'échographie peut permettre le diagnostic fortuit d'une obstruction des voies excrétrices, lorsqu'elle est réalisée pour le bilan de douleurs lombaires chroniques ou d'une insuffisance rénale. Elle permet de rechercher une lésion rénale associée, de localiser un obstacle, et d'objectiver un cailloutage ; parfois d'observer directement la lésion si elle est volumineuse. Les lésions urothéliales se présentent sous la forme d'un épaissement pariétal ou d'une lésion pédiculée ou sessile volontiers hyperéchogène, non mobile avec les mouvements du patient (à la différence d'un caillot)[73]. Elles sont plus faciles à détecter lorsque les cavités sont dilatées et que le l'urothélium peut être suivi de part et d'autre de la lésion. La portion lombaire de l'uretère n'est que rarement analysable. L'exploration des bas uretères se fera par voie sus pubienne avec la vessie pleine, ou mieux, par voie endocavitaire, en approchant la sonde au plus près du plancher vésical et des bas uretères, où se localise la majorité des lésions urétérales[74]. La néo-vascularisation d'une lésion pelvienne peut être visible en analyse Doppler, mais ce signe est inconstant. L'échographie de contraste est encore en évaluation [13].

L'échographie est l'examen de première intention devant une manifestation clinique évocatrice d'une tumeur de vessie. Il y a trois voies d'abord possibles : la voie sus-pubienne, les voies endocavitaires (endorectale ou endovaginale) et la voie intravésicale. La voie sus-pubienne est suffisante dans la plupart des cas. Le désavantage commun à toutes ces techniques est l'incapacité de distinguer une tumeur d'une cystite chronique ou encore d'une hypertrophie localisée de la paroi vésicale[75].

La tumeur de vessie se présente comme une masse d'échogénicité intermédiaire à échogène, voire hyperéchogène attachée à la paroi et faisant saillie dans la lumière vésicale. Ses contours internes sont plus ou moins réguliers, arrondis ou frangés[76]. Un halo hyperéchogène continu ou non est parfois rencontré. Il serait la conséquence d'une hématurie et correspondrait à des foyers hémorragiques récents ou anciens. Il s'agit plus rarement de calcifications. La base d'implantation pariétale est plus ou moins large. La tumeur est souvent homogène si elle est de petite taille et hétérogène si elle est volumineuse. L'échographie sus-pubienne fournit les renseignements suivants : morphologie de la tumeur, base d'implantation, localisation par rapport au trigone et aux orifices urétéraux et le nombre des lésions. La sensibilité de l'échographie sus-pubienne pour détecter les tumeurs vésicales est bonne, voisine de 5 mm, dans les conditions techniques optimales. Cependant, il existe des variantes dues, d'une part, au type macroscopique et d'autre part à la topographie de la tumeur. En effet, la morphologie de la tumeur est un facteur primordial pour sa détection en échographie. Les tumeurs végétantes peuvent être détectées dès 3 mm alors que les tumeurs peu saillantes et surtout planes et infiltrantes plus volumineuses peuvent ne pas être visualisées. [77]

Ses limites sont bien connues :

-vessie insuffisamment remplie, obésité, superposition des gaz intestinaux.

Pour la surveillance des tumeurs de vessie, les limites de l'échographie (non-détection des tumeurs inférieures à 5mm, des tumeurs planes ou des tumeurs situées au dôme et à la face antérieure de la vessie) ne permettent pas d'en faire une référence par comparaison à la cystoscopie.



Figure 30: aspect de tumeur de vessie

Technique échographique	Signes observables
Échographie mode « B » (noir et blanc)	<ul style="list-style-type: none"> Visualisation directe de la lésion (image hyperéchogène fixe) Épaississement pyélique (s'il existe un élargissement) Dilatation des voies excrétrices supérieures en amont d'un obstacle Visualisation directe de l'obstacle dans l'uretère lombaire (difficile) Étude du bas uretère par voie endocavitaire : meilleure analyse de la portion pelvienne de l'uretère Étude de l'extension (parenchyme hépatique, adénopathies...) informative, mais insuffisante
Mode Doppler	Vascularisation d'un flux Doppler sur une lésion permettant distinguer une tumeur d'un caillot
Mode échographie de contraste	Recherche à ce jour. Pourrait permettre de confirmer le rehaussement d'une petite image à condition qu'elle soit bien identifiée en échographie B
Mode élastographie	Recherche à ce jour

Figure 31: Signes observables en échographie en présence d'une tumeur de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVES),

4. Urographie intraveineuse (UIV)

Cet examen a longtemps été la référence pour l'étude des VES. Il est aujourd'hui dépassé par l'uro-scanner[68] [69]. L'UIV est un examen de radiologie conventionnelle consistant à suivre l'excrétion rénale d'un produit de contraste injecté au préalable par voie intraveineuse (1,5 à 2 ml/kg), par des clichés successifs, mais il ne permet d'étudier que la lumière des VES. On peut observer :

- une lacune (image de soustraction) unique ou multiple ; régulière ou irrégulière modifiant l'aspect arciforme des fonds de calices ou la lumière urétérale ; et non mobile ;
- l'amputation (ou défaut de remplissage) d'un calice en obstruction en raison d'une lésion localisée dans sa tige ;
- une urétéro-hydronephrose en cas d'obstruction, associée souvent à un retard de remplissage des cavités pouvant, à l'extrême se traduire par un « rein muet» qui empêche toute interprétation.
- Seuls 60% des tumeurs vésicales exophytiques sont mises en évidence par cet examen[78]. Elle apparait classiquement comme une lacune polycyclique. Le diagnostic différentiel peut se poser avec un caillot sanguin ou une lithiase faiblement radio-opaque. L'UIV ne peut être recommandée pour le dépistage ou le diagnostic des tumeurs vésicales superficielles.

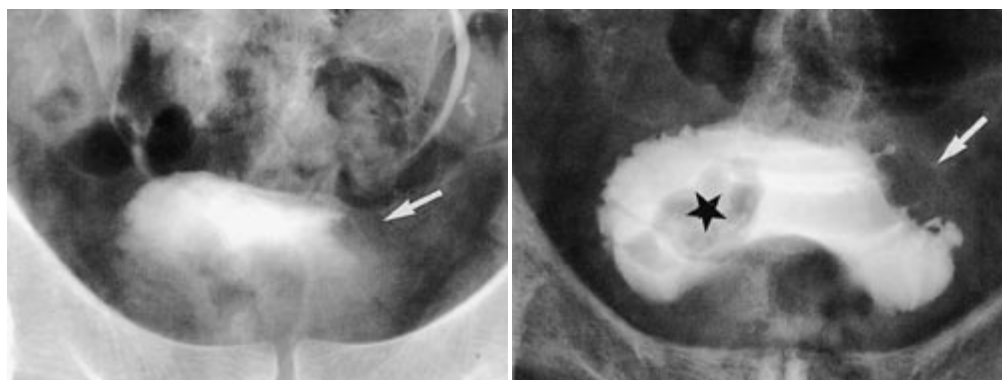
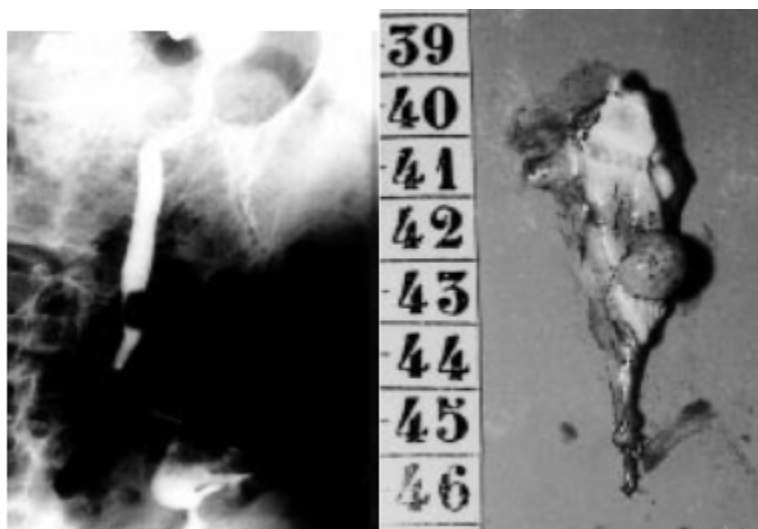


Figure 32: différents aspects de tumeur de vessie en UIV [75].

5. Urétérogaphies rétrograde et antégrade

L'UPR a l'avantage d'être combinée avec la cystoscopie. Parfois il est nécessaire d'avoir recours à la pyélographie par voie percutanée (après avoir tenté un abord rétrograde), en cas :

- d'orifice urétéral masqué par une néoformation vésicale ou un œdème ;
- d'antécédent de réimplantation urétérale ;
- de néoformation très obstructive de la voie excrétrice supérieure avec rein non fonctionnel après avoir vérifié en échographie ou en TDM l'absence de tumeur occupant l'ensemble des cavités ou infiltrant la totalité du parenchyme rénal ;
- d'hydronéphrose infectée secondaire à un obstacle dont la nature n'est pas déterminée (réalisation dans le même temps d'une néphrostomie de dérivation) et dont le cathétérisme rétrograde s'est soldé par un échec. La réalisation d'UPA comporte des risques, au moins théoriques, d'ouverture de la voie excrétrice et de contamination néoplasique de l'espace péri rénal et du trajet de ponction.



A. Aspect en UPR d'une lacune urétérale. B. Pièce opératoire après urétérectomie segmentaire chez un patient porteur d'un rein unique

Figure 33: Urétéropyélographie rétrograde (UPR) d'une tumeur urétérale du tiers supérieur

6. Explorations endoscopiques :

a) Cystoscopie :

Généralement pratiquée au décours d'une urétéropyélographie rétrograde ou d'un prélèvement urinaire urétéral pour analyse cytologique (sensibilité de 65 à 78%), elle est systématique pour la recherche de tumeurs vésicales associées tout en permettant, parfois, de visualiser en période d'hématurie le côté qui saigne ou l'issue d'une tumeur urothéliale par un orifice urétéral.

C'est l'examen clé du diagnostic de tumeur de vessie. Il présente un double intérêt :

Visualisation de la tumeur : aspect macroscopique végétant ou infiltrant, taille, nombre, topographie, état de la muqueuse environnante. Il réalise une véritable cartographie de la vessie. Il permet d'étudier l'urètre à la recherche d'autres localisations (ce qui modifie la thérapeutique).

Réalisation de prélèvements pour l'étude anatomopathologique : il peut s'agir d'une simple résection en cas de petite tumeur ou encore de prélèvements biopsiques, à compléter ultérieurement par une résection profonde. L'étude histologique précise le grade et surtout le caractère superficiel ou infiltrant de la vessie. Elle effectue également des prélèvements étagés autour de la lésion et dans toutes les parties de la vessie à la recherche de foyers de carcinome in situ. Elle permet de poser l'indication thérapeutique en distinguant deux types de tumeurs : les tumeurs superficielles, où la résection diagnostique peut dans certains cas suffire et les tumeurs infiltrantes qui nécessitent une chirurgie radicale. La fiabilité de la résection profonde est excellente pour les tumeurs superficielles. Mais, elle a une efficacité plus faible pour les tumeurs infiltrantes (supérieure ou équivalente au stade pT2) avec un taux de surestimation voisin de 10 % et de sous-estimation autour de 30 % pour différencier les stades pT3a et pT3b. Les erreurs d'appréciation du stade tumoral s'observent, quel que soit le type

de classification utilisé. Elle a plusieurs inconvénients : risque de perforation de la paroi vésicale en cas de résection trop profonde ou de tumeur plane, examen impossible en cas d'abondants caillots. La présence d'une grosse hypertrophie prostatique gêne la visualisation du plancher. La résection d'une tumeur située au contact de l'orifice urétéral peut créer un reflux vésico-urétéral, source de dissémination secondaire sur le haut appareil urinaire.

b) Urétéro-réno-scopie diagnostique

Le matériel d'endoscopie a connu une évolution foudroyante au cours de la décennie écoulée. Les progrès technologiques ont permis la naissance de l'urétéroréno-scopie souple (URSS). Cet outil diagnostique précieux a vite séduit dans le champ urétéral en permettant une exploration quasi complète des cavités excrétrices. Elle a également un intérêt en cas de doute diagnostique, de cytologies urinaires positives sans lésion objectivées en cystoscopie et imagerie, de traitement conservateur envisagé et notamment en cas d'insuffisance rénale voire de rein unique[79].

L'URS permet d'apprécier l'état de la paroi où s'implante la tumeur, d'effectuer un diagnostic visuel macroscopique et d'y associer un prélèvement histologique de la lésion[80]. Les biopsies réalisées sont contributives pour déterminer le grade tumoral malgré le risque de perforation pariétale qui limite parfois la réalisation de prélèvements profonds. Pour le grade tumoral, la rentabilité des biopsies est de près de 90% avec un taux de faux négatif de l'ordre de 5% [80].

Grasso et al. ont décrit une technique « no touch » commençant par l'inspection de l'uretère jusqu'au croisement des vaisseaux à l'aide d'un urétéroscope rigide afin de ne pas méconnaître une lésion plus distale. L'URSS est ensuite remontée sur un fil guide mis en place sous contrôle de l'urétéroscope rigide pour l'exploration du reste

de la voie excrétrice. Cette technique a été initialement décrite sans l'utilisation d'une gaine d'accès.

Certains auteurs ont recommandé l'utilisation de gaine d'accès urétéraux pour faciliter les aller et retour de l'endoscope au sein de voie excrétrice et diminuer ainsi le risque théorique d'essaimage des prélèvements biopsiques. Les complications de l'urétéroscopie diagnostique (perforation, sténose, stripping) sont rares (0,5 à 4,6%) et son moins fréquentes avec l'amélioration de la déflexion et la miniaturisation des appareils [80].

c) Endoscopie virtuelle :

Actuellement en développement, cette technique non invasive nécessite la réalisation d'une uro-TDM ou d'une uro-IRM au préalable. Les reconstructions se font à posteriori sur une console équipée d'un système de navigation endoscopique[79].

Le temps de l'examen est d'une demi-heure en moyenne. Cette technique permettrait d'éviter des investigations endoscopiques inutiles sous anesthésie générale et de réserver ces dernières aux seules lésions constituées qui méritent d'être biopsiées.

La méconnaissance des lésions planes (CIS) reste une limite à l'utilisation de cette technologie, même si les progrès attendus du traitement sur console des images TDM de la voie excrétrice améliorent la performance de cet examen [80].

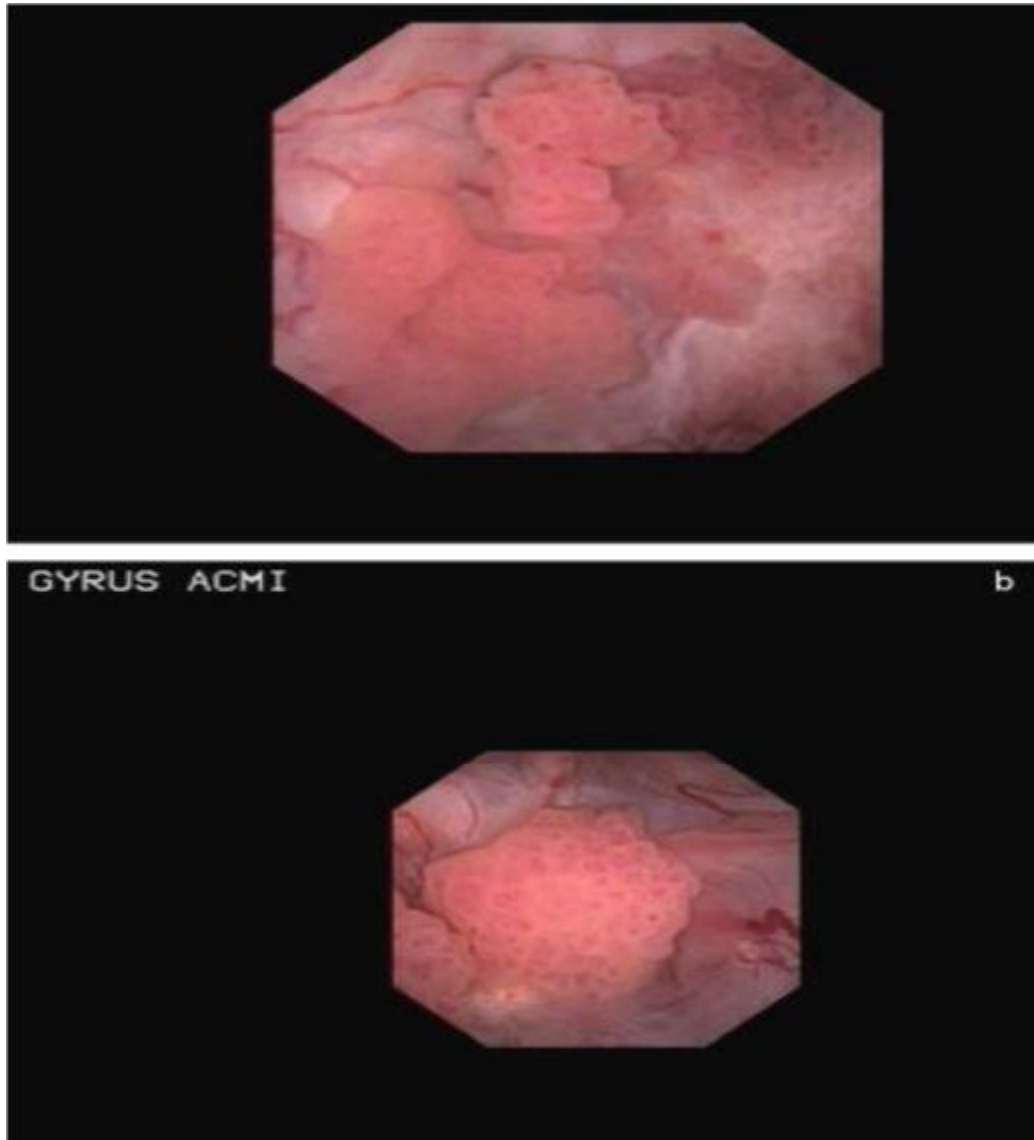


Figure 34: Visualisation macroscopique d'une TVEUS.

D. Explorations biologiques

1. Examens de dépistage et/ou de suivi

a) Cytologie urinaire

Cet examen permet le dépistage et le suivi des patients. Avec un cytopathologiste entraîné, la recherche de cellules anormales desquamées est possible sur les urines récupérées au niveau de la vessie ou lors de prélèvements urétéraux : il s'agit de la cytologie par « division des urines ». Cette approche est peu invasive, simple et peut être répétée. De façon un peu plus agressive, des prélèvements cytologiques sont possibles lors d'une néphrostomie. La fiabilité de la cytologie varie en fonction de la méthode de prélèvement et de l'opérateur : 35 à 65% de diagnostics exacts pour l'urine vésicale, 60 à 70 % lors d'un cathétérisme sélectif, 80 à 90 % en cas de lavage. Il existe des erreurs possibles liées par exemple aux traumatismes urothéliaux lors de manœuvres endoscopiques, ou aux inflammations d'origine lithiasique[81].

b) Brossage de la voie excrétrice

Avec l'amélioration des techniques de radiologie, la place du brossage de la voie excrétrice se limite actuellement aux images douteuses et il est à présent supplanté par l'urétéroscopie. Une étude histologique est réalisée sur les cellules prélevées par une brosse positionnée en regard de la lésion. Son taux de faux positifs est de 16 % [82].

2. Marqueurs biologiques : rôle dans le diagnostic et le pronostic

La recherche de biomarqueurs en cancérologie a pour but d'obtenir des paramètres fiables pour le dépistage, le diagnostic des lésions et le suivi des patients. Le développement, la standardisation et l'application d'un biomarqueur sont des étapes longues.

Deux écueils freinent l'utilisation de biomarqueurs en oncologie, et en particulier dans les carcinomes urothéliaux. Premièrement, il convient de démontrer dans plusieurs centres et sur de larges populations de patients que ce facteur est statistiquement associé aux facteurs de bon ou de mauvais pronostic, avec la nécessité d'un consensus sur le taux seuil de positivité en cas de marqueurs immunohistologiques ; deuxièmement, ce dernier doit être supérieur à des facteurs pronostiques connus, peu coûteux et fiables, que sont principalement le grade et le stade. Dans les TVES, plusieurs biomarqueurs ont été proposés, mais peu sont actuellement utilisés en routine.

a) Marqueurs urinaires

- Le tissu polypeptide antigen : Sa présence dans le sang et les urines témoigne d'une croissance cellulaire importante. Il constituerait un marqueur non spécifique de la prolifération des tumeurs urothéliales et interviendrait dans la phase diagnostique de la maladie.

- Dans les TVES, le test bladder tumor antigen (BTA), réalisé sur les urines des patients. Sur 71 patients atteints d'une TVES, Zimmerman et al[83] rapportent une sensibilité de 65%, une spécificité de 40 %, un taux de faux positifs de 33 % et un taux de faux négatifs de 62 %, mais ces auteurs ne lui reconnaissent pas actuellement de place en pratique clinique dans le cadre des TVES.

b) Marqueurs tissulaires

(1) - *Analyse de la ploïdie*

La ploïdie des cellules tumorales a été étudiée dans plusieurs types de cancer. Concernant les carcinomes urothéliaux, l'analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) est corrélée à une évolution maligne. Oldbring et al.[84], dans une étude rétrospective sur les lames histologiques, ont montré que 50 % des TVES de grade II et toutes les TVES de grade III étaient aneuploïdes[84]–[87]. Si la tumeur est de faible grade, mais associée à une aneuploïdie, les patients ont une survie inférieure. Cette notion n'apparaît pas dans le travail de Corrado et al., qui bien que démontrant une corrélation entre ploïdie et survie, ne mettent pas en évidence cette association entre bas grade, aneuploïdie et mauvais pronostic[88].

(2) - *Phase S de la réplication de l'ADN*

Sur les lames histologiques de TVES, Nemoto et al[89], dans une étude rétrospective mesurant la fraction de la phase S de réplication des tumeurs du bassin et de l'uretère, ont montré que les tumeurs de bas grade ont une phase S de réplication faible, de l'ordre de 10 %. En moyenne, la phase S était pour les tumeurs non invasives de 10 % et pour les tumeurs invasives de 21 %. Une phase S supérieure à 10 % indiquerait une tumeur plus agressive avec un potentiel d'invasion important et un grand risque de récurrence à court terme. Une étude multi variée plus récente de Miyakawa et al. [87] compare différents facteurs pronostiques. Les deux facteurs associés à une survie prolongée sont le faible grade et la phase S de réplication inférieure à 10 %. La survie à 3 ans des patients ayant une proportion de cellules en phase S inférieure à 10 % est de 82 %, contre 16 % si cette proportion est supérieure à 10 %. En pratique, l'utilité reste à confirmer.

3. Marqueurs immunohistologiques

(1) – p53

Le gène suppresseur de tumeur, *p53*, joue un rôle fondamental dans le contrôle du cycle cellulaire, dans la réparation de l'ADN et dans l'apoptose. La mutation la plus fréquente conduit à une protéine dont la demi-vie est allongée, ce qui la rend plus aisément détectable par immunohistochimie. La détection de la protéine p53 est corrélée à un mauvais pronostic dans plusieurs cancers, dont celui de la vessie.

Comme pour les tumeurs de la vessie, il est probable que p53 joue un rôle dans le développement et la progression des TVES et serait donc un bon facteur pronostique.

(2) – Ki-67

Le Ki-67 est un antigène nucléaire présent dans les phases actives du cycle cellulaire (G1, S, G2, M), mais absent dans la phase G0 ou dans le début de la phase G1. Le marquage antigénique de Ki-67 est corrélé à l'agressivité biologique de la cellule, à la croissance tumorale et au pronostic dans plusieurs types de cancer. Chowdhury et al ont étudié l'index Ki-67 par le biais de son anticorps, le MIB-1, sur des lames histologiques de pièces opératoires[90].

(3) – « *Proliferative cell nuclear antigen* » (PCNA)

Tout comme le Ki-67, le PCNA est exprimé lors des phases de réplication du cycle cellulaire. Dans plusieurs cancers, son expression est corrélée avec le grade de la tumeur et la survie. Cheng et al [21] ont étudié l'intérêt du PCNA en immunohistochimie sur les lames histologiques, comme facteur prédictif pour 73 patients atteints de carcinomes urothéliaux et traités par chirurgie[91]. La détection de PCNA est corrélée avec le stade, le grade et le pronostic des patients. En étude multi variée, le stade ($p < 0,001$) et le PCNA ($p = 0,03$) seraient des facteurs prédictifs indépendants. L'index PCNA à 0,30 est associé à un mauvais pronostic et à une récurrence ou à une seconde localisation tumorale dans la vessie.

(4) – *bcl-2*

L'oncoprotéine bcl-2 est impliquée dans la résistance tumorale par sa capacité à inhiber l'apoptose ou mort cellulaire programmée. Une augmentation de son expression prolonge la survie cellulaire et a été démontrée dans plusieurs systèmes comme étant un facteur important de la progression tumorale.[92]

(5) – *Apoptose*

L'étude de l'apoptose, bien que faiblement corrélée à l'activité proliférative, au stade et au grade, ne semble pas avoir une place comme bio marqueur dans les carcinomes urothéliaux[93].

(6) – *Téломérasés*

Les télomérasés sont des enzymes nucléaires capables d'ajouter des séquences au niveau des extrémités des chromosomes. Leur activité est un indicateur de l'agressivité et du pronostic de certaines tumeurs. Cette activité peut être détectée sur les tissus ou sur les cellules desquamées utilisées pour la cytologie urinaire. Nakanishi et al ont étudié ce facteur dans le cadre des TVES en immunohistochimie dans une étude rétrospective. L'activité des télomérasés est trouvée dans 98 % des 153 TVES. L'augmentation de leur activité est corrélée de façon significative à la baisse de la survie sans récurrence. [94]

(7) – *Molécules d'adhésion cellulaire*

La cadhérine E est une protéine calcium-dépendante inter membranaire de la famille des molécules d'adhésion cellulaire. La perte ou la diminution de son expression est corrélée, dans plusieurs types de cancer, à l'agressivité tumorale (côlon, mélanome, prostate...). Nakanishi et al.[89]ont démontré que ce facteur immunohistologique sur les pièces opératoires est corrélé au stade, au grade et à la récurrence, mais qu'en étude multivariée, la cadhérineE n'est pas supérieure au stade et ne présente donc pas d'intérêt clinique actuellement.[95]

4. Marqueur histologique pronostique : invasion vasculaire

L'invasion vasculaire a été évaluée dans une série rétrospective sur les lames histologiques de 30 patients atteints de TVES. Son incidence était de 36 % dans cette série. Ce paramètre histologique est fortement corrélé au stade, au grade tumoral et à la survie. La fréquence d'apparition de métastases est de 72 % en cas d'invasion vasculaire, contre 21 % en l'absence de ce critère anatomopathologique[96]. Utilisant un modèle d'étude multi variée, ce paramètre est un facteur prédictif indépendant de la récurrence tumorale en plus du stade et du grade tumoral. Il faut donc le considérer comme un paramètre important, ce d'autant qu'il est facilement détectable en histologie conventionnelle.[96]

VII. Traitement

A. Prise en charge des tumeurs des voies excrétrices supérieures

1. TUMEURS CLINIQUEMENT LOCALISÉES

Le traitement de référence des tumeurs urothéliales localisées de la voie excrétrice supérieure (TVES) est la néphro-urétérectomie (NUT) avec excision d'une collerette vésicale périméatique[97], [98].

Le curage ganglionnaire associé n'a pas fait la preuve de son intérêt thérapeutique. Il a été proposé pour avoir la meilleure stadification de la maladie[99].

La voie d'abord de référence reste la chirurgie à ciel ouvert. La NUT par voie laparoscopique n'a pas fait la preuve définitive de son innocuité. De nombreuses études d'un niveau de preuve faible vont cependant toutes dans le sens de résultats oncologiques similaires alors que la voie laparoscopique serait supérieure sur le plan fonctionnel (niveau de preuve IV1) [100]–[102]. Dans les stades et grades élevés, quelques publications de dissémination rétropéritonéale et sur le trajet du trocart ont été publiées (niveau de preuve IV1) [101]–[106].

Le traitement chirurgical (endoscopique ou non) conservateur des TVES localisées peut-être envisagé dans les tumeurs de faible stade et grade[107]–[112]. Elle implique une motivation d'un patient informé, une expérience de l'urologue et un matériel adapté ainsi qu'une surveillance plus contraignante. Cette alternative est d'autant plus pertinente que le patient est à risque d'insuffisance rénale terminale après NUT.

Un abord coelioscopique peut-être proposé dans les tumeurs du bas uretère avec réimplantation urétérovésicale dans le même temps opératoire[103]. L'instillation de BCG ou de mitomycine C dans la voie excrétrice, par néphrostomie percutanée ou par l'intermédiaire d'une sonde JJ, en traitement adjuvant après traitement

conservateur d'une TVES ou en traitement d'un carcinome in situ est faisable et donne à court terme des résultats proches de ceux observés dans le traitement des tumeurs de vessie[113]–[125]. Les premiers résultats à long terme avec le BCG sont peu satisfaisants [120].

2. TUMEURS LOCALEMENT AVANCÉES ET/OU MÉTASTATIQUES

Il faut tout d'abord signaler le faible nombre de publications sur ce sujet. Ces dernières correspondent surtout à des niveaux de preuve faible. En pratique, l'essentiel de la prise en charge est calqué sur celle des tumeurs urothéliales de vessie.

- Il n'y a pas d'arguments qui montrent un bénéfice de l'exérèse chirurgicale isolée, même à titre palliatif [126], [127].

La radiothérapie adjuvante pourrait améliorer le contrôle local de la maladie sans influencer la survenue de métastases et la survie [128]–[131]. La chimiothérapie, souvent dans un contexte adjuvant ou néoadjuvant, permet d'obtenir un taux de rémission pouvant aller jusqu'à 50% avec cependant une survie qui reste modestement influencée[132]. La NUT préalable est un facteur limitant les doses de chimiothérapie à base de platine. L'association oxaliplatine-gemcitabine a donné des résultats prometteurs dans une étude de phase II [133].

B. Prise en charge des tumeurs de vessie

1. TRAITEMENT DES TUMEURS NON INFILTRANT LE MUSCLE

Les tumeurs superficielles de la vessie (TSV) relèvent en principe d'un traitement visant à préserver la vessie. Les options thérapeutiques de ce traitement conservateur comprennent : la résection transurétrale (RTUV), la cystectomie partielle, les instillations endovésicales, la radiothérapie et la chimiothérapie systémique. Les instillations endovésicales sont de deux types : la chimiothérapie (Mitomycine C (MMC)) et l'immunothérapie (Bacille de Calmette et Guérin (BCG)). Le traitement des tumeurs superficielles de vessie (TSV) doit prendre en compte un certain nombre de facteurs de risque de récurrence et de progression. Ces facteurs pronostiques de récurrence sont par ordre décroissant : le nombre de tumeurs, l'existence d'une récurrence à trois mois après la résection initiale, la fréquence des récurrences, la taille de la tumeur, le grade. Le risque de progression est lié au grade et au stade tumoral. Selon ces facteurs, les TSV se présentent cliniquement en trois groupes à risque :

- faible risque : Ta unique, bas grade ou LMP (grade 1), diamètre inférieur à 3 cm, non récidivés
- risque intermédiaire : Ta bas grade ou LMP multifocal et/ou récidivant, T1 bas grade ou LMP (grade 1 -2)
- haut risque : Ta haut grade (grade 3), T1 récidivante, T1 grade 3 (hautgrade), CIS

a) LES TRAITEMENTS CONSERVATEURS

(1) RTUV

La résection transurétrale de vessie est effectuée sous anesthésie loco régionale ou générale. Cette résection doit être profonde comportant le plan musculaire. Des biopsies randomisées sur zones optiquement saines ne sont pas indiquées de façon systématique[134]. Elles doivent par contre être effectuées en cas de zones suspectes évoquant un carcinome in situ associé ou en cas de cytologie positive sans tumeur solide. Des biopsies de l'urètre prostatique sont indiquées lorsque l'on suspecte un carcinome in situ ou un envahissement de l'urètre prostatique, ou afin d'évaluer l'extension avant cystoprostatectomie. La relecture anatomopathologique des lames est souhaitable et ce d'autant plus que la tumeur est agressive (T1 haut grade (G3)) pouvant permettre de reclasser la tumeur dans un stade supérieur dans environ 10% des cas, et ainsi modifier le projet thérapeutique initial[135]. De la même façon, une résection endoscopique de réévaluation est fortement recommandée en cas de tumeur de stade T1 de grade élevé, volumineuse et/ou multifocale.

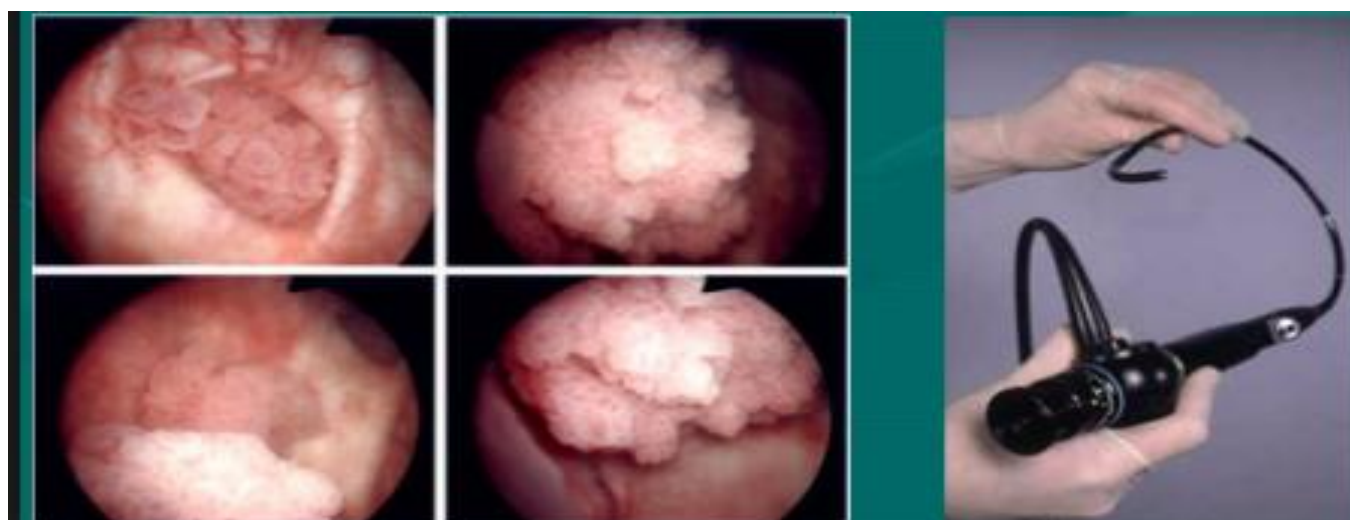


Figure 35: processus tumoral vésical

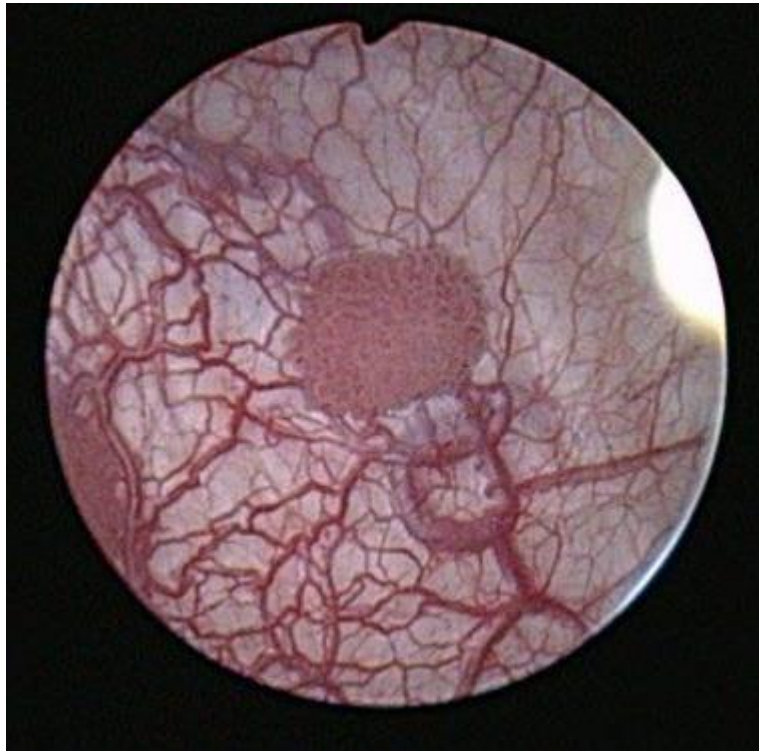


Figure 36: image endoscopique montrant une tumeur infiltrante de la vessie

(2) LES INSTILLATIONS ENDOVESICALES :

a) MITOMYCINE C

La plupart des drogues testées ont un effet sur la récurrence. La Mitomycine C est la chimiothérapie la plus utilisée en France. Une instillation précoce post opératoire a été proposée pour prévenir l'implantation tumorale au cours de la résection. L'instillation postopératoire précoce (IPOP) vise à réduire le risque de récurrence précoce liée à la greffe de cellules tumorales libérées lors de la résection ou résiduelles. Cette instillation est réalisée dans les 24 heures qui suivent la résection en l'absence d'hématurie macroscopique ou d'une brèche vésicale. Cette instillation doit être réservée aux tumeurs d'allure superficielle en évitant les tumeurs dont le diamètre excède 3 centimètres [136].

L'importance de réaliser cette instillation dans les 24 heures semble confirmée par rapport aux instillations plus tardives avec une diminution significative du risque de récurrence passant de 60% à 40% si l'instillation a lieu après les 24 premières heures post opératoire [137]. Les effets indésirables principalement rapportés sont des effets locaux à type de cystite chimique ainsi que des allergies cutanées. Ces réactions surviennent en général après la 5ème instillation pouvant aboutir à l'arrêt du traitement dans 30% des cas [138].

La récurrence d'une tumeur vésicale de vessie après instillation d'une chimiothérapie devrait conduire à l'utilisation de BCG. L'efficacité de cette chimiothérapie dans des groupes de patients sur 9 séries randomisées est inférieure au BCG [139].

B) BCG

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 liée au caractère superficiel de la tumeur initiale et au fait que la résection ait été complète, il est nécessaire d'éliminer dans certains cas le risque de sous-stadification tumorale et de procéder à la résection complémentaire d'une éventuelle maladie résiduelle.

Une deuxième RTUTV semble conseillée avant d'engager les patients vers un traitement conservateur par BCG pour les patients présentant des résections incomplètes, des tumeurs multifocales, du Cis associé, une tumeur du dôme ou de la face antérieure de la vessie[140]. Cette deuxième résection doit décrire la présence de muscle. En effet 14% des pT1 avec muscle sont en fait des pT2 sur la pièce de cystectomie contre 49 à 64% lorsque le muscle n'est pas décrit [141], [142]. Cette seconde résection semble influencer les résultats du traitement par BCG en diminuant la fréquence de progression par 4 [143].

Les patients recevant six instillations endovésicales de BCG présentent fréquemment des effets indésirables mineurs ou modérés, essentiellement de type cystite aiguë ou subaiguë. De nombreuses publications, après avoir montré l'intérêt du traitement d'entretien pour prévenir la récurrence tumorale, ont montré une recrudescence de ces effets indésirables[144]. L'utilisation de l'isoniazide pour prévenir ces manifestations a été proposée, mais aucune différence significative, notamment en termes d'effets indésirables systémiques n'a été notée dans une étude randomisée conduite par l'EORTC [144].

2. TRAITEMENT DES TUMEURS DE VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE

La stadification T2 T3 N0 M0 est essentiellement clinique, car l'histologie de la résection est imprécise (minimum T2) et le scanner ne permet pas d'évaluer de manière fiable l'infiltration locale de la tumeur (T), ni l'invasion ganglionnaire (N).

La gravité des tumeurs infiltrantes de vessie implique une information claire du patient incluant les risques évolutifs de la maladie, la nature des traitements envisageables ainsi que les risques fonctionnels de la chirurgie. Lors de cette information, il est important de préciser que les tumeurs urothéliales diffusent par voie urinaire et qu'au cours de l'intervention il est possible de découvrir une extension qui modifiera l'intervention et la dérivation urinaire.

a) CYSTECTOMIE TOTALE (CT)

(1) Aspect carcinologique

La cystectomie totale est le traitement de référence des tumeurs infiltrantes de la vessie [145]–[148]. Les survies globales à 5 ans pour les tumeurs \leq pT2b N0 varient de 53 à 89% et pour les tumeurs \geq pT3a N0 de 31 à 71%. Plusieurs équipes ont déjà réalisé cette intervention par coelioscopie[149]–[151]; dans l'attente de leurs résultats, la recommandation est de réaliser cette chirurgie à « ouvert ». Une méta analyse récente a montré que la chimiothérapie néo adjuvante apportait une amélioration de la survie globale d'environ 5%. Les poly chimiothérapies incluant le cisplatine sont plus efficaces que le cisplatine utilisé en monothérapie. La chimiothérapie adjuvante montre des résultats variables. L'intervention de cystectomie débute par un curage ganglionnaire pelvien. Le curage standard consiste en l'ablation bilatérale des ganglions obturateurs iliaques externes, hypogastriques et iliaques communs. Pour certains, il doit s'agir d'un curage extensif (poursuivi jusqu'au-dessus de la bifurcation aortique), dans le but curatif de faire l'ablation des éventuels « dépôts cellulaires métastatiques », ainsi que dans un but de meilleure stadification [152]. En

cas de tumeur multifocale ou de Cis associé, un examen extemporané de la recoupe urétérale doit être réalisé avant réimplantation. Chez l'homme, la cystectomie emporte la prostate et les vésicules séminales. En cas d'envahissement de l'urètre prostatique, déterminé par des biopsies sus-montanales et/ou lors d'un examen extemporané de la recoupe[153], une urétrectomie doit être réalisée, soit dans le même temps opératoire, soit secondairement. Les facteurs de risques établis de la récurrence urétrale après cystectomie sont [154] : la multifocalité, la localisation cervicale, la présence de Cis associé, la localisation à l'urètre prostatique avec envahissement du stroma .

Chez la femme, la cystectomie emporte le plus souvent l'utérus en totalité et l'urètre réalisant une pelvectomie antérieure. Cette attitude est remise en question en raison du faible risque de lésions génitales associées qu'il s'agisse de tumeurs primitives ou de survenue de tumeurs lors du suivi [170]



Figure 37: Pièce opératoire de cystectomie totale pour carcinome infiltrant de la vessie.

(2) Remplacement vésical et dérivation des urines

Chez l'homme

Une néo-vessie iléale à basse pression ou colique est le traitement standard, permettant le rétablissement de la continuité urinaire [145]–[148]. Une dérivation cutanée (Bricker ou poche continente) est réalisée dans deux situations : impossibilité anatomique (éventualité rare dont le patient aura été averti en préopératoire), envahissement tumoral de l'urètre prostatique et/ou biopsie extemporanée positive de la recoupe urétrale, conduisant à une urérectomie, et l'âge trop avancé ou psychisme non adapté.

Pour améliorer les résultats fonctionnels (continence et érection) plusieurs équipes ont réalisé des cystectomies préservant partiellement ou en totalité la prostate et les vésicules séminales [156]–[159].

Chez la femme

Le bricker et les poches continentes sont les dérivations externes les plus fréquemment réalisées ; l'information clairement délivrée en préopératoire est indispensable. La vessie de remplacement : celle-ci est possible et répond à des critères précis : La conservation des 2/3 distaux de l'urètre peut être réalisée lorsque la tumeur n'envahit pas le col vésical et que l'examen extemporané de la recoupe urétrale est négatif [160]. À côté de ces critères carcinologiques impératifs, il est nécessaire de s'assurer de critères urodynamiques [159], [160]. L'entérocystoplastie de remplacement chez la femme peut permettre une conservation de l'intégrité corporelle, une conservation de la fonction urinaire, et la préservation des rapports sexuels.

b) ALTERNATIVES À LA CYSTECTOMIE TOTALE

Les contre-indications de la cystectomie deviennent de plus en plus rares. Il persiste l'âge très avancé, un déficit des fonctions supérieures ou une comorbidité très importante.

- Association Radiothérapie et Chimiothérapie concomitante (ARC) : Les critères suivants sont recommandés [159], [161] : vessie fonctionnelle, RTUV complète (stade pT2), lésion uni focale de petites tailles ($\leq 3\text{cm}$), absence d'hydronéphrose, absence de CIS (CI relative, facteur péjoratif de contrôle local). En cas d'échec de l'ARC, une cystectomie de rattrapage doit être envisagée si les conditions la permettent (hormis le cas particulier de la résection endoscopique pour une récurrence de tumeur superficielle à faible risque). Cette cystectomie de rattrapage est une intervention difficile à morbidité et mortalité élevées. Se pose également le problème de la dérivation urinaire sur intestin irradié[162].
- Cystectomie partielle : Elle présente l'avantage de la conservation vésicale avec des résultats satisfaisants dans la littérature dans des indications bien précises [163]-[165].
- Résection de tumeur vésicale seule : Cette option ne doit être envisagée que pour des patients âgés, à espérance de vie courte et ASA ≥ 3 (45,1). La RTUV seule ne peut être envisagée que pour une tumeur unique $\leq \text{pT2b}$ d'une taille $\leq 3\text{cm}$ sans pTis à distance.
- RADIOTHÉRAPIE EXTERNE : Cette option peut être discutée dans les mêmes conditions que l'ARC [166]. Elle n'est à envisager qu'en cas de contre-indication à la chimiothérapie.

C.Traitement des tumeurs de vessie à haut risque de progression métastatique de stade T3 Nx ou Tx-N1-2.

Le diagnostic de tumeur de vessie à haut risque de progression peut être fait soit en préopératoire, soit pendant la chirurgie soit enfin seulement sur l'examen histologique. Les indications chirurgicales, de chimiothérapie et éventuellement de radiothérapie sont en fonction de l'extension de la maladie et du moment du staging: la cystectomie avec curage extensif n'a de rôle central qu'en cas d'atteinte ganglionnaire exclusive; la chimiothérapie peut être proposée avant ou après la chirurgie ; la radiothérapie représente soit un complément de traitement local si la chirurgie n'a pas pu être complète soit un traitement local exclusif.

1. Détection de l'envahissement ganglionnaire.

La valeur prédictive de détection d'un envahissement ganglionnaire sur le scanner est d'environ 65% [167]. L'envahissement microscopique est responsable de faux négatifs en imagerie. À l'inverse, de faux positifs sont possibles notamment chez les patients âgés ayant un remplacement graisseux de certaines structures ganglionnaires[168]. Le rôle du PET scan est encore très incertain dans cette indication[169]. Toutefois, l'utilisation de radioéléments autres que le glucose, tels que la choline ou l'acétate au carbone 11 paraît prometteur [170].

Il n'est pas certain que l'IRM offre un avantage par rapport au scanner pour la détection des métastases ganglionnaires du cancer de la vessie [171].

2. Place du curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire ilio-pelvien est inclus dans la procédure chirurgicale standard de la cystectomie radicale pour tumeur de vessie. Néanmoins, une enquête récente de la SEER relève qu'il n'est réalisé que pour 40% des patients [20]. Dans la procédure standard, le curage retire les ganglions pelviens, en débutant à la

bifurcation des vaisseaux iliaques communs, et s'étend aux ganglions iliaques externes, hypogastriques et obturateurs. Le curage étendu commence à la bifurcation aortique et retire les ganglions iliaques communs et externes, hypogastriques, obturateurs et pré sacrés. Dans cette procédure, il est recommandé de retirer au moins 20 ganglions[172]. La densité ganglionnaire et l'étendue anatomique du curage sont des notions récentes : la densité ganglionnaire est définie comme le rapport entre le nombre de ganglions positifs et le nombre de ganglions total du curage. De nombreuses études rétrospectives ont montré que la densité ganglionnaire avait un impact pronostique sur la survie (de 43% à 17% à 10 ans selon que la densité ganglionnaire est inférieure ou supérieure à 20%) [173]. De la même manière, le nombre de ganglions du curage apparaît aussi comme un facteur pronostique dans la même série avec survie à 10 ans de 25% contre 36% selon que le curage comportait moins ou plus de 15 ganglions.

3. PLACE DE LA CYSTECTOMIE

Lorsque le diagnostic d'envahissement ganglionnaire est évident soit au scanner en montrant des adénopathies lombo-aortiques ou plus à distances, le consensus actuel est de discuter une chimiothérapie immédiate avant d'envisager un geste local palliatif. Il semble toutefois que le contrôle local associé à une chimiothérapie per opératoire améliore la survie qu'il s'agisse d'un contrôle par association de résection endoscopique suivi d'un traitement conservateur (chimio radiothérapie) ou par cystectomie [174], [175]. Il n'y a malheureusement aucune donnée dans la littérature qui justifie un traitement en particulier. Dans une série de 84 patients ayant un cancer de la vessie N2-3 traité chirurgicalement par cystectomie et curage étendu, 20 (24%) ont été des survivants à long terme avec le stade local comme principal facteur pronostic [175]. À ce stade, il semble logique de réserver la cystectomie aux patients qui répondent à la chimiothérapie et à ceux dont le pronostic

est aggravé par une obstruction du haut appareil ou bien par un syndrome tumoral pelvien (hématurie, douleur, altération de la capacité). La cystectomie dans ce cas présente une morbidité et une mortalité conséquente et le rapport-bénéfice/risque doit être discuté.

4. PLACE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE PERIOPERATOIRE

Il est généralement admis qu'une chimiothérapie doit être efficace dans la maladie métastatique mesurable pour avoir un impact sur la survie des patients traités en situation non métastatique de façon peropératoire. Les combinaisons de la chimiothérapie à base de cisplatine ont une efficacité démontrée dans le cancer urothélial. Il y a deux façons d'administrer la chimiothérapie peropératoire, soit avant soit après le traitement local, qui est de façon habituelle la chirurgie, mais peut être la radiothérapie ou la radio-chimiothérapie dans les traitements conservateurs. Les arguments en faveur de la première option, néoadjuvante, sont la plus grande facilité d'administration et, dans le cas du cancer de la vessie, la possibilité d'évaluer la réponse à la chimiothérapie, en particulier dans le cadre d'une stratégie de conservation. Les arguments en faveur de la seconde option, une chimiothérapie adjuvante, sont la réalisation immédiate de la cystectomie qui n'est donc pas retardée, et la possibilité de sélectionner les patients les plus à risque de récurrence sur des critères anatomopathologiques.

5. Traitements locaux autres que la chirurgie après chimiothérapie néo-adjuvante.

Le traitement local de référence est la chirurgie. Toutefois, la radiothérapie ou la radio-chimiothérapie après résection endoscopique totale élargie à l'ensemble de la paroi vésicale sont des alternatives possibles. Il n'y a pas d'essai comparatif entre les 2 modalités de traitement local. Aucun essai de traitement conservateur n'a montré des taux de survie supérieurs à ceux de la cystectomie [176], [177].

D. PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA VESSIE M+

Environ 50% des patients ayant un cancer de la vessie de stade au moins T3 N0 développent des métastases à distance en moins de 5 ans. Le traitement des métastases repose sur la chimiothérapie. Les chimiothérapies de référence permettent une survie de l'ordre de 12 à 14 mois de médiane. Il n'y a pas eu de progrès à cet égard dans les 10 dernières années. Les facteurs pronostiques prédictifs de survie prolongée sont l'état général et les sites ou la multiplicité des sites métastatiques, les sites ganglionnaires mêmes à distance étant moins graves que les métastases viscérales[178], [179].

1. La chimiothérapie.

Il est recommandé de pratiquer une chimiothérapie pour une tumeur de vessie M+ pour les patients en bon état général, dont la fonction rénale est normale (clearance de la créatinine supérieure à 60 ml/min), il est recommandé d'utiliser les protocoles de chimiothérapie validés, c'est à dire :

- protocole M-VAC (Methotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) le plus souvent utilisé sous sa forme accélérée [180].
- Protocole gemcitabine-cisplatine[181]. Il est recommandé d'effectuer une dérivation urinaire si elle est nécessaire pour l'administration de cisplatine. En effet, les chimiothérapies sans cisplatine n'ont jamais démontré une efficacité équivalente [182].
- Pour les patients en mauvais état général ou dont la fonction rénale ne permet pas l'administration de cisplatine dit « unfit » dans la littérature, les chimiothérapies à base d'un autre sel de platine soit le carboplatine soit l'oxaliplatine peuvent être utilisées[198] [199].

Dans tous les cas, il est recommandé de faire une évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie en mesurant une ou des lésions cibles au début de la chimiothérapie et en faisant un examen comparatif après 2 mois d'administration de cette chimiothérapie. Il n'est pas recommandé de poursuivre la chimiothérapie si une progression tumorale est documentée par l'imagerie comparative[185].

2. Chirurgie des métastases après chimiothérapie

La chirurgie des métastases peut être recommandée après réponse partielle ou stabilisation de longue durée sous chimiothérapie. Il est recommandé de s'assurer de l'absence d'apparition de métastases à d'autres niveaux que ceux déjà connus avant de la réaliser. La chirurgie du site primitif peut exceptionnellement être recommandée si une rémission complète des métastases, de durée suffisante, a été documentée. La chirurgie radicale de la vessie peut être recommandée dans des cas exceptionnels après contrôle de longue durée des métastases [186].

3. Radiothérapie des métastases

La radiothérapie des métastases est recommandée à visée symptomatique, notamment antalgique au niveau osseux [187].

VIII. SURVEILLANCE

A. Pour la tumeur de vessie

- Tumeur de faible risque : la cystoscopie est recommandée à 3 mois, et en cas de normalité à 6 mois, 12 mois, puis une fois par an pendant au moins 15 ans en cas de normalité
- Tumeur à risque intermédiaire : cystoscopie et cytologie à 3 mois, 6 mois, 12 mois puis en cas de normalité une fois par an pendant au moins 15 ans. Une UIV ou un uroscanner est souhaitable en cas de cytologies positives inexplicables, en cas d'apparition de symptômes évoquant une atteinte du haut appareil ou si le contrôle préalable date de plus de 2 ans.
- Tumeur à haut risque : Cystoscopie et cytologie urinaire tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les mois la deuxième année puis une fois par an pendant au moins 15 ans avec une UIV tous les 2 ans ou si la cytologie reste positive.

B. Pour les TVEUS

1. Après néphro-urétérectomie

- Cystoscopie à trois mois, puis une fois tous les six mois pendant deux ans, puis une fois par an pendant 5 ans.
- urographie tous les deux ans.
- créatininémie à un mois, trois mois, six mois, puis en fonction du terrain.

2. Après chirurgie conservatrice

La surveillance est identique avec de plus le suivi de l'arbre urinaire du côté traité à adapter en fonction de l'agressivité de la lésion initiale, au maximum :

- cytologie mictionnelle à chaque contrôle.
- urographie intraveineuse à trois mois, puis tous les six mois, pendant un an, puis une fois par an.
- pour les lésions de l'uretère : UPR avec cytologie (si possible urétéro-scopie) à trois mois.

IX. Matériels et méthodes

A. Présentation de l'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive de 06 patients présentant une maladie urothéliale, faite de tumeur des voies excrétrices supérieures associée à une tumeur de vessie de façon synchrones chez 05 patients et métachrone chez un seul patient, pris en charge dans le service d'urologie du CHU HASSAN II de Fès, durant la période qui s'étale entre janvier 2005 jusqu'à décembre 2017.

B. Observations

1. 1re observation :

Il s'agit d'un patient âgé de 76 ans, originaire de Marrakech, habitant à Fès, ancien agriculteur, ayant comme antécédents des épisodes d'urétrites traitées, et une syphilis primaire traitée à l'âge de 20 ans. Qui présente depuis 3 mois une hématurie terminale, parfois totale cailloutant, associée à des douleurs abdominales et lombaires droites. Il ne présente pas de troubles mictionnels et le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen des aires ganglionnaires et le reste de l'examen somatique sont sans particularité.

Un bilan paraclinique a été réalisé. L'échographie rénale et vésico-prostatique montre une tumeur de la base de la vessie de 2.6cm x 1.26cm du côté droit, une urétéro-hydronephrose droite et une prostate augmentée de volume aux environs de 100g, alors que le rein et les cavités excrétrices gauches sont sans particularité.

L'UIV révèle un rein muet à droite et l'uroscanner montre une petite excroissance tissulaire de 2 cm de grand axe se développant au niveau de la région méatique urétérale droite avec une dilatation pyélocalicielle en amont et

amincissement important du parenchyme rénal en regard (figures 28,29,30). L'arbre urinaire gauche et le reste de la cavité abdomino-pelvienne ne présentent pas d'anomalies.

L'uro-IRM met en évidence un processus tumoral de la portion terminale de l'uretère pelvien droit étendu sur 15mm de hauteur (figure 31), déterminant une UHN d'amont, sans signes d'envahissement locorégional.

Toujours dans le cadre du bilan complémentaire, une cystoscopie a été réalisée, elle montre une tumeur vésicale papillaire de 2cm x 2cm périméatique droite. L'étude anatomopathologique des copeaux de résection endoscopique revient en faveur d'un carcinome papillaire de la vessie de grade 2, sans infiltration du chorion ni de la musculature.

Un bilan biologique est réalisé, l'ECBU est stérile, la NFS et la créatinémie sont normales.

Ce patient a bénéficié d'une NUT droite avec collerette vésicale et copeaux de résection de tumeur vésicale périméatique droite, et l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a montré un carcinome urothélial papillaire urétéral de grade 2, stade p Ta. Elle a révélé également une autre TVES, siégeant au niveau du bassinnet, ayant le même grade et le même stade.

Le patient a bénéficié d'une cystoscopie et une UIV à 3 mois puis à 6 mois qui sont revenus sans particularités.

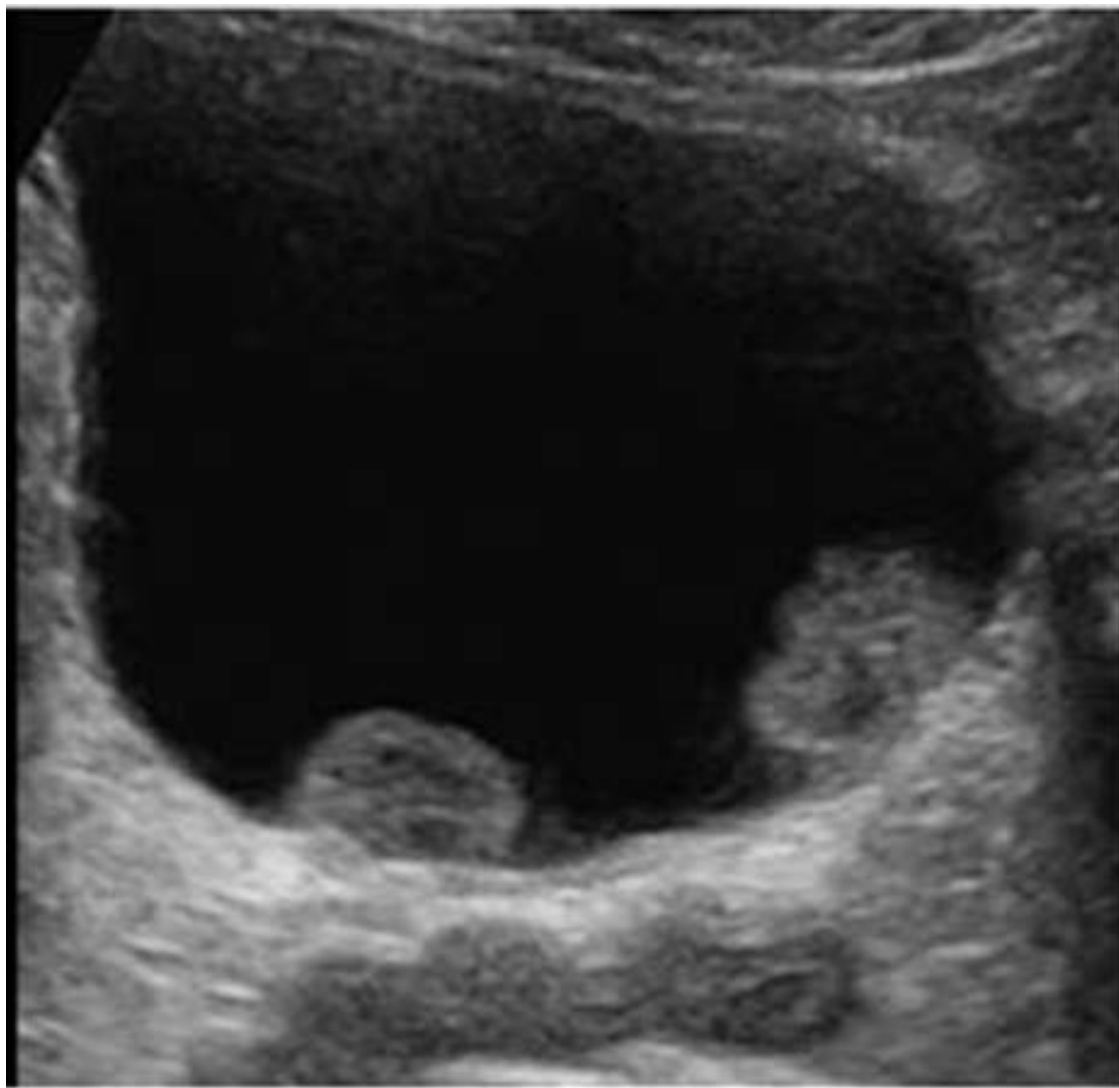


Figure 38: échographie vésicale montrant deux processus tumoraux.

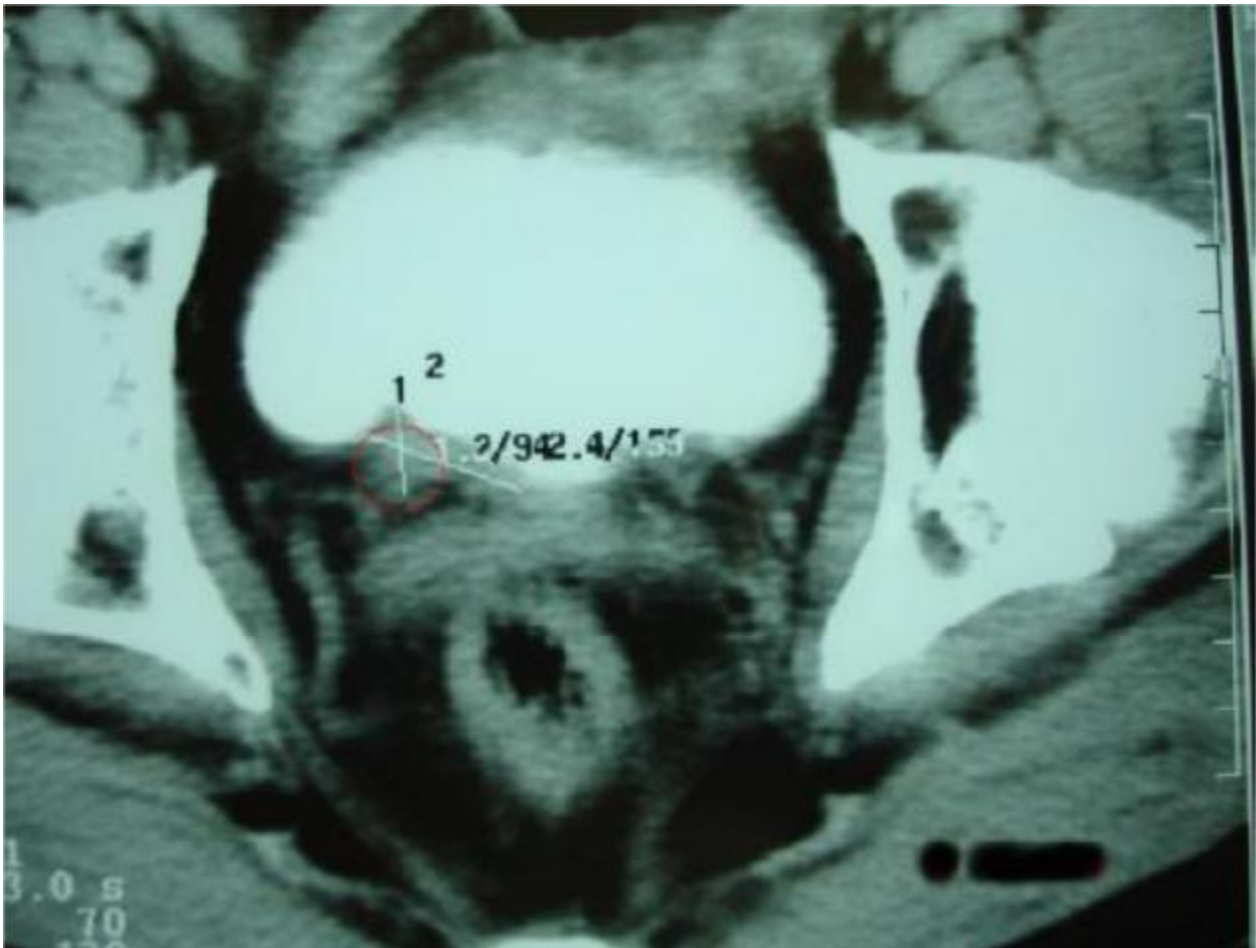


Figure 39: Uroscanner: petite excroissance tissulaire de 2 cm de grand axe au niveau de la région urétérale droite.



Figure 40: Uroscanner: Dilatation pyélocalicielle sans excrétion du produit de contraste avec amincissement important du parenchyme rénal.

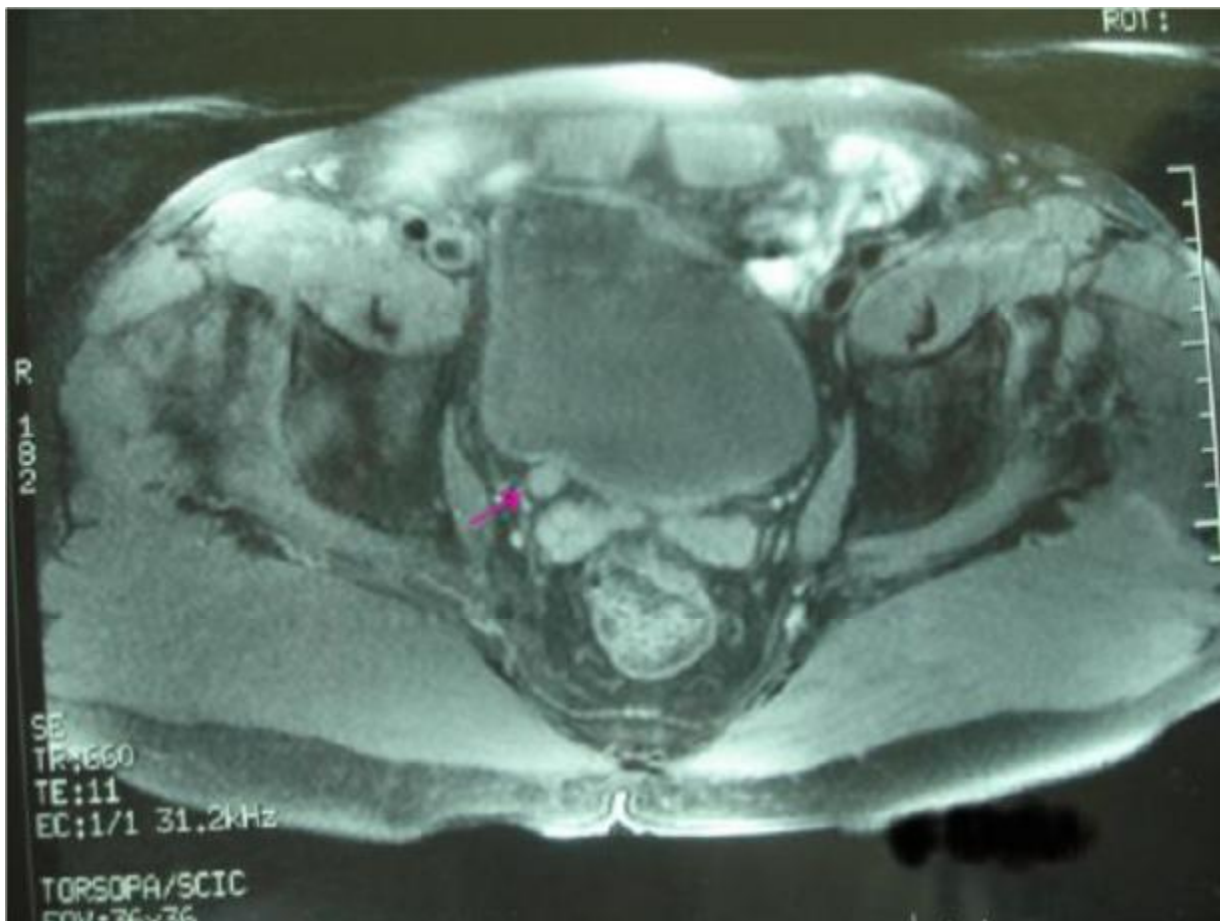


Figure 41: Uro-IRM : Processus tumoral de la portion terminale de l'uretère pelvien droit.

2. 2e observation :

Il s'agit d'un patient âgé de 50 ans, originaire et habitant à Fès, ouvrier de profession, Bénéficiaire de Ramed.

Hémodialysé chronique depuis 2008 pour une insuffisance rénale terminale ayant comme antécédent une NUT droite pour TVES réalisé en 2010 et dont l'étude anatomopathologique a montré un carcinome urothélial pT2 NxMx. En 2012, ce patient a présenté une hématurie de grande abondance.

L'examen clinique trouve un patient conscient, apyrétique et eupnéique. L'examen des organes génitaux externes trouve un méat urétral apical, un scrotum bien plissé et des testicules en place. L'abdomen est souple sans contact lombaire. L'examen des aires ganglionnaires ainsi que le reste de l'examen somatique sont sans particularités.

La cystoscopie, réalisée chez ce patient, a objectivé une lésion papillaire bourgeonnante dont le résultat anatomopathologique est revenu en faveur d'un processus inflammatoire. Le bilan para clinique a été complété par une TDM qui a montré un épaissement pariétal des cavités calicielles faisant évoquer une tumeur urothéliale à gauche.

Le bilan biologique révèle une anémie hypochrome microcytaire à 9,4g/dl, et un ECBU stérile.

Ce patient a bénéficié d'une NUT et une CPT et l'étude anatomopathologique de la pièce d'urétéro-néphrectomie a montré des lésions de carcinome urothélial in situ, la présence d'une dilatation calicielle et une tumeur classée pTa (classification 2009). L'étude anatomopathologique de la pièce de cystoprostatectomie a montré également une tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité classée pTa, les vésicules séminales et la prostate sont indemnes de prolifération tumorale et les limites prostatiques et urétérales sont saines.

Le patient a bénéficié d'une UIV et d'une cystoscopie à 3 mois, puis le patient a été décédé dans un délai de moins de 6 mois.

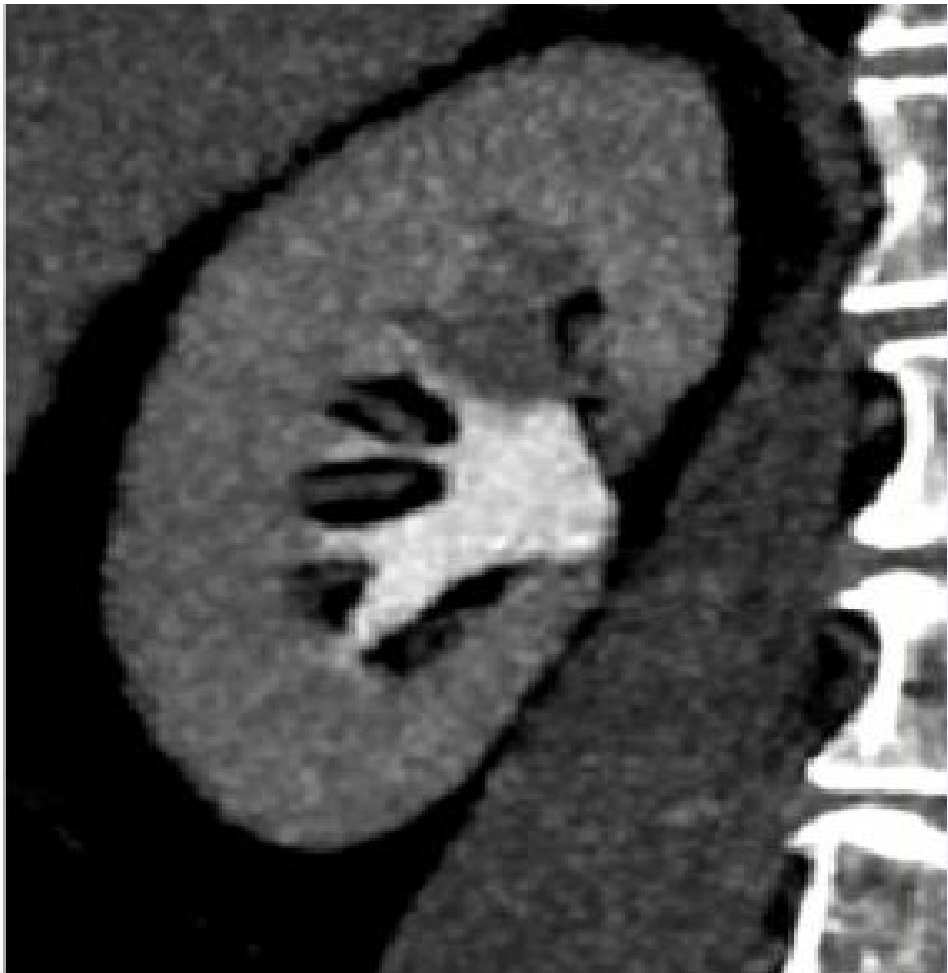


Figure 42: Uroscanner montrant un processus tumoral au niveau calicielle.

3. 3^{ème} observation :

Il s'agit d'un patient âgé de 70 ans ayant comme antécédent une NUT droite il y a 10 ans pour une TVES (carcinome urothélial grade 2 pT1), tabagique chronique pendant 20 ans à raison d'un paquet / jour. Le patient présente depuis 4 mois une hématurie caillotante sans troubles mictionnels ni signes digestifs associés.

L'examen physique trouve un patient conscient, apyrétique et eupnéique.

L'examen abdominal trouve un abdomen souple et des organes génitaux externes normaux. Le toucher rectal estime le volume prostatique à 70g.

Le bilan biologique était en faveur d'une insuffisance rénale obstructive et le patient a bénéficié dans un premier temps d'une néphrostomie gauche. Ce patient a bénéficié aussi d'une cystoscopie qui avait montré 5 tumeurs vésicales traitées par RTUV et dont l'étude anatomopathologique a été en faveur d'un carcinome urothélial infiltrant grade 2 pT1.

Une opacification antérograde par la néphrostomie a été réalisée dans le même geste avait montré la présence en sous-jonctionnel d'une image lacunaire irrégulière étendue sur 4cm et présence au niveau de la jonction urétéro-vésicale d'une sténose serrée. On a complété l'exploration de l'arbre urinaire par une IRM abdominale qui a mis en évidence une tumeur de la voie excrétrice supérieure gauche 2 cm au-dessous de la jonction pyélo-urétérale.

Le patient a bénéficié d'une urétérectomie segmentaire dont l'étude anatomopathologique a montré un carcinome urothélial papillaire de haut grade (OMS 2004) grade 3 (OMS 1973) infiltrant le chorion, la tumeur est classée pT1 et les limites de résection chirurgicale sont tumorales.

Le patient a bénéficié d'une cystoscopie à 3 mois puis à 6 mois ainsi qu'une UIV. Ils sont revenus sans particularités.

4. 4^{ème} observation :

Il s'agit d'un patient âgé de 63 ans, originaire et habitant à Fès, marié, père de 3 enfants. Ouvrier de profession, bénéficiaire de RAMED.

Il est admis dans notre service pour la prise en charge d'une récurrence d'une tumeur urothéliale au niveau de la vessie.

Ce patient est opéré pour une tumeur des voies excrétrices urinaires supérieures gauches le mois 04/2015, ayant bénéficié d'une NUT gauche avec collerette vésicale. L'anapath est en faveur d'un carcinome urothélial papillaire infiltrant la musculature de grade 2, classé Pt2G2. Pour l'uretère gauche : les recoups sont saines. La biopsie vésicale était réalisée montrant une muqueuse urothéliale sensiblement normale.

L'histoire de la maladie remonte à 2 mois, par l'apparition de brûlures mictionnelles, une dysurie, pollakiurie et lombalgies sans hématurie. Le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général.

L'examen clinique trouve un patient conscient GCS à 15, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. Normotendu, normocarde, conjonctives normo colorés.

L'examen abdominal : trouve un abdomen souple, pas de sensibilités, pas de masses palpables, pas d'HSMG ni de contact lombaire. Le toucher rectal : prostate de 80g, ferme bénigne avec une base vésicale souple.

L'examen ganglionnaire trouve des aires ganglionnaires libres.

Le reste de l'examen est sans particularités.

Le bilan biologique trouve : Hb= 15.5 GB=5620 CRP=2

La fonction rénale est normale, ECBU= culture négative.

Une TDM de contrôle était normale.

Fibroscopie de contrôle dans le cadre du suivi de la TVEUS après un mois de la NUT a objectivé la présence de 04 petites tumeurs vésicales. Admis pour RTUV.

Il a bénéficié d'une UIV qui est revenue en faveur d'un reflux urinaire, il a bénéficié également d'une échographie vésico-rénal qui a objectivé un processus tumoral.

Le patient a bénéficié d'une uréthroscopie qui était sans particularités, puis une cystoscopie qui a retrouvé plusieurs tumeurs au niveau de la région rétrotrigonale, le bas fond, la face latérale gauche, et la face antérieure. Puis, il a subi une résection complète suivie de l'hémostase complétée par la résection des lits cicatriciels avec mise en place d'une sonde vésicale.

L'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un carcinome urothélial superficielle.

Le malade a bénéficié après 3 mois d'une cystoscopie et UIV qui sont revenus normales.



Figure 43: une échographie rénale montrant une dilatation du haut appareil.

5. 5e observation :

Il s'agit d'un patient âgé de 45ans, originaire et habitant à Fès, ouvrier de profession, marié et père de 03 enfants. Bénéficiaire du RAMED, sans antécédents médicaux ni chirurgicaux, notamment sans facteurs de risque de tumeur de vessie, admis à notre service pour une prise en charge d'une tumeur des voies excrétrices supérieures.

Il ne présente pas d'antécédents notables.

L'histoire de sa maladie remonte à 8mois, par l'installation des lombalgies bilatérales avec une hématurie caillotante sans autres signes associés ce qui l'a motivé à consulter au CHU. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général.

L'examen clinique trouve un patient conscient GCS à 15, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. Normotendu, normocarde avec des conjonctives normo-colorés.

L'examen abdominal trouve une masse palpable au niveau lombaire avec des lombalgies bilatérales. L'examen urologique trouve un méat apical. Le toucher rectal estime une prostate à 30g avec une base vésicale souple.

L'examen des organes génitaux est sans particularités.

L'examen ganglionnaire trouve des aires ganglionnaires libres.

Le reste de l'examen somatique est tout à fait normal.

Le bilan biologique trouve : hémoglobine= 6.10g/dl, Hématocrite=21%, VGM=71.9, CCMH=29, GB=7490, Plaquettes=377000, Urée= 0.29, Créat=10.

Le patient a bénéficié d'une échographie qui a objectivé des calculs rénaux bilatéraux. Une uro-IRM : en faveur d'une masse rénale droite polaire supérieure en hypo signal T1 et T2 mesurant 40/30 mm, rehaussée faiblement occupant le groupe calicelle supérieur, envahissant le parenchyme rénal. Pour le rein gauche : pas de masse ni de lithiase rénale. Absence de dilatation des voies excrétrices.

Ce patient a bénéficié d'une résection de la tumeur de l'uretère droit prolabé par le méat urétéral avec anapath revenu en faveur d'un carcinome papillaire grade 1, pTa. Dans le suivi, il a bénéficié d'une URO-IRM qui a montré une masse rénale droite polaire supérieure occupant le groupe calicelle supérieur de ce rein envahissant le parenchyme rénale et étendu au bassinet et d'une cystoscopie qui a objectivé des tumeurs multiples au niveau péri cervical, région trigonale et rétro trigonale ainsi qu'au niveau de la face latérale droite et du méat droit.

TDM thoracique et échographie hépatique sont sans particularités.

Il a bénéficié d'une néphro-urectomie totale, puis dans un deuxième temps, il a subi une RTUV complète des copeaux superficiels et profonds.

Dans le suivi, après 4 mois de la chirurgie, une fibroscopie a montré des différents polypes au niveau col, du fond, et de la face latérale gauche et une partie de la face latérale droite pour lesquelles il a subi une résection et une BCGthérapie.

L'examen anatomopathologique est revenu en faveur :

-Tumeur de l'uretère : carcinome papillaire de grade 1 ou néoplasie papillaire de faible potentiel de malignité stade pTa, absence de métastase ganglionnaire, la recoupe urétérale est saine ainsi que les limites chirurgicales.

Dans le suivi, le bilan biologique a montré :

Hb=10.7g/dl,

Hématocrite=33.8%,

VGM=79, CCMH=31.7, GB=8230,

Plaquettes= 387000,

ECBU négatif,

Urée=0.18, Creat=8 ;

Echo hépatique normale,

TDM thoracique normal.

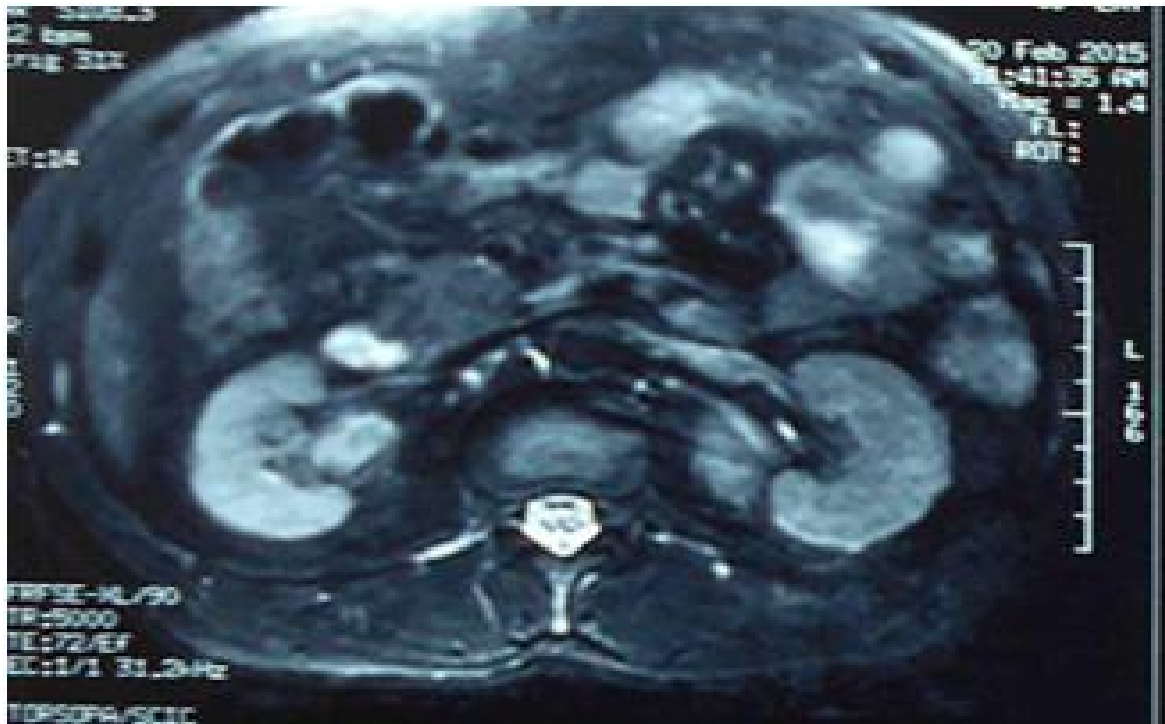


Figure 44: Uro-IRM: masse occupant le groupe calicielle supérieur

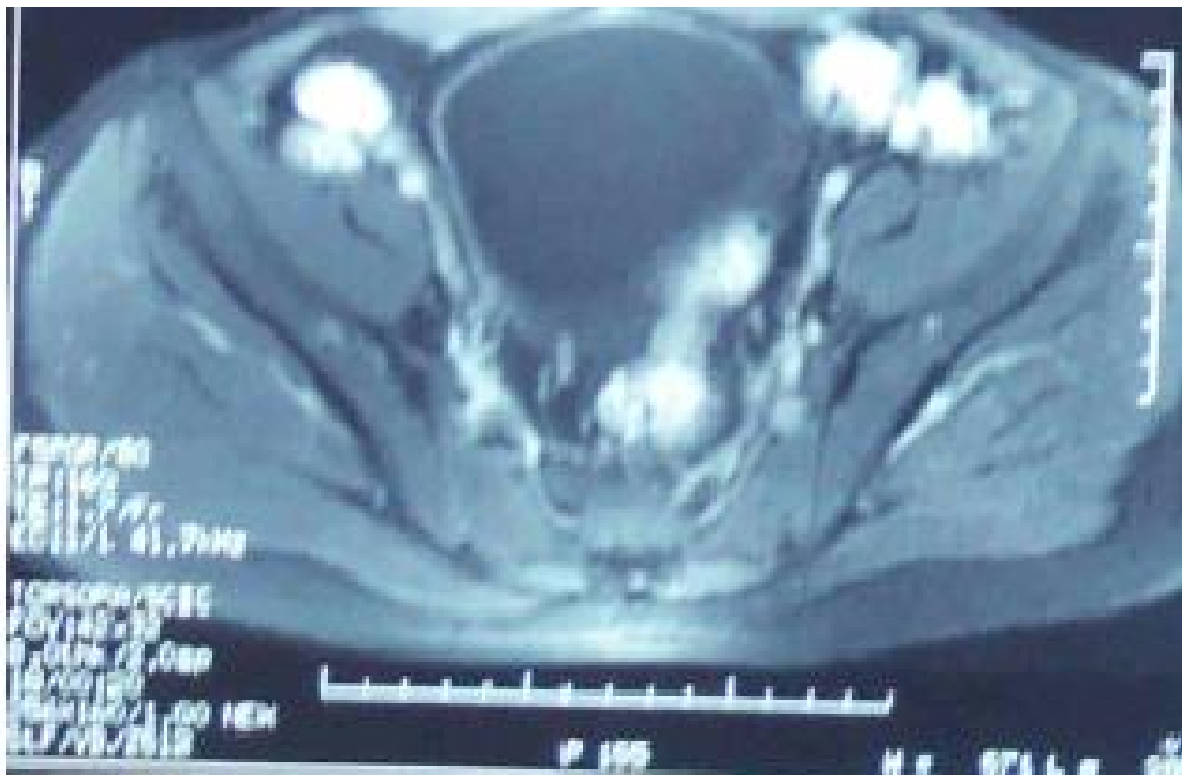


Figure 45: Uro-IRM: Processus tumoral au niveau vésical

6. 6e observation :

Il s'agit d'un patient âgé de 65 ans, originaire et habitant à Fès, marié père de 04 enfants, mutualiste, tabagique chronique pendant 26 ans, sevré il y a 15ans.

Son histoire de la maladie remonte à 3 mois par la survenue d'une hématurie totale caillotante compliquée d'une rétention aiguë d'urines, ce qui a motivé le patient à consulter, une insuffisance rénale obstructive avancée a été découverte qui a nécessité le recours avec à l'hémodialyse à deux reprises à clinique alkaoutar puis transféré chez nous au service d'urologie pour un complément de prises en charge.

L'examen clinique trouve un patient conscient stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, normotendu, normocarde. Conjonctives normo colorés.

L'examen abdominal trouve une sensibilité de la fosse lombaire droite sans de masse. Le toucher rectal trouve une prostate de taille normale, avec une base vésicale souple.

L'examen ganglionnaire est normal.

Le reste de l'examen est sans particularités.

Il a bénéficié d'un uroscanner montrant de multiples masses tissulaires endoluminales bourgeonnantes au niveau de la vessie de taille variable. Le rein droit est siège d'un processus lésionnel de 45mm, avec une importante urétéro-hydronephrose, et de multiples lithiases pyéliquies et calicielles. Par contre, le rein gauche est siège d'une urétéro-hydronephrose modérée.

Le patient a bénéficié d'une néphrostomie à gauche, puis d'une biopsie vésicale revenant en faveur d'un carcinome urothéliale de haut grade (grade III) infiltrant le muscle pT2.

Il a bénéficié également d'un scanner thoracique : qui est revenu normal.

Le bilan de retentissement : créat=18 Clairance de la créat= 40ml/min
hémoglobine=11.2 après transfusion.

ETT= insuffisance aortique minime, FE à 65%.

Décision thérapeutique : chimiothérapie première par carbo AUC 5, Gencitabine
1000mg/m², J1, J8, J21 3cures puis réévaluer la résécabilité sous réserve d'un bilan
d'extension négatif.

Le patient est suivi actuellement en oncologie faisant ses séances de
chimiothérapie pour une éventuelle chirurgie.

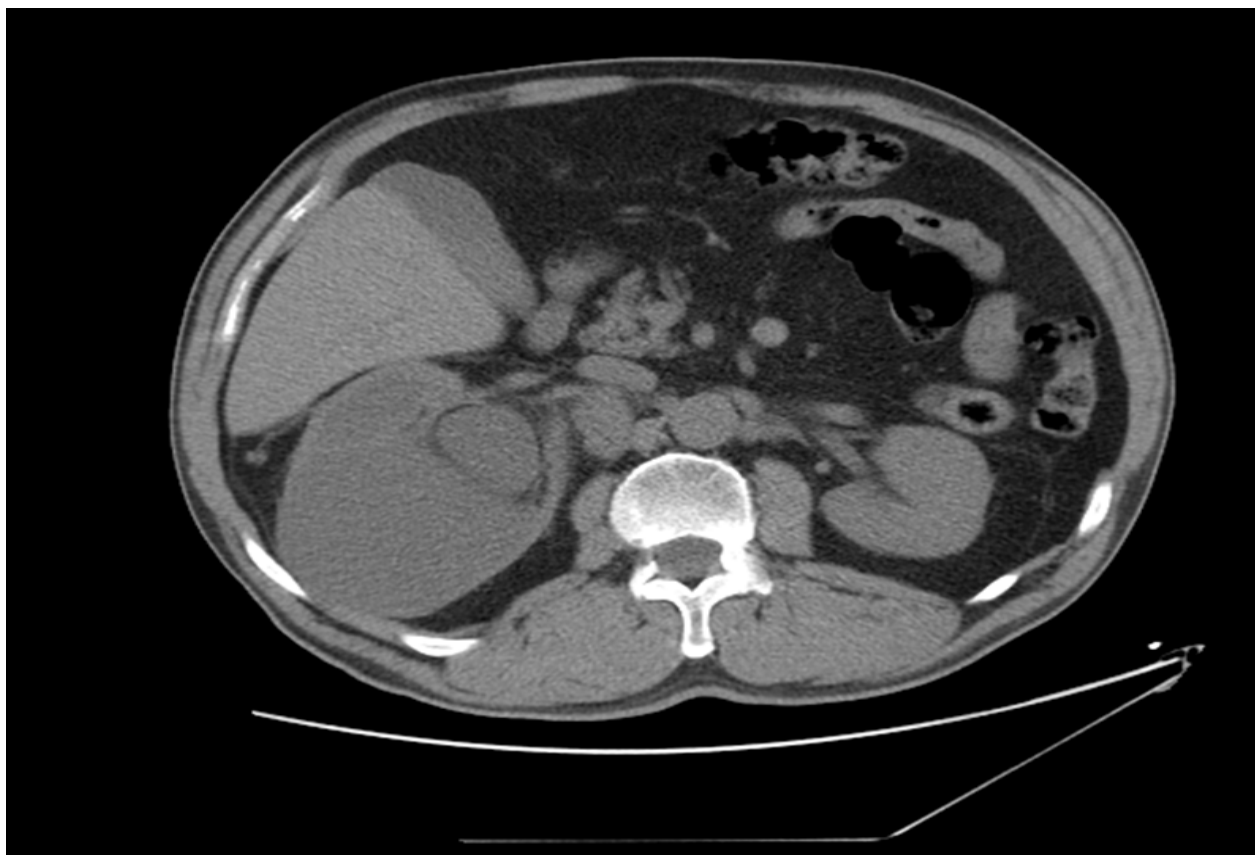


Figure 46: URO-scanner montrant un processus tumoral au niveau pyélique



Figure 47: Uro scanner montrant des lésions tissulaires au niveau de la vessie

C. Tableau récapitulatif

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6
Identité Age Sexe profession	76 H Agriculteur	50 H Façadier	70 H Ouvrier	66 ans H Ouvrier	54 ans H ouvrier	65ans H Ouvrier
Antécédent: Tabac :	NON	Non	Tabagique chronique pendant 20 ans à raison d'un paquet / jour	Depuis 25ans, sevrés il y a 15 ans.	Non	Non
Autres	-Urétrite et syphilis -Produits chimiques -NUT droite pour TVES réalisé en 2010 et dont l'étude anatomopathologique a montré un carcinome urothélial pT2 NxMx	Hémodia-lysé chronique depuis 2008. NUT droite pour TVES en 2012	NUT droite il y a 15 ans pour TVES (carcinome urothélial grade 2 pT1)	IRO		
Signes cliniques :						
Découverte fortuite Hématurie :	Non ++ moyenne Totale Non cailloté	Non ++ Moyenne Totale Non cailloté	Non ++ moyenne Totale Non cailloté	Hématurie caillotante	hématurie caillotante	Découverte d'une tm de vessie dans le suivi postop d'une TVEUS -pas d'hématurie
autres	Lombalgie Conservation de l'état général.	Conservation de l'état général.	Etat général conservé	RAU IRO pour laquelle a été HD colique néphrétique suite à IRO Infection a ECOLI sd irritatif Etat général Altéré	Lombalgie Masse rénale AEG	lombalgie Brulure mictionnelles dysurie Pollakiurie Pas de colique néphrétique Conservation de l'état général

Examen clinique :						
Pâleur conjonctivale	Oui	oui	Oui	Normocoloré Pas de polypnée Pas de masse palpable Sensibilité de la fosse lombaire Dte	Oui Pas de polypnée Présence d'une masse Lombalgie bilatérale	Pas de pâleur. pas de polypnée Pas de masse Lombalgie bilatérales pas d'HSMG pas de contact lombaire
Polypnée	Non	Absence de polypnée	Absence de polypnée			
Masse palpable	Non Normal	Examen normal	Examen normal Prostate de taille normale			
Examen des fosses lombaires	Prostate de taille normale	Prostate de taille normale		Pas de blindage pelvien, prostate de taille normal.	Prostate de 30g, base vésicale souple	-TR : prostate de 80g ferme bénigne, base vésicale souple
Toucher rectale						
BIOLOGIE :	ECBU stérile -Urée :0.91g/l Créatinémie : normale NFS : normale	-Hb= 9,4 g/dl -Urée=0,96 g/l Créatinine=98 mg/dl -ECBU= stérile	Hb= 11,2 g/dl Urée= 1,34 g/l Créat= 28 mg/dl ECBU= stérile	Hb= 9.5g/dl Hematocrite= 29.7% VGM= 71.4 CCMH=32g/dl GB= 10000 Plaquettes= 259000 Urée= 1.67g/l Créat=167mg/l CRP= 141 ECBU= + a ECOLI sensible au Tienam.	Hb=6.10g/dl Hematocrite=21% VGM=71.9 CCMH= 29 GB=7490 Plaquettes =77000 Urée= 0.29 Creat=10	hb=15.3 hematocrite=43.5% VGM=83.5 TCMH=29.4 CCMH=35.2g/dl GB= 6710 Plaquette=171000 Urée= 0.32g/l Creat=10
UIV : Reflux urinaire	Rein muet du côté droit	Non faite	Non faite	Non faite	Non faite	Reflux urinaire
Urétéropyélographie rétrograde (UPR)	Non fait	Non fait	Image lacunaire Irrégulière étendue sur 4 Cm avec sténose serrée de la jonction urétérovésicale	Non fait	Non faite	Non faite
URO- TDM :	-Excroissance tissulaire de 2 cm, péri-méatique -Dilatation pyélocalicelle -Parenchyme rénal aminci -Pas d'autres anomalies abdominopelviennes	-Epaississement pariétal des cavités calicelles faisant évoquer une tumeur urothéliale	Non faite	Multiples lésions tissulaires tumorales intravésicales, processus tumoral pyélique droit 45mm et multiples lithiases rénales droites rein gauche siège d'une UHN modéré	Non faite	TDM de contrôle qui était normal.

Echographie : Rénale et Vésicale	-UHN -Tumeur vésicale	Non faite	Non faite	Rein gauche siège d'une DUPC avec pyelon mesuré a 2.3. Rein droit est siège d'une importante infiltration tissulaire en rapport avec la tumeur. UHN du rein gauche modéré.	Calculs rénales bilatérales	Non faite
Uro IRM	Processus tumoral de la portion terminale de l'uretère pelvien à 15 mm de hauteur -UHN d'amont -pas de signes d'invasion locorégionale	Non faite	Tumeur de la VES gauche 2 cm au dessous de la jonction pyélo-urétérale	Non faite	masse rénale droite polaire sup en hypo signal T1 et T2 mesurant 40/30mm, rehaussée faiblement, occupant le groupe caliciel supérieur, enahissant le parenchyme rénale sup,	Non faite
Endoscopie Cystoscopie : Urétérorénoscopie	-Grefe de tumeur vésicale au méat urétéral	-La cystoscopie+ Biopsie : Lésion papillaire bourgeonnante	-La cystoscopie + Biopsie: 5 petites tumeurs vésicales	Multiples lésions tumorales intravésicale - ureteroscopie : présence d'une sténose de l'urètre bulbomenbraneux	Multiples tumeurs au niveau péricervical, région trigonale et rétro trigonale ainsi qu'au niveau de la face latérale droite et du méat droit	-4 petites tumeurs vésicales au niveau de la région retrotrigonale, le bas fond, la face latérale gauche et la face antérieure.
Emplacement de la tumeur dans tractus urinaire : +TVEUS synchrone ou métachrone avec tm de vessie.	Portion terminale de l'uretère pelvien du côté droit synchrone	Calices du côté droit synchrone	Uretère pelvien 2cm au dessus de la jonction pyélo-urétéral gauche synchrone	-Pyélon droit synchrone	- uretère distale droit Rein droit Vessie -synchrone	- portion terminale de l'uretère pelvien droit - métachrone
Multifocalité	+++	+++	+++	+++	+++	

Traitement :	Laparoscopie NUT	-NUT + CPT	Néphrostomie RTUV Urétérectomie segmentaire	nephrourectomie + RTUV - Néphrostomie ureteroscopie : franchissement de la sténose après la mise en place d'un guide. -resection de quelques copeaux avec lavage vésicale	- nephrourectomie totale Rtuv complète des copeaux superficiels et profonds 4 mois plus tard : Resection incomplète des polypes du col, du fond, et de la face latérale gauche et une partie de la face lat érale qui abriter l'essentiel des polypes	21/04/2015 nephrourectomi e gche . pas de tumeur vésicale au cystoscope, mais présence d'une lésion inflammatoire au niveau de la région rétro trigonale 19/07/2016 Resection endoscopique de la tumeur vésicale
Chimio post op				Carbo AUC 5 Gencitabine 1000mg/m ² J1 J8 J21 puis évaluer la résécabilité si bilan d'extension négatif		3 séances de BCG thérapie post op
Anapath :	Carcinome urothélial papillaire, - G2, p Ta	-NUT: Carcinome urothélial classé pTa avec des lésions de CIS associées. -CPT : Tumeur urothéliale de faible potentiel de malignité, tumeur classée pTa	RTUV :carcinome urothélial infiltrant grade 2 pT1.- urétérectomie: carcinome urothélial papillaire grade 3 pT1	-aspect histologique en faveur d'un carcinome urothélial de haut grade (grade III) infiltrant le muscle vésicale (PT2)	Tumeur de l'uretère intravésical : carcinome papillaire de grade 1 ou néoplasie papillaire de faible potentiel de malignité stade pTa -Tumeur polaire supérieure droite : carcinome urothélial papillaire rénal de haut grade stade T3N0Mx. Présence d'embolie néoplasique péritumoraux. Nécrose tumorale présente. Absence de métastase gg La recoupe urétérale est saine ainsi que les limites chirurgicales	-carcinome urothélial papillaire infiltrant la muscleuse de grade 2, classé PT2N1. Uretere gauche : recoupe saine -biopsie vésicale : muqueuse urothéliale sensiblement normale.. Après RTUV : carcinome urothéliale superficielle.

Suivi	RAS	RAS	RAS	<p>Hb=11g/dl Hematocrite=34.7% VGM=78.5 CCMH=31.7g/dl GB=12950 Plaquettes= 618000 Urée=0.41 Creat= 18g/l ECBU négatif TDM thoracique: sans anomalie -ETT : IAO minime, FE à65%.</p>	<p>Hb=10.7g/dl Hematocrite=33.8% VGM=79 CCMH=31.7 GB=8230 Plaquettes= 387000 ECBU négatif Urée=0.18 Creat=8 Echo hépatique normale Tdm thoracique normal</p>	<p>Hb=15.5g/dl Hématocrite=45.1 % VGM=82.8 TCMH=28.4 CCMH=34.4 GB= 5620 Urée= 0.25g/l Creat= 12 ECBU= négatif -fibro : quelques lésions inflammatoires prêt de l'ancienne cicatrice biopsiés Anapath : pas de lésion tumorales</p>
-------	-----	-----	-----	---	--	--

X. Résultats

A. Données épidémiologiques

1. L'âge

Nos patients étaient âgés de 45 à 76 ans avec un âge moyen de 62 ans.

2. Le sexe

Les hommes représentent 100% de notre étude.

3. Autres facteurs

a) Profession

Les professions de nos patients : un façadier, un agriculteur, et des ouvriers.

b) Tabagisme

Trois de nos patients sont tabagiques chroniques depuis plus de 15 ans.

c) Lithiase rénale

Retrouvé chez deux de nos patients.

B. Étude clinique

1. Délai de diagnostic

Très variable allant de 3 mois à 12 mois.

2. Les circonstances de découverte :

a) *L'hématurie :*

L'hématurie macroscopique est le signe d'appel le plus fréquent des TVEUS ainsi que des tumeurs de vessie, elle est présente chez cinq de nos patients (83%). Cette hématurie était isolée dans 33% (02 cas) et associée à d'autres signes cliniques dans 66% des cas.

b) La douleur :

Ce symptôme est retrouvé chez 03 de nos patients (50%). Deuxième signe clinique en termes de fréquence, Il s'agit de douleurs lombaires chez nos malades.

c) Signes irritatifs :

Nous avons constaté des symptômes d'irritation vésicale chez 03 de nos patients soit 50%.

d) Infection urinaire

Un de nos patients a présenté une infection urinaire à Ecoli sensible au TIENAM.

e) L'altération de l'état général :

L'altération de l'état général avec ces 3 composantes (asthénie, anorexie et amaigrissement) est observée chez 02 patients (33%).

3. Les données biologiques :

a) La NFS :

Elle a montré une anémie chez 04 patients (66%), Il s'agit d'une anémie hypochrome microcytaire dans les 03 cas et un seul malade qui présente une anémie microcytaire normochrome.

b) L'ECBU :

Il est réalisé chez les 06 patients et il est revenu positif chez un seul malade. Il a présenté une infection urinaire à E.coli sensible au TIENAM.

c) Le bilan rénal :

Il est normal dans 33% des cas (02 patients)

Il a objectivé une insuffisance rénale aiguë obstructive chez un patient pour laquelle il a bénéficié d'une néphrostomie dans un premier temps.

Deux de nos patients présentaient une IRO sur TVEUS et ont bénéficié d'un traitement radical.

Un de nos patients est en insuffisance rénale chronique pour laquelle il fait l'hémodialyse depuis 2008

d) Les bilans hydro électrolytiques :

Ils sont sans particularités.

e) Le bilan préopératoire :

Réalisé chez tous les patients et ne montrant pas d'anomalies.

4. Le bilan radiologique :

a) L'uroscanner :

La TDM a été réalisée chez 03 patients, elle a confirmé la localisation des tumeurs : une localisation pyélocalicielle (16%) et 01 calicielle (16%) et une autre pyélique (16%). En première intention, cet examen s'est imposé dans cette étude par rapport à l'UIV.

La TDM a pu éliminer la présence de métastases hépatiques et ganglionnaires profondes.

b) L'UIV :

L'opacification des voies urinaires a toujours été le moyen le plus utilisé pour le diagnostic des TVEUS, mais de nos jours cette technique est surpassée par l'uroscanner. Elle a été faite chez deux patients soit (33%) et a montré un rein muet et elle a confirmé le diagnostic d'un reflux urinaire.

c) L'IRM :

Réalisée chez trois de nos patients. Son but était de déterminer le siège exact de la tumeur au niveau de la VES et vessie ainsi qu'à préciser l'extension locorégionale.

d) L'échographie :

On a eu recours à l'échographie chez trois de nos patients dans cette étude pour montrer l'ureterohydronephrose, les calculs rénaux avant de compléter avec les autres bilans radiologiques.

Tableau : constatations échographiques

Signes échographiques	Nombre de cas
Hydronéphrose	03
Tumeur de la VES	01
Tumeur de la vessie	01
Association lithiasique	01
Métastases hépatiques	0
Ganglions métastatiques	0

e) Le reste de l'imagerie :

Notamment radio thorax et TDM thoracique sont sans particularités.

5. Les explorations endoscopiques

a) La cystoscopie :

Elle a été réalisée chez tous nos patients. Elle montrait de multiples tumeurs vésicales de siège variables : méat urétéral, péri cervical, région trigonale, rétro trigonal, le bas fond vésical et au niveau de la face latérale droite.

Elle nous a permis également de faire des biopsies pour une éventuelle étude anatomopathologie.

b) Ureteroscopie :

Présence d'une sténose de l'urètre bulbo membraneux.

C. Les données anatomopathologiques :

1. Le côté atteint

Le côté le plus atteint est : La droite 84%, la gauche 16%.

Aucun patient n'avait une tumeur bilatérale synchrone, cependant 02 patients avaient des antécédents de TVEUS du côté controlatéral.

2. Localisation

- 04 de nos patients présentaient une tumeur au niveau de l'uretère.
- 01 de nos patients présentait une tumeur au niveau des calices.
- 01 de nos patients présentait une tumeur au niveau pyélon.

3. Multifocalité

05 de nos patients présentaient des tumeurs multifocales soit 84%

4. Type histologique

L'étude anatomopathologique montre :

- un carcinome urothélial papillaire infiltrant dans 03 cas (50%)
- un carcinome urothélial non infiltrant dans 03 cas (50%)

Le carcinome in situ est associé au carcinome urothélial dans 01 cas (soit 16%)

5. Grade anatomopathologique

- le grade 1 est retrouvé dans un seul cas (16%)
- le grade 2 (le bas grade OMS 2004) est retrouvé dans 03 cas (50%)
- le haut grade (le grade 3 OMS 1973) est retrouvé dans 02 cas (33%)

6. Le stade histologique :

- le stade pTa est retrouvé dans 03 cas (50%)
- le stade pT1 est retrouvé dans un seul cas (16%)
- le stade pT2 est retrouvé dans 02 cas (33%)
- le stade pT4 n'est retrouvé dans aucun cas.

7. La nécrose tumorale

- Elle est retrouvée chez un seul patient soit 16%

8. L'extension tumorale :

Extension locorégionale :

- Au niveau de la graisse péripyélique pour un patient.
- Au niveau du rein et de la graisse péri rénale pour un autre.

Extension lymphatique :

Non retrouvé chez nos patients.

Extension métastatique :

Aucun cas de métastase à distance n'a été noté.

D. Traitement

1. TRAITEMENT CHIRURGICAL

a) La néphro-urétérectomie totale (NUT)

Elle a été réalisée chez nos 05 patients soit 83%.

b) La néphrectomie segmentaire

Un patient a subi une urétéctomie segmentaire, vu qu'il présentait une TVEUS sur rein unique.

c) La résection transureteral

- 04 de nos patients ont subi une RTUV soit 66%.

d) La cystectomie

- Aucun patient n'a subi de cystectomie.

e) BCG thérapie

Un patient a subi 3 séances de BCGthérapie en postopératoire.

2. LA RADIOTHÉRAPIE:

Elle n'a été jamais prescrite dans notre série.

3. La chimiothérapie

- un de nos patients a subi 3 séances de chimiothérapie à base de
- Carbo AUC 5
- Gencitabine 1000mg/m² J1 J8 J21

4. Les instillations endocavitaires

La BCGthérapie est réalisée chez un de nos patients en complément à la chirurgie.

5. L'ÉVOLUTION POST OPÉATOIRE:

Elle a été simple, sans complications à court terme, chez les 06 malades.

XI. Discussion

A. Épidémiologie

1. Incidence :

Au sein du CHU Hassan II de Fès, nous avons enregistré 847 cas de tumeurs urologiques sur 3534 patients hospitalisés sur une période de 6ans ; soit une fréquence hospitalière globale de 23,97%. Les tumeurs les plus fréquentes sont le cancer de vessie, de la prostate et du rein, retrouvés chez 614 (72,49%), 136 (16,05%) et 70 (8,26%) patients respectivement. Le cancer du scrotum et l'urètre avec un seul patient chacun viennent au 7e rang avec 0,12% chacun. La tumeur vésicale, étant le 1er cancer urologique, représente 72,49% des cas hospitalisés. Par contre, la TVEUS reste une entité rare avec une fréquence de 0,94% qui la classe au 5e rang. Et si on considère les synchrones aux tumeurs de vessie, ce chiffre devient 0.6%.

Au sein d'une étude menée au CHU IBN SINA de RABAT, sur 20 patients qui présentaient une TVEUS, 4 d'entre eux (soit 20%) avaient un antécédent de localisation vésicale, et chez 04 patients d'autres (soit 20%) une localisation synchrone intra vésicale[188].

En comparant avec une étude française rétrospective internationale incluant 1839 patients [14], ils ont estimé qu'environ 12 à 30 % des patients avec une TVES ont un antécédent de tumeur de la vessie, environ 8 à 13% ont une localisation vésicale synchrone et enfin 11 %ont à la fois un antécédent de localisation vésicale et une localisation vésicale concomitante au diagnostic de TVES[15]-[17].Le taux de récurrence vésicale après NUT était de 31 %[18].

Dans une autre étude de Remzi et al.[189], ils ont trouvé qu'au moment du diagnostic des TVEUS, 10 à 15 % des patients avaient une tumeur de la vessie associée.

Parmi les autres, 15 à 40 % d'entre eux ont eu des lésions vésicales dans un délai de 18 mois à 2 ans.

Dans la littérature, on retrouve souvent un antécédent de tumeur de vessie chez les patients atteints de TVEUS[190]. Les études montrent des chiffres variables allant de 0,8 % (tous stades confondus) jusqu'à 7 % des patients qui ont subi une cystectomie et ont présenté une récurrence du haut appareil à 5 ans[190][191]. Si la majorité des auteurs s'accorde pour dire que la plupart des patients récidivent dans les 3 ans, Tran et al. [191] considère que le risque est stable au cours du temps, dans une population où 87% des patients ont une recoupe urétérale positive.

2. Âge

L'âge médian des patients dans notre étude au moment du diagnostic est de 62 ans, ce qui est peu différent de celui rapporté dans les séries historiques (65 à 70ans) [14]. Des séries plus récentes dont les observations de RAMAN ont pu démontrer que l'âge au diagnostic avait tendance à augmenter depuis ces dernières années[192].

3. Le sexe

Dans notre étude, tous les cas sont masculins. Nos résultats rejoignent les données nationales et celle de la littérature qui parlent de la prédominance masculine nette[193].

4. Facteurs de risque

Le nombre de patients tabagiques dans notre série semblait moins important que celui retrouvé au service d'urologie du CHU Avicenne de Rabat qui a étudié 21 cas de TVEUS dont 08 présentaient une association entre TVEUS et tumeur de vessie sur une durée de 9 ans (2000- 2009) [188].

Selon une étude cas-témoins multicentrique, le risque de développer une TVES liée à l'exposition tabagique est estimé à 6,2 [194]. La durée d'exposition et son intensité modulent ce risque. Ainsi, le risque estimé de survenue varie de 2,4 pour

une consommation inférieure à 20 cigarettes par jour à 4,8 en cas de consommation supérieure à 40 cigarettes par jour[23]. Une interruption de l'intoxication de plus de 10 ans diminuerait le risque de survenue de TVES de 60 à 70 %. Dans une récente étude rétrospective multicentrique, l'intensité du tabagisme et sa durée pourraient avoir un rôle pronostique péjoratif en termes de récurrence uniquement pour le sexe féminin.

Le risque de développer un cancer urothéliale chez un individu non-fumeur, serait 2 à 6 fois moindre que le risque chez un fumeur [195].

En 2006, Bjerregaard a également publié les résultats d'une étude européenne, réalisée auprès de 429 906 personnes, parmi lesquelles 633 ont développé une maladie urothéliale. Ici encore a été mis en évidence, un risque accru de cancer de vessie à la fois chez les fumeurs actifs et anciens fumeurs, comparativement aux non-fumeurs.

Cette étude mettait aussi en exergue, l'augmentation du risque avec la durée du tabagisme et l'intensité chez les fumeurs actifs ; ce risque décroît avec un âge tardif au début du tabagisme et avec l'augmentation de la durée de sevrage[196].

Le tabagisme est considéré comme le facteur le plus important dans la carcinogenèse, ce qui nous incite à augmenter la fréquence des campagnes de lutte antitabac dans notre pays qui présente des chiffres alarmants concernant le nombre de fumeurs, avec une progression annuelle estimée à 5,8 % dans le nombre de cigarettes consommées.

Dans notre série, aucun patient n'était exposé à des carcinogènes industriels, vu que la nature de leur travail ne les exposait pas à ce risque. Certaines études estiment que les expositions professionnelles peuvent expliquer 20% des atteintes par la maladie urothéliale[197].

La bilharziose urinaire n'a pas été retrouvée chez nos patients. Une étude menée par AbolEnein a montré une étroite corrélation de l'incidence du cancer urothéliale avec la prévalence de l'infection à *SchistosomaHaematobium* au sein des différentes régions géographiques[198].

Un de nos patients présentait une cystite à répétition (soit 16%), ce facteur de risque est fréquemment décrit en cas de carcinome épidermoïde. Ce pourcentage ne reflète en aucun cas la fréquence décrite par la littérature.

L'arsenic est classé dans le groupe 1 de l'IARC (agent cancérogène pour l'homme), sa présence dans l'eau de boisson, augmenterait significativement le risque de cancer de vessie pour une ingestion supérieure à 80 ug/ jour [199]. Ce risque n'a pas été retrouvé chez nos patients. Ceci ne concorde pas avec certaines études qui sont menés au Taiwan, Zone connue endémique d'arsenic, tous ses habitants sont exposés à boire de l'eau polluée, ce qui augmente l'incidence du carcinome urothélial dans cette région.

La susceptibilité individuelle face au risque du cancer urothéliale est mise en évidence au niveau de gènes impliqués dans le métabolisme des substances exogènes. Hemminkia montré en 2003 dans une étude que la descendance des personnes ayant eu un cancer de vessie présente un risque de 70 à 80% plus élevé que la population générale, de développer la même pathologie. Dans notre population d'étude, aucun patient n'avait un antécédent familial de cancer de la vessie.

La lithiase a un rôle carcinogène en faisant subir à l'urothélium des réactions d'hyperplasie et de métaplasie[218] [219], ce qui nécessite l'examen non seulement macroscopique, mais aussi microscopique de toute pièce d'exérèse rénale même pour lithiase rénale apparemment banale [116]. Au cours de l'exploration radiologique, on a retrouvé une lithiase chez deux de nos patients.

B. Diagnostic clinique

1. Clinique

Le délai diagnostique chez nos patients varie entre 4 mois et 12 mois.

Dans notre série, 05 de nos patients présentaient un tableau hématurique au diagnostic. L'hématurie est donc présente dans 83% des cas, ce qui concorde avec les données de la littérature [79], [202]. Des douleurs lombaires lui sont souvent associées, environ 50% des cas dans notre étude.

L'hématurie peut être abondante, responsable de caillots pouvant entraîner une rétention aiguë d'urine. Il est indispensable de rechercher une tumeur urothéliale devant tout épisode d'hématurie macroscopique, même en présence de facteurs pouvant favoriser celle-ci, comme la prise d'anticoagulants. Les tumeurs vésicales peuvent également se révéler par des troubles irritatifs du bas appareil urinaire, à type de douleurs vésicales, impériosités mictionnelles, pollakiurie avec un examen cytobactériologique des urines (ECBU) négatif. En cas de tumeurs plus évoluées, la symptomatologie ressentie par le patient peut être en rapport avec des complications de la tumeur : douleurs lombaires, voire pyélonéphrite en rapport avec une obstruction urétérale sur son trajet ou au méat ; douleurs osseuses en rapport avec une métastase.

Dans notre étude, 16% présentaient une infection urinaire à E.coli, 33% présentaient un syndrome irritatif fait de brûlures mictionnelles, dysurie, impériosités mictionnelles, pollakiurie. On note également qu'un patient avait présenté une rétention aiguë d'urine pour laquelle il a été sondé.

Pour la masse palpable, le plus souvent, il s'agit d'un gros rein correspondant à des tumeurs pyélocalicielles très évoluées ou à un rein hydro néphrotique. Une

tumeur urétérale est rarement décelable cliniquement à la palpation profonde de la région iliopelvienne. Nous n'avons retrouvé cette masse que chez un seul cas.

La colique néphrétique a été retrouvée chez un de nos patients qui a présenté une insuffisance rénale aiguë pour laquelle il a été hémodialysé.

Le syndrome de Lynch, causé par des mutations des gènes codant pour des protéines jouant un rôle important dans les systèmes de réparation des mésappariements de l'ADN, est l'un des troubles les plus étudiés. Les individus touchés enclins à apparition de tumeurs malignes primaires multiples, y compris les cancers du côlon, l'endomètre, l'ovaire, l'estomac, l'intestin grêle, vessie, l'uretère et le rein. Dans une étude de Chen et Al, ils ont trouvé 06 tumeurs malignes primitives chez une seule patiente présentant un syndrome de lynch. Cet état démontre clairement l'interaction entre les troubles génétiques et les facteurs environnementaux nuisibles[203]. Donc les médecins doivent toujours être attentifs à l'existence du syndrome de Lynch, même si le premier cas de cancer n'est pas le cancer du côlon ou de l'endomètre le plus courant, lorsqu'il rencontre plusieurs tumeurs malignes primitives. Dans notre série, aucun des patients ne présente un syndrome de lynch.

L'altération de l'état général associe à des degrés divers l'amaigrissement, l'asthénie et l'anorexie. Elle témoigne d'une évolution rapidement fatale ou d'une surinfection de la rétention dans la voie excrétrice sus-tumorale. Dans notre série, l'AEG est retrouvé dans 50% des cas. Dans une étude de 30 cas menés au sein du CHU Ibn Rochd en 1996 [204], on trouve l'AEG dans 30% des cas. À l'heure actuelle, la découverte des métastases lors du premier examen reste rare et leur mise en évidence est clinique ou radiologique[192]. Dans notre série, aucun cas n'a été signalé de métastase.

Le diagnostic de ces métastases peut aussi être fait au cours d'explorations réalisées dans le cadre de bilan d'extension.

2. Examen clinique

L'examen clinique était normal chez 03 de nos patients (soit 50%) des cas. Par ailleurs, il avait montré une masse lombaire palpable chez 01de nos patients (soit 16%) et une hypertrophie prostatique chez 02 patients soit (33%).

C. Données des examens complémentaires

1. Examens biologiques

a) NFS :

Elle a montré une anémie chez 04 patients (66%), Il s'agit d'une anémie hypochrome microcytaire en rapport avec un saignement chronique.

La numération de la formule sanguine permet d'évaluer le retentissement. À noter que nous n'avons pas trouvé de données dans la littérature pour comparer ce résultat.

b) L'ECBU :

L'examen cyto bactériologique des urines doit être fait en premier lieu, avant toute investigation afin d'éliminer une infection urinaire. Dans une étude menée au Burkina Faso à propos de 71 cas de tumeurs de vessie , l'ECBU était positif dans 26.2% des cas [205]. Ce pourcentage est plus important que celui de notre étude, car uniquement 01de nos patients qui présentait une infection urinaire à E.coli sensible au Tienam.

c) Le bilan rénal :

Il est normal dans 33% des cas (02 patients)

Il a objectivé une insuffisance rénale aiguë obstructive chez un patient pour laquelle il a bénéficié d'une néphrostomie dans un premier temps.

Deux de nos patients présentaient une IRO sur TVEUS et ont bénéficié d'un traitement radical.

Un de nos patients est en insuffisance rénale chronique pour laquelle il est hémodialysé depuis 2008.

Fournier dans sa série de 60 cas de tumeurs vésicales dont 03 avaient déjà présenté une tumeur urothéliale, rapporte une insuffisance rénale chez ces 3 patients soit 7.4% des cas[206]. Dans notre étude, une insuffisance rénale a été rapportée chez 04 patients soit 66%. Ceci pourrait être en rapport avec un diagnostic tardif de nos malades.

Une étude de Fang a conclu que l'insuffisance rénale était un facteur de risque de concomitance de TVEUS et tumeur de vessie, de récurrence contralatérale et de multifocalité.[207]

d) La cytologie urinaire

La cytologie urinaire est actuellement un examen de routine, car il permet de détecter les cellules tumorales de haut grade avec une très grande spécificité. Cependant, elle présente une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade. Avec un cytopathologiste entraîné, la recherche de cellules anormales desquamées est possible sur les urines récupérées au niveau de la vessie ou lors de prélèvements urétéraux : il s'agit de la cytologie par « division des urines ». Cette approche est peu invasive, simple et peut être répétée. De façon un peu plus agressive, des élèvements cytologiques sont possibles lors d'une néphrostomie. L'analyse des cellules permet leur classement en cinq classes selon Papanicolaou[208].

Tableau 3: classification de Papanicolaou pour la cytologie urinaire

classe	Type cellulaire
Classe I	Cellules normales
Classe II	Atypies cellulaires non tumorales
Classe III	Atypies d'origine tumorale ou inflammatoire
Classe IV	Présence de cellules malignes
Classe V	Toutes les cellules sont malignes

Dans notre série d'étude, la cytologie urinaire n'a pas été effectuée chez aucun de nos patients, car elle n'est pas disponible au CHU de fès.

2. Imagerie médicale

a) L'échographie :

Dans l'étude de lougue-sorgho et al. [205], ils ont trouvé que la sensibilité de l'échographie pour la détection des tumeurs vésicales était de 98.5%. Dans une autre étude menée par Roy et Merran[75], elle est de 95.23%. On a eu recours à l'échographie chez 50% des cas dans notre étude pour montrer une éventuelle tumeur vésicale, l'ureterohydronephrose, les calculs rénaux avant de compléter avec les autres bilans radiologiques. La localisation était au niveau péri cervical, région trigonale, rétro trigonale, la face latérale et le bas fond vésical. Par contre, l'étude de lounge-sorgho[205], a démontré que le dôme et le plancher sont les sièges de prédilection de ses tumeurs, avec respectivement 52% et 48%.

b) L'uroscanner :

Le scanner multi détecteur constitue la modalité d'imagerie de référence pour le bilan des tumeurs urothéliales grâce à son excellente résolution spatiale et

temporelle[209]. Il permet d'analyser le parenchyme rénal aux différentes phases de son rehaussement ainsi que la sécrétion de produit de contraste au niveau des cavités urinaires après administration d'un bolus de produit de contraste iodé. Les signes sémiologiques observables au cours d'un uroscanner « complet » sont : Des calcifications pariétales de la voie excrétrice incrustées dans les lésions, des calculs, une discrète hyperdensité spontanée des caillots intraluminaux en cas d'une calcification pariétale non mobile suspecte de TVUS. Un rehaussement linéaire fugace et peu intense, Rehaussement nodulaire ou anomalies de néphrographie (retard de néphrographie traduisant une obstruction ; infiltration du parenchyme) pour mettre en évidence des anomalies du cortex, des déficits de perfusion. Il permet également de déceler un épaissement pariétal focal ou circonferentiel de l'uretère ou du pyélon, ainsi que l'étude de la graisse péri urétérale, et les anomalies de néphrographie (lésion intra rénale infiltrante, adénopathies, lésions secondaires.). Ceci peut donner une estimation du stade T (infiltration ou non du parenchyme signant un T3 pour une tumeur du bassinet ; infiltration péri rénale signant un T4). Il permet également une opacification homogène et complète des voies excrétrices dans le but d'une analyse fine du contenu pyélique et urétéral et c'est ainsi qu'il détectera des sténoses[12] [68].

L'uroscanner a été réalisé chez 03 patients, elle a montré la localisation des tumeurs : une localisation pyélocalicielle (16%) et 01 calicielle (16%) et une autre pyélique (16%). Le scanner a pu éliminer la présence de métastases hépatiques et ganglionnaires profondes. Les trois autres patients ont bénéficié d'une IRM.

Dans une étude de Fang et al [207],[130] à la recherche de tumeurs concomitantes de la vessie sur des patients chinois atteints d'un carcinome urothélial du tractus urinaire supérieur à propos de 727 cas, a montré que la TDM avait un bon apport concernant l'emplacement de la tumeur au niveau du tractus urinaire. Cette

étude a démontré que le siège urétéral de la tumeur est un facteur de récurrence au niveau de la vessie. On retrouve ceci dans notre étude, où quatre de nos patients avaient une tumeur urétérale.

Dans une autre étude de Cosentino et al. [210], ils ont constaté que 17% des patients atteints de carcinome du haut appareil urinaire et sans antécédents de cancer de la vessie présentaient une tumeur de la vessie synchrone. Dans leurs données, l'emplacement de la tumeur dans les voies urinaires supérieures semble être le seul facteur prédictif de la présence d'un cancer concomitant de la vessie, devenant progressivement plus élevé lorsque la tumeur du tractus urinaire supérieur se rapproche de la vessie, d'où l'importance de l'uro-scanner[210].

Dans une étude multi variée, la localisation de carcinome urothéliale dans l'uretère distal était le seul facteur prédictif de la présence d'une tumeur de la vessie concomitante[210].

c) L'UIV :

La littérature objective une sensibilité limitée de l'UIV, on ne l'a réalisé que chez 02 de nos patients, le premier présente un rein muet, et un reflux urinaire chez le 2^e cas.

Dans une étude de Cosentino et al [210], l'UIV a objectivé une hydronéphrose, un rein muet, le défaut de remplissage, et une masse rénale ou pelvienne, mais ceci n'était pas significatif pour prédire la présence de cancer de vessie concomitant.

Une étude de DEFILLIPO et al.[131] a noté qu'une tumeur vésicale peut être visible à l'urographie dans 76% des cas lorsqu'il existe une hématurie macroscopique. Par ailleurs, une autre étude permet de prédire que l'UIV met en évidence 60% des tumeurs exophytiques[78]. On note également que l'obstruction d'un orifice urétéral par la tumeur avec dilatation d'amont évoque dans 92% des cas une tumeur infiltrant

le muscle vésical [211], mais les tumeurs superficielles de gros volume peuvent être obstructives en raison de leur taille qui comprime sans envahir l'orifice urétéral.

Le reflux est considéré comme un facteur aggravant par la majorité des auteurs [212] : en France, CAMEY [213], à propos d'une observation publiée en 1969, et MAZEMAN[214], qui observent un taux de 25% de récurrences urothéliales dans le haut appareil chez les patients présentant un reflux, contre 4% dans le groupe des patients qui n'en présentaient pas. Si l'on excepte la série de MUKAMEL et al [215] dont tous les patients avaient reçu de la Mitomycine intra vésicale, le reflux vésico-rénal représente un surcroît de risque de 6 à 22 fois dans la survenue ultérieure de lésions de la voie excrétrice haute[216], [217]. L'indication opératoire semble logique si on considère le surcroît de risque qu'il représente et les possibles incidents d'ordre toxique lors des instillations endo-vésicales[214]. À l'opposé, la persistance du reflux pourrait conduire à utiliser celui-ci pour étendre à la voie excrétrice haute les effets protecteurs des chimiothérapies endovésicales : ce qu'ont tenté de faire SMITH et al. [218] et MUKAMEL et al. [215] avec le Thiotépa et la Mitomycine. Ce dernier avec succès puisqu'aucun des 27 patients traités n'a présenté de TVES pendant un suivi de 10 ans. D'autres études ne confirment pas ces résultats trop encourageants : un protocole d'instillations endovésicales de BCG n'a pu empêcher un taux de récurrences dans la voie excrétrice supérieure de 12% dans la série de MILLER et al. [219] et de 14,6% dans celle de SCHWALB et al.[220]; ceci laisse penser que les facteurs de risque, expliquant l'incidence accrue de TVES chez ces patients, pourraient être les mêmes que ceux qui ont conduit à les sélectionner pour un traitement par BCG endovésical. Pour notre part, il nous semble donc logique de traiter un reflux chez un patient en bon état général dont la tumeur de vessie a déjà récidivé, a fortiori en cas de reflux massif et bilatéral. Mais la réimplantation urétéro-vésicale comporte un risque théorique de dissémination néoplasique, par l'ouverture de la voie excrétrice qu'elle

nécessite. L'injection sous-urétérale de Téflon, efficace trois fois sur quatre, représente une solution élégante au prix d'un geste simple.

d) L'IRM :

La réalisation de l'IRM est indiquée en cas de contre-indication à l'examen TDM ou à l'injection de produit de contraste iodé : taux de détection de 75 % avec injection de contraste d'un processus tumoral < 2 cm. L'IRM injectée reste contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (< 30 ml/min de clairance créatinine) du fait du risque de fibrose néphrogénique. L'IRM sans injection est alors moins contributive[221]. Les résultats globaux de la séquence pondérée en T2 sont actuellement considérés comme satisfaisants et l'IRM est la méthode d'imagerie la plus efficace pour les différents stades de l'infiltration profonde de la paroi vésicale (stade \geq T2b). La limitation essentielle est la détermination d'une extension minimale dans le muscle vésical (entre T1 et T2a) ; ceci pourrait être amélioré par le produit de contraste et les antennes endocavitaires[75].

La fiabilité globale de l'IRM est de 10 à 33 % supérieure à celle de la TDM. Ceci s'explique, d'une part, par la meilleure résolution en contraste (identification de la paroi musculaire) et d'autre part, par la possibilité de réaliser des plans de coupes plus adaptés à la morphologie de la vessie permettant d'explorer les tumeurs du dôme et de la base et d'obtenir de meilleures performances pour l'analyse des organes voisins[75].

Réalisée chez 50% des cas dans notre étude. Son but était de déterminer le siège exact de la tumeur au niveau de la VES et vessie ainsi qu'à préciser l'extension locorégionale. Cette exploration nous a permis de prédire que la localisation de la tumeur au niveau de l'uretère distale est un facteur de concomitance de TVEUS et de tumeur de vessie.

Dans une étude de Chiche et al. [222], ils ont comparé 26 carcinomes urothéliaux étudiés en IRM et TDM. L'évaluation de la taille et du nombre de sites tumoraux est plus précise avec l'IRM, ce qui permet une évaluation correcte de l'infiltration de la paroi vésicale dans 20 des 22 tumeurs étudiées avec des séquences pondérées en T2. La sensibilité des deux techniques est la même pour l'envahissement de la graisse (92%) et l'atteinte des organes voisins (67%), bien que l'IRM semble plus spécifique (85% et 95% pour 77% et 89%). Les résultats sont similaires pour l'étude de l'envahissement ganglionnaire (71% de sensibilité). Les performances de l'IRM pour l'évaluation de l'extension du cancer de la vessie sont donc comparables à celles de la TDM. Les avantages de la première technique comprennent la visualisation plus claire de la tumeur elle-même, en particulier pour les cancers du col et du dôme de la vessie en raison de l'exploration dans plusieurs plans. En outre, il permet une évaluation fiable de l'infiltration de la paroi de la vessie degré et différencie les tumeurs qui ne sont pas ou très infiltrant de tumeurs hautement infiltrantes.

3. Les explorations endoscopiques

a) La cystoscopie :

En cas de carcinome urothéliale de la voie excrétrice urinaire supérieure, la cystoscopie est un examen indispensable afin d'établir la stadification de la tumeur, d'autant plus que le risque de lésion simultanée d'un carcinome entre la vessie et la VEUS n'est pas négligeable. Le dépistage précoce d'une tumeur synchrone permet d'établir une bonne prise en charge avec un protocole chirurgical adapté [210]. Selon les recommandations de l'AFU, tout patient dont le diagnostic est une TVEUS, une cystoscopie est systématique, afin d'exclure une tumeur de vessie concomitante [62]. L'étude de Cosentino et al. [210] confirme une incidence de 10% de tumeurs de vessie chez les patients atteints de carcinome urothélial primaire au niveau des voies excrétrices

supérieures, et qu'un patient sur trois diagnostiqué avec un carcinome urothéliale dans l'uretère distal présente une tumeur de vessie concomitante.

Tous nos patients ont bénéficié d'une cystoscopie qui d'une part a objectivé de multiples tumeurs vésicales de siège variables : méat urétéral, péri cervical, région trigonale, rétro trigonal, le bas fond vésical et au niveau de la face latérale droite, et d'autre part nous a permis de faire des biopsies pour une éventuelle étude anatomopathologique afin de poser l'indication thérapeutique en distinguant entre deux catégories de tumeurs : Les tumeurs non infiltrantes où la résection diagnostique peut suffire et les tumeurs infiltrantes qui nécessitent une chirurgie radicale.

b) Ureteroscopie souple ou rigide :

Elle a été réalisée chez un seul patient, elle a objectivé la présence d'une sténose de l'urètre bulbo membraneux.

D. Les données anatomopathologiques :

1. Côté atteint

Tous nos patients présentent une atteinte unilatérale, ces résultats sont en accord avec les données de la littérature qui estiment que l'atteinte bilatérale est rare [15].

Dans une étude menée par Bray et al.[223] environ 12 à 30 % des patients avec une TVES ont un antécédent de tumeur de la vessie, environ 8 à 13 % ont une localisation vésicale synchrone et enfin 11% ont à la fois un antécédent de localisation vésicale et une localisation vésicale concomitante au diagnostic de TVES[16], [17].

Le taux de récurrence vésicale après NUT était de 31% dans une étude rétrospective multicentrique internationale incluant 1839 patients avec un suivi d'une durée

moyenne de 45 mois[18]. En comparant avec notre étude, le taux de récurrence vésicale après NUT est de 50%. C'est pour cette raison qu'il faut un suivi par cystoscopie.

Le taux de TVEUS synchrone bilatérale a été évalué à environ 1,6 % dans une étude rétrospective suédoise incluant 936 patients traités pendant 28ans [224] . Le taux de récurrence dans la voie excrétrice urinaire supérieure controlatérale après NUT pour TVES est estimé à 6,9 %. Alors que dans notre étude, ce dernier est estimé à 33%. Cet écart est dû suite au biais du nombre de patients sélectionnés dans notre étude.

2. Localisation

Différentes séries rétrospectives ont rapporté une fréquence de 50—59 % pour les localisations pyélocalicielles, 25—34 %pour les tumeurs urétérales et 7—23 % pour les tumeurs multifocales au sein de la même voie excrétrice [225]–[227]. En cas d'atteinte urétérale, l'atteinte distale est prépondérante (51—73 %) [225][74]. L'incidence des tumeurs pyélocalicielles a été relativement stable au cours des 30 dernières années alors que celle des tumeurs urétérales aurait légèrement augmentée[228]. Dans notre série d'étude, 66% présentaient une tumeur au niveau de l'uretère distal, 16% au niveau des calices et 16% au niveau du pyélon ce qui concorde avec les autres études.

Dans une autre étude de Cosentino et al. [210], à propos de 76 cas atteints de TVEUS synchrone avec tumeur de vessie. La localisation du carcinome urothéliale primaire a été retrouvée dans le calice et/ou le bassinet chez 25 patients (soit 34%), dans l'uretère proximal chez 8 patients (soit 11%) et dans l'uretère distal chez 37 patients (soit 49%), et chez 6 patients (8%), l'emplacement de la tumeur n'a pas été enregistré.

Dans une population faite de 450 cas ayant une TVEUS, ils ont comparé entre ceux qui avaient une tumeur de vessie concomitante et ceux qui n'en avaient pas. Ils ont trouvé que 52.8% des tumeurs sont localisés au niveau l'uretère distal chez les

patients porteurs de tumeurs synchrones, alors que pour les autres le pourcentage n'était que de 22.6% [210]. Donc, la possibilité d'avoir simultanément un cancer de la vessie et TVEUS est de plus en plus élevée à mesure que la tumeur urétérale se rapproche de cette dernière. Les tumeurs situées dans le bassin et les calices rénaux avaient une possibilité de diagnostic de 10% de cancer de la vessie concomitant ; cependant, les tumeurs localisées dans l'uretère lombaire et sacré présentaient un faible risque de récurrence. Ceci peut être expliqué par deux théories ; l'hypothèse de monoclonalité qui suggère que les tumeurs vésicales synchrones ou métachrones sont dues à l'ensemencement intraluminal de la tumeur primaire des voies excrétrices supérieures, alors que l'hypothèse de cancérisation suggère que les carcinogènes affectent l'urothélium à plusieurs sites, entraînant de nombreuses mutations et une croissance indépendante des tumeurs multifocales non apparentées.

3. Multifocalité

La multifocalité tumorale au sein d'une même voie excrétrice supérieure est un événement fréquent (7—23 % des cas)[225]–[227]. Cette multifocalité peut concerner un seul segment de la VES (uretère ou cavités pyélocalicielles) ou les deux. Au sein de l'uretère, la multifocalité tumorale est plus fréquemment observée au niveau du segment distal [74]. Les TVES multifocales sont plus souvent diagnostiquées à un stade avancé et avec un haut grade. Elles sont significativement associées à une tumeur de vessie, et leur pronostic est péjoratif.

Kang et al. [229] ont également trouvé que la multifocalité tumorale est un facteur de risque pour le développement de tumeurs de la vessie, ainsi que Matsui et al. [230] ont rapporté que la multifocalité tumorale, le stade pathologique, la taille de la tumeur et la modalité chirurgicale ont un impact significatif sur le risque de récurrence tumorale intravésicale.

Dans notre étude, 02 de nos patients présentaient des tumeurs multifocales soit 33% associées à une tumeur de vessie. Pour expliquer ces résultats, on peut noter que les caractéristiques cliniques des patients de notre étude peuvent avoir été différentes de celles des études précédentes. De plus, il faut se rappeler que les études diffèrent également en termes de critères d'inclusion et d'exclusion. Dans cette étude, un patient a reçu une chimiothérapie adjuvante systémique, et, en outre, la multifocalité n'a pas été considérée comme un facteur influant, puisque de multiples tumeurs ont été trouvées chez seulement 2 patients.

4. Type histologique

L'étude de Solsona et al a montré que l'incidence des TVES était de 24 % en cas de CIS de la vessie, de 2 % en cas de tumeur vésicale T1-T2, et de 4 % en cas de tumeur vésicale T3-T4[152]. Des résultats comparables sont observés par Herr et al[232] qui, suivant des patients atteints de tumeur de la vessie CIS, T1 et Ta traitées par instillations de bacille bilié Calmette-Guérin (BCG), notent 21 % de TVES, et par Kenworthy et al [233] qui, chez des patients opérés d'une tumeur infiltrante de la vessie, montrent un taux de TVES de 2,6 % après un suivi médian de 40 mois.

Dans notre étude, on a trouvé un carcinome in situ chez un seul patient, ce qui ne pourra point prédire la survenue de récurrence en intra-vésicale. Par contre notre étude a objectivé chez trois patients des tumeurs infiltrantes qui peuvent être à l'origine de la concomitance entre TVEUS et tumeur de vessie.

5. Grade anatomopathologique

Des études récentes ont montré qu'il n'y a pas de récurrence de la maladie urothéliale au niveau de la vessie chez les patients atteints de tumeurs au niveau du calice ou bassinnet ni ceux ayant des tumeurs urétérales après néphrotérectomie. Cette découverte confirme que seuls le stade pT, le grade et le statut ganglionnaire étaient associés à la récurrence tumorale[234].

Les grades anatomopathologiques dans une étude de Ku et al. [236] étaient répartis comme suit : 6 une tumeur de grade 1, 38 une tumeur de grade 2, et 9 avaient une tumeur de grade 3.

Dans notre étude, le grade 1 est retrouvé dans un seul cas, le bas grade (OMS 2004) est retrouvé dans 03 cas, le haut grade (le grade 3 OMS 1973) est retrouvé dans 02 cas. Donc, le bas grade peut être très significatif dans la récurrence de la tumeur urothéliale au niveau de la vessie.

6. Le stade tumoral :

Le rôle du stade tumoral de la TVEUS primitive dans la survenue d'une tumeur vésicale métachrone est très controversé. Hisataki et al. ont rapporté un risque accru de récurrence intra vésicale après traitement d'une TVEUS primitive invasive [237]. Cependant, d'autres études ont mis au contraire en évidence une fréquence plus élevée de CU de vessie après traitement des TVEUS superficielles [230], [238]. D'autres auteurs n'ont pas retrouvé d'association significative entre le stade de la tumeur primitive et la survenue d'une récurrence intra vésicale [229], [239]. Bien que la majorité des TVEUS primitives soient invasives lors du diagnostic, 92,6—96 % des récurrences vésicales sont superficielles comme pour les CU primitifs de vessie. Aucune relation n'a été mise en évidence entre le stade de la tumeur primitive et celui de la récurrence [240], [241].

Pour nous, le stade pTa est retrouvé dans 03 cas (50%), pT1 est retrouvé dans un seul cas, pT2 est retrouvé dans 02 cas (33%) et pT4 n'est retrouvé dans aucun cas. Une explication possible pour éclairer nos résultats ; dans de nombreuses études antérieures, ils stratifient les patients par stade de deux groupes, à savoir, superficiels ou invasifs, alors que dans notre étude, nous avons détaillé les stades ce qui nous a permis de conclure que pTa est plus fréquent dans notre série, et peut être la cause d'une concomitance en intra vésicale.

7. La nécrose tumorale

Une étude de Ku et al.[236] à propos de 204 cas a montré que seule la nécrose tumorale (P 0,012, risque relatif 6,512) avait un impact statistiquement significatif sur la récurrence intra vésicale chez les patients ayant une TVEUS [236]. Par contre dans notre étude, elle est retrouvée chez un seul patient. Statistiquement, on la considère comme insuffisante pour prédire la survenue de tumeur synchrone ou métachrone de TVEUS et vessie. Ceci peut être expliqué par le manque de reconnaissance de la nécrose tumorale comme facteur pronostique de la TVEUS vu qu'il n'existe toujours pas de critères établis pour définir la nécrose tumorale[242]. Cependant, d'autres tumeurs solides, telles que le mésothéliome malin et le carcinome rénal, ont montré que la nécrose tumorale est représentative des tumeurs qui dépassent leur irrigation sanguine et a été présentée comme un signe d'agressivité tumorale, ce qui conduit généralement à un mauvais pronostic[243]–[245]. Par conséquent, bien que la pathogenèse de la nécrose tumorale dans diverses tumeurs reste mal comprise, sa présence peut refléter la biologie de la tumeur.

E. Traitement

1. Chirurgie ouverte

La néphro-urétérectomie totale (NUT) par double voie d'abord lombaire, puis iliaque, avec excision d'une collerette vésicale reste le traitement de référence des TVEUS [97], [98]. Le taux de récurrence vésicale après NUT classique pour une TVEUS primitive varie selon les séries aux alentours de 30 % (tableau 5). La variabilité des résultats peut s'expliquer par l'hétérogénéité des séries. En effet, dans la série de Lee et al., la récurrence vésicale ne concernait que 19 % des patients au cours du suivi. Cependant, dans notre étude, la durée de suivi était plus courte. La sous-estimation

du taux de récurrence était donc probable, d'autant plus que l'on sait que 50 % des récurrences vésicales surviennent après le délai de un an[240]. Par ailleurs, l'inclusion de patients présentant des TVEUS de mauvais pronostic peut également influencer les taux de tumeur vésicale métachrone puisque 10 à 20 % des patients décèdent dans l'année suivant le traitement, c'est-à-dire avant la survenue de la récurrence.

La découverte d'une tumeur de vessie concomitante ne change pas l'indication de la chirurgie des TVEUS mais peut parfois modifier l'approche chirurgicale afin de minimiser le risque de dissémination tumorale en fournissant, une chirurgie radicale de la vessie.

L'élucidation du traitement optimal nécessaire pour réduire le développement des carcinomes urothéliaux nécessite une meilleure compréhension des paramètres cliniques des tumeurs de l'UUT et de leurs caractéristiques biologiques. Ces patients sont généralement traités à la fois par néphrourectomie totale (NUT) et la résection transurétrale (RTU).

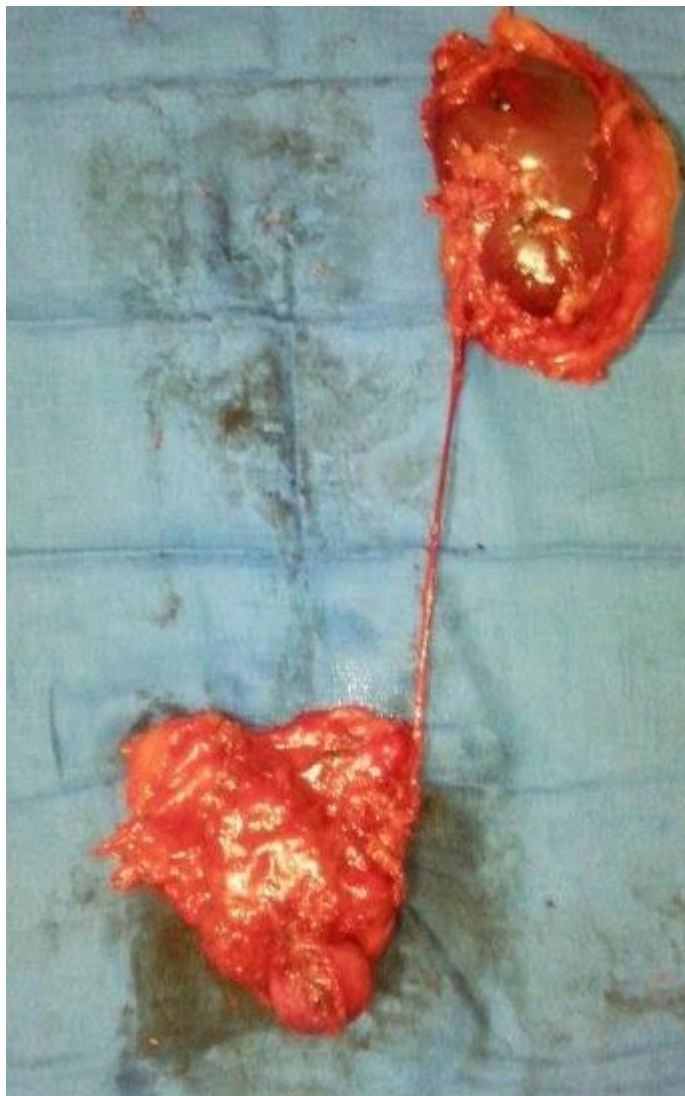


Figure 48: NUT+cystectomie totale

(Image prise du service d'urologie au sein du CHU Hassan II de Fès)

2. Chirurgie laparoscopique

La NUT laparoscopique est une technique encore en cours d'évaluation, mais sur le plan carcinologique, il ne semble pas exister de différence significative avec la voie ouverte[267] [268]. La pression élevée au cours de la laparoscopie favoriserait la survenue des récidives vésicales en disséminant des cellules tumorales dans les voies urinaires. Cependant, ce risque accru demeure controversé [129], [251]. Certaines études montrent que la NUT laparoscopique serait un facteur de risque de récurrence vésicale par rapport à la NUT classique, en rapport avec un manque d'expérience de la technique qui allonge la durée opératoire[248] [270]. Ainsi, dans les centres experts, la durée opératoire par voie laparoscopique est identique et la fréquence des récidives vésicales est la même, quelle que soit la voie d'abord de la NUT [129], [238], [250], [253].

3. Traitement endoscopique

La place du traitement endoscopique percutané ou urétéroscopique des TVEUS a également évolué. Initialement réservé à des cas particuliers (tumeur sur rein unique, tumeurs bilatérales, insuffisance rénale chronique), il est actuellement proposé en cas de TVEUS superficielle ou de bas grades avec rein controlatéral normal. Une urétéro-scopie diagnostique avec biopsies doit être effectuée pour ne pas sous-évaluer des TVEUS infiltrantes ou de hauts grades plus propices à la récurrence après traitement conservateur[254]. Les résultats carcinologiques du traitement endoscopique des TVEUS sont comparables à ceux de la NUT, mais les récidives vésicales sont plus fréquentes [100], [255]. La survie sans récurrence vésicale à cinq ans est de 50 % seulement. Ces résultats incitent à une surveillance vésicale rapprochée après le traitement endoscopique d'une TVEUS primitive[254]. Nous avons réalisé une urétéro-scopie diagnostique chez un de nos malades, vu que ce dernier était inopérable. (observation4)

XII. Pronostic

Il est bien connu que tous les patients atteints de TVEUS doivent être suivis de près par cystoscopie. Cependant, il n'existe actuellement aucune variable permettant de prédire systématiquement quels patients développeront des récurrences intra vésicales.

Plusieurs études ont suggéré que la maladie urétérale confère souvent un pronostic plus défavorable par rapport aux tumeurs pelviennes rénales, avec un risque plus élevé de récurrence locale et de mortalité[276] [277].

Dans notre étude, 50% des cancers qui se sont développés dans la vessie n'étaient pas invasifs sur le plan musculaire et, par conséquent, l'association du cancer de la vessie n'était pas un mauvais facteur pronostique chez nos patients. Nos résultats peuvent être utiles chez les patients atteints TVEUS qui nécessitent un suivi plus rigoureux par cystoscopie pour dépister les tumeurs de la vessie. Pour les TVEUS superficielles ou intravasculaires, les patients présentant une nécrose tumorale et des marges chirurgicales positives doivent être étroitement surveillés afin de s'assurer qu'ils reçoivent un traitement précoce pour éviter la récurrence au niveau de la vessie. De plus, nos résultats suggèrent que la chimiothérapie systémique adjuvante offre un avantage prophylactique contre le développement de tumeurs de la vessie chez les patients atteints de carcinome urothélial invasif des voies urinaires supérieures. D'un autre côté, Matsui et al. [230] ont rapporté que la chimiothérapie systémique est inefficace pour la prophylaxie du cancer de la vessie à répétition. Cependant, étant donné qu'une chimiothérapie adjuvante a été administrée à certains patients atteints d'une maladie à un stade peu avancé et que les patients ayant des antécédents de cancer concomitant de la vessie ont été exclus de leur étude, des comparaisons directes ne sont pas possibles.

Influence pronostique de l'envahissement de la séreuse et ganglionnaire dans les tumeurs de vessie :

Le stade pathologique pT de la tumeur et le stade ganglionnaire N sont les principaux facteurs pronostiques. Dans une série de 1054 patients cystectomisés, la survie sans maladie à 5 ans des patients sans atteinte ganglionnaire était de 89% si la tumeur restait confinée à la vessie (T2) contre 50-62% si la tumeur s'étendait au-delà (T3 ou T4); 24% des patients de cette série avaient une atteinte ganglionnaire et leur survie à 5 ans était de 35% [260]. Une autre étude rétrospective de 686 patients a rapporté une survie globale à 10 ans de 20, 9% pour les patients ayant une atteinte ganglionnaire, de 62% pour ceux ayant une tumeur limitée à la vessie [261].

XIII. Conclusion

Les carcinomes urothéliaux sont caractérisés par leur capacité de développer de manière synchrone ou métachrone des tumeurs, dans des localisations différentes au niveau de l'appareil urinaire. Le diagnostic de TVEUS est souvent accompagné de la découverte du cancer de la vessie.

La littérature actuelle manque de données pour fournir des recommandations solides à propos de carcinomes urothéliaux synchrone ou métachrone. Des études multicentriques récentes ont motivé le groupe de directives de l'European Association of Urology (EAU) à publier de nouveaux guides afin d'aider les cliniciens dans leur pratique quotidienne.

Le résultat principal de notre étude : Association des tumeurs urothéliales dans les voies urinaires supérieurs et dans la vessie, ne changera pas la prise en charge des ces tumeurs, mais pourrait changer les stratégies de suivi chez les patients atteints de CU primaire localisée dans les voies urinaires supérieurs ou vessie.

Une limitation de l'étude fait que même si nous donnons un nouveau facteur prédictif de la survenue de tumeur de vessie concomitante, cela ne va pas changer la pratique quotidienne parce que la cystoscopie doit toujours être faite lorsque nous diagnostiquons une TVEUS primaire. Nous ne savons toujours pas si les emplacements de la TVEUS vont influencer la récurrence de la vessie et/ou modifier le calendrier de suivi de la vessie. Nous avons analysé un nombre relativement faible de patients qui a montré une hétérogénéité considérable et dont le suivi était de durée relativement courte et donc les résultats restent controversés.

XIV. Résumé

Introduction

Les tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (TVEUS) synchrones avec les tumeurs de vessie sont très rares.

Les facteurs étiopathogéniques demeurent discutés, mais l'exposition professionnelle et le tabagisme chronique sont fortement incriminés. Le diagnostic repose sur l'imagerie (scanner, urographie, IRM) et sur l'endoscopie souple ou rigide.

Le traitement de référence de la TVEUS est la néphro-urétérectomie totale (NUT) par voie ouverte avec excision d'une collerette vésicale périméatique, et celui de la vessie est la résection trans-uréthérale.

But :

L'objectif de cette étude est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, histologiques et thérapeutiques des TVEUS synchrones avec des tumeurs de vessie.

Matériels et méthodes :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive de 06 patients présentant une maladie urothéliale, faite de tumeur des voies excrétrices supérieures associée à une tumeur de vessie de façon synchrones chez 05 patients et métachrone chez un seul patient, pris en charge dans le service d'urologie du CHU HASSAN II de Fès, durant la période qui s'étale entre janvier 2005 jusqu'à décembre 2017.

Discussion

Les tumeurs de la voie excrétrice sont découvertes, soit devant les signes cliniques notamment l'hématurie le signe d'appel le plus fréquent, soit dans le cadre d'une tumeur de vessie : 2 à 4% des patients ayant une tumeur de vessie développent une tumeur de la voie excrétrice supérieure de façon synchrone ou métachrone. Cela

justifie une surveillance du haut appareil urinaire par urographie dans le suivi des tumeurs de vessie traitées, soit en fonction de la cytologie, soit lors de chaque récurrence, soit de façon systématique tous les 2 ans dans les tumeurs de haut grade.

L'uroscanner et l'endoscopie ont permis le diagnostic et l'évaluation locorégionale. L'attitude thérapeutique radicale par néphro-urétérectomie totale représente 80% des cas pour les TVEUS et pour les tumeurs de vessie le traitement de référence est la RTU. A l'examen anatomo-pathologique, les carcinomes urothéliaux sont les plus fréquents.

Il est important de ne pas sectionner la voie excrétrice au cours de la chirurgie compte tenu du risque potentiel de dissémination tumorale. Plusieurs alternatives techniques ont été décrites pour simplifier l'exérèse de l'uretère distal au cours de la NUT : stripping, résection intra murale de l'uretère par voie trans-urétrale. Seul le stripping a été contesté sur le plan carcinologique. Pour les tumeurs de vessie le traitement de référence est la résection trans-urétérale.

Le pronostic des TVEUS est le même que les cancers de la vessie. Il est excellent pour les tumeurs superficielles pour lesquelles on obtient 90 % de guérison. En revanche, les formes infiltrantes, de découverte tardive, sont de mauvais pronostic (60 % de survie à 5 ans) car la faible épaisseur de la paroi de l'uretère ne protège pas des atteintes ganglionnaires. La chimiothérapie est prescrite dans les formes récidivantes ganglionnaires en complément du traitement initial.

Conclusion

Les carcinomes urothéliaux sont caractérisés par leur capacité de développer de manière synchrone ou métachrone des tumeurs, dans des localisations différentes au niveau de l'appareil urinaire.

Plusieurs facteurs prédictifs possibles pour cette incidence élevée de concomitance et de récurrence intravésicale : le stade tumoral, le grade, la taille tumoral,

la localisation urétérale, le sexe, la nécrose tumoral, une chimiothérapie néoadjuvante et enfin la modalité chirurgicale.

Le résultat principal de notre étude : Association des tumeurs urothéliales dans les voies urinaires supérieurs et dans la vessie, ne changera pas la prise en charge de ces tumeurs, mais pourrait changer les stratégies de suivi chez les patients atteints de CU primaire localisée dans les voies urinaires supérieurs ou vessie.

Abstract

Tumors of the upper urinary excretory tract synchronous with bladder tumors are very rare.

The Etiopathogenic factors remain discussed, but occupational exposure and chronic smoking are strongly implicated.

The diagnosis of these tumors relies essentially on imaging techniques such as MRI, CT SCAN, urography, and on both flexible and rigid endoscopy techniques.

The standard treatment of the the upper urinary excretory tract tumors is a combined open uretero nephrectomy associated to an excision of the preexternal urethral orifice vesical collar.

The purpose of this study is to offer an analysis of the basic epidemiological, diagnostic, therapeutical and histological characteristics of the synchronous Tumors of the upper urinary excretory tract with bladder tumors

We have conducted a retrospective descriptive study of 6 cases of Tumors of the upper urinary excretory tract,. 5 patients diagnosed with a tumor of the upper urinary tract synchronous with a bladder tumor, and 1 patient diagnosed with a urinary tract tumor metachronous to a bladder tumor. The study took place in the department of urology in CHU Hassan 2 of Fez, where thes patients were cared for in a period that goes from January 2005 to december 2017.

The tumors of the upper urinary tract are usually discovered after warning signs occur such as haematuria which is the most frequent symptom, in patients who have already been diagnosed with a bladder tumor, it is noted that 2 to 4 percent of patient diagnosed with a tumor of the bladder develop a synchronous tumor of the upper urinary tract. This validates the use of urography in the folow ups of these patients after treatment, to provide a close monitoring of the upper urinary tract either in

relapse cases or depending on cytological findings or even systematically every 2 years after a provided treatment.

Uroscopy and endoscopy have permitted the diagnosis and a regional evaluation. The ureteronephrectomy which is a radical treatment measure represents 80 percent of the treatments offered in the treatment of The upper urinary tract tumors, and as for the tumors of the bladder the standard surgical procedure remains the transurethral resection.

The urothelial carcinomas are the most frequent tumors found in the anatomopathological examination.

It is very important to make sure not to section the urinary tract because that could cause a tumoral dissemination. Several alternative techniques have been outlined to simplify the removal of the distal ureter during the ureteronephrectomy, for instance stripping and intramural resection of the ureter. As for the tumors of the bladder, the standard surgical procedure is through a transureteral resection.

It is to be noted that superficial tumors have an excellent prognosis and 90% chance of remission. On the other hand, the infiltrating tumors and especially the ones discovered in advanced stages, are with very poor prognosis and only 60 % chance of survival within 5 years, due to the lymph nodes involvement. Chemotherapy is usually prescribed in addition to the initial treatment if a relapse occurs.

Urothelial carcinomas are noted for their ability to develop either a synchronous or metachronous cancers, in several, different, locations in the urinary tract.

Several factors are to be considered in case of intravesical co-occurrence and recidivism, for instance: the tumor stage, the grade, the tumor's size, ureteral localisation, the gender, tumoral necrosis, adjuvant chemotherapy, and last but not least surgical techniques.

The main outcome of our study is that the co occurrence of urothelial cancer in both the upper urinary tract and the bladder, will not modify the general management and treatment of these tumors, but might change the follow up strategy of patients diagnosed with primary bladder or upper urinary tract urothelial carcinoma.

إن تشخيص أورام المسالك البولية لم يزد إلا قليلا هو نفسه تشخيص أورام المثانة وهو يجدد بالنسبة للأورام المسطوية التي تمكن من الحصول على 90% من العلاج ببدن قى الأشكال الأخرى اقلية التي تكتشف متأخرة لا تحصل لإعلى نسبة 60% من البقاء حتى 5 سنوات ، لأن ضعفها لسالم يجدد الحال يحول دون حماية الأوتسلة قديية.

ووصف العلاج كما نرى في لناما لم يتكرر لعد قديية كنكملي للعلاج لأولى.

خاتمة

تختص سرطاننا لظهوره لولوليتيمى إمكانية تطويره أولاً امطوي فقط لمدنة أمتغير فهمى اقمختلفة على مستوى الجهل الولى. هناك دة عوللى يمكن انذبؤها بالنسبة لتأثيره وتفعلتق لمن ولان تكاسد الخلامثانة أما لمدلة الورمية لدرجة ، دجم الورم هو قلع لحالب المدنس، لندخا لورمى ، اللعلاج ميا نلى هو جندى مسماع نو إخير ال، لطيوية لاجر لحية. النتيجة لولى لى لىق استناهى أن جمع لول المظاهر لولوليتيمى لمسالك البولية لعليا وولامثانة لإمكنها أن تغير من طوية نكفى بهذه لولاً ام ولكن يمكن أن يغير ماستر اتي جيلتتبع نذ المضى للذين يعانون من سرطان الولى CU لى موم قع فى المسالك البولية لعليا لولامثانة

XV. Bibliographie

- [1] M. C. Hall, S. Womack, A. I. Sagalowsky, T. Carmody, M. D. Erickstad, et C. G. Roehrborn, « Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients », *Urology*, vol. 52, n° 4, p. 594-601, oct. 1998.
- [2] Z. Kirkali *et al.*, « Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis », *Urology*, vol. 66, n° 6 Suppl 1, p. 4-34, déc. 2005.
- [3] Z. Kirkali et E. Tuzel, « Transitional cell carcinoma of the ureter and renal pelvis », *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 47, n° 2, p. 155-169, août 2003.
- [4] M. Rouprêt, « Anatomical location of urothelial carcinomas of the urinary tract leads to perspectives of specific treatment », *Future Oncol. Lond. Engl.*, vol. 3, n° 6, p. 595-599, déc. 2007.
- [5] M. Rouprêt *et al.*, « Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection », *Eur. Urol.*, vol. 51, n° 3, p. 709-713; discussion 714, mars 2007.
- [6] P. E. Clark *et al.*, « NCCN Guidelines® Insights Bladder Cancer, Version 2.2016 Featured Updates to the NCCN Guidelines », *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN*, vol. 14, n° 10, p. 1213-1224, oct. 2016.
- [7] F. H. Netter et P. Kamina, *Atlas d'anatomie humaine*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2009.
- [8] P. Sebe, O. Traxer, E. Lechevallier, et C. Saussine, « Anatomie morphologique de la voie excrétrice supérieure intrarénale : considérations anatomiques appliquées à l'endo-urologie », *Prog. En Urol.*, vol. 18, n° 12, p. 837-840, déc. 2008.
- [9] L. Cheng, A. L. Weaver, R. M. Neumann, B. G. Scherer, et D. G. Bostwick, « Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: A new proposal », *Cancer*, vol. 86, n° 6, p. 1035-1043, sept. 1999.
- [10] J. S. Dixon et J. A. Gosling, « Histology and fine structure of the muscularis mucosae of the human urinary bladder », *J. Anat.*, vol. 136, n° Pt 2, p. 265-271, mars 1983.
- [11] *Pathologie des voies urinaires excrétrices*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson, 2008.

- [12] « différentes couches histologiques de l'uretère - Recherche Google ». [En ligne]. Disponible sur:
https://www.google.com/search?q=diff%C3%A9rentes+couches+histologiques+de+l%27uret%C3%A8re&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiJmteWp4zaAhVMtRQKHWxqCeoQ_AUICigB&biw=1366&bih=662. [Consulté le: 27-mars-2018].
- [13] C. Pfister *et al.*, « Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure », *Prog. En Urol.*, vol. 23, p. S126-S132, nov. 2013.
- [14] A. Ouzzane, M. Rouprêt, P. Leon, D. R. Yates, et P. Colin, « Épidémiologie et facteurs de risque des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure : revue de la littérature pour le rapport annuel de l'Association française d'urologie », *Prog. En Urol.*, vol. 24, n° 15, p. 966-976, nov. 2014.
- [15] M. C. Hall, S. Womack, A. I. Sagalowsky, T. Carmody, M. D. Erickstad, et C. G. Roehrborn, « Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients », *Urology*, vol. 52, n° 4, p. 594-601, oct. 1998.
- [16] G. Pignot *et al.*, « Influence of previous or synchronous bladder cancer on oncologic outcomes after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma », *Urol. Oncol.*, vol. 32, n° 1, p. 23.e1-8, janv. 2014.
- [17] M. Mullerad *et al.*, « BLADDER CANCER AS A PROGNOSTIC FACTOR FOR UPPER TRACT TRANSITIONAL CELL CARCINOMA », *J. Urol.*, vol. 172, n° 6, p. 2177-2181, déc. 2004.
- [18] E. Xylinas *et al.*, « Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: development of a clinical decision-making tool », *Eur. Urol.*, vol. 65, n° 3, p. 650-658, mars 2014.
- [19] D. S. Cho, S. Y. Hong, Y. K. Kim, S. I. Kim, et S. J. Kim, « Prognostic Factors in Transitional Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract after Radical Nephroureterectomy », *Korean J. Urol.*, vol. 52, n° 5, p. 310-316, mai 2011.
- [20] A. Ouzzane, M. Rouprêt, P. Leon, D. R. Yates, et P. Colin, « Épidémiologie et facteurs de risque des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure : revue de la littérature pour le rapport annuel de l'Association française d'urologie », *Prog. En Urol.*, vol. 24, n° 15, p. 966-976, nov. 2014.

- [21] P. Boffetta, « Epidemiology of environmental and occupational cancer », *Oncogene*, vol. 23, n° 38, p. 6392-6403, août 2004.
- [22] W. Pommer, E. Bronder, A. Klimpel, U. Helmert, E. Greiser, et M. Molzahn, « Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study », *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 14, n° 12, p. 2892-2897, déc. 1999.
- [23] J. K. McLaughlin *et al.*, « Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter », *Cancer Res.*, vol. 52, n° 2, p. 254-257, janv. 1992.
- [24] B. Ehdaie *et al.*, « Impact of smoking status at diagnosis on disease recurrence and death in upper tract urothelial carcinoma », *BJU Int.*, vol. 111, n° 4, p. 589-595, avr. 2013.
- [25] P. Colin *et al.*, « Tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures sporadiques : identification de l'interaction entre l'exposition aux carcinogènes environnementaux et la susceptibilité génétique des individus », *Prog. En Urol.*, vol. 20, n° 1, p. 1-10, janv. 2010.
- [26] B. Pesch, J. Haerting, U. Ranft, A. Klimpel, B. Oelschlägel, et W. Schill, « Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 29, n° 2, p. 238-247, avr. 2000.
- [27] M. McCredie et J. H. Stewart, « Risk factors for kidney cancer in New South Wales. IV. Occupation », *Br. J. Ind. Med.*, vol. 50, n° 4, p. 349-354, avr. 1993.
- [28] R. T. Wilson, M. Donahue, G. Gridley, J. Adami, L. El Ghormli, et M. Dosemeci, « Shared occupational risks for transitional cell cancer of the bladder and renal pelvis among men and women in Sweden », *Am. J. Ind. Med.*, vol. 51, n° 2, p. 83-99, févr. 2008.
- [29] J. M. Kaldor *et al.*, « Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study », *Int. J. Cancer*, vol. 63, n° 1, p. 1-6, sept. 1995.
- [30] B. G. Volkmer, E. M. Seidl-Schlick, D. Bach, I. Romics, et K. Kleinschmidt, « Cyclophosphamide is contraindicated in patients with a history of transitional cell carcinoma », *Clin. Rheumatol.*, vol. 24, n° 4, p. 319-323, août 2005.

- [31] M. McCredie et J. H. Stewart, « Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors », *Cancer Causes Control CCC*, vol. 3, n° 4, p. 323-331, juill. 1992.
- [32] K. L. Liaw *et al.*, « Possible relation between hypertension and cancers of the renal pelvis and ureter », *Int. J. Cancer*, vol. 70, n° 3, p. 265-268, janv. 1997.
- [33] C.-H. Chang, C.-M. Yang, et A.-H. Yang, « Renal diagnosis of chronic hemodialysis patients with urinary tract transitional cell carcinoma in Taiwan », *Cancer*, vol. 109, n° 8, p. 1487-1492, avr. 2007.
- [34] Y.-J. Chiang *et al.*, « Urothelial cancer after renal transplantation: an update », *Transplant. Proc.*, vol. 44, n° 3, p. 744-745, avr. 2012.
- [35] F. D. Debelle, J.-L. Vanherweghem, et J. L. Nortier, « Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem », *Kidney Int.*, vol. 74, n° 2, p. 158-169, juill. 2008.
- [36] W.-H. Chow *et al.*, « Risk of Urinary Tract Cancers Following Kidney or Ureter Stones », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 89, n° 19, p. 1453-1457, oct. 1997.
- [37] H. Y. Chiou *et al.*, « Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 153, n° 5, p. 411-418, mars 2001.
- [38] L.-B. Tan, K.-T. Chen, et H.-R. Guo, « Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan », *BJU Int.*, vol. 102, n° 1, p. 48-54, juill. 2008.
- [39] A. Wihlborg et C. Johansen, « Incidences of kidney, pelvis, ureter, and bladder cancer in a nationwide, population-based cancer registry, Denmark, 1944-2003 », *Urology*, vol. 75, n° 5, p. 1222-1227, mai 2010.
- [40] J. H. Stewart, J. B. Hobbs, et M. R. E. McCredie, « Morphologic evidence that analgesic-induced kidney pathology contributes to the progression of tumors of the renal pelvis », *Cancer*, vol. 86, n° 8, p. 1576-1582, oct. 1999.
- [41] K. K. H. Aben *et al.*, « Segregation analysis of urothelial cell carcinoma », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990, vol. 42, n° 10, p. 1428-1433, juill. 2006.

- [42] M. Rouprêt, D. R. Yates, E. Comperat, et O. Cussenot, « Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum », *Eur. Urol.*, vol. 54, n° 6, p. 1226-1236, déc. 2008.
- [43] C. Hafner, R. Knuechel, R. Stoehr, et A. Hartmann, « Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of molecular genetic studies », *Int. J. Cancer*, vol. 101, n° 1, p. 1-6, sept. 2002.
- [44] M. Höglund, « On the Origin of Syn- and Metachronous Urothelial Carcinomas », *Eur. Urol.*, vol. 51, n° 5, p. 1185-1193, mai 2007.
- [45] S. R. Lyle, C.-C. Hsieh, C. A. Fernandez, et A. P. Shuber, « Molecular grading of tumors of the upper urothelial tract using FGFR3 mutation status identifies patients with favorable prognosis », *Res. Rep. Urol.*, vol. 4, p. 65-69, 2012.
- [46] D. Cappellen *et al.*, « Frequent activating mutations of FGFR3 in human bladder and cervix carcinomas », *Nat. Genet.*, vol. 23, n° 1, p. 18-20, sept. 1999.
- [47] M. Furihata *et al.*, « Detection of p53 and bcl-2 protein in carcinoma of the renal pelvis and ureter including dysplasia », *J. Pathol.*, vol. 178, n° 2, p. 133-139, févr. 1996.
- [48] M. Furihata *et al.*, « p53 and human papillomavirus DNA in renal pelvic and ureteral carcinoma including dysplastic lesions », *Int. J. Cancer*, vol. 64, n° 5, p. 298-303, oct. 1995.
- [49] J. D. Brierley, K. Anil, D. Cruz, M. F. Fey, et R. Pollock, « TNM-Classification of Malignant-Tumours », in *UICC Manual of Clinical Oncology*, .
- [50] K. Yoshimura *et al.*, « Prognostic impact of extensive parenchymal invasion pattern in pT3 renal pelvic transitional cell carcinoma », *Cancer*, vol. 94, n° 12, p. 3150-3156, juin 2002.
- [51] S. F. Shariat *et al.*, « Subclassification of pT3 urothelial carcinoma of the renal pelvicalyceal system is associated with recurrence-free and cancer-specific survival: proposal for a revision of the current TNM classification », *Eur. Urol.*, vol. 62, n° 2, p. 224-231, août 2012.
- [52] J. Varinot, P. Colin, M. Rouprêt, X. Leroy, et E. Comperat, « Anatomopathologie des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure : état de l'art pour le rapport annuel de l'Association française d'urologie », *Prog. En Urol.*, vol. 24, n° 15, p. 954-965, nov. 2014.

- [53] M. H. Cho *et al.*, « Bladder chondrosarcoma plus urothelial carcinoma in recurred transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a case report and literature review », *World J. Surg. Oncol.*, vol. 14, n° 1, déc. 2016.
- [54] E. Kikuchi *et al.*, « Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 4, p. 612-618, févr. 2009.
- [55] S. J. Cina, K. J. Lancaster-Weiss, K. Lecksell, et J. I. Epstein, « Correlation of Ki-67 and p53 with the new World Health Organization/International Society of Urological Pathology Classification System for Urothelial Neoplasia », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 125, n° 5, p. 646-651, mai 2001.
- [56] A. Lopez-Beltran, R. J. Luque, R. Mazzucchelli, M. Scarpelli, et R. Montironi, « Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer », *J. Clin. Pathol.*, vol. 55, n° 9, p. 641-647, sept. 2002.
- [57] R. A. Leder et N. R. Dunnick, « Transitional cell carcinoma of the pelvicalices and ureter », *AJR Am. J. Roentgenol.*, vol. 155, n° 4, p. 713-722, oct. 1990.
- [58] M. K. Li et W. L. Cheung, « Squamous cell carcinoma of the renal pelvis », *J. Urol.*, vol. 138, n° 2, p. 269-271, août 1987.
- [59] N. Henry et P. Sèbe, « Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure », *EMC - Néphrologie*, vol. 1, n° 1, p. 1-10, janv. 2006.
- [60] P. Teillac, « Tumeurs de vessie : diagnostic, formes cliniques, marqueurs », *EMC*. Elsevier Masson SAS, Service d'urologie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10 France, 1995.
- [61] P. Puech, M. Rouprêt, R. Renard-Penna, L. Lemaître, et P. Colin, « Imagerie des tumeurs des voies excrétrices supérieures : état de l'art pour le rapport scientifique annuel de l'Association française d'urologie », *Prog. En Urol.*, vol. 24, n° 15, p. 987-999, nov. 2014.
- [62] M. Rouprêt *et al.*, « European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update », *Eur. Urol.*, vol. 63, n° 6, p. 1059-1071, juin 2013.
- [63] M. Rouprêt *et al.*, « Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la voie excrétrice supérieure », *Prog. En Urol.*, vol. 27, p. S55-S66, nov. 2016.

- [64] M. Noroozian, R. H. Cohan, E. M. Caoili, N. C. Cowan, et J. H. Ellis, « Multislice CT urography: state of the art », *Br. J. Radiol.*, vol. 77 Spec No 1, p. S74-86, 2004.
- [65] G. Ascenti, A. Mileto, M. Gaeta, A. Blandino, S. Mazziotti, et E. Scribano, « Single-phase dual-energy CT urography in the evaluation of haematuria », *Clin. Radiol.*, vol. 68, n° 2, p. e87-94, févr. 2013.
- [66] K. L. Gandrup, J. Nordling, I. Balslev, et H. S. Thomsen, « Upper urinary tract tumors: how does the contrast enhancement measured in a split-bolus CTU correlate to histological staging? », *Acta Radiol. Stockh. Swed.* 1987, vol. 55, n° 6, p. 761-768, juill. 2014.
- [67] E. Maheshwari, M. E. O'Malley, S. Ghai, M. Staunton, et C. Massey, « Split-bolus MDCT urography: Upper tract opacification and performance for upper tract tumors in patients with hematuria », *AJR Am. J. Roentgenol.*, vol. 194, n° 2, p. 453-458, févr. 2010.
- [68] A. Sufana Iancu *et al.*, « Significance of ADC value for detection and characterization of urothelial carcinoma of upper urinary tract using diffusion-weighted MRI », *World J. Urol.*, vol. 31, n° 1, p. 13-19, févr. 2013.
- [69] S. Yoshida *et al.*, « Apparent diffusion coefficient as a prognostic biomarker of upper urinary tract cancer: a preliminary report », *Eur. Radiol.*, vol. 23, n° 8, p. 2206-2214, août 2013.
- [70] N. Takahashi *et al.*, « Small (<2-cm) upper-tract urothelial carcinoma: evaluation with gadolinium-enhanced three-dimensional spoiled gradient-recalled echo MR urography », *Radiology*, vol. 247, n° 2, p. 451-457, mai 2008.
- [71] J. O. Barentsz, S. H. Ruijs, et S. P. Strijk, « The role of MR imaging in carcinoma of the urinary bladder », *AJR Am. J. Roentgenol.*, vol. 160, n° 5, p. 937-947, mai 1993.
- [72] J. O. Barentsz, J. A. Witjes, et J. H. Ruijs, « What is new in bladder cancer imaging », *Urol. Clin. North Am.*, vol. 24, n° 3, p. 583-602, août 1997.
- [73] S. N. Datta, G. M. Allen, R. Evans, K. C. Vaughton, et M. G. Lucas, « Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria--a report of over 1,000 cases », *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, vol. 84, n° 3, p. 203-205, mai 2002.
- [74] X. Bin *et al.*, « Impact of tumour location and surgical approach on recurrence-free and cancer-specific survival analysis in patients with ureteric tumours », *BJU Int.*, vol. 110, n° 11 Pt B, p. E514-519, déc. 2012.

- [75] C. Roy et S. Merran, « Imagerie et pathologie tumorale de la vessie », *Datareviews0221036300836-C2843*, mars 2008.
- [76] Y. Itzchak, D. Singer, et Y. Fischelovitch, « Ultrasonographic assessment of bladder tumors. I. Tumor detection », *J. Urol.*, vol. 126, n° 1, p. 31-33, juill. 1981.
- [77] H. Denkhaus, W. Crone-Münzebrock, et H. Huland, « Noninvasive ultrasound in detecting and staging bladder carcinoma », *Urol. Radiol.*, vol. 7, n° 3, p. 121-131, 1985.
- [78] K. B. Cummings, J. G. Barone, et W. S. Ward, « Diagnosis and staging of bladder cancer », *Urol. Clin. North Am.*, vol. 19, n° 3, p. 455-465, août 1992.
- [79] « Diagnostics clinique, urétéroscopique et photodynamique des tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieures : état-de-l'art pour le rapport scientifique annuel de l'Association française d'urologie - ScienceDirect ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1166708714002036?via%3Dihub>. [Consulté le: 22-févr-2018].
- [80] M. Roupret *et al.*, « [Role of endoscopy in the management of upper urinary tract tumors] », *Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol. Soc. Francaise Urol.*, vol. 16, n° 5, p. 537-541, nov. 2006.
- [81] H. Rübber, F. Hering, H. H. Dahm, et W. Lutzeyer, « Value of exfoliative urinary cytology for differentiation between uric acid stone and tumor of upper urinary tract », *Urology*, vol. 20, n° 6, p. 571-573, déc. 1982.
- [82] R. D. Blute, R. R. Gittes, et R. F. Gittes, « Renal brush biopsy: survey of indications, techniques and results », *J. Urol.*, vol. 126, n° 2, p. 146-149, août 1981.
- [83] R. L. Zimmerman, D. Bagley, C. Hawthorne, et M. Bibbo, « Utility of the Bard BTA test in detecting upper urinary tract transitional cell carcinoma », *Urology*, vol. 51, n° 6, p. 956-958, juin 1998.
- [84] J. Oldbring, I. Glifberg, P. Mikulowski, et S. Hellsten, « Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: frequency, risk factors and clinicopathological findings », *J. Urol.*, vol. 141, n° 6, p. 1311-1313, juin 1989.
- [85] M. L. Blute, K. Tsushima, G. M. Farrow, T. M. Therneau, et M. M. Lieber, « Transitional cell carcinoma of the renal pelvis: nuclear deoxyribonucleic acid ploidy studied by flow cytometry », *J. Urol.*, vol. 140, n° 5, p. 944-949, nov. 1988.

- [86] F. Corrado *et al.*, « Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: evaluation of prognostic factors by histopathology and flow cytometric analysis », *J. Urol.*, vol. 145, n° 6, p. 1159-1163, juin 1991.
- [87] A. Miyakawa, M. Tachibana, J. Nakashima, N. Deguchi, S. Baba, et H. Tazaki, « Flow cytometric bromodeoxyuridine/deoxyribonucleic acid bivariate analysis for predicting tumor invasiveness of upper tract urothelial cancer », *J. Urol.*, vol. 152, n° 1, p. 76-80, juill. 1994.
- [88] C. S. Berger *et al.*, « Chromosomes in kidney, ureter, and bladder cancer », *Cancer Genet. Cytogenet.*, vol. 23, n° 1, p. 1-24, sept. 1986.
- [89] R. Nemoto, K. Hattori, A. Sasaki, N. Miyanaga, K. Koiso, et M. Harada, « Estimations of the S phase fraction in situ in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter with bromodeoxyuridine labelling », *Br. J. Urol.*, vol. 64, n° 4, p. 339-344, oct. 1989.
- [90] G. M. Chowdhury, K. Kojima, H. Kanayama, M. Tsuji, Y. Kurokawa, et S. Kagawa, « The proliferation index of MIB-1 as a prognostic factor for patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract », *Cancer*, vol. 78, n° 4, p. 827-833, août 1996.
- [91] M. Furihata *et al.*, « Prognostic significance of cyclin E and p53 protein overexpression in carcinoma of the renal pelvis and ureter », *Br. J. Cancer*, vol. 77, n° 5, p. 783-788, mars 1998.
- [92] K. Nakanishi, S. Tominaga, T. Kawai, C. Torikata, T. Aurues, et T. Ikeda, « Expression of bcl-2 oncoprotein in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract », *Virchows Arch. Int. J. Pathol.*, vol. 432, n° 5, p. 445-450, mai 1998.
- [93] M. Masuda *et al.*, « Apoptosis in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: association with proliferative activity, bcl-2 expression and prognosis », *J. Urol.*, vol. 158, n° 3 Pt 1, p. 750-753, sept. 1997.
- [94] S. Y. Nakada et R. V. Clayman, « Percutaneous electrovaporization of upper tract transitional cell carcinoma in patients with functionally solitary kidneys », *Urology*, vol. 46, n° 5, p. 751-755, nov. 1995.
- [95] K. Nakanishi, T. Kawai, C. Torikata, T. Aurues, et T. Ikeda, « E-cadherin expression in upper-urinary-tract carcinoma », *Int. J. Cancer*, vol. 74, n° 4, p. 446-449, août 1997.

- [96] Y. Hasui, S. Nishi, S. Kitada, Y. Osada, et Y. Asada, « The prognostic significance of vascular invasion in upper urinary tract transitional cell carcinoma », *J. Urol.*, vol. 148, n° 6, p. 1783-1785, déc. 1992.
- [97] E. K. Seaman, K. M. Slawin, et M. C. Benson, « Treatment options for upper tract transitional-cell carcinoma », *Urol. Clin. North Am.*, vol. 20, n° 2, p. 349-354, mai 1993.
- [98] G. S. Gerber et E. S. Lyon, « Endourological management of upper tract urothelial tumors », *J. Urol.*, vol. 150, n° 1, p. 2-7, juill. 1993.
- [99] F. P. Secin *et al.*, « Evaluation of regional lymph node dissection in patients with upper urinary tract urothelial cancer », *Int. J. Urol. Off. J. Jpn. Urol. Assoc.*, vol. 14, n° 1, p. 26-32, janv. 2007.
- [100] G. L. Chen et D. H. Bagley, « Ureteroscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys », *J. Urol.*, vol. 164, n° 4, p. 1173-1176, oct. 2000.
- [101] A. M. Ong, S. B. Bhayani, et C. P. Pavlovich, « Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy », *J. Urol.*, vol. 170, n° 4 Pt 1, p. 1301, oct. 2003.
- [102] Y. Matsui, H. Ohara, K. Ichioka, N. Terada, K. Yoshimura, et A. Terai, « Abdominal wall metastasis after retroperitoneoscopic assisted total nephroureterectomy for renal pelvic cancer », *J. Urol.*, vol. 171, n° 2 Pt 1, p. 793, févr. 2004.
- [103] M. Rouprêt *et al.*, « Laparoscopic distal ureterectomy and anastomosis for management of low-risk upper urinary tract transitional cell carcinoma: preliminary results », *BJU Int.*, vol. 99, n° 3, p. 623-627, mars 2007.
- [104] D. Manabe *et al.*, « Comparative study of oncologic outcome of laparoscopic nephroureterectomy and standard nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma », *Urology*, vol. 69, n° 3, p. 457-461, mars 2007.
- [105] M. Otani, S. Irie, et Y. Tsuji, « Port site metastasis after laparoscopic nephrectomy: unsuspected transitional cell carcinoma within a tuberculous atrophic kidney », *J. Urol.*, vol. 162, n° 2, p. 486-487, août 1999.
- [106] A. Tsivian et A. A. Sidi, « Port site metastases in urological laparoscopic surgery », *J. Urol.*, vol. 169, n° 4, p. 1213-1218, avr. 2003.

- [107] J. Lehmann *et al.*, « Transitional Cell Carcinoma of the Ureter: Prognostic Factors Influencing Progression and Survival », *Eur. Urol.*, vol. 51, n° 5, p. 1281-1288, mai 2007.
- [108] M. Rouprêt *et al.*, « Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma », *Urology*, vol. 67, n° 6, p. 1181-1187, juin 2006.
- [109] N. Fujimoto, H. Sato, A. Mizokami, H. Inatomi, et T. Matsumoto, « Results of conservative treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma », *Int. J. Urol. Off. J. Jpn. Urol. Assoc.*, vol. 6, n° 8, p. 381-387, août 1999.
- [110] I. Iborra, E. Solsona, J. Casanova, J. V. Ricós, J. Rubio, et M. A. Climent, « Conservative elective treatment of upper urinary tract tumors: a multivariate analysis of prognostic factors for recurrence and progression », *J. Urol.*, vol. 169, n° 1, p. 82-85, janv. 2003.
- [111] E. N. Liatsikos, C. Z. Dinlenc, R. Kapoor, et A. D. Smith, « Transitional-cell carcinoma of the renal pelvis: ureteroscopic and percutaneous approach », *J. Endourol.*, vol. 15, n° 4, p. 377-383; discussion 397, mai 2001.
- [112] D. M. Murphy, H. Zincke, et W. L. Furlow, « Primary grade 1 transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter », *J. Urol.*, vol. 123, n° 5, p. 629-631, mai 1980.
- [113] U. E. Studer, G. Casanova, R. Kraft, et E. J. Zingg, « Percutaneous bacillus Calmette-Guerin perfusion of the upper urinary tract for carcinoma in situ », *J. Urol.*, vol. 142, n° 4, p. 975-977, oct. 1989.
- [114] J. C. Ramsey et M. S. Soloway, « Instillation of bacillus Calmette-Guerin into the renal pelvis of a solitary kidney for the treatment of transitional cell carcinoma », *J. Urol.*, vol. 143, n° 6, p. 1220-1222, juin 1990.
- [115] M. P. Schoenberg, K. N. Van Arsdalen, et A. J. Wein, « The management of transitional cell carcinoma in solitary renal units », *J. Urol.*, vol. 146, n° 3, p. 700-702-703, sept. 1991.
- [116] K. Okubo, K. Ichioka, N. Terada, Y. Matsuta, K. Yoshimura, et Y. Arai, « Intrarenal bacillus Calmette-Guérin therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract: long-term follow-up and natural course in cases of failure », *BJU Int.*, vol. 88, n° 4, p. 343-347, sept. 2001.

- [117] J. R. Sharpe, G. Duffy, et J. L. Chin, « Intrarenal bacillus Calmette-Guerin therapy for upper urinary tract carcinoma in situ », *J. Urol.*, vol. 149, n° 3, p. 457-459-460, mars 1993.
- [118] G. C. Bellman, P. Sweetser, et A. D. Smith, « Complications of intracavitary bacillus Calmette-Guerin after percutaneous resection of upper tract transitional cell carcinoma », *J. Urol.*, vol. 151, n° 1, p. 13-15, janv. 1994.
- [119] P. Bassi *et al.*, « Intracavitary therapy of noninvasive transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. A review of the literature », *Urol. Int.*, vol. 67, n° 3, p. 189-194, 2001.
- [120] Y. Hayashida *et al.*, « Long-term effects of bacille Calmette-Guérin perfusion therapy for treatment of transitional cell carcinoma in situ of upper urinary tract », *Urology*, vol. 63, n° 6, p. 1084-1088, juin 2004.
- [121] D. S. Schnapp, G. H. Weiss, et A. D. Smith, « Fever following intracavitary bacillus Calmette-Guerin therapy for upper tract transitional cell carcinoma », *J. Urol.*, vol. 156, n° 2 Pt 1, p. 386-388, août 1996.
- [122] H. Yokogi, Y. Wada, M. Mizutani, M. Igawa, et T. Ishibe, « Bacillus Calmette-Guérin perfusion therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract », *Br. J. Urol.*, vol. 77, n° 5, p. 676-679, mai 1996.
- [123] A. Patel et G. J. Fuchs, « New techniques for the administration of topical adjuvant therapy after endoscopic ablation of upper urinary tract transitional cell carcinoma », *J. Urol.*, vol. 159, n° 1, p. 71-75, janv. 1998.
- [124] N. Nonomura *et al.*, « Bacillus Calmette-Guérin perfusion therapy for the treatment of transitional cell carcinoma in situ of the upper urinary tract », *Eur. Urol.*, vol. 38, n° 6, p. 701-704;discussion 705, déc. 2000.
- [125] Y. Nishino, N. Yamamoto, H. Komeda, Y. Takahashi, et T. Deguchi, « Bacillus Calmette-Guérin instillation treatment for carcinoma in situ of the upper urinary tract », *BJU Int.*, vol. 85, n° 7, p. 799-801, mai 2000.
- [126] S. E. Lerner, M. L. Blute, R. L. Richardson, et H. Zincke, « Platinum-based chemotherapy for advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 71, n° 10, p. 945-950, oct. 1996.
- [127] L. Charbit, M. C. Gendreau, S. Mee, et J. Cukier, « Tumors of the upper urinary tract: 10 years of experience », *J. Urol.*, vol. 146, n° 5, p. 1243-1246, nov. 1991.

- [128] S. D. Simon, R. G. Ferrigni, D. E. Novicki, D. L. Lamm, S. S. Swanson, et P. E. Andrews, « Mayo Clinic Scottsdale Experience with laparoscopic nephroureterectomy », *JSLs*, vol. 8, n° 2, p. 109-113, juin 2004.
- [129] M. Rouprêt *et al.*, « Oncologic control after open or laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: a single center experience », *Urology*, vol. 69, n° 4, p. 656-661, avr. 2007.
- [130] C. Maulard-Durdux *et al.*, « Postoperative radiation therapy in 26 patients with invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: no impact on survival? », *J. Urol.*, vol. 155, n° 1, p. 115-117, janv. 1996.
- [131] M. Ozsahin *et al.*, « Prognostic factors in urothelial renal pelvis and ureter tumours: a multicentre Rare Cancer Network study », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 35, n° 5, p. 738-743, mai 1999.
- [132] E. Winqvist, T. S. Kirchner, R. Segal, J. Chin, H. Lukka, et Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative, « Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis », *J. Urol.*, vol. 171, n° 2 Pt 1, p. 561-569, févr. 2004.
- [133] C. Theodore *et al.*, « A phase II monocentric study of oxaliplatin in combination with gemcitabine (GEMOX) in patients with advanced/metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 17, n° 6, p. 990-994, juin 2006.
- [134] L. A. Kiemeny, J. A. Witjes, R. P. Heijbroek, N. P. Koper, A. L. Verbeek, et F. M. Debruyne, « 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.*, vol. 73, n° 2, p. 164-171, févr. 1994.
- [135] A. Van Der Meijden, R. Sylvester, L. Collette, A. Bono, et F. Ten Kate, « The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials », *J. Urol.*, vol. 164, n° 5, p. 1533-1537, nov. 2000.

- [136] M. P. Koya, M. A. Simon, et M. S. Soloway, « Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder », *J. Urol.*, vol. 175, n° 6, p. 2004-2010, juin 2006.
- [137] E. Kaasinen *et al.*, « Weekly mitomycin C followed by monthly bacillus Calmette-Guerin or alternating monthly interferon-alpha2B and bacillus Calmette-Guerin for prophylaxis of recurrent papillary superficial bladder carcinoma », *J. Urol.*, vol. 164, n° 1, p. 47-52, juill. 2000.
- [138] J. L. Au *et al.*, « Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 93, n° 8, p. 597-604, avr. 2001.
- [139] M. Huncharek et B. Kupelnick, « Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: metaanalytic reevaluation », *Am. J. Clin. Oncol.*, vol. 26, n° 4, p. 402-407, août 2003.
- [140] G. Dalbagni, H. W. Herr, et V. E. Reuter, « Impact of a second transurethral resection on the staging of T1 bladder cancer », *Urology*, vol. 60, n° 5, p. 822-824-825, nov. 2002.
- [141] H. W. Herr, « The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors », *J. Urol.*, vol. 162, n° 1, p. 74-76, juill. 1999.
- [142] S. C. Dutta, J. A. Smith, S. B. Shappell, C. S. Coffey, S. S. Chang, et M. S. Cookson, « Clinical under staging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy », *J. Urol.*, vol. 166, n° 2, p. 490-493, août 2001.
- [143] H. W. Herr, « Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy », *J. Urol.*, vol. 174, n° 6, p. 2134-2137, déc. 2005.
- [144] P. D. Vegt, A. P. van der Meijden, R. Sylvester, M. Brausi, W. Hörtl, et C. de Balincourt, « Does isoniazid reduce side effects of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial bladder cancer? Interim results of European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 30911 », *J. Urol.*, vol. 157, n° 4, p. 1246-1249, avr. 1997.

- [145] R. E. Hautmann, R. de Petriconi, H. W. Gottfried, K. Kleinschmidt, R. Mattes, et T. Paiss, « The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup », *J. Urol.*, vol. 161, n° 2, p. 422-427-428, févr. 1999.
- [146] H. Herr, C. Lee, S. Chang, S. Lerner, et Bladder Cancer Collaborative Group, « Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report », *J. Urol.*, vol. 171, n° 5, p. 1823-1828-1828, mai 2004.
- [147] H. W. Herr, « Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy », *Urology*, vol. 61, n° 1, p. 105-108, janv. 2003.
- [148] R. Yiou, J. J. Patard, H. Benhard, C. C. Abbou, et D. K. Chopin, « Outcome of radical cystectomy for bladder cancer according to the disease type at presentation », *BJU Int.*, vol. 89, n° 4, p. 374-378, mars 2002.
- [149] G. D. Taylor, D. A. Duchene, et K. S. Koeneman, « Hand assisted laparoscopic cystectomy with minilaparotomy ileal conduit: series report and comparison with open cystectomy », *J. Urol.*, vol. 172, n° 4 Pt 1, p. 1291-1296, oct. 2004.
- [150] N. P. Gupta, I. S. Gill, A. Fergany, et G. Nabi, « Laparoscopic radical cystectomy with intracorporeal ileal conduit diversion: five cases with a 2-year follow-up », *BJU Int.*, vol. 90, n° 4, p. 391-396, sept. 2002.
- [151] X. Cathelineau, C. Arroyo, F. Rozet, E. Barret, et G. Vallancien, « Laparoscopic assisted radical cystectomy: the montsouris experience after 84 cases », *Eur. Urol.*, vol. 47, n° 6, p. 780-784, juin 2005.
- [152] J. Leissner *et al.*, « Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study », *J. Urol.*, vol. 171, n° 1, p. 139-144, janv. 2004.
- [153] T. Leuret *et al.*, « Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy », *Eur. Urol.*, vol. 33, n° 2, p. 170-174, 1998.
- [154] C. R. Bell, S. Gujral, C. M. Collins, G. N. Sibley, et R. A. Persad, « Review. The fate of the urethra after definitive treatment of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder », *BJU Int.*, vol. 83, n° 6, p. 607-612, avr. 1999.

- [155] B. Ali-El-Dein *et al.*, « Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely? », *J. Urol.*, vol. 172, n° 3, p. 885-887, sept. 2004.
- [156] S. Horenblas, W. Meinhardt, W. Ijzerman, et L. F. Moonen, « Sexuality preserving cystectomy and neobladder: initial results », *J. Urol.*, vol. 166, n° 3, p. 837-840, sept. 2001.
- [157] B. Njinou Ngninkeu, F. Lorge, P. Moulin, J. Jamart, et P. J. Van Cangh, « Transitional cell carcinoma involving the prostate: a clinicopathological retrospective study of 76 cases », *J. Urol.*, vol. 169, n° 1, p. 149-152, janv. 2003.
- [158] P. Plante *et al.*, « [Can the prostatic capsule be preserved during cystectomy for bladder tumors: a study of urethral and prostatic involvement in the cystectomy specimens] », *Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol. Soc. Francaise Urol.*, vol. 8, n° 1, p. 47-50, févr. 1998.
- [159] G. Vallancien, H. Abou El Fettouh, X. Cathelineau, H. Baumert, G. Fromont, et B. Guillonnet, « Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience », *J. Urol.*, vol. 168, n° 6, p. 2413-2417, déc. 2002.
- [160] T. Leuret, « Remplacement vésical et cancer de la vessie », *Prog. En Urol.*, vol. 19, n° 12, p. 872-880, déc. 2009.
- [161] H. W. Herr, D. F. Bajorin, et H. I. Scher, « Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 16, n° 4, p. 1298-1301, avr. 1998.
- [162] O. Lindell, « Salvage cystectomy. Review of 19 cases », *Eur. Urol.*, vol. 13, n° 1-2, p. 17-21, 1987.
- [163] J. M. Holzbeierlein *et al.*, « Partial cystectomy: a contemporary review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience and recommendations for patient selection », *J. Urol.*, vol. 172, n° 3, p. 878-881, sept. 2004.
- [164] A. C. Novick et B. H. Stewart, « Partial cystectomy in the treatment of primary and secondary carcinoma of the bladder », *J. Urol.*, vol. 116, n° 5, p. 570-574, nov. 1976.
- [165] E. Solsona, I. Iborra, J. V. Ricós, J. L. Monrós, J. Casanova, et C. Calabuig, « Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term followup of a prospective study », *J. Urol.*, vol. 159, n° 1, p. 95-98-99, janv. 1998.

- [166] S. D. Fosså, H. Waehre, N. Aass, A. B. Jacobsen, D. R. Olsen, et S. Ous, « Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer. A retrospective analysis of 317 patients », *Cancer*, vol. 72, n° 10, p. 3036-3043, nov. 1993.
- [167] W. S. Yu, R. H. Sagerman, G. A. King, C. T. Chung, et Y. W. Yu, « The value of computed tomography in the management of bladder cancer », *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 5, n° 1, p. 135-142, janv. 1979.
- [168] M. L. Paik, M. J. Scolieri, S. L. Brown, J. P. Spirnak, et M. I. Resnick, « Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy », *J. Urol.*, vol. 163, n° 6, p. 1693-1696, juin 2000.
- [169] C. Hofer, H. Kübler, R. Hartung, J. Breul, et N. Avril, « Diagnosis and monitoring of urological tumors using positron emission tomography », *Eur. Urol.*, vol. 40, n° 5, p. 481-487, nov. 2001.
- [170] T. Powles, I. Murray, C. Brock, T. Oliver, et N. Avril, « Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies », *Eur. Urol.*, vol. 51, n° 6, p. 1511-1520-1521, juin 2007.
- [171] D. P. Wood, R. Lorig, J. E. Pontes, et J. E. Montie, « The role of magnetic resonance imaging in the staging of bladder carcinoma », *J. Urol.*, vol. 140, n° 4, p. 741-744, oct. 1988.
- [172] A. L. Poulsen, T. Horn, et K. Steven, « Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall », *J. Urol.*, vol. 160, n° 6 Pt 1, p. 2015-2019; discussion 2020, déc. 1998.
- [173] J. P. Stein, J. Cai, S. Groshen, et D. G. Skinner, « Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density », *J. Urol.*, vol. 170, n° 1, p. 35-41, juill. 2003.
- [174] L. George *et al.*, « Clinical outcome in patients with locally advanced bladder carcinoma treated with conservative multimodality therapy », *Urology*, vol. 64, n° 3, p. 488-493, sept. 2004.
- [175] H. W. Herr et S. M. Donat, « Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy », *J. Urol.*, vol. 165, n° 1, p. 62-64; discussion 64, janv. 2001.

- [176] B. Chauvet, J. L. Davin, M. Alfonsi, C. Berger, P. Vincent, et F. Reboul, « [Conservative treatment of bladder cancers with radiotherapy and concurrent chemotherapy: results and perspectives] », *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.*, vol. 2, n° 5, p. 499-504, oct. 1998.
- [177] M. P. Hagan *et al.*, « RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 57, n° 3, p. 665-672, nov. 2003.
- [178] J. Bellmunt *et al.*, « Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine », *Cancer*, vol. 95, n° 4, p. 751-757, août 2002.
- [179] S. D. Fosså *et al.*, « Survival of patients with advanced urothelial cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. », *Br. J. Cancer*, vol. 74, n° 10, p. 1655-1659, nov. 1996.
- [180] C. N. Sternberg *et al.*, « Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 42, n° 1, p. 50-54, janv. 2006.
- [181] H. von der Maase *et al.*, « Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 18, n° 17, p. 3068-3077, sept. 2000.
- [182] R. Dreicer *et al.*, « Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium », *Cancer*, vol. 100, n° 8, p. 1639-1645, avr. 2004.
- [183] A. Bamias *et al.*, « The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group », *Cancer*, vol. 106, n° 2, p. 297-303, janv. 2006.
- [184] D. J. Vaughn, J. Manola, R. Dreicer, W. See, R. Levitt, et G. Wilding, « Phase II study of paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced carcinoma of the urothelium and renal dysfunction (E2896): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group », *Cancer*, vol. 95, n° 5, p. 1022-1027, sept. 2002.

- [185] J. E. Husband *et al.*, « Evaluation of the response to treatment of solid tumours - a consensus statement of the International Cancer Imaging Society », *Br. J. Cancer*, vol. 90, n° 12, p. 2256-2260, juin 2004.
- [186] H. W. Herr, S. M. Donat, et D. F. Bajorin, « Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer », *J. Urol.*, vol. 165, n° 3, p. 811-814, mars 2001.
- [187] L. A. M.-L. Vakaet et T. Boterberg, « Pain control by ionizing radiation of bone metastasis », *Int. J. Dev. Biol.*, vol. 48, n° 5-6, p. 599-606, 2004.
- [188] Benazzouz, « Les tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures : Prise en charge urologique d'une population de 21 patients », MOHAMMED V, Rabat, 2010.
- [189] M. Remzi, S. Shariat, W. Huebner, H. Fajkovic, et C. Seitz, « Upper urinary tract urothelial carcinoma: what have we learned in the last 4 years? », *Ther. Adv. Urol.*, vol. 3, n° 2, p. 69-80, avr. 2011.
- [190] J. L. Wright, J. Hotaling, et M. P. Porter, « Predictors of upper tract urothelial cell carcinoma after primary bladder cancer: a population based analysis », *J. Urol.*, vol. 181, n° 3, p. 1035-1039; discussion 1039, mars 2009.
- [191] W. Tran *et al.*, « Longitudinal risk of upper tract recurrence following radical cystectomy for urothelial cancer and the potential implications for long-term surveillance », *J. Urol.*, vol. 179, n° 1, p. 96-100, janv. 2008.
- [192] « Imagerie des Tumeurs de la voie excrétrice supérieure », *Datarevues0221036300836-C2825*, mars 2008.
- [193] L. ELMESNAOUI, « LES TUMEURS DE LA VOIE EXCRETRICE URINAIRE SUPERIEURE : ETUDE RETROSPECTIVE », CADI AYYAD, Marrakech, 2009.
- [194] W. Pommer, E. Bronder, A. Klimpel, U. Helmert, E. Greiser, et M. Molzahn, « Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study », *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 14, n° 12, p. 2892-2897, déc. 1999.
- [195] P. Brennan *et al.*, « Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies », *Int. J. Cancer*, vol. 86, n° 2, p. 289-294, avr. 2000.

- [196] J. Clavel, S. Cordier, L. Boccon-Gibod, et D. Hemon, « Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco », *Int. J. Cancer*, vol. 44, n° 4, p. 605-610, oct. 1989.
- [197] P. Vineis et L. Simonato, « Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach », *Arch. Environ. Health*, vol. 46, n° 1, p. 6-15, févr. 1991.
- [198] R. Bedwani *et al.*, « Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt », *Br. J. Cancer*, vol. 77, n° 7, p. 1186-1189, avr. 1998.
- [199] S. H. Lamm, A. Engel, C. A. Penn, R. Chen, et M. Feinleib, « Arsenic cancer risk confounder in southwest Taiwan data set », *Environ. Health Perspect.*, vol. 114, n° 7, p. 1077-1082, juill. 2006.
- [200] C. P. Davis, M. S. Cohen, M. B. Gruber, M. D. Anderson, et M. M. Warren, « Urothelial hyperplasia and neoplasia: a response to chronic urinary tract infections in rats », *J. Urol.*, vol. 132, n° 5, p. 1025-1031, nov. 1984.
- [201] H. Fekkak, R. Rabil, et K. Moufid, « Tumeurs pyéliquies à révélation inhabituelle : à propos de 2 cas », *2002*, n° 12.
- [202] M. Rouprêt et O. Cussenot, « Carcinomes urothéliaux de la voie excrétrice supérieure: Nouveaux concepts pour la prise en charge », *Presse Médicale*, vol. 34, n° 8, p. 601-607, avr. 2005.
- [203] P.-C. Chen *et al.*, « Six primary cancers in one Lynch syndrome patient with chronic arsenic exposure », *J. Surg. Oncol.*, vol. 105, n° 3, p. 329-330, mars 2012.
- [204] M. FILALI BELHAJ, « Tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure (30 cas) », HASSAN II, Casablanca, 1996.
- [205] L. . Lougue-sorgho, R. Cisse, M. Kagone, et Y. . Bamouni, « Radiographie et échographie dans la prise en charge des tumeurs de la vessie : à propos de 71 cas au Centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso) », *Clinique*, Burkina Faso, juin-2002.
- [206] F. Fournier, D. BON, B. DORé, et J. AUBERT, « L'urétéro-sigmoïdostomie après cystectomie totale pour cancer. Résultats à long terme. A propos de 60 cas », vol. 7, n° 7, 967-975, 1997.

- [207] D. Fang *et al.*, « Presence of Concomitant Non-muscle-invasive Bladder Cancer in Chinese Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma: Risk Factors, Characteristics, and Predictive Value », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 22, n° 8, p. 2789-2798, août 2015.
- [208] A. De la Taille, P. Meria, et E. Mazeman, « Tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure », *Encyclopédie médico-chirurgicale* 18-098-A-10. paris, p. 18 p, 2001.
- [209] S. Hurel *et al.*, « Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy », *World J. Urol.*, vol. 33, n° 3, p. 335-341, mars 2015.
- [210] M. Cosentino, J. Palou, J. M. Gaya, A. Breda, O. Rodriguez-Faba, et H. Villavicencio-Mavrich, « Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma », *World J. Urol.*, vol. 31, n° 1, p. 141-145, févr. 2013.
- [211] J. B. Thrasher, H. A. Frazier, J. E. Robertson, R. K. Dodge, et D. F. Paulson, « Clinical variables which serve as predictors of cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate », *Cancer*, vol. 73, n° 6, p. 1708-1715, mars 1994.
- [212] M.-D. Azémar *et al.*, « Tumeur urothéliale primitive du haut appareil urinaire et seconde localisation ultérieure intravésicale », *Prog. En Urol.*, vol. 19, n° 9, p. 583-588, oct. 2009.
- [213] M. CAMEY, M. MALTA-BEY, et J. TEISSEIRE, « Tumeurs vésicales et tumeurs urétéro-pyéliques secondaires traitées par colo-cystoplastie et iléo-urétéroplastie. », *J.Urol*, Paris, 1969.
- [214] E. Mazeman, J. . RIGOT, D. CRACCO, et L. SAUVAGE, « Le reflux vésico-rénal secondaire au traitement endoscopique des tumeurs vésicales. Incidences évolutives et thérapeutiques. », *Journal d'urologie.*, Paris, p. 611-615, 1986.
- [215] E. Mukamel, I. Nissenkorn, I. Glanz, E. Vilcovsky, et C. Servadio, « Upper tract tumours in patients with vesico-ureteral reflux and recurrent bladder tumours », *Eur. Urol.*, vol. 11, n° 1, p. 6-8, 1985.
- [216] A. D. Amar et S. Das, « Upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients with bladder carcinoma and associated vesicoureteral reflux », *J. Urol.*, vol. 133, n° 3, p. 468-471, mars 1985.

- [217] J. A. De Torres Mateos, J. M. Banús Gassol, J. Palou Redorta, et J. Morote Robles, « Vesicorenal reflux and upper urinary tract transitional cell carcinoma after transurethral resection of recurrent superficial bladder carcinoma », *J. Urol.*, vol. 138, n° 1, p. 49-51, juill. 1987.
- [218] A. Y. Smith, P. J. Vitale, B. A. Lowe, et J. R. Woodside, « Treatment of superficial papillary transitional cell carcinoma of the ureter by vesicoureteral reflux of mitomycin C », *J. Urol.*, vol. 138, n° 5, p. 1231-1233, nov. 1987.
- [219] E. B. Miller, G. R. Eure, et P. F. Schellhammer, « Upper tract transitional cell carcinoma following treatment of superficial bladder cancer with BCG », *Urology*, vol. 42, n° 1, p. 26-30, juill. 1993.
- [220] C. B. Schwartz, H. Bekirov, et A. Melman, « Urothelial tumors of upper tract following treatment of primary bladder transitional cell carcinoma », *Urology*, vol. 40, n° 6, p. 509-511, déc. 1992.
- [221] G. Novara *et al.*, « Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract », *BJU Int.*, vol. 101, n° 11, p. 1368-1374, juin 2008.
- [222] J. F. Chiche, T. H. Dao, O. Hélénon, D. Di Stéfano, et J. F. Moreau, « [Comparison of MRI and CT X-ray in the evaluation of bladder cancer. Apropos of 26 cases] », *J. Radiol.*, vol. 70, n° 10, p. 529-539, oct. 1989.
- [223] F. Bray *et al.*, « Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration », *Int. J. Cancer*, vol. 137, n° 9, p. 2060-2071, nov. 2015.
- [224] S. Holmäng et S. L. Johansson, « Synchronous bilateral ureteral and renal pelvic carcinomas: incidence, etiology, treatment and outcome. », *Cancer*, vol. 101, n° 4, p. 741-747, août 2004.
- [225] A. Ouzzane *et al.*, « Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy », *Eur. Urol.*, vol. 60, n° 6, p. 1258-1265, déc. 2011.
- [226] T. F. Chromecki *et al.*, « The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy », *Eur. Urol.*, vol. 61, n° 2, p. 245-253, févr. 2012.

- [227] F. A. Yafi *et al.*, « Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy », *BJU Int.*, vol. 110, n° 2 Pt 2, p. E7-13, juill. 2012.
- [228] J. D. Raman, J. Messer, J. A. Sielatycki, et C. S. Hollenbeak, « Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005 », *BJU Int.*, vol. 107, n° 7, p. 1059-1064, avr. 2011.
- [229] C.-H. Kang *et al.*, « The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract », *Cancer*, vol. 98, n° 8, p. 1620-1626, oct. 2003.
- [230] Y. Matsui *et al.*, « Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract », *Urology*, vol. 65, n° 2, p. 279-283, févr. 2005.
- [231] E. Solsona, I. Iborra, J. V. Ricós, R. Dumont, J. L. Casanova, et C. Calabuig, « Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management », *Urology*, vol. 49, n° 3, p. 347-352, mars 1997.
- [232] H. W. Herr et W. F. Whitmore, « Ureteral carcinoma in situ after successful intravesical therapy for superficial bladder tumors: incidence, possible pathogenesis and management », *J. Urol.*, vol. 138, n° 2, p. 292-294, août 1987.
- [233] P. Kenworthy, S. Tanguay, et C. P. Dinney, « The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the distal ureter », *J. Urol.*, vol. 155, n° 2, p. 501-503, févr. 1996.
- [234] J. D. Raman *et al.*, « Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy », *Eur. Urol.*, vol. 57, n° 6, p. 1072-1079, juin 2010.
- [235] E. Mukamel, D. Simon, A. Edelman, M. Konichezky, H. Hadar, et C. Servadio, « Metachronous bladder tumors in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma », *J. Surg. Oncol.*, vol. 57, n° 3, p. 187-190, nov. 1994.
- [236] J. H. Ku, W. S. Choi, C. Kwak, et H. H. Kim, « Bladder cancer after nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract », *Urol. Oncol.*, vol. 29, n° 4, p. 383-387, août 2011.
- [237] T. Hisataki *et al.*, « Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer », *Urology*, vol. 55, n° 5, p. 663-667, mai 2000.

- [238] T. Terakawa, H. Miyake, M. Muramaki, A. Takenaka, I. Hara, et M. Fujisawa, « Risk factors for intravesical recurrence after surgical management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract », *Urology*, vol. 71, n° 1, p. 123-127, janv. 2008.
- [239] R. E. Zigeuner, G. Hutterer, T. Chromecki, P. Rehak, et C. Langner, « Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location », *BJU Int.*, vol. 98, n° 6, p. 1181-1186, déc. 2006.
- [240] J. D. Raman, R. E. Sosa, E. D. Vaughan, et D. S. Scherr, « Pathologic features of bladder tumors after nephroureterectomy or segmental ureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma », *Urology*, vol. 69, n° 2, p. 251-254, févr. 2007.
- [241] G. Novara *et al.*, « Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers », *Int. J. Urol. Off. J. Jpn. Urol. Assoc.*, vol. 16, n° 2, p. 187-191, févr. 2009.
- [242] S. E. Lee *et al.*, « Significance of macroscopic tumor necrosis as a prognostic indicator for renal cell carcinoma », *J. Urol.*, vol. 176, n° 4 Pt 1, p. 1332-1337-1338, oct. 2006.
- [243] J. G. Edwards, D. E. B. Swinson, J. L. Jones, S. Muller, D. A. Waller, et K. J. O'Byrne, « Tumor necrosis correlates with angiogenesis and is a predictor of poor prognosis in malignant mesothelioma », *Chest*, vol. 124, n° 5, p. 1916-1923, nov. 2003.
- [244] S. Sengupta *et al.*, « Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness », *Cancer*, vol. 104, n° 3, p. 511-520, août 2005.
- [245] J. S. Lam *et al.*, « Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma », *Cancer*, vol. 103, n° 12, p. 2517-2525, juin 2005.
- [246] S. H. Lee *et al.*, « Prognostic factors of primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract », *Eur. Urol.*, vol. 29, n° 3, p. 266-270; discussion 271, 1996.

- [247] C.-H. Kang *et al.*, « The development of bladder tumors and contralateral upper urinary tract tumors after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract », *Cancer*, vol. 98, n° 8, p. 1620-1626, oct. 2003.
- [248] T. Y. Hsueh, Y.-H. Huang, A. W. Chiu, S. K. Huan, et Y.-H. Lee, « Survival analysis in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma: a comparison between open and hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy », *BJU Int.*, vol. 99, n° 3, p. 632-636, mars 2007.
- [249] H. C. Klingler, M. Lodde, A. Pycha, M. Remzi, G. Janetschek, et M. Marberger, « Modified laparoscopic nephroureterectomy for treatment of upper urinary tract transitional cell cancer is not associated with an increased risk of tumour recurrence », *Eur. Urol.*, vol. 44, n° 4, p. 442-447, oct. 2003.
- [250] J. J. Rassweiler, M. Schulze, R. Marrero, T. Frede, J. Palou Redorta, et P. Bassi, « Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery? », *Eur. Urol.*, vol. 46, n° 6, p. 690-697, déc. 2004.
- [251] S. V. Bariol, G. D. Stewart, S. A. McNeill, et D. A. Tolley, « Oncological control following laparoscopic nephroureterectomy: 7-year outcome », *J. Urol.*, vol. 172, n° 5 Pt 1, p. 1805-1808, nov. 2004.
- [252] H. Kume *et al.*, « Bladder recurrence of upper urinary tract cancer after laparoscopic surgery », *J. Surg. Oncol.*, vol. 93, n° 4, p. 318-322, mars 2006.
- [253] A. Berger *et al.*, « Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: oncological outcomes at 7 years », *J. Urol.*, vol. 180, n° 3, p. 849-854; discussion 854, sept. 2008.
- [254] R. H. Thompson, A. E. Krambeck, C. M. Lohse, D. S. Elliott, D. E. Patterson, et M. L. Blute, « Endoscopic management of upper tract transitional cell carcinoma in patients with normal contralateral kidneys », *Urology*, vol. 71, n° 4, p. 713-717, avr. 2008.
- [255] M. C. Goel, V. Mahendra, et J. G. Roberts, « Percutaneous management of renal pelvic urothelial tumors: long-term followup », *J. Urol.*, vol. 169, n° 3, p. 925-929-930, mars 2003.
- [256] E. Deline *et al.*, « Conservative management of upper urinary tract tumors », *Eur. Urol.*, vol. 42, n° 1, p. 43-48, juill. 2002.

- [257] K. S. Pohar et J. Sheinfeld, « When is partial ureterectomy acceptable for transitional-cell carcinoma of the ureter? », *J. Endourol.*, vol. 15, n° 4, p. 405-408; discussion 409, mai 2001.
- [258] S. Park, B. Hong, C.-S. Kim, et H. Ahn, « The impact of tumor location on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract », *J. Urol.*, vol. 171, n° 2 Pt 1, p. 621-625, févr. 2004.
- [259] B. Akdogan, H. S. Dogan, S. Y. Eskicorapci, A. Sahin, I. Erkan, et H. Ozen, « Prognostic significance of bladder tumor history and tumor location in upper tract transitional cell carcinoma », *J. Urol.*, vol. 176, n° 1, p. 48-52, juill. 2006.
- [260] J. P. Stein et D. G. Skinner, « The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer », *Urol. Clin. North Am.*, vol. 32, n° 2, p. 187-197, mai 2005.
- [261] R. D. Mills, W. H. Turner, A. Fleischmann, R. Markwalder, G. N. Thalmann, et U. E. Studer, « Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy », *J. Urol.*, vol. 166, n° 1, p. 19-23, juill. 2001.