



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 051

# La chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement des tumeurs de vessie infiltrant le muscle

---

## THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/03 /2018

PAR

Mlle. **Fatimaezzahra SAROUKH**

Née Le 09 Avril 1992 à MARRAKECH

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

## MOTS-CLES

Tumeur de vessie - Infiltrante - Chimiothérapie néoadjuvante.

---

## JURY

M.	<b>D. TOUITI</b>	PRESIDENT
	Professeur d'Urologie	
M.	<b>O. GHOUNDALE</b>	RAPPORTEUR
	Professeur d'Urologie	
M.	<b>A. ELFIKRI</b>	} JUGES
	Professeur de Radiologie	
M.	<b>Z. DAHAMI</b>	
	Professeur d'Urologie	
M.	<b>A. FAKHRI</b>	
	Professeur agrégé d'Histologie-embryologie et cytogénétique	

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريّتي إني تبت  
إليك وإني من المسلمين"  
صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15



# *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**



*LISTE DES  
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale

BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRÏSSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A

ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie– réanimation	FAKHRI Anass	Histologie– embryologie cytogénétique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAROU Karam	Gynécologie– obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie– obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie– vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo– phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUCHE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation

BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo–phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo–phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie–obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie–réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato–orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto–rhino–laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie–générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERHANE Hind	Pneumo– phtisiologie
EL HAOURY Hanane	Traumato–orthopédie A	SORAA Nabila	Microbiologie – virology
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virology
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAHLANE Mouna	Médecine interne

EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	KADDOURI Said	Médecine interne
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LALYA Issam	Radiothérapie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie

BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire
HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique		

# *DÉDICACES*



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et  
ma reconnaissance et de dédier cette thèse .....*



*Je dédie cette thèse*

*«Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux»*

*De tout mon cœur Je dédie cette Thèse ...*

**A MON PERE,**

*Tu as rempli ton devoir envers tes enfants, tu nous as mis dans le droit chemin. Tu nous as appris la simplicité, la politesse, le respect des autres et l'honnêteté. Tu nous as offert les plus belles chances dans la vie dont celle d'étudier, Nous sommes fiers de toi. Reçoit à ton tour le témoignage de notre respect et de notre reconnaissance infinis.*

**A MA MERE**

*Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille.*

*Ta noblesse et ta bonté sont sans limites.*

*Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es imposées afin d'assurer mon bien être, et que Dieu tout puissant, préserve ton sourire et t'assure une bonne santé et une longue vie afin que je puisse te combler à mon amour.*

**A MA GRAND MERE,**

*Ce travail est le fruit de tes efforts, des longues années de sacrifices auxquels tu as consentis. Je ne trouverai jamais assez de mots pour t'exprimer toute ma gratitude et mon affection.*

*Qu'Allah t'accorde longue vie et te rende au centuple tout ce que tu fais pour nous.*

*A mes Frères : Youssef et Mustapha*

*Et ma sœur: Ilham*

*Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je remercie en vous les frères et les amies.*

*J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser vos vœux.*

*Je vous souhaite une vie pleine de joie. Restons unis et solidaires.*

*A toute la famille SAROUKH,*

*A toute la famille MOUSSABIB,*

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit témoignage mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.*

*A mes très chères amies*

*Vous êtes pour moi plus que des amies! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie.*

*A TOUS CEUX QUE J'AIME, A TOUS MES ENSEIGNANTS DU*

*PRIMAIRE,*

*SECONDAIRE ET DE LA FACULTÉ DE MEDECINE DE MARRAKECH.*

# *REMERCIEMENTS*



**A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE Pr. D.TOUITI**

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Votre modestie jointe à votre sérieux, à vos compétences professionnelles et humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre respect et de notre très haute considération.*

**A NOTRE MAÎTRE, PROFESSEUR D'UROLOGIE DU VAL-DE-GRACE**

**PARIS ET RAPPORTEUR DE THÈSE : Pr. O.GOUNDALE**

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de nous confier ce travail.*

*Nous avons, avant tout le privilège d'être formé sous votre direction. Nous sommes très fières d'avoir appris auprès de vous et espérons avoir été à la hauteur de votre attente.*

*Permettez-nous de vous exprimer notre sincère gratitude et nos remerciements pour nous avoir dirigés et conseillés tout au long de l'élaboration de cette thèse.*

*Trouvez ici cher Maître, le témoignage de notre estime, de notre profonde reconnaissance et profond respect.*

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE : Pr. Z.DAHAMI**

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.*

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE: Pr. A. ELFIKRI**

*Nous sommes très honorés de vous compter dans notre Jury et de bénéficier de votre expérience.*

*Nous avons été impressionnés par votre simplicité, votre rigueur, et votre facilité à transmettre.*

*Qu'il nous soit permis, cher Maître, de vous exprimer notre profonde estime et reconnaissance.*

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE : PR. A. FAKHRI**

*Nous vous remercions de la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.*

**AU PROFESSEUR I.ESSAADI**

**PROFESSEUR ASSISTANT D'ONCOLOGIE MEDICALE A L'HOPITAL  
AVICENNE**

*Nous somme très reconnaissant pour l'aide que vous nous avez procuré tout au long de la réalisation de ce travail.*

*Veuillez trouver ici, le témoignage de notre profonde reconnaissance*

**A tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce projet de près ou de loin**

# *ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>CTN</b>	: Chimiothérapie néoadjuvante.
<b>CIS</b>	: carcinome in situ
<b>RTUV</b>	: Résection trans-urétrale de vessie.
<b>M-VAC</b>	: Méthotrexate, vinblastine, adriamycine plus cisplatine.
<b>CMV</b>	: Cisplatine, méthotrexate plus vinblastine.
<b>CM</b>	: Cisplatine, méthotrexate.
<b>CarboMV</b>	: Carboplatine, le méthotrexate, la vinblastine.
<b>GC</b>	: Gemcitabine+cisplatine.
<b>CISCA</b>	: Cisplatine, cyclophosphamide, adriamycine.
<b>TEP</b>	: Tomographie par émission de positrons.
<b>TVIM</b>	: Tumeur de vessie avec infiltration musculaire.
<b>TVNIM</b>	: Tumeur de vessie non infiltrante le muscle.
<b>%</b>	: Pourcentage.
<b>Rx</b>	: Radiographie.
<b>UIV</b>	: Urographie intraveineuse.

*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>RAPPEL ANATOMIQUE</b> .....	<b>3</b>
I. ANATOMIE CHIRURGICALE DE LA VESSIE:.....	<b>4</b>
1. Généralités .....	<b>4</b>
2. Situation .....	<b>4</b>
3. Capacité .....	<b>5</b>
4. Les rapports avec les organes de voisinage .....	<b>5</b>
II. VASCULARISATION DE LA VESSIE .....	<b>7</b>
1. Vascularisation artérielle .....	<b>7</b>
2. Vascularisation veineuse .....	<b>7</b>
3. les lymphatiques .....	<b>8</b>
III. l'innervation .....	<b>9</b>
IV. Rappel histologique .....	<b>10</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b> .....	<b>12</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>14</b>
I. Aspects épidémiologiques .....	<b>15</b>
1. Répartition selon l'âge et le sexe .....	<b>15</b>
2. Répartition des patients selon l'origine géographique .....	<b>15</b>
3. Les facteurs de risques .....	<b>16</b>
II. Etude clinique .....	<b>17</b>
1. Signes fonctionnels .....	<b>17</b>
2. Signes physiques .....	<b>18</b>
III. Les examens paracliniques .....	<b>18</b>
1. Examens biologiques .....	<b>18</b>
2. Echographie .....	<b>18</b>
3. Uroscanner.....	<b>19</b>
4. Cystoscopie associée à la RTUV .....	<b>19</b>
IV. Etude anatomopathologique .....	<b>19</b>
V. Bilan d'extension .....	<b>20</b>
VI. Prise en charge thérapeutique.....	<b>20</b>
1. Chimiothérapie néoadjuvante .....	<b>20</b>
2. Traitement chirurgical .....	<b>23</b>
3. Radiothérapie .....	<b>24</b>
4. Etude anatomopathologique.....	<b>24</b>
5. Evolution .....	<b>25</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>26</b>
I. Epidémiologie .....	<b>27</b>
1. Incidence et Mortalité .....	<b>27</b>
2. Sexe .....	<b>28</b>
3. L'âge .....	<b>30</b>

4. Les facteurs de risque .....	31
II. ANATOMOPATHOLOGIE .....	33
1. les types histologiques du cancer de vessie .....	34
2. le grade tumoral .....	35
3. Classification TNM .....	35
4. Histoire naturelle et pronostic .....	37
5. Cancer de la prostate concomitant .....	40
III. DIAGNOSTIC POSITIF .....	40
1. Signes cliniques .....	40
2. L'examen clinique .....	40
3. Les examens paracliniques .....	41
IV. Bilan d'extension .....	44
1. La tomodensitométrie .....	44
2. L'imagerie par résonance magnétique .....	44
3. Extension ganglionnaire .....	45
4. Extension métastatique à distance .....	45
V. MODALITES THERAPEUTIQUES .....	46
1. Chimiothérapie néoadjuvante.....	46
2. Traitement chirurgicale des tumeurs infiltrantes de vessie .....	56
3. Chimiothérapie adjuvante .....	65
4. Radiothérapie péri-opératoire .....	67
CONCLUSION.....	69
ANNEXE.....	72
RÉSUMÉS.....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	86

# *INTRODUCTION*



Le cancer de la vessie occupe le septième rang des cancers dans le monde chez l'homme et le deuxième rang des cancers de l'appareil urinaire après les tumeurs prostatiques [1].

Le cancer de vessie infiltrant le muscle est une maladie maligne potentiellement mortelle qui, si elle n'est pas traitée, tue plus de 85% des patients dans un délai de 2 ans [2].

On définit la tumeur infiltrante de vessie par l'envahissement du muscle vésical par les cellules urothéliales le plus souvent [3], c'est-à-dire  $\geq$  pT2 de la classification TNM.

Le diagnostic est anatomo-pathologique, basé sur l'analyse histologique des copeaux tissulaires obtenus par la résection trans-urétrale de vessie (RTUV).

La cystectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien est considérée comme l'option thérapeutique la plus efficace aujourd'hui chez les patients ayant un cancer de la vessie infiltrant le muscle. Malheureusement, malgré la maladie cliniquement localisée et l'intention curative de la chirurgie, environ la moitié des patients développent des métastases à distance en postopératoire qui vont apparaître au cours des 2 premières années.

L'explication logique de l'échec thérapeutique est une micro métastase non détectée qui s'est déjà propagée au moment de la chirurgie. Ceci a poussé à rechercher d'autres options thérapeutiques pour obtenir des résultats optimaux essentiellement un meilleur contrôle loco-régional, général et une amélioration significative de la survie.

Théoriquement, la meilleure option pour cibler ces lésions occultes est d'intégrer la chimiothérapie systémique dans l'algorithme de traitement avant ou immédiatement après la chirurgie.

Notre travail réalisé au service d'urologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech à propos de 15 cas de tumeurs de vessie infiltrant le muscle va inclure de façon prospective :

\*Etude d'une série de cas.

\*Comparaison de nos résultats avec les données de la littérature, à travers une revue de la littérature, concernant les aspects épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologique, diagnostiques, et en appuyant sur les conduites thérapeutiques actuelles notamment la chimiothérapie néoadjuvante.

*RAPPEL  
ANATOMIQUE*



## I. ANATOMIE CHIRURGICALE DE LA VESSIE:

### 1. Généralités :

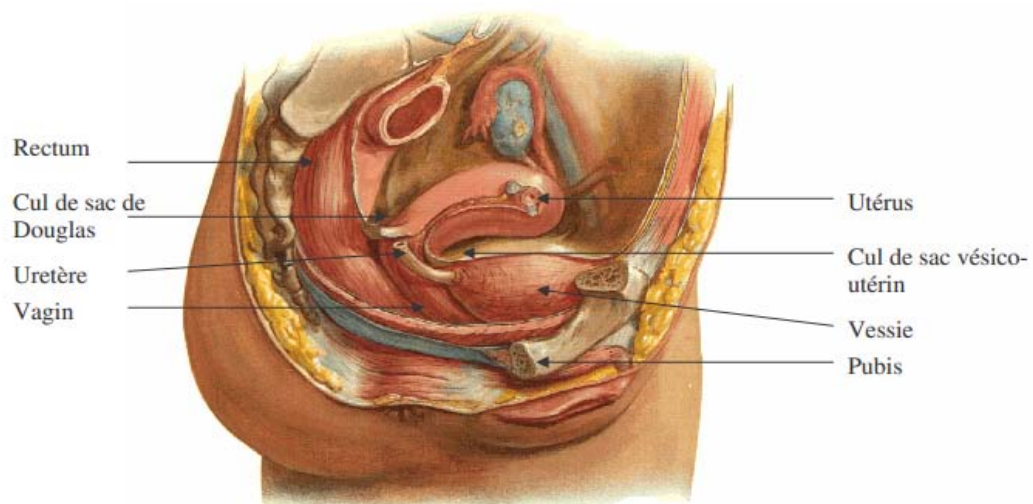
La vessie est un sac musculaire lisse et rétractile qui emmagasine l'urine, qui s'écoule par les uretères, s'accumule et séjourne dans l'intervalle entre les mictions.

Sa forme varie en fonction de la réplétion: lorsqu'elle est vide, la vessie est aplatie, grossièrement triangulaire à sommet antéro-supérieur, et lorsqu'elle est pleine, la vessie devient ovoïde et peut remonter jusqu'au niveau de l'ombilic.

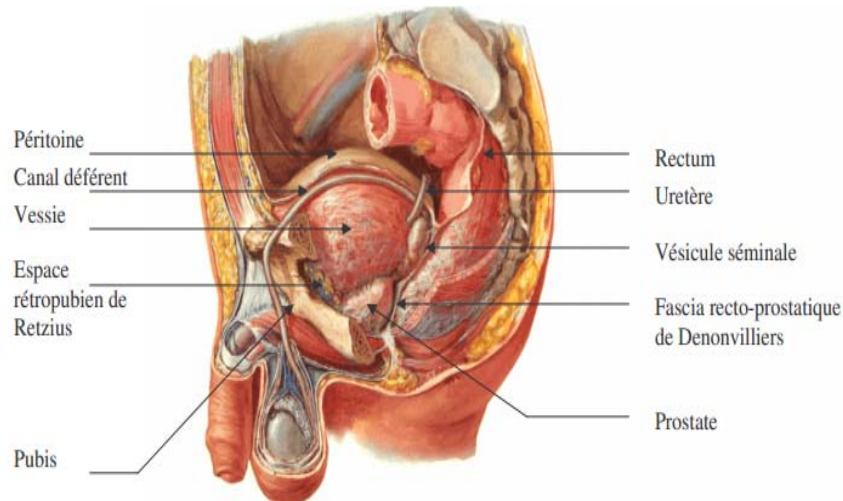
### 2. Situation : [4]

La vessie occupe la quasi-totalité de la loge vésicale, située à la partie antérieure et médiane de la cavité pelvienne, elle est en position rétro péritonéale sur le plancher pelvien, immédiatement derrière la symphyse pubienne quand elle est vide, et elle fait saillie dans l'abdomen quand elle est distendue.

Elle repose chez l'homme, sur la prostate qui la sépare du plancher pelvien, et chez la femme, sur la face antéro-supérieur du vagin.



**Figure 1 : L'appareil génito-urinaire chez la femme [NETTER]**



**Figure 2 : L'appareil génito-urinaire chez l'homme [NETTER]**

### **3. Capacité :**

La capacité vésicale est très variable. Elle est plus grande chez la femme que chez l'homme; le besoin d'urine chez l'adulte survient à 300 ml environ. La capacité maximale peut atteindre 2 à 3 litres en cas de rétention vésicale.

### **4. Les rapports avec les organes de voisinage :**

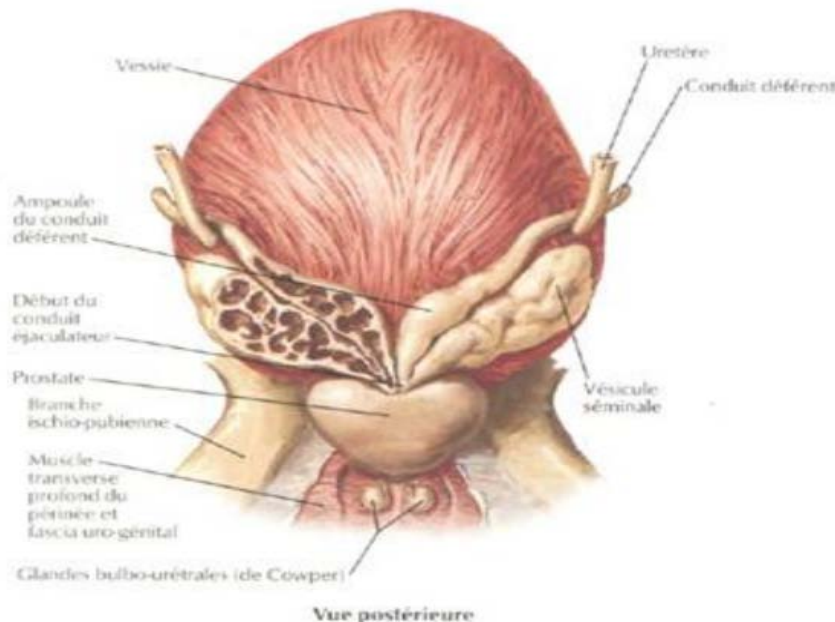
On distingue à vessie vide trois faces: supérieure, antéro-inférieure et postéro-inférieure ou base; deux bords latéraux, un bord postérieur et 3 angles. A la coupe, la vessie vide a une forme grossièrement triangulaire.

- **La face supérieure**, à travers le péritoine, est en rapport avec les anses grêles et le colon ilio-pelvien.
- **La face antéro-inférieure** est au contact, via l'espace cellulo graisseux de Retzius, de la symphyse pubienne, du muscle releveur de l'anus, des vaisseaux et nerfs obturateurs.
  - A vessie vide: elle répond à la symphyse pubienne. Elle en est séparée par l'aponévrose ombilico-prévésicale.

- A vessie pleine: la paroi antérieure répond, au-dessus de la symphyse pubienne, à la partie inférieure de la paroi abdominale antérieure.

–La face postéro–inférieure (base) :

- Chez l'homme, est proche de la face supérieure de la prostate, des vésicules séminales (via le feuillet antérieur de l'aponévrose de Denonvilliers), des ampoules déférentielles et des uretères.
- Chez la femme, il s'agit de la face antérieure du vagin (via le fascia d'Halban) et la partie supra–vaginale du col utérin.



**Figure 3 : Vue postérieure de la vessie [NETTER]**

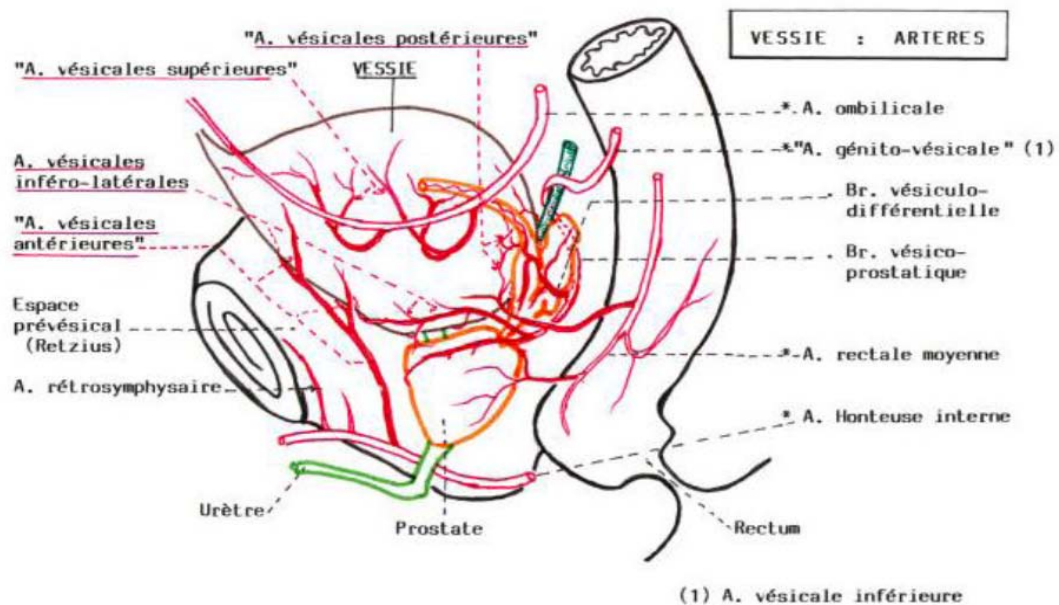
- Bords latéraux** : ils sont logés par l'artère ombilicale qui est croisée par les canaux déférents.
- Bord postérieur** : concave en arrière, il soulève un repli péritonéal qui limite en avant le douglas.
- l'ouraque** : c'est un cordon fibreux qui naît de l'angle antéro-supérieur de la vessie et se dirige vers l'ombilic.

## II. VASCULARISATION DE LA VESSIE : [5]

### 1. Vascularisation artérielle : (Figure 4)

Elles naissent essentiellement de l'artère iliaque interne:

- Les artères vésicales supérieures;
- Les artères vésicales inférieures;
- Les artères antérieures;
- Les artères vésicales postérieures.



**Figure 4 : Vascularisation artérielle de vessie.**

### 2. Vascularisation veineuse : (Figure 5)

Elles constituent un réseau intra-pariétal puis péri-vésical drainé par :

- Les veines antérieures, dans le plexus de Santorini.
- Les veines latérales et postérieures se joignent au plexus latéro-prostatique et gagnent la veine hypogastrique, elles reçoivent les veines vésiculo-différentielles et urétérales.

Chez la femme, ces troncs latéraux vésicaux s'unissent aux plexus latéro-vaginaux.

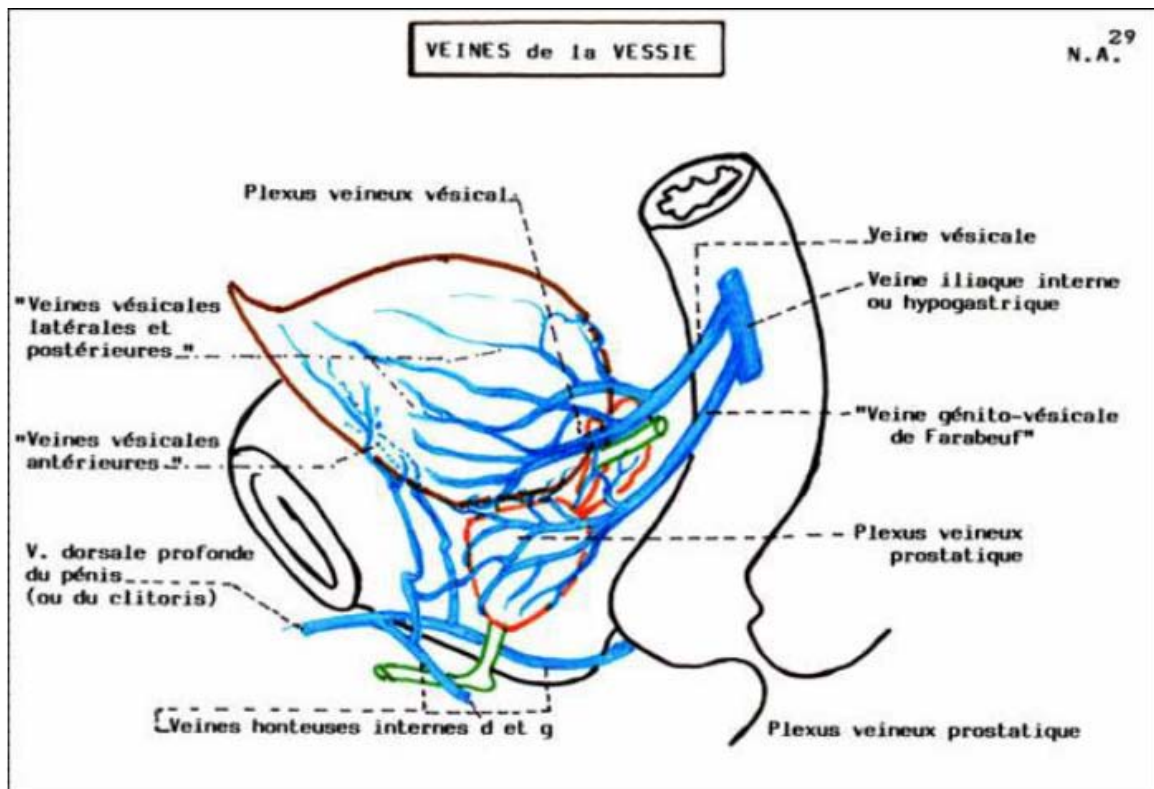
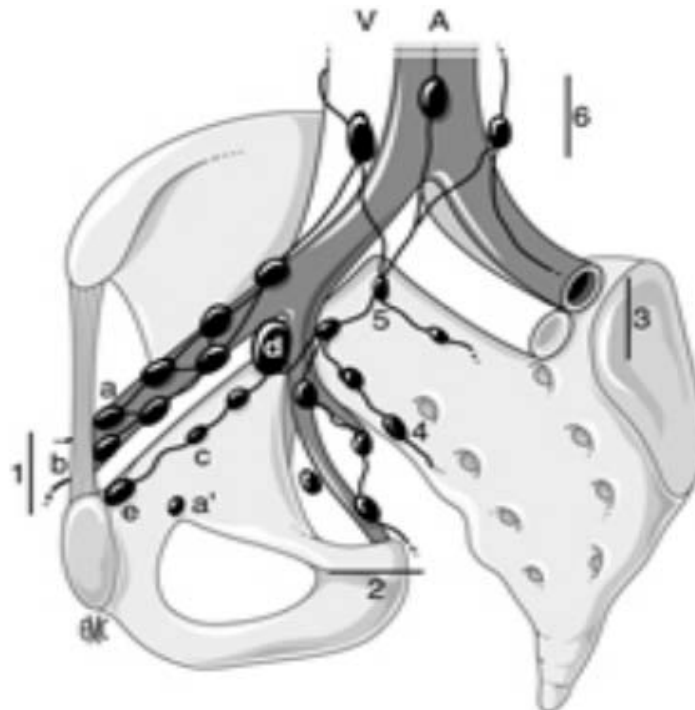


Figure 5 : la vascularisation veineuse de la vessie.

### 3. les lymphatiques : (Figure 6)

Les lymphatiques de la vessie se rendent aux ganglions iliaques externes, en particulier aux éléments des chaînes moyennes et internes, aux ganglions hypogastriques et éventuellement aux iliaques primitifs.

La connaissance des voies de drainage de la vessie est capitale. Sa valeur dans la stadification tumorale s'est montrée incontestable. La valeur thérapeutique du curage ganglionnaire étendu ou mieux extensif est prouvée à ce jour.



**Figure 6 :** Schéma en vue oblique de la répartition des chaînes ganglionnaires pelviennes autour des vaisseaux.

A : aorte et branches de division; V : veines iliaques et veine cave inférieure;

1. chaîne iliaque externe : a. groupe externe ou latéral ; b. groupe moyen ou intermédiaire; c. groupe interne ou médial ou « sous rétro veineux »; d. ganglion « sous veineux » (ganglion de Leveuf et Godard) ; e. ganglion rétro crural interne (ganglion de Cloquet);
2. Chaîne iliaque interne ou hypogastrique: a. Ganglion obturateur (autour du pédicule obturateur);
3. Chaîne iliaque primitive;
4. Chaîne sacrée latérale; 5. Ganglion du promontoire ; 6. Chaînes rétro péritonéales avec le groupe pré cave, pré aortique et latéroaortique.

### III. l'innervation :

L'innervation vésicale est double: intrinsèque et extrinsèque.

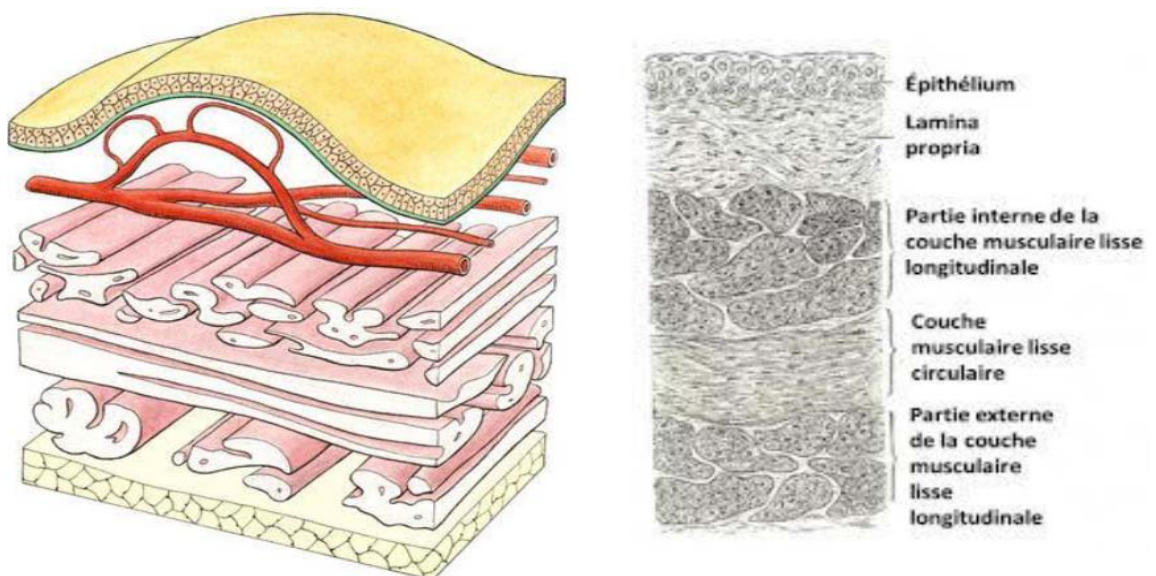
- **Intrinsèque** : par des plexus intra-muraux dans l'épaisseur de détrusor.
- **Extrinsèque** : constituée par des fibres sympathiques et des fibres parasympathiques assurent au détrusor une motricité involontaire et inconsciente.

Le contrôle encéphalique sensitif et moteur est le fait des voies médullaire. Celles-ci aboutissent aux noyaux gris centraux et au cortex.

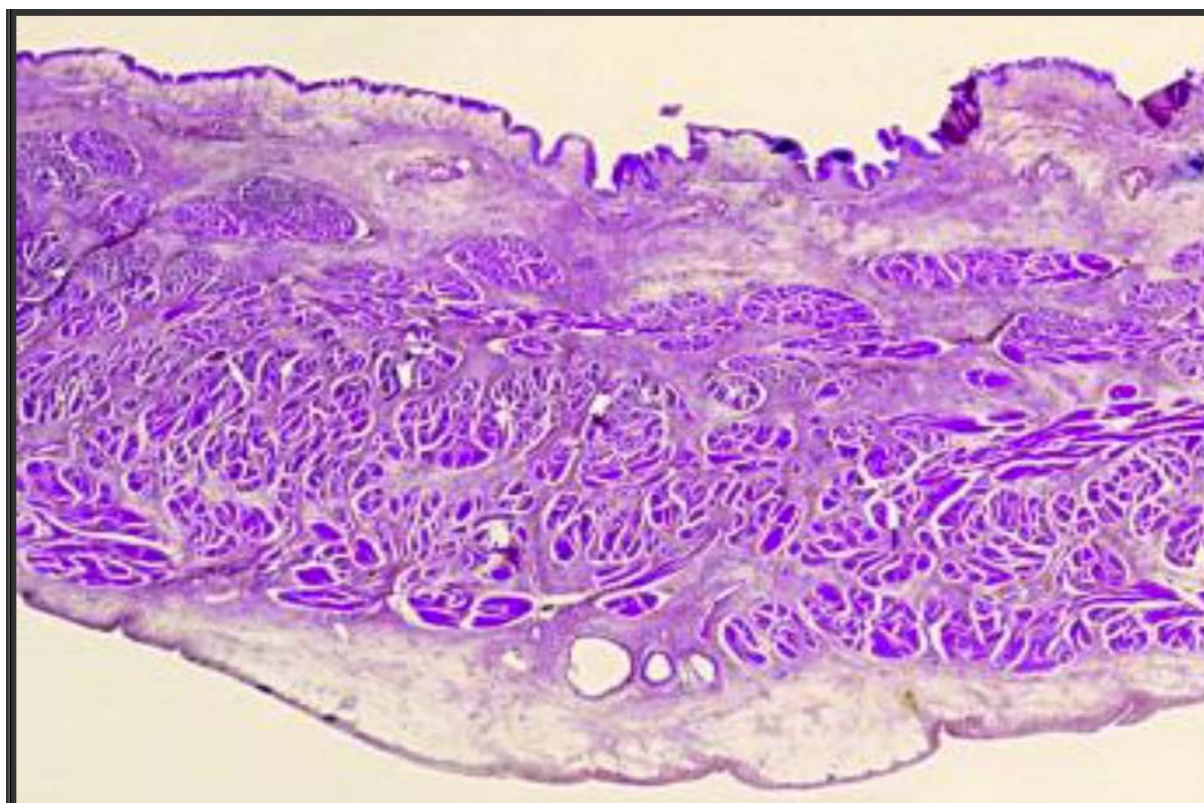
#### IV. Rappel histologique : (Figure 7 et 8)

La vessie est formée de trois tuniques : séreuse, musculuse et muqueuse.

- **La séreuse (adventice)** ne revêt que la face supérieure et partiellement les faces postérieures et latérales.
- **La musculuse (détrusor)** est formée de trois couches musculaires lisses concentriques :
  - une **couche superficielle** de fibres longitudinales,
  - une **couche profonde** plexiforme,
  - une **couche moyenne**, circulaire, c'est la plus importante; car elle constitue au niveau du col un épaississement annulaire: le sphincter du col vésical ou sphincter de l'urètre antagoniste du reste de la musculature vésicale.
- **La muqueuse** composée d'un épithélium et d'un chorion, est rouge, lisse et unie sauf au niveau du trigone où elle présente parfois quelques papilles. L'épithélium repose sur une membrane basale, mince, irrégulière, et mal individualisée en microscopie optique.



**Figure 7** : Schémas de différentes couches de la paroi vési



**Figure 8** : Coupe histologique montrant les couches de la paroi vésicale.

*PATIENTS  
ET  
MÉTHODES*



Notre travail est une étude prospective dont l'objectif principal est de résumer les données sur les bénéfices de la chimiothérapie systémique néoadjuvante avant cystectomie radicale pour le cancer de la vessie infiltrant le muscle, de déterminer les changements de stadification lors d'une cystectomie radicale associée au traitement et de tester la non infériorité de ce traitement bimodal.

Cette étude est menée au service d'urologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, à propos de 15 patients ayant un cancer de vessie infiltrant, candidats à une cystectomie radicale durant la période s'étendant du 1<sup>er</sup> février 2016 au 14 décembre 2017.

Le recueil des cas a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers, puis les données contenues dans chaque dossier ont été consignées sur une fiche d'exploitation (**voir annexe**). Elle a permis l'évaluation des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques, et thérapeutiques du cancer de vessie infiltrant.

➤ **Les critères d'inclusion :**

- Tous les patients présentant une tumeur de vessie infiltrant le muscle, avec un état général permettant une chirurgie radicale.
- Une fonction rénale dans les limites de la normale était une condition nécessaire pour inclure ces patients dans notre étude.

L'inclusion des patients dans l'étude émanait d'une décision collégiale après présentation des dossiers dans une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) organisée à l'échelle de notre structure.

➤ **Les critères d'exclusion :**

- Ont été exclus de l'étude les patients avec un état général altéré du fait d'une comorbidité ou pour raison d'une insuffisance rénale quelque soit son stade.
- Ont été exclus également les patients qui refusaient ce traitement bimodal ou ceux dont l'initiation de la chimiothérapie néoadjuvante laissait présager un retard à la cystectomie.

# *RÉSULTATS*

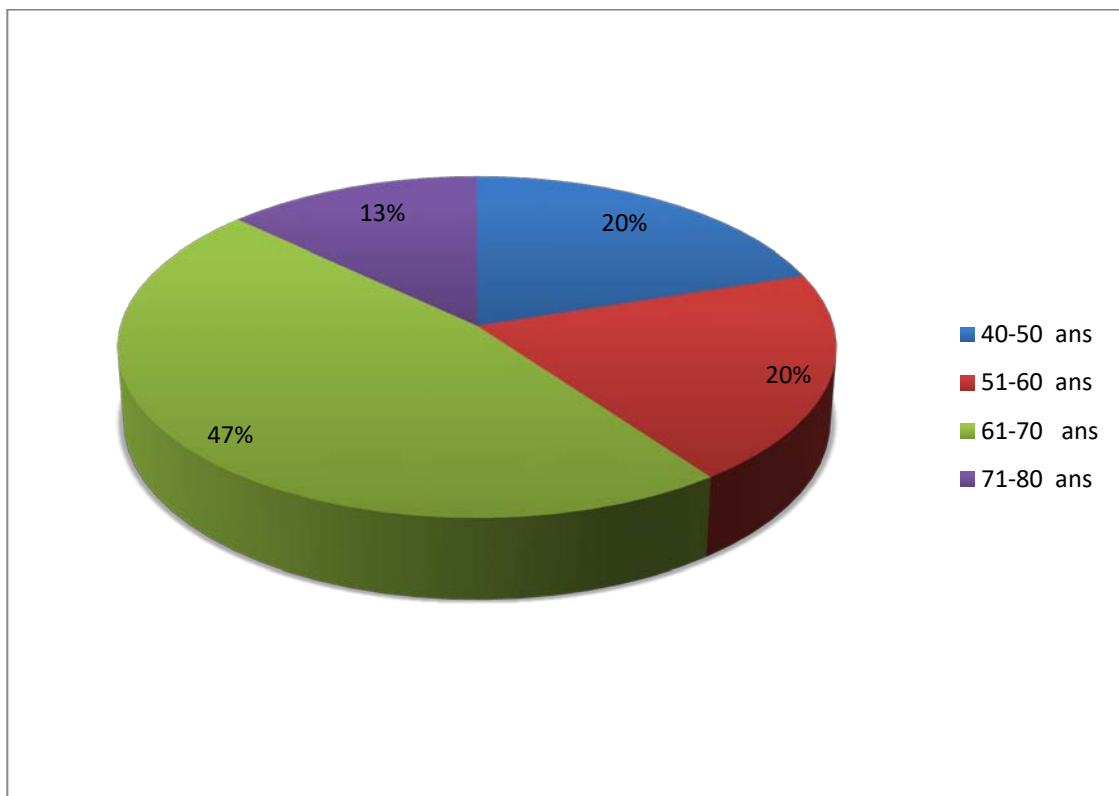


## I. Aspects épidémiologiques :

### 1. Répartition selon l'âge et le sexe :

L'exploitation des résultats des 15 cas a retrouvé que tous les patients sont des hommes.

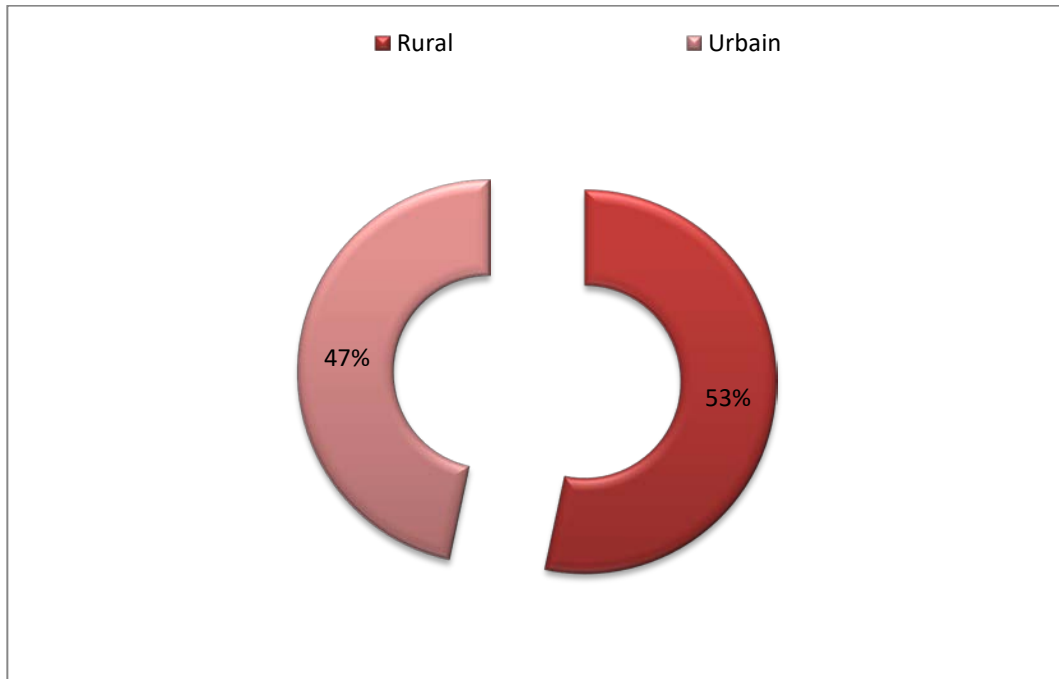
L'âge moyen était de 60,6 ans avec des extrêmes de 46 à 74 ans. La tranche d'âge la plus atteinte est celle de 61 et 70 ans, soit 47% des cas. (Figure 9).



**Figure 9 :** Répartition des patients selon les tranches d'âge

### 2. Répartition des patients selon l'origine géographique :

L'origine géographique a été notée chez nos patients avec une légère prédominance du cancer de vessie dans le secteur rural (53,3%). (Figure 10)



**Figure 10 : Répartition des patients selon l'origine géographique**

### **3. Les facteurs de risques : (Figure11)**

#### **3.1. Tabagisme :**

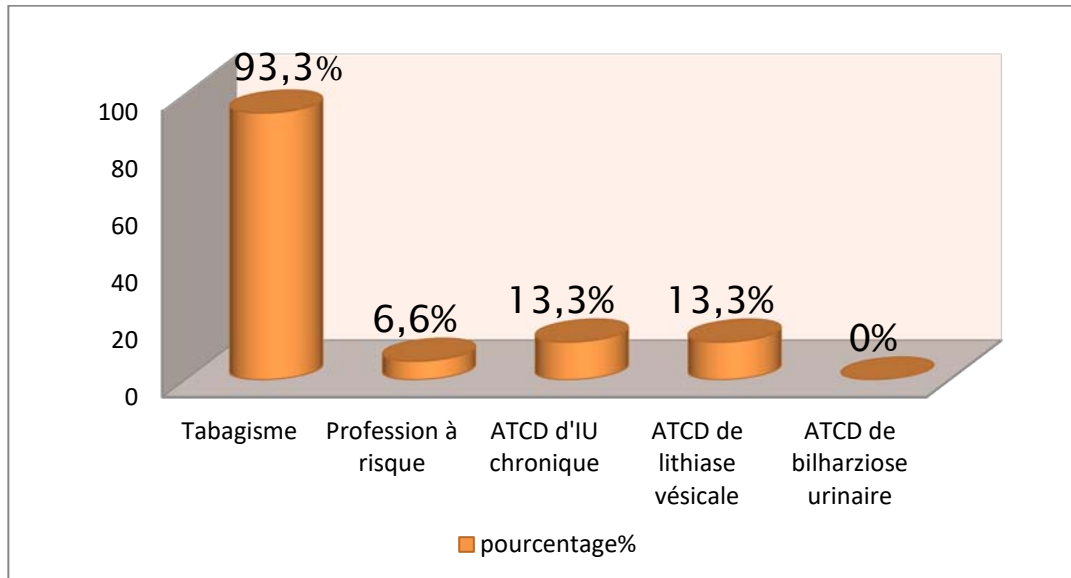
La notion de tabagisme a été retrouvée chez 14 patients soit 93,3% des cas, qui sont tous de sexe masculin. La durée moyenne du tabagisme chez nos patients était de 24,2 ans, avec un nombre de paquet année moyen de 20,7 PA (extrême 10 à 40 PA).

#### **3.2. Exposition professionnelle :**

La profession à risque a été retrouvée chez un seul patient qui était militaire teinturier soit 6,6% des cas.

#### **3.3. Autres facteurs de risques :**

D'autres antécédents étaient soulevés chez certains patients notamment la présence de lithiase vésicale chez 02 cas (13,3%), l'infection urinaire chronique est retrouvée chez 02 cas (13,3%). Aucun cas d'antécédent de tumeur de vessie ni de bilharziose urinaire n'a été noté.



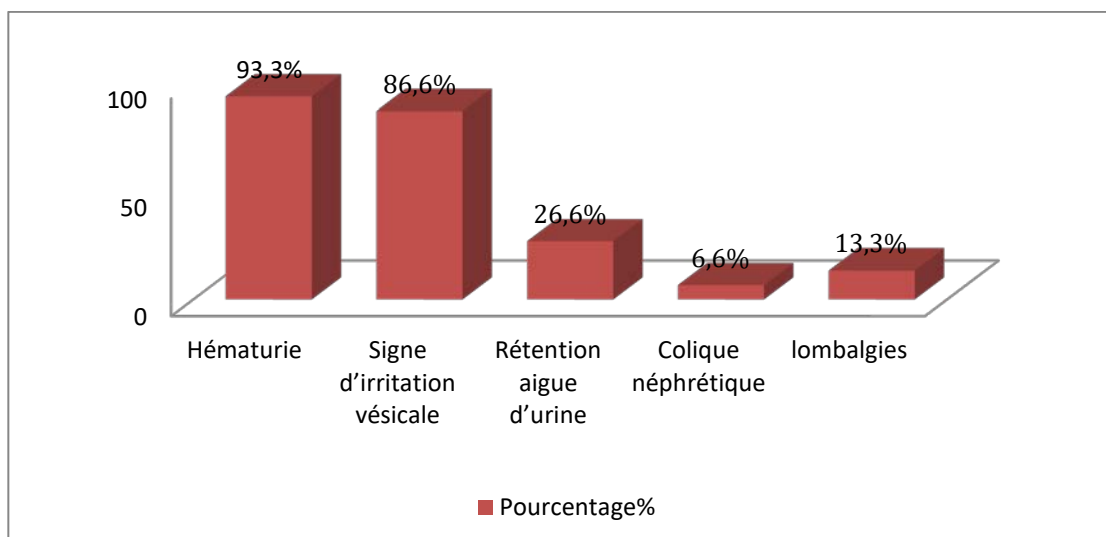
**Figure 11** : les différents facteurs de risque dans notre série

## II. Etude clinique :

### 1. Signes fonctionnels : (Figure 12)

Le maître symptôme révélateur est l'hématurie macroscopique caillotante retrouvé chez 14 patients (soit 93,3%), et cette hématurie n'est isolée que dans 13,3%.

Les signes irritatifs vésicaux sont isolés et révélateurs dans seulement 6,6%.



**Figure 12** : Signes cliniques révélateurs dans notre série

## **2. Signes physiques :**

Tous nos patients avaient bénéficié d'un examen clinique comportant :

- L'examen général,
- l'examen des fosses lombaires et de l'hypogastre,
- les touchers pelviens.

Les données du toucher rectale ont été précisées, dont tous présentaient une base vésicale souple.

Le reste de l'examen a recherché une masse abdomino-pelvienne, des adénopathies périphériques, ou une hépatomégalie. Il était aussi sans particularité.

## **III. Les examens paracliniques :**

### **1. Examens biologiques :**

Une anémie est retrouvée chez 7 patients, soit 46,6%.

L'examen cyto bactériologique des urines a été réalisé chez tous les patients, il a montré une hématurie microscopique chez la totalité des patients, et une leucocyturie sans bactériurie chez 10 patients, soit 66,6%.

L'évaluation de la fonction rénale par le dosage de l'urée et de créatinine n'a révélé aucun cas d'insuffisance rénale.

La cytologie urinaire n'a pas été faite chez nos patients.

### **2. Echographie :**

L'échographie vésico-rénale initiale est faite chez tous nos patients (100%). Elle a visualisée la tumeur de vessie sous forme d'une formation tumorale dans les 15 cas (100%), elle associée à une urétérohydronéphrose (UHN) chez 6 patients (soit 40%), bilatérale chez 3 patients (soit 20%) et unilatérale chez 3 patients (soit 20%).

### 3. Uroscanner:

L'uroscanner a été fait chez tous nos patients (100%). Les résultats avaient objectivé un retentissement sur le haut appareil dans 40% des cas, et une infiltration de la graisse péri vésicale dans 66,6% des cas.

### 4. Cystoscopie associée à la RTUV : (Tableau I)

La cystoscopie a permis de préciser l'aspect macroscopique de la tumeur et sa base d'implantation, la taille, le nombre, la localisation, l'infiltration, et aussi de faire des résections.

Tous nos patients ont bénéficié d'une cystoscopie avec résection. La RTUV était complète chez 12 patients (soit 80%), et incomplète chez 3 patients (soit 20%).

**Tableau I : Résultats de la cystoscopie.**

	Nombre de patients	Pourcentage %
<b>Aspect de la tumeur</b>		
Tumeur végétante	14	93,3
Tumeur papillaire	1	6,6
<b>Nombre</b>		
Unique	3	20
Multiple	12	80
<b>Siège</b>		
Paroi latérale	12	80
Trigone	5	33,3
Dôme	4	26,6
Bas fond	4	26,6
Paroi antérieur	2	13,3

## IV. Etude anatomopathologique :

L'examen anatomopathologique des copeaux de résection nous a permis de préciser le type histologique, le grade, et le stade tumoral.

Le carcinome urothélial est le type histologique dominant dans notre série, il a été retrouvé chez tous les patients (100%).

Dans notre série, on étudie les tumeurs infiltrantes qui représentent absolument 100% des cas, avec 10 patients (soit 66,6%) avaient un stade tumoral pT2N0M0 et 5 patients (soit 33,3%) avaient un stade tumoral pT3N0M0.

La différenciation cytologique selon la classification de l'OMS 2004 a été retrouvée sur les comptes rendus, dont tous nos patients avaient des tumeurs de vessie de haut grade (100%).

Un carcinome in situ concomitant a été retrouvé chez 5 patients, soit 33,3%, et l'infiltration lymphovasculaire était présente dans 100% des cas.

La classification actuelle des TVIM en trois à cinq sous-groupes : basal, luminal, p53-like, ± infiltrée (forte expression des gènes de la réponse immunitaire), ± génétiquement instables faisait défaut dans les comptes-rendus anatomopathologiques.

## **V. Bilan d'extension :**

Le bilan d'extension est basé sur la TDM thoraco-abdomino-pelvienne qui était systématiquement demandé chez tous les patients. Il a montré une urétérohydronéphrose chez 2 patients soit (13,3%), et il n'a pas objectivé ni de métastases pulmonaires ni de métastases hépatiques ou ganglionnaires.

La radiographie thoracique a été demandée systématiquement.

Une scintigraphie osseuse a été demandée chez un seul patient qui était révélée normale.

## **VI. Prise en charge thérapeutique:**

### **1. Chimiothérapie néoadjuvante :**

#### **1.1. Protocole :**

Tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante à base d'une association de méthotrèxate, vinblastine, doxorubicine (Adriamycine) et cisplatine (M-VAC).

Les patients recevaient en plus une hydratation de 3 litres à J1 et un traitement antiémétique.

### 1.2. Nombre de cures :

Le protocole de chimiothérapie a été administré toutes les 3 semaines, les malades ont bénéficié de 3 cures de chimiothérapie.

### 1.3. Toxicité : (Tableau II et Figure 13)

Un examen clinique avant chaque cure de chimiothérapie a été réalisé pour évaluer les effets indésirables. Les plus importants sont cités ci-dessous ;

La toxicité hématologique est la plus fréquente notamment la neutropénie a été observée chez 11 patients soit 73.3 %, thrombopénie chez 4 patients soit 26.6% et l'anémie chez 4 patients soit 26.6%.

Les toxicités non hématologiques comprenant :

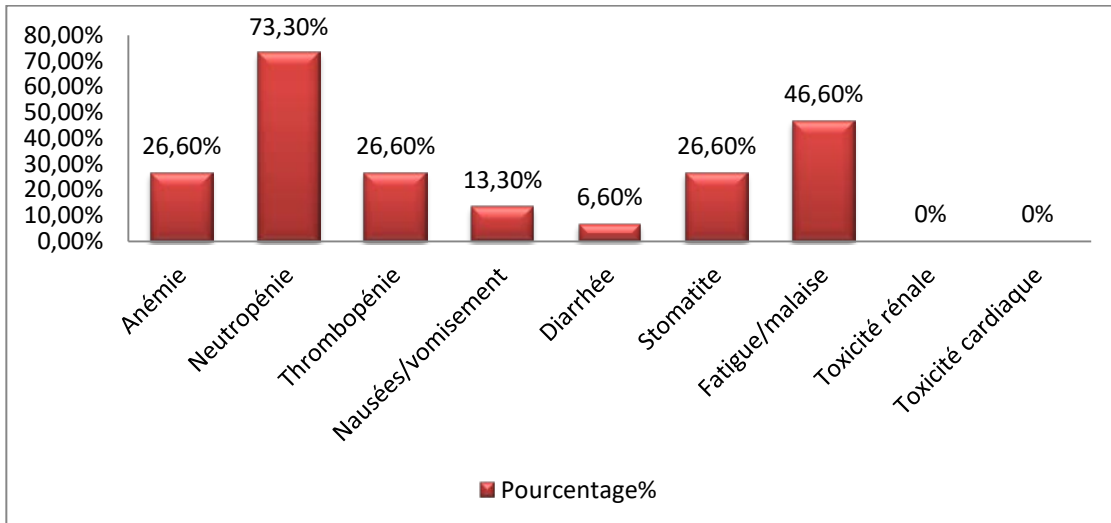
- La diarrhée a été observée chez un seul patient.
- Les nausées et vomissement chez 2 patients.
- La stomatite chez 4 patients.
- Fatigue et malaise chez 7 patients.

Cependant aucune toxicité spécifique rénale ou cardiaque n'a été retrouvée.

La chimiothérapie néoadjuvante n'a pas été arrêtée en raison d'une toxicité chez aucun patient.

**Tableau II: Toxicité induite par la chimiothérapie néoadjuvante**

Toxicité	Nombre de cas	Pourcentage%
Anémie	4	26,6
Neutropénie	11	73,3
Thrombopénie	4	26,6
Nausées/vomissements	2	13,3
Diarrhée	1	6,6
Stomatite	4	26,6
Fatigue/malaise	7	46,6
Toxicité rénale	0	0
Toxicité cardiaque	0	0



**Figure 13 : Toxicité induite par la chimiothérapie néoadjuvante**

**1.4. Réponse clinique : (Figure 14)**

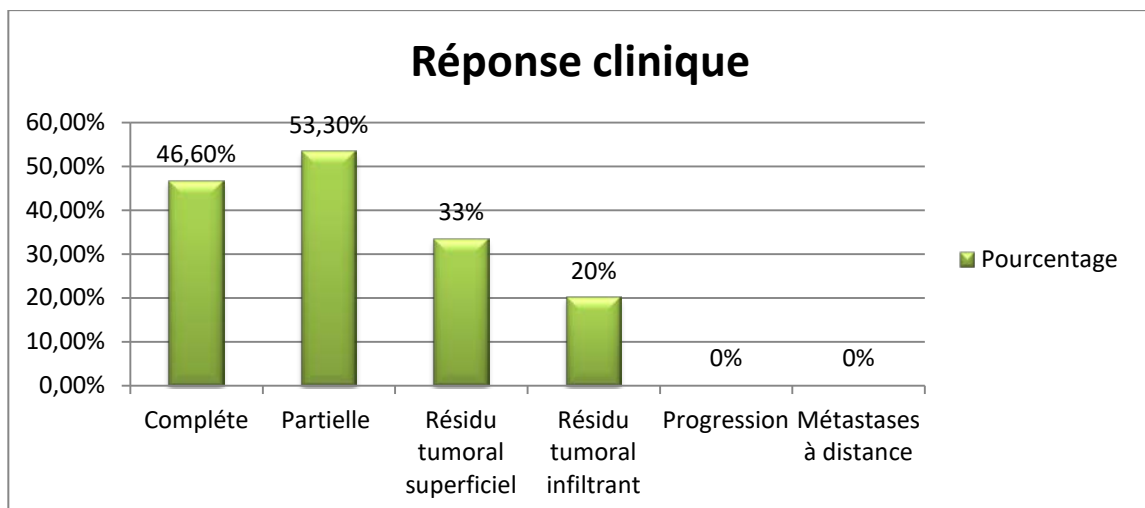
Les patientes ont bénéficié d'un examen clinique et un scanner thoraco- abdomino- pelvien après les 3 cures de chimiothérapie dont l'objectif a été d'évaluer la réponse tumorale.

7 patients, soit 46,6% des cas, ont présenté une réponse clinique complète.

8 patients, soit 53,3% des cas, ont présenté une réponse clinique partielle.

Cependant, on note une persistance d'un résidu tumoral superficiel chez 5 patients (soit 33,3 %) et un résidu tumoral infiltrant chez 3 patients (soit 20%).

Aucun patient n'a présenté de progression tumorale locale, ganglionnaire ou métastatique.



**Figure 14 : l'évaluation de la réponse clinique après chimiothérapie néoadjuvante**

## 2. Traitement chirurgical :

### 2.1. Cystectomie radicale :

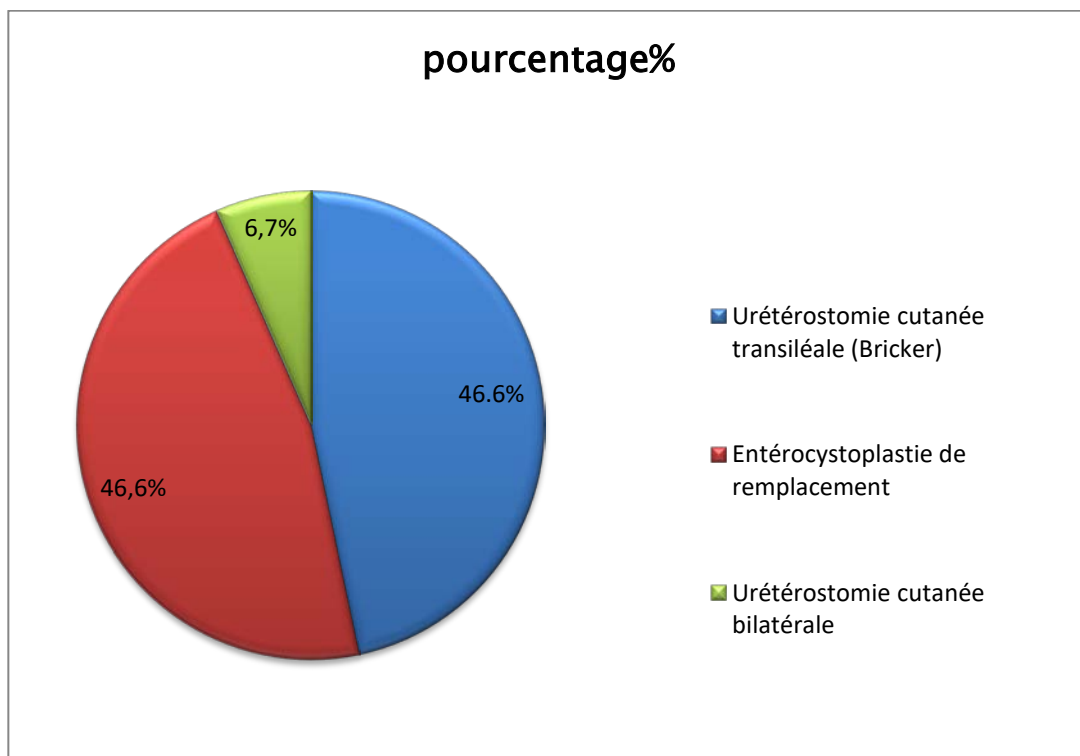
Le délai entre cystectomie radicale et chimiothérapie néoadjuvante chez nos patients a été entre 2 et 4 mois, avec dans 66,6% des cas avant 3mois.

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une cystectomie radicale totale avec un curage ganglionnaire ilio-obturateur, hypogastrique et iliaque externe bilatéral.

### 2.2. Dérivations urinaires : (figure 15)

La chirurgie radicale a été complétée par un geste de dérivation urinaire :

- Urétérostomie cutanée transiléale (Bricker) a été réalisée chez 7 patients soit 46.6%.
- Entérocystoplastie de remplacement a été réalisée chez 7 patients soit 46.6%.
- Urétérostomie cutanée bilatérale a été réalisée chez un seul patient soit 6.6%.



**Figure15** : les différents types de dérivations urinaires dans notre série.

### 2.3. Autres :

Pour un total de 15 patients, 7 ont nécessité une transfusion péri-opératoire (soit 46,6%).

### 3. Radiothérapie :

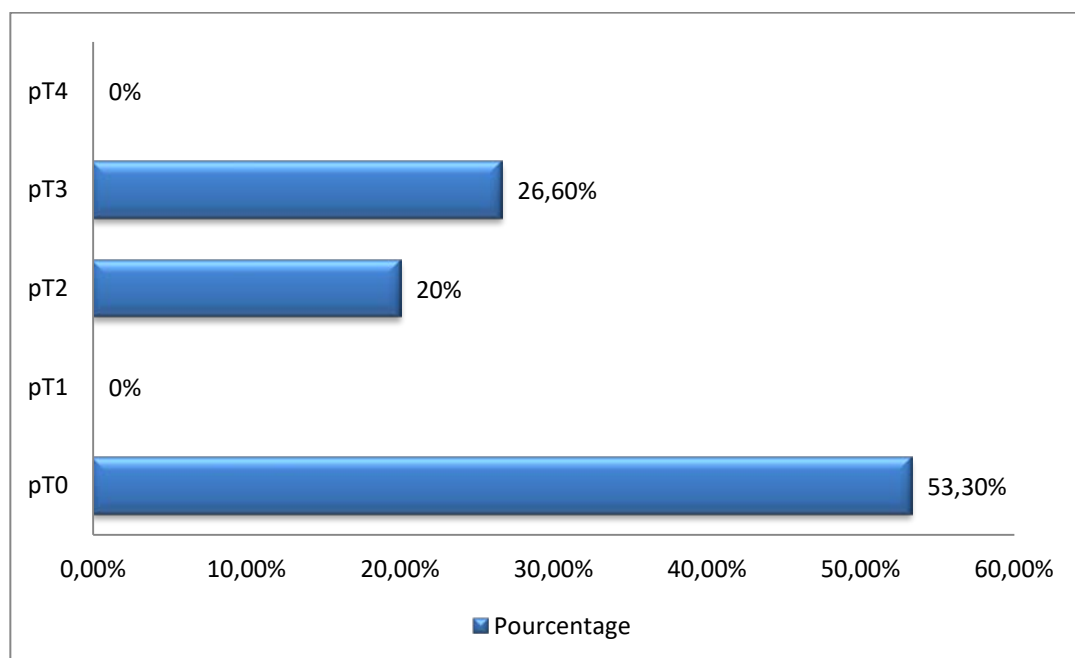
La radiothérapie n'a pas été pratiquée chez les patients de notre série.

### 4. Etude anatomopathologique: (Figure 16)

L'analyse de la pièce opératoire de la cystectomie radicale a précisé le stade tumoral en réponse à la chimiothérapie dont :

- Le stade pT0 a été retrouvé chez 8 patients, soit 53.3% des cas.
- Le stade pT2 a été retrouvé chez 3 patients, soit 20% des cas.
- Le stade pT3 a été retrouvé chez 4 patients, soit 26.6% des cas.

Cependant aucun cas d'envahissement ganglionnaire (pN) ou métastatique (pM) n'été révélé.



**Figure 16 : Répartition des stades pT de la pièce de cystectomie**

## 5. Evolution :

La durée postopératoire moyenne était de 9 jours (extrême 6 -12j).

Parmi nos patients, 5 avaient une fièvre en postopératoire dont un seul patient est décédé par choc septique à J4.

Le suivi était de 8 à 21 mois avec une moyenne de 14 mois pour les patients de notre série et l'évolution a été marquée par :

- 12 patients, soit 80% des cas sont toujours vivants.
- Un seul patient a été perdu de vue.
- Un patient est décédé à 14 mois après cystectomie.

Dans l'idéal un contrôle radiologique était réalisé chaque 6 mois pendant les 2 premières années puis une fois par an.

Aucune récurrence locale et/ou métastase à distance n'ont pas été observées chez les patients .

# *DISCUSSION*



## **I. Epidémiologie :**

### **1. Incidence et Mortalité :**

Le cancer de la vessie est le 7<sup>ème</sup> cancer le plus souvent diagnostiqué chez les hommes dans le monde, tandis qu'il occupe la 11<sup>ème</sup> place chez les deux sexes [6].

Le taux mondial d'incidence normalisé selon l'âge est de 9,0 pour les hommes et de 2,2 pour les femmes [6].

Dans l'Union européenne, le taux d'incidence standardisé selon l'âge est de 19,1 pour les hommes et de 4,0 pour les femmes.

En Europe, le taux d'incidence standardisé par âge le plus élevé a été signalé en Belgique (31 chez les hommes et 6,2 chez les femmes) et le plus faible en Finlande (18,1 chez les hommes et 4,3 chez les femmes) [6,7].

À l'échelle mondiale, le taux de mortalité normalisé selon l'âge était de 3,2 chez les hommes contre 0,9 chez les femmes en 2012 [6,7].

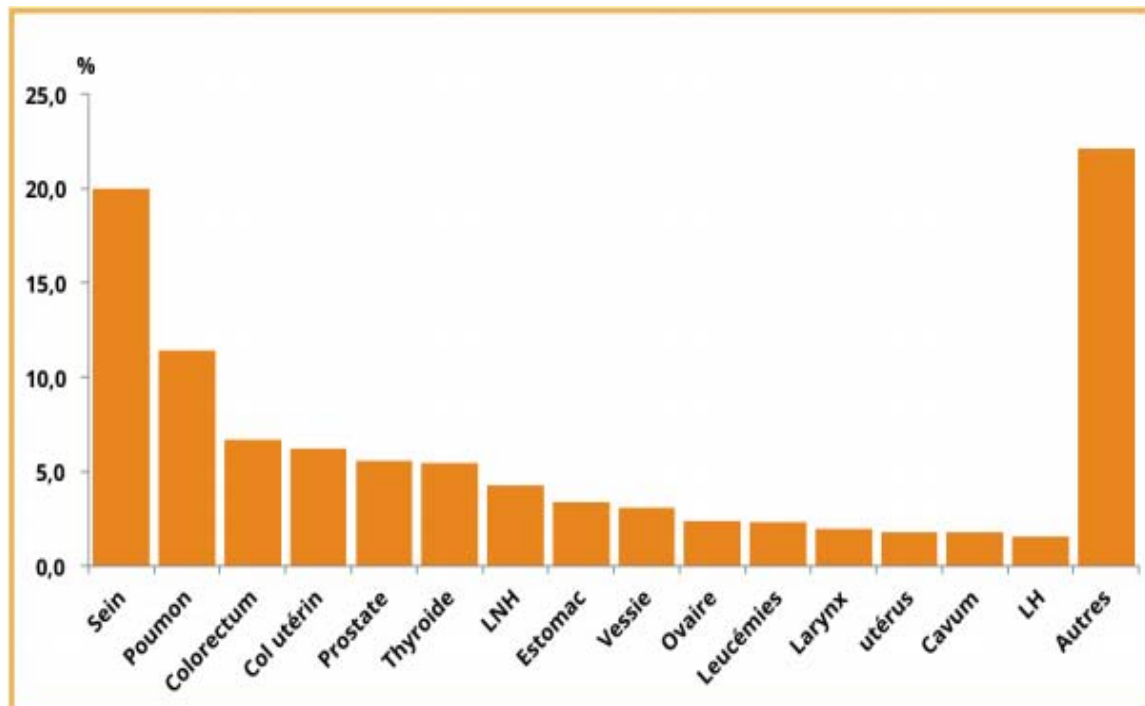
L'incidence du cancer de la vessie et les taux de mortalité varient selon les pays en raison des différences dans les facteurs de risque, les pratiques de détection et de diagnostic, et la disponibilité des traitements. Les variations sont cependant aussi partiellement dues aux différentes méthodologies utilisées dans les études et à la qualité de la collecte des données [8,9].

L'incidence et la mortalité du cancer de vessie ont diminué dans certains registres, reflétant peut être la diminution de l'impact des agents pathogènes[9,10].

Environ 75% des patients avec cancer de vessie présentent une maladie confinée à la muqueuse (stade Ta, carcinome in situ [CIS]) ou sous-muqueuse (stade T1). Chez les patients plus jeunes (<40), ce pourcentage est encore plus élevé [11].

Les patients avec tumeurs non infiltrantes le muscle (TaT1 et CIS) ont une prévalence élevée en raison de la survie à long terme dans de nombreux cas et un risque plus faible de mortalité spécifique au cancer par rapport aux tumeurs infiltrantes (T2–T4) [7, 8, 12].

Au Maroc, Selon le registre des cancers du Grand Casablanca [13] : La localisation la plus fréquente, en considérant les deux sexes, était le cancer du sein qui occupait le premier rang et représentait 20% des cas enregistrés entre 2008 et 2012. Alors que le cancer de la vessie occupait le neuvième rang avec une proportion de 3,1% des cas enregistrés. (Figure 17)



**Figure 17** : les localisations les plus fréquentes (tout sexe confondu), registre des cancers du Grand Casablanca 2008 - 2012 [13]

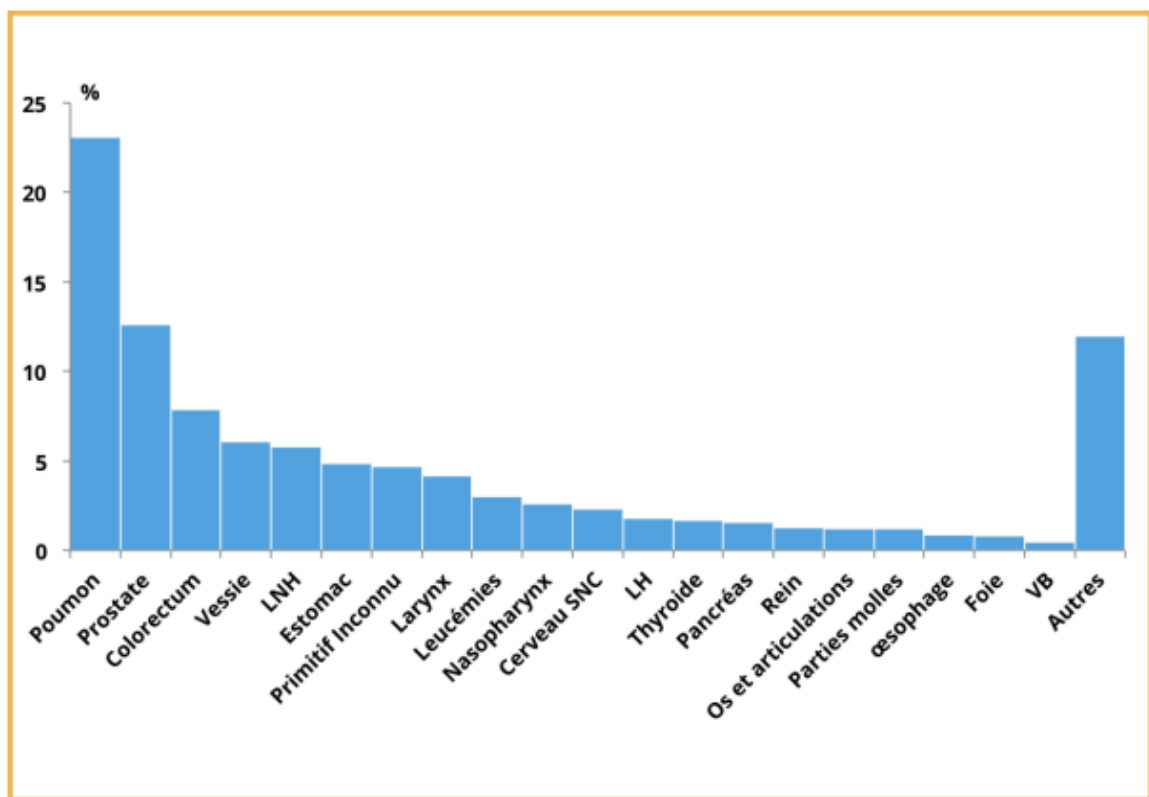
## 2. Sexe :

En France, les taux d'incidence standardisés sont de 14,7 chez l'homme et de 2,5 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 5,88. Cependant, le constat d'une stabilisation récente voire d'une diminution de l'incidence de ce cancer chez l'homme et d'une légère augmentation chez la femme, est aussi fait dans une publication récente au Danemark et en Finlande [14]. Cette évolution récente, compte tenu des causes du cancer de la vessie que sont le tabac et les expositions professionnelles, dont la fréquence devient de plus en plus en augmentation chez les femmes.

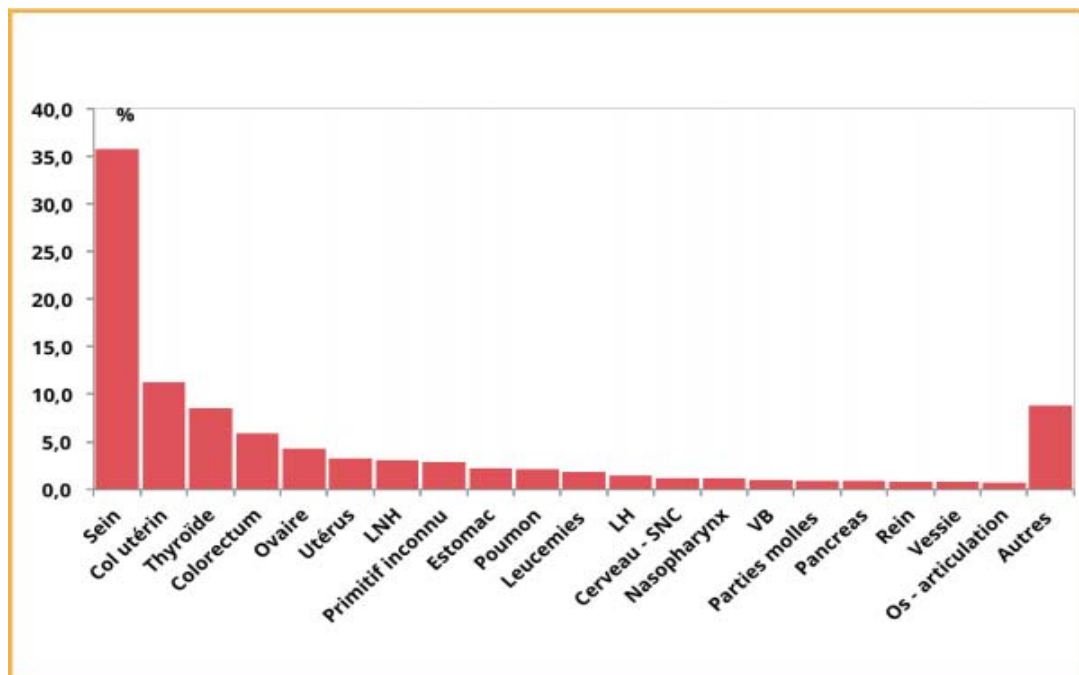
Selon le registre des cancers de Rabat, le cancer de vessie a une incidence 11 fois plus élevée que chez les femmes [15].

Selon le registre des cancers de Grand Casablanca [13], le cancer de la vessie représente le 4ème cancer chez l'homme avec une proportion de 5,9% des cas. Chez la femme, il a été classé parmi les autres localisations occupant ainsi le 19ème rang avec une proportion de 0,8% des cas. (Figure 18 et 19)

Les sujets atteints de ce type de cancer étaient de sexe masculin dans 85,3% des cas contre 14,7% de sexe féminin.



**Figure 18** : Les localisations les plus fréquentes chez l'homme, registre des cancers du grand Casablanca 2008 - 2012 [13]



**Figure 19** : Les localisations les plus fréquentes chez la femme, registre des cancers du Grand Casablanca 2008 - 2012 [13]

Dans toutes les tranches d'âge de notre série, la prédominance masculine nette (100% des cas), il concorde avec les résultats de registre des cancers de Casablanca, et aux données de la littérature.

La sex-ratio (H/F) dans notre série dépasse largement la sex-ratio de séries occidentales. Dans la série marocaine de Benckroun et al, la sex-ratio est de 7,3 [16]. Cette prédominance masculine pourrait s'expliquer par l'exposition plus fréquente des hommes aux facteurs de risque, notamment en raison de moindre tabagisme féminine dans notre pays.

Par ailleurs, notre travail a été mené dans un hôpital militaire où la majorité de la patientèle, toute pathologie confondue, est de sexe masculin.

### 3. L'âge :

En France, L'âge moyen du diagnostic est de 69 ans chez l'homme et de 71 ans chez la femme [17].

Selon le registre des cancers de Grand Casablanca, en considérant les deux sexes, les taux spécifiques les plus élevés ont été notés chez les sujets âgés de 75 ans et plus suivis de la classe d'âge comprise entre 70 et 74 ans avec respectivement 46,8 et 41,1 pour 100 000 habitants.

Dans notre série, l'âge moyen était de 60,6 ans (46-74 ans), nous notons aussi une fréquence maximale (47%) entre la 6<sup>ème</sup> et la 7<sup>ème</sup> décade qui est semblable à celui de Benchekroune avec un âge moyen de 59 ans et fréquence maximale entre la 5<sup>ème</sup> et la 7<sup>ème</sup> décade.

Il serait particulièrement intéressant de remarquer que ces patients, pour la majorité des militaires ont un accès plus ou moins facile à la consultation et aux soins, ce qui permet de réaliser le diagnostic à un âge plus précoce expliquant de ce fait la jeunesse des patients de notre série.

L'âge de nos patients contraste avec l'âge plus jeune des séries africaines ou Diao et al [18] et Koffi et al [19] rapportant un âge moyen respectivement de 45,5 et 49,9 ans, ce qui pourrait s'expliquer par l'exposition au bilharziose à un âge plus jeune dans les pays africains.

Il est toutefois prudent de signaler que dans ces séries africaines, le type histologique dominant est le carcinome épidermoïde dont la relation de causalité avec l'exposition à l'infestation bilharzienne a été démontrée à plusieurs égards.

#### **4. Les facteurs de risque :**

##### **3.1. le tabagisme :**

Dans la littérature, le tabagisme s'est avéré être le facteur de risque le plus incriminé dans la carcinogénèse vésicales [20], causant 50 à 65% des cas chez les hommes et 20 à 30% des cas chez les femmes [21].

Une étude de Brennan et al [22] a mis en évidence que l'incidence du cancer de vessie est directement liée à la durée du tabagisme et au nombre de cigarettes fumées par jour.

D'autres études rapportent un risque relatif compris entre 2 et 4 pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. [23,24]. Une diminution immédiate du risque du cancer de vessie a été observée chez ceux qui ont arrêté de fumer. La réduction était d'environ 40% entre un et quatre ans après avoir arrêté de fumer et 60% après 25 ans de cessation [22]. En encourageant les gens à arrêter de fumer, l'incidence du cancer de vessie diminuerait de façon égale chez les hommes et les femmes.

Dans notre série, 93,3% de nos malades avaient une notion d'intoxication tabagique, avec un nombre de paquets années moyen de 20,7 PA.

### **3.2. Les facteurs professionnels :**

L'exposition professionnelle est le deuxième facteur de risque le plus important. Les cas liés au travail représentaient 20 à 25% de tous les cas du cancer de vessie dans plusieurs séries et il est susceptible de se produire dans des professions où on utilise des colorants, des caoutchoucs, des textiles, des peintures, des cuirs et des produits chimiques [25].

Dans notre série, l'origine professionnelle est retrouvée seulement chez 6,6% des cas dont un teinturier.

### **3.3. La bilharziose :**

Le carcinome épidermoïde de la vessie est fortement associé à une infection schistosomique [26].

Dans les régions endémiques schistosomiales d'Afrique, la prévalence du carcinome épidermoïde est élevée par rapport au carcinome à cellules transitionnelles urothéliales en particulier dans les zones rurales [27].

En Egypte, les cancers de la vessie représentent 30,3% de tous les cancers, dont la majorité est des carcinomes épidermoïdes liés à une infection schistosomique. Ceci est similaire à d'autres pays africains, tels que le Soudan, le Kenya, l'Ouganda, le Nigeria et le Sénégal [28-30]. Dans les zones de faible endémie, le carcinome épidermoïde se produit rarement [31]. Dans les zones où le contrôle de bilharziose a été efficace, il y a une diminution de l'incidence des tumeurs de la vessie, avec un changement du profil histologique du carcinome épidermoïde au carcinome à cellules transitionnelles [32].

Dans notre série, aucune notion de bilharziose n'a été retrouvée.

### **3.4. Radiothérapie :**

Des taux accrus de malignités de la vessie secondaire ont été rapportés après radiothérapie externe, avec des risques relatifs de 2-4 [33].

Dans une étude de cohorte basée sur la population, les ratios d'incidence normalisés pour le cancer de la vessie après prostatectomie radicale, radiothérapie externe, curiethérapie et radiothérapie externe–curiethérapie étaient de 0,99, 1,42, 1,10 et 1,39, respectivement, par rapport à la population américaine générale [34].

Il a récemment été proposé que les patients ayant reçu une radiothérapie pour un cancer de la prostate puissent avoir des taux inférieurs de tumeurs secondaires vésicales et rectales secondaires [35]. Néanmoins, comme des données de suivi plus longues ne sont pas encore disponibles et que le cancer de la vessie nécessite une longue période de développement, les patients traités par radiation et ayant une longue espérance de vie sont plus à risque de développer un cancer de la vessie [36].

### **3.5. Facteurs génétiques :**

Il y a de plus en plus de preuves que les facteurs de susceptibilité génétique et l'association familiale peuvent influencer l'incidence du cancer de la vessie.

Les données héréditaires suggèrent que les parents au premier degré des patients atteints de cancer de la vessie ont un risque deux fois plus élevé de développer eux-mêmes un cancer de la vessie, mais des familles entières à risque élevé de cancer de la vessie sont relativement rares [36,37]. Cependant, il n'y a pas de modèles d'héritage mendéliens clairs, rendant les études de liaison classiques très difficiles.

## **II. ANATOMOPATHOLOGIE :**

Le diagnostic de cancer de vessie est établi sur l'examen anatomopathologique des copeaux de résection, et pour réaliser la classification histologique de cancer de vessie, on se base essentiellement sur deux critères principaux anatomopathologiques : le degré d'infiltration en profondeur et le grade tumoral.

## 1. les types histologiques du cancer de vessie :

La majorité des cancers de la vessie sont d'origine épithéliale, avec des carcinomes urothéliaux à partir des cellules transitionnelles représentant près de 90% de toutes les tumeurs diagnostiquées [38], avec de nombreuses variantes histologiques.

Dans le cancer de vessie infiltrant le muscle, tous les cas sont des carcinomes urothéliaux de haut grade. Pour cette raison, aucune information pronostique ne peut être fournie en classant le cancer de vessie infiltrant le muscle [39]. Cependant, l'identification de certains sous-types morphologiques peut être importante pour des raisons pronostiques et des décisions de traitement [40,41]. (Tableau III)

Parmi les variantes histologiques des tumeurs urothéliales, les formes avec une différenciation épidermoïde sont les plus fréquentes, puis celle avec une différenciation glandulaire. Et parmi les formes plus rares, on peut noter les formes micropapillaires et les formes à type de nid (nested).

**Tableau III: Tumeurs urothéliales (classification OMS 2004).**

<b>Tumeurs urothéliales infiltrantes</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinome urothélial (plus de 90% de tous les cas);</li><li>• Carcinomes urothéliaux avec différenciation squameuse et / ou glandulaire partielle [42, 43];</li><li>• Micropapillaire et carcinome urothélial microcystique;</li><li>• A type de nid « nested variant » [44]</li><li>• Lymphoépithéliome;</li><li>• Plasmocytoïde, cellule géante, chevalière, diffuse, indifférenciée ;</li><li>• Certains carcinomes urothéliaux avec différenciation trophoblastique;</li><li>• Carcinomes à petites cellules [45];</li><li>• Carcinomes sarcomatoïdes.</li></ul>

D'autres types de tumeurs peuvent se développer dans la vessie (les 10% restants), notamment les carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes, tumeurs mésoenchymateuses, tumeur neuroendocrine, lymphomes...

## 2. le grade tumoral :

Le grade tumoral correspond au degré de la différenciation des cellules cancéreuses. Il est basé sur les anomalies de l'architecture tumorale et sur les anomalies cytologiques (anomalies nucléaires, nombre de mitoses).

En 2004, l'OMS et la société internationale de pathologie urologique ont publié une nouvelle classification histologique des carcinomes urothéliaux qui établit une stratification différente entre les catégories individuelles par rapport à la classification OMS de 1973 [46,47] (Tableau IV et Tableau V).

Récemment en 2016, une mise à jour de la classification OMS de 2004 a été publiée [48], mais les recommandations de l'EAU (European Association of Urology) sont toujours basées sur les classifications OMS de 1973 et 2004 puisque la plupart des données publiées reposent sur ces deux classifications.

Ces deux classifications séparent les tumeurs en trois grades d'agressivité qui ne sont pas strictement équivalents. C'est ainsi qu'une tumeur peut être classée «grade 2, OMS 73» et «haut grade, OMS 2004 »

**Tableau IV: Classification de différenciation cellulaire (OMS 1973):**

<b>Grade 1:</b>	bien différencié
<b>Grade 2:</b>	modérément différencié
<b>Grade 3:</b>	peu différencié

**Tableau V: Classification de différenciation cellulaire (OMS 2004) : (lésions papillaires)**

Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin (PUNLMP)
Carcinome urothélial papillaire de bas grade (LG)
Carcinome urothélial papillaire de haut grade (HG)

## 3. Classification TNM : (Tableau VI)

La classification TNM des tumeurs malignes est la méthode la plus utilisée pour classer l'étendue de la propagation du cancer [49–51, 19,21]. Le stade pathologique est parmi les facteurs pronostiques les plus importants dans le cancer de la vessie et la stadification précise est essentielle pour la gestion du patient.

La classification TNM permet de regrouper les tumeurs selon:

- ✓ **Lettre T:** traduit l'extension de la lésion dans la paroi de la vessie.
- ✓ **Lettre N (Node):** l'envahissement des ganglions lymphatiques situés plus ou moins loin de la tumeur.
- ✓ **Lettre M:** la présence ou de l'absence de métastases à distance (M).

La classification TNM 2009 approuvée par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) a été mise à jour en 2017, mais sans changement par rapport aux tumeurs de la vessie [52]. (Tableau VI)

**Tableau VI: classification TNM 2017 [52]**

<b>T : Tumeur primaire</b>
Tx : La tumeur primaire ne peut pas être évaluée
T0 : Aucune évidence de tumeur primaire
Ta : Carcinome papillaire non invasif
Tis : carcinome in situ (flat tumor)
T1 : La tumeur envahit le tissu conjonctif sous-épithélial
T2 : La tumeur envahit le muscle
T2a : La tumeur envahit le muscle superficiel (moitié intérieure)
T2b : La tumeur envahit le muscle profond (moitié externe)
T3 : La tumeur envahit le tissu péri-vésical
T3a : Microscopiquement
T3b : Microscopiquement (masse extravésicale)
T4 : La tumeur envahit l'un des éléments suivants: stroma de la prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne, paroi abdominale
T4a : La tumeur envahit le stroma prostatique, les vésicules séminales, l'utérus ou le vagin
T4b : La tumeur envahit la paroi pelvienne ou la paroi abdominale
<b>N – Nœuds lymphatiques régionaux</b>
Nx : Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0 : Aucune métastase ganglionnaire régionale
N1 : Métastase dans un ganglion lymphatique unique dans le bassin (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacrée)
N2 : Métastase dans plusieurs ganglions lymphatiques régionaux dans le bassin véritable (hypogastrique, obturateur, iliaque externe, ou pré-sacrée)
N3 : Métastase dans les ganglions lymphatiques iliaques communs
<b>M : Métastases à distance</b>
M0 : pas de métastase à distance
M1 :
M1a : Nœuds lymphatiques non régionaux
M1b : Autres métastases à distance

Le préfixe p doit être ajouté après l'analyse histologique de la pièce opératoire par le pathologiste.

#### 4. Histoire naturelle et pronostic :

Il est important de distinguer les tumeurs urothéliales selon deux groupes distincts : les tumeurs n'envahissant pas le muscle (TVNIM) anciennement appelées superficiels, et les tumeurs infiltrant le muscle (TVIM).

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle sont les plus fréquentes et présentent entre 70 et 80% des cas de cancer de la vessie, alors que les tumeurs infiltrant le muscle représentent 20-30% des cas.

Ces 2 types de tumeurs présentent des pronostics très différents, les TVNIM ayant une survie à 5 ans estimée à plus de 80%, contrairement aux TVIM dont la survie à 5 ans est inférieure à 50%. (Tableau VII)

**Tableau VII: Classification des tumeurs de vessie TVNIM et TVIM [53].**

Stade T	Description	Dénomination	Fréquence au diagnostic initial et survie à 5 ans
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration de chorion	Tumeur de vessie non infiltrante le muscle <b>TVNIM</b> (superficielle)	70 % à 80% des cancers de vessie  Survie à 5ans > <b>80%</b>
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration de chorion		
pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration de chorion mais sans infiltration du muscle		
≥pT2	Tumeur qui infiltre au moins le muscle	Tumeur de vessie avec infiltration musculaire <b>TVIM</b>	20% à 30% des cancers de vessie Survie à 5ans < <b>50%</b>

##### 4.1. Tumeurs n'infiltrant pas le muscle : T1, Ta, Tis :

Elles représentent 80% des tumeurs vésicales, et ils sont caractérisés par un mode évolutif qui peut se faire soit vers la récurrence ou soit vers la progression. On peut calculer les

risques de récurrence et de progression par un système de notation basé sur l'évaluation de sept facteurs pronostiques: le genre; l'âge; statut de récurrence antérieure; nombre de tumeurs; taille tumorale; CIS associé et le grade tumoral.

Sur la base de facteurs pronostiques, il est possible de sous-stratifier les patients du groupe à haut risque et d'identifier ceux qui sont les plus à risque de progression de la maladie.

(Tableau VIII)

**Tableau VIII: Estimation du risque de récurrence et progression [53].**

<b>Risque faible</b>	-Ta unique, bas grade ou LMP* (grade 1 et grade 2) et diamètre <3cm et non récidivée.
<b>Risque intermédiaire</b>	-Ta bas grade (grade 1 et grade 2) ou LMP multifocal et/ou récidivante. -T1 de bas grade (grade 1-2).
<b>Risque élevé</b>	-Ta de haut grade (grade 3) -T1 de haut grade (grade 3) ou T1 récidivante -CIS (carcinome in situ)

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

#### **4.2. Tumeurs infiltrant le muscle (TVIM) : T2, T3a, T3b, T4a, T4b [54].**

Les tumeurs infiltrant le muscle représentent 20% des tumeurs vésicales. Dans la très grande majorité des cas, il s'agit de carcinomes de haut grade de malignité souvent associés à des lésions de carcinome in situ. Ils ont un potentiel métastatique élevé, donc 50% des patients atteints d'un cancer infiltrant de vessie auraient déjà développé des métastases occultes ganglionnaires ou à distance au moment de diagnostic.

Les critères permettant, actuellement, de définir un pronostic sont cliniques et pathologiques, comprenant le type histologique, le stade, le grade, l'envahissement lymphovasculaire et la présence de carcinome in situ associé [55].

En détaillant, les principaux facteurs pronostiques des tumeurs infiltrantes sont [56]:

- **L'infiltration tumorale:** définie par le stade T de la classification TNM, il s'agit d'un facteur pronostique important, il témoigne que le taux de survie à 5ans diminue

significativement en fonction du stade tumoral et La dissémination métastatique est d'autant plus fréquente que l'infiltration tumorale est profonde: 20% pour les T2 et 80% pour les T3b [57].

- **L'envahissement ganglionnaire** : Il s'agit d'un facteur pronostic péjoratif. En cas d'envahissement ganglionnaire, la médiane de survie est de 20 mois. La survie globale à 5 ans est de 30% pour les N1, 20% pour les N2 et 0% pour les N3. La survie globale à 5 ans des patients N+ dépend également du stade T. Elle est de 50% en cas de pT2 et 17% en cas de pT3.
- **La dissémination hématogène** : présente dans la moitié des cas dans les tumeurs infiltrantes, et de façon quasiment inéluctable, une extension métastatique survient dans les 18 mois suivant la découverte de l'atteinte ganglionnaire [58].
- **Le grade histologique**: la plupart des tumeurs infiltrant le muscle sont de haut grade.
- **La présence de CIS associé,**
- **Les embolies vasculaires,**
- **Localisation de la tumeur**: La localisation de la tumeur au niveau du trigone de la vessie s'est révélée associée à une augmentation de la probabilité des métastases ganglionnaires et à une diminution de la survie [59].
- **L'urétérohydronéphrose** : Le retentissement sur le haut appareil a une valeur péjorative indéniable, pour Greiner et al, le taux de survie à 5 ans était de 4 et 23 % selon qu'il existait ou non une urétérohydronéphrose [60].
- **Marqueurs moléculaires** : La performance des marqueurs pronostiques pathologiques disponibles dans le commerce montre la pertinence d'inclure des marqueurs pronostiques moléculaires dans la pratique clinique [61], mais jusqu'à présent, très peu d'études ont abordé ce sujet. À l'heure actuelle, il n'existe pas suffisamment de preuves pour recommander l'utilisation standard du marqueur pronostique p53 dans une maladie invasive à haut risque, car elle ne fournira pas suffisamment de données sur lesquelles fonder le traitement chez un patient [62].

## **5. Cancer de la prostate concomitant :**

Le cancer de la prostate est présent chez 25 à 46% des patients subissant une cystectomie pour un cancer de la vessie [63,64]. L'impact sur la survie est inconnu mais l'impact sur le traitement chirurgical est limité.

## **III. DIAGNOSTIC POSITIF :**

### **1. Signes cliniques :**

L'hématurie macroscopique, souvent terminale et caillotante, est le signe clinique le plus fréquent. En réalité, presque tous les patients atteints d'un cancer de la vessie détectable par cystoscopie ont au moins une hématurie microscopique [65], et elle est retrouvée chez 98 % des patients de la série de Benchekroune.

Des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, impériosité mictionnelle, brûlure urinaire), en l'absence d'infection urinaire, sont observés dans 20 % des cas [66].

Dans notre série l'hématurie macroscopique est retrouvé dans 15 cas soit 93,3%.

Environ 86,6 % des patients présentent des signes d'irritation vésicale. Ces signes sont associés à l'hématurie dans plus de 80% des cas.

Les lombalgies liées au retentissement sur le haut appareil étaient présentes dans 13,3% des cas.

### **2. L'examen clinique :**

Les touchers pelviens associés à la palpation abominable (le toucher rectal chez l'homme et le toucher vaginal chez la femme), est l'examen clé pour l'évaluation du volume tumoral, l'infiltration vésicales et l'extension vers les organes de voisinage.

Une masse pelvienne palpable peut être trouvée chez les patients atteints de tumeurs localement avancées. De plus, un examen clinique sous anesthésie doit être effectué avant et

après la résection transurétrale de la vessie (RTUV), afin de déterminer s'il existe une masse palpable ou si la tumeur est fixée à la paroi pelvienne [67,68].

Dans la série de Benckroune, une base vésicale infiltrée a été retrouvée dans 36% des cas et un blindage pelvien dans 2,6%.

Cependant, l'examen clinique de nos patients était sans particularité, qui rend ce paramètre non comparable aux autres études.

### **3. Les examens paracliniques :**

#### **3.1. la cytologie urinaire :**

La cytologie urinaire qui consiste à mettre en évidence les cellules cancéreuses exfoliées, a une sensibilité élevée dans les tumeurs de haut grade et est un indicateur utile dans les cas de malignité de haut grade ou de CIS.

La cytologie urinaire positive peut provenir d'une tumeur urothéliale située n'importe où dans les voies urinaires. Cependant, la cytologie négative n'exclut pas une tumeur.

L'évaluation des échantillons de cytologie peut être entravée par un faible rendement cellulaire, des infections urinaires, des calculs ou des instillations intravésicales, mais pour les lecteurs expérimentés, la spécificité dépasse 90% [69,70].

La cytologie urinaire est à l'heure actuelle un examen de routine surtout dans le cadre du suivi des tumeurs de vessie [71]. Cependant, il n'y a pas de marqueur urinaire spécifique pour le diagnostic du cancer infiltrant de la vessie [72].

Dans notre étude, la cytologie n'est pas faite chez nos patients.

#### **3.2. L'échographie :**

L'échographie de l'appareil urinaire (vésicale et rénale) par voie sus pubienne est indiquée en première intention. Elle permet de préciser le nombre de tumeurs, de la morphologie (végétante ou papillaire), la base d'implantation (élargie ou étroite). Elle recherche un éventuel retentissement au niveau des orifices urétéraux et de la voie excrétrice.

Une échographie négative n'élimine pas le diagnostic et une cystoscopie doit être réalisée en cas de doute.

Dans notre série, l'échographie vésico-rénale est faite chez tous les patients et elle a permis de visualiser la tumeur dans la totalité des cas. Elle a objectivé un retentissement sur le haut appareil dans 40% des cas.

### **3.3. la cystoscopie et la résection trans-urétrale de vessie (RTUV) :**

La cystoscopie après un ECBU stérile, constitue l'examen de référence en matière de suspicion de cancer de vessie, et qui permettra de préciser les caractéristiques de la tumeur et de la muqueuse vésicale.

Le diagnostic du cancer de la vessie est fait par la cystoscopie et l'évaluation histologique du tissu réséqué. En général, la cystoscopie souple est initialement réalisée. Si une tumeur de la vessie a été visualisée sans équivoque dans des imageries antérieures, comme la tomodensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique ou l'échographie, la cystoscopie diagnostique peut être omise et le patient peut passer directement à la RTUV pour un diagnostic histologique. Sa sensibilité est alors de 71 % et sa spécificité de 72 % [73].

Une description attentive des résultats cystoscopiques est nécessaire. Cela devrait inclure la documentation du site, la taille, le nombre et l'apparence (papillaire ou solide) des tumeurs, ainsi qu'une description des anomalies de la muqueuse. L'utilisation d'une cartographie de la vessie est recommandée.

La cystoscopie est en effet un bon moyen de prédiction du caractère infiltrant d'une tumeur de vessie [74], élément déterminant dans le choix d'éventuels examens radiologiques complémentaires. Les éléments en faveur du caractère infiltrant de la tumeur vésicale à la cystoscopie sont l'aspect sessile de la tumeur, une forme non papillaire, et une taille supérieure ou égale à 1 cm [74, 75].

Le but de la RTUV est de permettre le diagnostic histopathologique et la stadification, ce qui nécessite l'inclusion du muscle de la vessie dans les biopsies de résection.

La stratégie de résection dépend de la taille de la lésion :

- Les petites tumeurs (<1 cm de diamètre) peuvent être réséquées en bloc, où l'échantillon contient la tumeur complète plus une partie de la paroi sous-jacente de la vessie, y compris le muscle.
- Les tumeurs plus grandes doivent être réséquées séparément en parties, ce qui inclut la partie exophytique de la tumeur, la paroi sous-jacente de la vessie avec le muscle détrusor, et les bords de la zone de résection.

Au moins la partie la plus profonde de l'échantillon de résection doit être référée au pathologiste dans un récipient étiqueté distinct pour lui permettre de poser un diagnostic correct.

L'implication de l'urètre prostatique et des conduits chez les hommes atteints de tumeurs de la vessie a été rapportée. Le risque exact n'est pas connu, mais il semble être plus élevé si la tumeur est localisée sur le trigone ou le col de la vessie, en présence de d'un carcinome in situ, et en cas de plusieurs tumeurs [76,77]. L'atteinte de l'urètre prostatique peut être déterminée soit au moment de la RTUV primaire, soit par section congelée au cours de la procédure de cystoprostatectomie.

Dans notre série la cystoscopie est faite chez tous les patients, elle a permis de visualiser la tumeur vésicale dans tous les cas et de faire des biopsies afin d'avoir une étude histologique.

#### **3.4. L'urographie intraveineuse (UIV) :**

Cet examen permet l'évaluation du retentissement sur l'arbre urinaire, en particulier l'urétérohydronéphrose, et de rechercher la possibilité d'autres lésions tumorales associées de l'appareil urinaire, présentes dans 5 à 10% des cas à une tumeur vésicale [78].

A l'UIV, une tumeur vésicale correspond classiquement à une lacune polycyclique.

Cependant, depuis l'avènement de l'échographie et du scanner, elle n'est plus réalisée en pratique.

Selon Laissy et al [79], l'UIV est un examen du passé, sans avenir certes, mais avec une descendance: l'uroscanner.

Dans notre série, l'UIV n'a été réalisée chez aucun de nos patients.

## **IV. Bilan d'extension :**

### **1. La tomodensitométrie :**

L'examen TDM thoraco-abdomino-pelvien constitue la référence pour le bilan d'extension des tumeurs de vessie infiltrant le muscle.

Le but de l'utilisation de l'imagerie pour le cancer de la vessie infiltrant le muscle est de déterminer le pronostic et de fournir des informations pour faciliter la sélection du traitement. La stadification de la tumeur doit être précise pour s'assurer du bon choix de traitement.

L'infiltration de la graisse péri-vésicale (stade pT3b) se traduit en TDM par une hyperdensité de la graisse péri-vésicale réalisant de fines travées denses issues de la tumeur ou des irrégularités du contour externe de la vessie [80].

Selon les données de la littérature, la TDM pelvienne permet un diagnostic d'infiltration de la graisse péri vésicale, comparativement au stade pathologique après cystectomie, dans 40 à 85 % des cas, avec une fiabilité qui varie en fonction de la situation tumorale [81–84].

La TDM est aussi indispensable pour détecter les métastases rétro péritonéales, pulmonaires et hépatiques.

En cas de contre-indication à l'injection d'un produit de contraste iodé, une IRM abdominopelvienne peut être réalisée.

Dans notre série le scanner a mis en évidence l'extension à la graisse péri vésicale dans 66.6% des cas. Nos résultats restent proches de ceux de la littérature.

### **2. L'imagerie par résonance magnétique (IRM):**

Grâce à la nécessité d'une évaluation précise pour guider les modalités thérapeutiques adéquates des tumeurs infiltrantes, les recherches ont recours à d'autres techniques d'évaluation notamment l'IRM, qui a une meilleure résolution en contraste, avec une possibilité de réaliser des plans de coupe plus adaptés à la morphologie de la vessie permettant

de dégager les tumeurs du dôme et de la base. Elle peut être aussi pratiquée chez des patients avec une altération de la fonction rénale contrairement au scanner.

Dans notre série, l'IRM n'a pas été réalisée chez aucun patient.

### **3. Extension ganglionnaire :**

Dans l'ensemble, la **TDM et l'IRM** montrent des résultats similaires dans la détection des métastases ganglionnaire dans diverses tumeurs pelviennes primaires [85,86]. Les ganglions pelviens > 8 mm et les ganglions abdominaux > 10 mm dans le diamètre maximal de l'axe court, détectés par TDM ou IRM, doivent être considérés comme hypertrophiés [87,88].

À l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve étayant l'utilisation systématique de la tomographie par émission de positrons (TEP) dans la stadification ganglionnaire du cancer de la vessie, bien que la méthode ait été évaluée avec des résultats variables dans de petits essais prospectifs [89,90]

### **4. Extension métastatique à distance:**

Avant tout traitement curatif, il est essentiel d'évaluer la présence de métastases à distance : le foie, les poumons, les os, le péritoine, la plèvre et les glandes surrénales.

La tomodensitométrie et l'IRM sont les techniques de diagnostic de choix pour détecter les métastases pulmonaires [91] et hépatiques [92], respectivement.

Les métastases osseuses et cérébrales sont rares au moment de la présentation du cancer infiltrant de la vessie. Une scintigraphie osseuse et une imagerie cérébrale ne sont donc pas systématiquement indiquées sauf si le patient présente des symptômes ou des signes spécifiques suggérant des métastases osseuses ou cérébrales [93,94].

Dans notre série, TDM thoraco-abdomino-pelvienne qui était systématiquement demandé chez tous les patients. Il a montré une urétérohydronéphrose dans 13,3%, et il n'a pas objectivé ni de métastases pulmonaires, ni de métastases hépatiques ou ganglionnaires.

## V. MODALITES THERAPEUTIQUES :

### 1. Chimiothérapie néoadjuvante:

#### 1.1. Introduction :

Le traitement standard pour les patients atteints de tumeur infiltrant le muscle est la cystectomie radicale. Cependant, la cystectomie radicale n'offre qu'une survie à cinq ans chez environ 50% des patients [95]. Pour améliorer ces résultats, la chimiothérapie néoadjuvante (CTN) est utilisée depuis les années 1980 [96,97].

Actuellement, les recherches scientifiques ont recours à la chimiothérapie néoadjuvante pour viser à éliminer la maladie micrométastatique qui peut déjà être présente au diagnostic initial. Ces micrométastases, en principe, plus sensibles à la chimiothérapie et, en outre, les patients sont plus susceptibles de tolérer la chimiothérapie dans le cadre opératoire par rapport au traitement au moment de la rechute systémique.

La chimiothérapie néoadjuvante est un traitement médical systémique, décidé de principe pour une tumeur opérable avant la chirurgie définitive prévue aux patients atteints d'un carcinome urothélial de la vessie infiltrant le muscle cN0M0.

D'après Bouchot et Zerbib, ces principaux objectifs sont [98]:

- Eradiquer les micro métastases et éviter l'implantation de cellules tumorales circulantes au moment de la chirurgie;
- Réduire la taille de la tumeur et éventuellement permettre de conserver l'organe (si obtention d'un pT0);
- Prolonger la survie et diminuer la mortalité spécifique.
- Tester in vivo la chimiosensibilité de la tumeur [99].

Les patients pourraient réagir à la chimiothérapie néoadjuvante et révéler un état pathologique favorable, déterminé principalement par l'atteinte des marges chirurgicale négatives et pT0, pN0.

Le risque est d'être délétère en cas de non-réponse (30% des patients évoluent sous chimiothérapie) par un retard à la prise en charge chirurgicale, majoré s'il existe un délai de plus de 12 semaines entre le diagnostic et la prise en charge chirurgicale [100] ou si la toxicité est trop marquée. Bien que des études publiées sur l'effet négatif de la cystectomie retardée n'incluent que des patients chimio-naïfs. Il n'y a aucun essai indiquant que la chirurgie retardée, due à CTN, a un impact négatif sur la survie.

### **1.2. Principaux résultats de l'historique de la chimiothérapie néoadjuvante :**

Dans la littérature, deux études randomisées de grande intérêt ont mis en évidence l'impact d'une chimiothérapie néoadjuvante sur la survie: (Tableau IX)

- le **Medical Research Council and European Organization for Research and Treatment of Cancer (MRC/EORTC) en 1999 [101]** a mené une étude avec 976 patients de 106 institutions dans 20 pays, présentant des stades T2 grade 3, T3, T4a, N0-NX et Mo. Ainsi, 491 patients ont été randomisés dans le bras CTN (trois cycles de protocole CMV), et 485 dans le bras sans CTN avant le traitement local définitif (cystectomie totale, radiothérapie externe ou radiothérapie péri opératoire suivie d'une cystectomie, selon les pratiques institutionnelles). Un total de 484 patients a eu une cystectomie.

Dans le rapport initial, la CTN a été associée à un taux de réponse complète plus important au niveau de la tumeur primitive (32,5% vs 12,3 %) et à une réduction de 15% du risque de décès, se traduisant par une différence absolue de 5,5% (55,5% vs 50%,  $p = 0,075$ ) pour la survie à trois ans. La survie médiane des patients sous chimiothérapie était de 44 mois versus 37,5 mois pour les patients sans CTN. L'hypothèse initiale d'une différence de 10% sur la survie spécifique n'a donc pas été démontrée, il aurait fallu inclure 3500 patients pour valider l'hypothèse d'une différence significative de 5%. Le nombre de décès observé (5 % au total lié au traitement dont 1% lié à la chimiothérapie) peut être un facteur confondant pour la positivité des résultats. Une mise à jour ultérieure des données a confirmé que le bénéfice de la CTN était maintenu, avec

respectivement à cinq et huit ans, un taux de survie de 50% vs 44% et 43% vs 37%. Le bénéfice relatif en termes de mortalité était de 16% ( $p = 0,037$ ) et de 18 % en termes de mortalité sans rechute ( $p = 0,008$ ) [102].

- **l'essai du Southwest Oncology Group (SWOG 8710) En 2003 [103]**, dont l'objectif principal était de comparer la survie des patients traités par cystectomie seule avec la survie chez les patients traités par M-VAC suivie d'une cystectomie dans un essai de phase 3 randomisé. Un objectif secondaire était de quantifier l'effet du M-VAC néoadjuvant sur le stade de la tumeur «downstaging tumoral».

L'essai a comparé l'effet de trois cycles de M-VAC en néoadjuvant préalable à une cystectomie, versus une cystectomie seule. L'inclusion de 317 patients a été réalisée sur 11 ans dans 126 sites.

Grossman et al ont rapporté un médiane de survie de 77 mois avec la CTN, et ce malgré que la cystectomie était faite en moyenne à j115 (écart allant de 11 à 169 jours), comparativement à 46 mois chez les patients ayant eu une cystectomie seule.

Avec un suivi médian de 8,7 ans, le risque de décès était réduit de 33%. À cinq ans, 57% des patients du groupe thérapeutique combiné étaient vivants, comparativement à 43% de ceux du groupe cystectomie.

Dans le groupe M-VAC qui ont subi une cystectomie, 38% des échantillons chirurgicaux étaient pathologiquement dépourvus de cancer (pT0) au moment de la chirurgie. Ce groupe comprenait 50% des patients qui avaient initialement une maladie en phase T2 et 30% des patients qui avaient initialement une maladie en phase T3 ou T4a. Par contre, 15% des patients du groupe cystectomie étaient pathologiquement indemnes de cancer lors d'une cystectomie. À cinq ans, 85% des patients avec un échantillon chirurgical pT0 étaient vivants.

Afin d'améliorer l'interprétation des données d'essais prospectifs randomisés, plusieurs méta-analyses ont été réalisées:

- **La grande méta-analyse de 2605 patients de 11 essais randomisés a été publiée en 2004 par l'équipe de Winquist [104]:** La chimiothérapie combinée à base de platine

néoadjuvante a été associée à une meilleure survie globale, ce qui équivaut à une diminution relative de 13% du risque de décès et un bénéfice de survie globale absolue de 6,5% (de 50% à 56,5%). L'avantage de survie n'a pas été statistiquement significatif lorsque les essais utilisant le cisplatine seul agent ont été inclus.

Des réponses pathologiques complètes (pT0) sont survenues chez 17,8% des patients recevant du cisplatine en monothérapie dans un essai [105].

Des réponses pathologiques complètes ont été observées chez 14% à 38,1% des patients recevant une chimiothérapie associant du cisplatine dans 7 essais contre 0% à 12,3% n'ayant pas reçu de chimiothérapie.

Une «réponse majeure» pathologique (pT0, pTis, pTa ou pT1) est survenue chez 33,9% des patients recevant du cisplatine en monothérapie et chez 43,1% des patients recevant du M-VAC.

La mortalité due à la chimiothérapie de combinaison était de 1,1%.

En conclusion, cette méta-analyse indique que la chimiothérapie administrée avant la thérapie locale pour le cancer de vessie infiltrant offre un bénéfice de survie global modeste, principalement en raison d'une diminution des métastases à distance. Ainsi que la chimiothérapie combinée était la plus bénéfique, pouvait être administrée en toute sécurité dans les essais cliniques et n'entraînait pas d'effets indésirables attribuables au retard du traitement local. Une réponse pathologique majeure à la chimiothérapie néoadjuvante est survenue chez 30 à 40% des patients et était associée à une amélioration de la survie.

- **Une méta-analyse, publiée en 2005 [106],** a évalué les données individuelles de 3005 patients inscrits dans 11 essais contrôlés prospectifs comparant la chimiothérapie néoadjuvante plus le traitement local avec le traitement local seul. L'analyse a révélé un bénéfice significatif de survie associé à la chimiothérapie combinée à base de platine. Ceci équivaut à une amélioration absolue de 5% de la survie à 5 ans. Il y avait également un avantage significatif de survie sans maladie associé à la chimiothérapie de combinaison à base de platine, équivalent à une amélioration absolue de 9% à 5 ans.

Le bénéfice absolu global de 5% à 5 ans fournit donc la meilleure estimation de l'effet dans tous les sous-groupes; cependant, l'interprétation clinique de cet avantage peut varier en raison des différents pronostics sous-jacents de ces patients. Par exemple, à 5 ans, la chimiothérapie néoadjuvante améliore la survie de 55% à 60% chez les patients T1-2, de 40% à 45% chez les T3 et de 25% à 30% chez les T4.

Cette méta-analyse fournit la meilleure preuve disponible sur laquelle fonder les décisions de traitement chez les patients atteints d'un cancer infiltrant de la vessie. La chimiothérapie combinée à base de platine continue de présenter un bénéfice clair et modeste pour la survie et la survie sans maladie.

La chimiothérapie à base de platine néoadjuvant reste donc le traitement contre lequel doivent être jugés tous les nouveaux traitements du cancer invasif de la vessie.

Malgré ces résultats, la chimiothérapie néoadjuvante a rencontré une résistance dans les communautés médicales du monde entier [107], principalement en raison des inquiétudes liées au retard décevant de la chirurgie chez les patients non répondeurs, la toxicité et l'incapacité à prédire les chances de réponse.

**Tableau IX: Séries randomisées de Phase III comparant Chimiothérapie néoadjuvante plus traitement radical versus traitement radical seul.**

Séries	Traitement néoadjuvant	Traitement standard	Nombre de patients	Survie globale	Recul moyen
Nordic I, (1996) [108]	Cisplatine/ Doxorubicine+ Cystectomie	Cystectomie	311	59 % vs 51%	60 mois
Bassi, GUONE, (1998) [109]	M-VAC/ cystectomie	Cystectomie	206	55% vs 54%	60 mois
EORTC/MRC (1999) [101]	CMV+ cystectomie	Cystectomie	976	55% vs 50%	44,4 mois vs 37,5mois
Nordic II,( 2002) [110]	Cisplatine/ Méthotrexate+ cystectomie	Cystectomie	309	51% vs 42%	63mois
SWOG8710 Intergroup (2003) [103]	M-VAC/ cystectomie	Cystectomie	317	44.5% vs 39%	77 mois vs 46mois

Le taux de réponse complète pathologique dans l'échantillon de cystectomie (pT0) était de 38% chez les patients traités par M-VAC dans l'essai SWOG.

De même, le taux de pT0 dans l'essai EORTC / MRC était de 33% pour les patients qui avaient une chimiothérapie et une chirurgie contre le CMV, contre 12% pour ceux qui avaient un RTUV et une cystectomie sans chimiothérapie.

Plusieurs autres études non randomisées, à un seul bras, ont été publiées dans la littérature concernant des tumeurs T2-T4a, la plupart accessibles à un traitement radical. En dehors de l'étude de Sternberg en 1999 [111], les résultats de la chimiothérapie néoadjuvante ont été jugés sur l'examen anatomo-pathologique de la pièce de cystectomie. (Tableau X)

Le pourcentage moyen de réponse complète, c'est-à-dire sans tumeur (pT0) sur la pièce de cystectomie, a été de 27,1 % (compris entre 9% et 42%).

Dans notre série la réponse complète sans tumeur pT0 a été de 53,3 %. Malgré que ce chiffre ne soit pas inclus dans l'intervalle précédent, nos résultats rejoignent les résultats de la littérature, et ils ont montré la faisabilité et la tolérance acceptable de la chimiothérapie néoadjuvante.

**Tableau X: Etudes non randomisées de chimiothérapie néo-adjuvante des cancers infiltrants de la vessie**

Auteurs	Traitement	Stade T	Nombre de patients	RC %*
Logothetis, 1985 [112]	CISCA+ Cystectomie	T4a	17	42%*
Budowski, 1987 [113]	M-VAC + Cystectomie	T2-T4a	10	20 %*
Sen, 1987 [114]	M-VAC + Cystectomie	T2-T4a	16	31%*
Scher, 1988 [115]	M-VAC + Cystectomie	T2-T4a	50	33 %*
Simon, 1990 [116]	M-VAC + Cystectomie	T3	25	28%*
Miller, 1990 [117]	M-VAC + Cystectomie	T3-T4a	9	22%*
Farah, 1991 [118]	M-VAC + Cystectomie ou RTE	T2-T4a	25	32 %*
Scattoni, 1996 [119]	MVC + cystectomie	T2-T4a	75	9%*
Sternberg, 1999 [111]	M-VAC + chirurgie	T2-T4a	87	51%
Notre série	M-VAC + Cystectomie	T2-T4a	15	53.3%*

\*Réponse complète sur pièces de cystectomie.

### **1.3. Les différents schémas de chimiothérapie :**

Seule la chimiothérapie par association de cisplatine avec au moins un agent chimiothérapeutique supplémentaire a entraîné un bénéfice thérapeutique significatif [120,104]; selon les études, les régimes testés étaient :

- Méthotrexate, vinblastine, adriamycine plus cisplatine (M-VAC),
- Cisplatine, méthotrexate plus vinblastine (CMV),
- Cisplatine et méthotrexate (CM),
- Gemcitabine+cisplatine (GC),
- Cisplatine / adriamycine,
- Cisplatine / 5-fluorouracile (5-FU),
- et le carboplatine, le méthotrexate, la vinblastine (CarboMV).

Le M-VAC est considéré comme le schéma standard chez les patients atteints d'une maladie avancée et métastatique [121]. Son utilisation est limitée, cependant, en raison d'une toxicité importante. En 2000, une efficacité similaire mais une toxicité améliorée ont été rapportées avec la gemcitabine et le cisplatine (GC) par rapport à la M-VAC standard chez les patients atteints de cancer de vessie métastatique [122].

Dans une évaluation rétrospective, Dash et al ont montré la faisabilité de la GC dans un contexte néoadjuvant avant la cystectomie radicale. Le pourcentage de patients sans maladie résiduelle après quatre cycles de chimiothérapie néoadjuvante par GC était similaire aux patients traités par M-VAC [123].

Bien que la GC soit généralement plus tolérée que la M-VAC, la fonction rénale altérée et le mauvais état général de performance sont toujours des contre-indications à la thérapie à base de cisplatine [124].

### **1.4. Sélection des patients répondeurs :**

L'application de la chimiothérapie néoadjuvante seulement chez les patients à haut risque pourrait épargner le traitement toxique inutile dans des tumeurs à faible risque. Le traitement néoadjuvant des répondeurs et en particulier des patients qui présentent une réponse complète (pT0 N0) a un impact majeur sur la survie globale.

L'identification de biomarqueurs fiables qui pourraient permettre aux cliniciens d'identifier les patients qui bénéficieront réellement de la chimiothérapie néoadjuvante est un problème majeur. Cette approche pourrait conduire à une thérapie individualisée, afin d'optimiser les chances de réponse, en évitant l'impact du traitement néoadjuvant sur la qualité de vie et le retard de la cystectomie chez les patients non répondeurs. Cependant, aucun biomarqueur moléculaire prédictif n'a montré d'utilité clinique [125]. De nombreux efforts ont été et continuent d'être faits pour identifier et valider les biomarqueurs prédictifs de la réponse à CTN.

Les données provenant de petites études d'imagerie, visant à identifier les répondeurs chez les patients traités par CTN, suggèrent que la réponse après deux cycles de traitement est liée au résultat. Jusqu'à présent, ni la TEP, ni la tomodensitométrie, ni l'IRM ne peuvent prédire avec précision la réponse [126]. En outre, la définition de la maladie stable après deux cycles de CTN est encore indéfinie. Pour identifier la progression au cours de CTN, l'imagerie est utilisée dans de nombreux centres, en dépit du manque de preuves à l'appui.

#### **1.5. Complications de la chimiothérapie :**

Bien qu'elle soit recommandée par la plupart des sociétés d'oncologie médicale ou d'urologie, la CTN est sous-prescrite, principalement en raison de la crainte de retarder l'intervention ou de provoquer une toxicité grave. Les enquêtes de pratique mettent en évidence que dans les centres européens 12% des patients avec une TVIM ont eu une CTN [127].

Des schémas d'administration ont été introduits pour améliorer l'intensité de dose afin de faire progresser le taux de réponse et diminuer les effets toxiques. Une approche plus courte et moins toxique, du M-VAC appelée M-VAC-High Dose est maintenant proposée pour la chimiothérapie néoadjuvante car elle permet de diminuer le temps d'administration et, donc par conséquent, d'éviter de retarder ainsi la cystectomie. En effet, les 6 cycles du M-VAC sont remplacés par seulement 4 cures de M-VAC-HD [128].

L'administration de ces produits toxiques entraîne des effets secondaires, représentés dans le tableau suivant : **(Tableau XI)**

**Tableau XI: la toxicité des drogues de chimiothérapie**

Drogues de chimiothérapie	Complication
<b>Cisplatine</b>	Toxicité rénale (risque de nécrose tubulaire gravissime) Nausées et vomissement Ototoxicité Neurotoxicité chronique invalidante
<b>Carboplatine</b>	Toxicité hématologique (lignée plaquettaire) Toxicité rénale Nausées et vomissement
<b>Méthotrexate</b>	Toxicité hématopoïétique (thrombopénie, leuco-neutropénie). Nécrose tubulaire Ulcération buccale
<b>Vinblastine</b>	Leucopénie Toxicité neurologique Alopécie
<b>Adriamycine</b>	Toxicité cardiaque Nausées et vomissements Troubles veineux et cutanés Mucite
<b>Gemcitabine</b>	Toxicité hémolytique Radiosensibilité
<b>5-Fluoro-Uracile (5FU)</b>	Syndrome main pieds Toxicité cardiaque
<b>Epirubicine</b>	Toxicité cardiaque Troubles veineux et cutanés
<b>Cyclophosphamide</b>	Neutropénie Toxicité vésicale Toxicité cardiaque Cancers secondaires

Dix essais dans la littérature ont fourni des informations sur les effets toxiques associés à la chimiothérapie néoadjuvante mais des détails significatifs n'ont été fournis que dans un petit nombre d'entre eux (Tableau XII).

**Tableau XII : Toxicité dans les essais randomisés de chimiothérapie néoadjuvante pour le cancer infiltrant de la vessie**

Etude	Protocole de chimiothérapie néoadjuvante	Toxicités rapportées	Nombre de décès par chimiothérapie / Nombre total (%)
Nordic I [129]	Cisplatine, doxorubicine	Altération de la fonction rénale 5%	Non reporté
EORTC/MRC (1999) [101]	CMV	-Toxicité grade 3/4 hématologique: leucopénie 16%, thrombocytopénie 7% neutropénie fébrile 10%. -Effets toxiques rénaux 0%. -Altération de la fonction rénale entraînant une diminution de la dose / délai de traitement 26%.	5/491 (1,01%)
GUONE, Italy [130]	M-VAC	-Toxicité grade 3/4 hématologique 48%, grade 3/4 nausées / vomissements 9%. -Toxicité cardiaque 3%.	Non reporté
SWOG8710 Intergroup (2003) [103]	M-VAC	-Toxicité grade 3/4 hématologique: granulocytopénie 57%, thrombocytopénie 5%, anémie 7% -fièvre 4%. -Troubles gastro-intestinaux de grade 3/4: nausées / vomissements 21%, stomatite 10%, diarrhée / constipation 4%. - Autres toxicités grade 3/4: rénal moins de 1%, neuropathie 2% + fatigue / léthargie / malaise 3%	0
RTOG 89-03 [131]	CMV	-Toxicité de grade 3 ou supérieur : leucopénie 21%, thrombocytopénie 5%, neutropénie fébrile 23%, infection 8% - Nausées/vomissements 23% -Morbidity tardive: hématologique 13%, rénale 8%, neurologique 2%, cardiaque 0%, vessie 13% + intestinale 8%	3/61 (4,91%)
Notre série	M-VAC	-La toxicité hématologique : la neutropénie 73.3 %, thrombopénie 26.6% et l'anémie 26.6%. - La diarrhée 6,6%, les nausées et vomissement 13,3%, la stomatite 26,6%, fatigue et malaise 46,6%. - Toxicité spécifique rénale et cardiaque 0%.	0

Aucun décès toxique n'a été signalé avec le cisplatine en monothérapie. Trois essais de chimiothérapie combinée ont rapporté 1,1% de mortalité dus à la chimiothérapie [101, 103,131].

Un essai de combinaison de CMV a été interrompu prématurément en raison d'un taux de neutropénie sévère et inattendu avec une septicémie fatale chez 3 patients [131]. La Collaboration internationale des experts a déclaré qu'il n'y avait aucune preuve que la chimiothérapie CMV néoadjuvante augmentait le taux d'infection ou de morbidité postopératoire pendant ou après la radiothérapie [101].

La chimiothérapie par M-VAC a produit une toxicité hématologique de grade 3 et 4 de l'OMS chez 48% des patients, des nausées ou des vomissements chez 9% et une toxicité cardiaque chez 3% des patients dans un essai [130].

La toxicité associée au MVAC néoadjuvant a également été rapportée dans l'essai de l'intergroupe SWOG 8710. Aucun décès toxique n'a été rapporté dans cette étude, mais une fièvre neutropénique a été observée chez 4% des patients. La fréquence des complications post-cystectomie était similaire dans les 2 bras.

## **2. Traitement chirurgicale des tumeurs infiltrantes de vessie :**

### **2.1. La cystectomie radicale :**

La cystectomie radicale est le traitement standard des tumeurs infiltrantes de vessie (TVIM) [132]. Elle consiste en l'ablation de la vessie et des organes adjacents : la prostate et les vésicules séminales chez l'homme, l'utérus et ses annexes chez la femme. La cystectomie il est associée à un curage ganglionnaire ilio-obturateur de manière bilatérale, de l'anneau crural jusqu' à la bifurcation de l'artère iliaque primitive. Certains auteurs réalisent un curage extensif. Dans ce cas, le curage comporte les ganglions pré-sacrés et remonte au-dessus de la bifurcation aortique.

Nielsen et al ont rapporté qu'un retard de cystectomie radicale > 3 mois dans trois centres américains n'était pas associé à un résultat clinique pire [133]. Ayres et al ont examiné

si un délai > 3 mois aurait le même effet [134]. Initialement, ils ont trouvé, d'accord avec Nielsen et al, que la cystectomie dans les 90 jours suivant le diagnostic n'avait aucun effet sur la survie pour le TVIM. Cependant, l'analyse des tumeurs T2 a montré un bénéfice de survie statistiquement significatif si les patients avaient subi une intervention chirurgicale dans les 90 jours suivant le diagnostic.

Une étude basée sur la population de la base de données USA SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) a analysé les patients ayant subi une cystectomie entre 1992 et 2001, a également conclu qu'un retard de plus de douze semaines a un impact négatif sur les résultats et devrait être évité [135].

Dans notre série, le délai entre cystectomie radicale et chimiothérapie néoadjuvante recommandé par la littérature a été respecté, il varie entre 2 et 4 mois, avec 66,6% avant 3 mois.

Traditionnellement, la cystectomie radicale était recommandée pour les patients avec cancer de vessie infiltrant T2-T4a, N0-Nx, M0 [136], et elle est reconnue universellement comme le traitement idéal le plus efficace.

Chez les hommes, par nécessité carcinologique il s'agit d'une cystoprostatectomie, elle comprend l'ablation de la vessie, de la prostate, des vésicules séminales, des uretères distaux et le curage ganglionnaire. La voie d'abord se fait à travers une incision médiane sus-pubienne à cheval sur l'ombilic.

Même si la préservation des vésicules séminales et/ou d'une partie de la prostate améliore la fonction érectile postopératoire, elle est associée à un risque plus élevé de récurrence locale et doit être évitée.

La cystectomie épargnant la prostate est une option dans un sous-ensemble de patients soigneusement sélectionnés avec cancer de vessie sans implication de l'urètre prostatique et sans cancer de la prostate. Cette procédure est oncologiquement sûre avec de bons résultats fonctionnels tant qu'elle est réalisée dans un centre expérimenté [137].

Chez les femmes, il s'agit d'une pelvectomie antérieure comprend l'ablation de la vessie, de l'urètre entier et du vagin adjacent, de l'utérus, des uretères distaux et le curage

ganglionnaire [138]. La voie d'abord se fait par voie sus-pubienne et vaginale.

Une conservation urétrale avec néovessie peut être proposée, chez l'homme comme chez la femme, si la recoupe urétrale lors de l'examen extemporané est négative [139].

Un curage ganglionnaire doit être systématique lors de la cystectomie radicale, Il doit inclure les régions obturatrices, iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitives distales en remontant jusqu'au croisement des uretères.

Il a été suggéré que la survie sans progression ainsi que la survie pourraient être corrélées avec le nombre de ganglions retirés pendant la chirurgie, bien qu'il n'y ait pas de données provenant d'essais contrôlés randomisés sur le nombre minimum de ganglions lymphatiques devant être enlevés.

Néanmoins, les taux de survie augmentent avec le nombre de ganglions lymphatiques disséqués [140], l'extraction d'au moins dix ganglions lymphatiques a été postulée comme suffisante pour l'évaluation de l'état des ganglions lymphatiques, tout en étant bénéfique pour la survie dans les études rétrospectives [141]. Le curage étendu des ganglions lymphatiques pourrait avoir un avantage thérapeutique par rapport à un curage moins étendu [142].



**Figure 20 : Pièce de cystoprostatectomie**



**Figure 21** : Pièce de cystoprostatectomie avec tumeur résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante

### **2.2. Cystectomie par voie laparoscopique :**

En raison des limites des données, jusqu'à récemment, la cystectomie radicale laparoscopique et la cystectomie radicale assistée par robot ont été considérées comme des procédures expérimentales pour lesquelles aucun avantage n'a pu être démontré par rapport à la chirurgie ouverte. La plupart des études disponibles ont souffert du biais de sélection des patients (âge, stade).

### **2.3. Les dérivations urinaires :**

Après cystectomie, le drainage des urines s'impose par des dérivations urinaires. D'un point de vue anatomique, trois alternatives sont actuellement utilisées après une cystectomie:

- ✓ à la paroi abdominale (urétérocutanéostomie), ou au travers d'un segment digestif réalisant un réservoir non continent (urétérostomies cutanées transiléales (Bricker) ou colique), ou continente (poche d'Indiana ou poche de Kock);
- ✓ à l'urètre, qui comprend diverses formes de poches gastro-intestinales attachées à l'urètre en tant que continent, la dérivation urinaire orthotopique (néo-vessie, substitution de la vessie orthotopique);
- ✓ les dérivations recto-sigmoïdiennes, telles que l'urétéro- (iléo-) rectostomie.

**a. Urétérocutanéostomie :**

Il s'agit de l'abouchement direct des uretères à la peau, elle représente la forme la plus simple de dérivation cutanée. Le temps opératoire, le taux de complications, le séjour en réanimation et la durée d'hospitalisation sont plus faibles chez les patients traités par urétérocutanéostomie que chez ceux traités par voie iléale [143]. Par conséquent, chez les patients plus âgés, ou autrement compromis, qui ont besoin d'une dérivation, l'urétérocutanéostomie est la procédure préférée [144,145]. Parmi les complications les plus fréquentes, on note la sténose de l'uretère au niveau de la peau et les infections urinaires ascendantes.

**b. L'urétérostomie cutanée transiléale de type Bricker:**

Il s'agit une technique de dérivation externe non continente, il constitue le mode de dérivation urinaire recommandé. Il consiste à drainer les urines par une stomie abdominale à travers d'un conduit iléal. Il est toujours une option établie avec des résultats bien connus et prévisibles. Cependant, jusqu'à 48% des patients développent des complications précoces, y compris des infections des voies urinaires, une pyélonéphrite, une fuite urétéro-iléale et une sténose [146].

L'urétérostomie cutanée trans-iléale ou intervention de Bricker est certainement l'une des plus employées actuellement, elle permet à la fois un bon drainage, un appareillage aisé et entraîne peu de morbidité.

**c. Dérivation urinaire cutanée continente:**

Il s'agit une dérivation externe continente, il s'agit d'un segment intestinal détubulisé cathétérisable à basse pression avec un mécanisme d'étanchéité (valve de Kock, valve hydraulique de Benckroun, plicature extra-luminale de la dernière anse iléale [147-149], qui se vide par auto sondage.

**d. Dérivation urétéro-colique :**

Il s'agit une dérivation interne continente, il représente la forme la plus ancienne et la plus commune de dérivation urétéro-colique était principalement une connexion des uretères au recto-sigmoïde intact (urétéro-rectosigmoïdostomie) [150,151]. La plupart des indications de cette procédure sont devenues obsolètes en raison d'une forte incidence d'infections urinaires

supérieures et du risque à long terme de développer un cancer du côlon [152,153]. La transmission à l'appareil urinaire supérieur des augmentations transitoires de pression dans le colon sigmoïde et l'incontinence par impériosité sont des effets indésirables supplémentaires de ce type de dérivation urinaire. Cependant, il est possible de contourner les problèmes susmentionnés en interposant un segment d'iléon entre les uretères et le rectum ou le sigmoïde afin d'augmenter la capacité et d'éviter le contact direct entre l'urothélium et la muqueuse colique, ainsi que les matières fécales et l'urine [154].

**e. Néovessie orthotopique (entérocystoplastie) :**

Une substitution de la vessie orthotopique à l'urètre est maintenant couramment utilisée chez les hommes et les femmes, et elle semble être devenue la première option dans de nombreux centres, car elle est plus acceptable par les patients. Elle permet de collecter les urines dans un milieu à basse pression et permet une miction volontaire puisque la néo vessie est anastomosée à l'urètre. Il est nécessaire d'avoir pu préserver l'urètre et le sphincter urétral.

L'iléon terminal est le segment gastro-intestinal le plus souvent utilisé pour la substitution vésicale. Il y a moins d'expérience avec le côlon ascendant, y compris le caecum, et le sigmoïde [136]. La vidange du réservoir anastomosé à l'urètre nécessite un effort abdominal, un péristaltisme intestinal et une relaxation du sphincter. Parmi les techniques pratiquées sont les néovessies de CAMEY, STUDER, HAUTMANN, GHONEIM, GODWIN, MAINTZ.

Selon Hautmann et al, les complications à long terme incluaient l'incontinence diurne (8-10%) et nocturne (20-30%), la sténose urétéro-intestinale (3-18%), les troubles métaboliques et la carence en vitamine B12 [155,156].

Les contre-indications aux substituts de la vessie orthotopique sont le carcinome à cellules transitionnelles de l'urètre prostatique, le carcinome étendu in situ, l'irradiation préopératoire à forte dose, la sténose urétrale complexe et l'intolérance à l'incontinence.

Dans notre série, La chirurgie radicale a été complétée par un geste de dérivation urinaire notamment, l'urétérostomie cutanée transiléale (Bricker) a été réalisée dans 46.6% des cas, l'entérocystoplastie de remplacement a été réalisée dans 46.6% des cas et l'urétérostomie cutanée bilatérale a été réalisée dans 6.6% des cas.

#### **2.4. La morbidité et la mortalité :**

L'administration de chimiothérapie néoadjuvante s'est révélée associée à une amélioration de la survie globale chez les patients atteints de cancer de vessie infiltrant. Par conséquent, cette approche thérapeutique est actuellement recommandée par les directives internationales, bien que plusieurs études rapportent des taux d'utilisation inquiétants pour cette modalité de traitement, où seulement 15% des patients traités par cystectomie radicale ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante.

L'une des principales raisons de ce phénomène pourrait résider dans des préoccupations concernant la possibilité de résultats préopératoires préjudiciables associés à la chimiothérapie néoadjuvante [157, 158]. Par exemple, au moins un tiers des patients traités par chimiothérapie à base de cisplatine avant cystectomie radicale subissent de graves effets secondaires hématologiques ou gastro-intestinaux [103]. Par conséquent, certains auteurs ont émis l'hypothèse que la toxicité associée à l'administration systémique de chimiothérapie avant une intervention chirurgicale majeure telle que cystectomie radicale pourrait entraîner une altération de l'état de santé général du patient, entraînant un risque plus élevé de morbidité et de mortalité postopératoires. Cependant, seules quelques études ont abordé l'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur les résultats péri opératoires après cystectomie radicale, rapportant des résultats contradictoires [159,160–163].

Bien que des inquiétudes aient été soulevées concernant la toxicité gastro-intestinale liée à l'administration de chimiothérapie à base de cisplatine dans le cadre néoadjuvant, l'étude de Gandaglia et al [164] n'a pas montré de différences significatives de taux de complications gastro-intestinales entre cystectomie radicale seul et cystectomie radicale plus néoadjuvant. Aussi ils ont mis en évidence un taux de complications de 72,5% à 90 jours et de mortalité de 8,2% sur une étude portant sur 416 patients ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante pour tumeur de vessie avec infiltration musculaire . La CTN n'avait pas augmenté la morbidité, la durée de séjour, le taux de ré-intervention et la mortalité ( $p > 0,1$ ).

Ces résultats sont en accord avec ce que Grossman et al qui n'ont rapporté aucune différence significative dans les taux ou la gravité des complications postopératoires entre les patients recevant cystectomie radicale seule et cystectomie radicale plus la chimiothérapie néoadjuvante.

Cependant, Johar et al [160] ont rapporté que l'administration de chimiothérapie néoadjuvante représente un prédicteur indépendant de toute complication de haut grade après une chirurgie. Dans cette étude, 78 patients sur 878 avaient eu une CTN (8,9%). Le taux de complications était de 55,1% vs 52,1% pour ceux qui n'avaient pas eu de CTN et les durées de séjours étaient de 9,3 vs 11,3 jours ( $p = 0,02$ ).

Il est important de noter qu'une sélection soigneuse des patients est nécessaire pour optimiser le compromis entre les avantages de la chimiothérapie néoadjuvante et les toxicités. Par exemple, les comorbidités de base et, en particulier, une altération de la fonction rénale pourraient empêcher l'utilisation de la chimiothérapie. De même, l'état de performance sous-optimal (PS) et l'âge avancé représentent des obstacles à l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Ces caractéristiques prédisposent également les patients à un risque plus élevé de complications après cystectomie radicale [160–162]. Par conséquent, la combinaison de la chimiothérapie néoadjuvante et cystectomie radicale peut entraîner une augmentation exponentielle des résultats préjudiciables ou même la mort.

Il est également intéressant de mentionner que jusqu'à deux patients sur trois traités par cystectomie radicale éprouveront une ou plusieurs complications dans les 90 jours suivant la chirurgie. De plus, un patient cystectomisé sur deux devra être réadmis dans les 90 jours. Finalement, à 90 jours après la cystectomie radicale, environ 1 patient sur 10 mourra comme conséquence directe ou indirecte de la chirurgie. Ces faits et chiffres qui donnent à réfléchir devraient être utilisés pour la sélection judicieuse des patients.

Dans trois études à long terme et une étude de cohorte basée sur la population, la mortalité péri opératoire était de 1,2–3,2% à 30 jours et de 2,3 à 8,0% à 90 jours [165–169].

Dans une grande série monocentrique, des complications précoces (dans les trois mois suivant la chirurgie) ont été observées chez 58% des patients [170].

La morbidité tardive était généralement liée au type de dérivation urinaire [171,172].

La morbidité précoce associée à la cystectomie radicale pour le cancer de la vessie sans envahissement musculaire (à haut risque de progression de la maladie) est similaire et non inférieure à celle associée aux tumeurs invasives musculaires [173].

Dans notre structure, et depuis que le service d'oncologie a été créé il y a 2 ans, la chimiothérapie néoadjuvante à la cystectomie radicale est de plus en plus indiquée en l'absence de contre-indications.

Pour notre part, nous n'avons pas senti que le geste radical était devenu plus difficile avec en particulier une dissection similaire et un taux de complications quasi identique à la chirurgie seule.

### 2.5. Survie:

Selon une base de données multi-institutionnelle de 888 patients consécutifs subissant une cystectomie radicale pour cancer de la vessie, la survie sans récurrence à cinq ans était de 58% et la survie spécifique au cancer était de 66% [174]. La validation externe récente de nomogrammes post-opératoires pour la mortalité spécifique au cancer de la vessie a montré des résultats similaires, avec une survie spécifique au cancer de la vessie de 62%.

La survie sans récurrence et la survie globale dans une vaste étude monocentrique de 1 054 patients étaient respectivement de 68% et de 66% à cinq ans et de 60% et 43% à dix ans [132]. Cependant, la survie sans récurrence à cinq ans chez les patients présentant une atteinte ganglionnaire et ayant subi une cystectomie était considérablement inférieure, soit de 34 à 43% [132, 175,176].

Dans une étude uniquement chirurgicale, la survie sans récurrence à cinq ans était de 76% chez les patients atteints de tumeurs pT1, 74% pour pT2, 52% pour pT3 et 36% pour pT4 [132].

Une analyse des tendances selon les taux de survie et de mortalité à cinq ans du cancer de la vessie aux États-Unis, entre 1973 et 2009 avec un total de 148 315 patients, a révélé une augmentation du taux de survie à cinq ans spécifique à tous les stades, sauf pour les métastases [177].

Dans notre série, le faible effectif a constitué une entrave au calcul des courbes de survie.

Quoique les résultats puissent sembler intéressants, un échantillon plus large nous permettra à l'avenir de vérifier le rôle de la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement des TVIM.

### 3. Chimiothérapie adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante après cystectomie radicale pour les patients atteints de la maladie pT3 et T 4 et / ou N positive (N +) sans métastases cliniquement détectables (M0) est encore en discussion [178, 179] et est encore peu utilisée [180]. Le traitement par chimiothérapie adjuvante est susceptible de compléter une chirurgie qui n'a pas été microscopiquement complète et prolonger la survie du patient [181].

- Les avantages généraux de la chimiothérapie adjuvante comprennent:
  - la chimiothérapie est administrée après une stadification pathologique précise, ce qui évite le traitement chez les patients à faible risque de micro métastases;
  - pas de retard dans le traitement chirurgical définitif.
- Les inconvénients de la chimiothérapie adjuvante sont:
  - l'évaluation de la chimiosensibilité in vivo de la tumeur n'est pas possible et le sur-traitement est un problème inévitable;
  - retard ou intolérance à la chimiothérapie, dû à la morbidité postopératoire [182].

Il existe peu de preuves provenant d'essais de phase III randomisés bien conduits et accumulés en faveur de l'utilisation systématique de la chimiothérapie adjuvante [179,183,184].

L'analyse des résultats de ces essais randomisés de phase III montre une augmentation du temps sans progression pour les tumeurs infiltrantes localement avancées, mais la chimiothérapie adjuvante n'apporte pas de bénéfice sur la survie globale des patients. Dans ces études, seule la série de Stöckle a utilisé une chimiothérapie M-VAC, considérée comme la référence [187].

**Tableau XIII : Bénéfice de la chimiothérapie adjuvante dans les 5 essais randomisés de phase III**

Auteurs	Stade pT N	Patients	Protocole	Bénéfice de la Chimiothérapie
Skinner, 1991 [186]	pT3, pT4, ou N+	47 44	Cystectomie vs Cystectomie + 4 CISCA	Oui Non
Stöckle, 1992 [187]	pT3b, pT4a, ou N1-2	23 26	Cystectomie Vs Cystectomie +3M-VAC ou 3M-VEC	Oui
Studer, 1994 [188]	pT1-4b, ou N1-2	40 37	Cystectomie Vs Cystectomie + 3 cisplatine	Non
Freiha, 1996 [189]	pT3b, pT4 ± N+ 25	25	Cystectomie Vs Cystectomie +4MVC	Oui Non
Otto, 2001 [190]	PT3 N0-2	53 55	Cystectomie Vs Cystectomie +3M-VEC	Non

Tous ces essais étaient sous-optimaux avec des déficiences sérieuses, y compris la petite taille de l'échantillon (sous-alimenté), l'arrêt prématuré de l'entrée du patient, et les défauts dans la conception et l'analyse statistique, y compris les points finaux non pertinents ou un manque de recommandations concernant chimiothérapie de rattrapage pour rechute ou métastases [179].

Dans ces essais, trois ou quatre cycles de CMV, cisplatine, cyclophosphamide et adriamycine (CISCA), méthotrexate, vinblastine, adriamycine ou épirubicine et cisplatine (MVA(E)C) et cisplatine et méthotrexate (CM) ont été utilisés [191], et un essai a utilisé la cisplatine en monothérapie [188].

Ces données n'étaient pas assez convaincantes pour donner une recommandation sans équivoque pour l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante.

En outre, une analyse de cohorte rétrospective incluant 3 974 patients après cystectomie a montré un bénéfice de survie dans les sous-groupes à haut risque (extension extravésicale et atteinte ganglionnaire) [192].

D'après les données actuellement disponibles, il n'est toujours pas clair si la chimiothérapie adjuvante immédiate ou la chimiothérapie au moment de la rechute est supérieure, ou si les deux approches sont équivalentes en ce qui concerne le point final de l'augmentation de survie.

Dans la méta-analyse la plus récente, le rôle positif de la chimiothérapie adjuvante pour le cancer de la vessie a été renforcé, cependant, avec un faible niveau de preuve [193]. Les patients doivent être informés des options potentielles de chimiothérapie avant la cystectomie radicale, y compris la chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante, et les preuves limitées de la chimiothérapie adjuvante.

#### **4. Radiothérapie péri-opératoire :**

##### **4.1. Radiothérapie préopératoire :**

L'utilisation d'une radiothérapie pré-opératoire vise à diminuer la dissémination tumorale lors du geste opératoire et à réduire l'implantation locale des cellules cancéreuses.

Une étude rétrospective réalisée en 2015 [194] a montré une diminution de la mortalité par cause et de la mortalité globale pour la radiothérapie préopératoire chez les patients T2b et T3 uniquement. Une autre étude rétrospective récente sur la radiothérapie préopératoire dans les tumeurs cliniques T1-3 a montré que les tumeurs T0 se manifestaient > 50% chez les patients irradiés, par rapport à <10% des patients sans radiothérapie préopératoire [195]. De plus, la stadification descendante a entraîné une survie sans progression plus longue.

Six études randomisées ont été publiées jusqu'à présent, portant sur radiothérapie préopératoire, bien que toutes datent de plusieurs décennies. Dans le plus grand essai, radiothérapie préopératoire à la dose de 45 Gy a été utilisé chez les patients avec des tumeurs infiltrantes, entraînant une augmentation significative de la réponse complète pathologique (9% à

34%) en faveur de radiothérapie préopératoire, qui était aussi un facteur pronostique de survie [196]. Les données sur la survie excessive ont été difficiles à interpréter puisque la chimiothérapie a été utilisée dans un sous-groupe de patients seulement et plus de 50% des patients (241 /475) n'ont pas reçu le traitement prévu et ont été exclus des analyses finales.

Deux études plus petites utilisant une dose de 20 Gy ont montré seulement un petit avantage de survie dans les tumeurs > T3 [197,198].

Deux autres petits essais ont confirmé l'arrêt du traitement après radiothérapie préopératoire [199,200].

Une méta-analyse des cinq essais randomisés a montré une différence de survie à cinq ans en faveur de radiothérapie préopératoire [201].

Cependant, la méta-analyse était potentiellement biaisée par les patients dans les données du plus grand essai qui n'ont pas reçu le traitement prévu.

Des preuves limitées de haute qualité soutiennent l'utilisation de la radiothérapie préopératoire pour diminuer la récurrence locale du cancer de la vessie envahissant les muscles après une cystectomie radicale, et aucune donnée n'existe pour soutenir que cette approche augmente la survie.

#### **4.2. Radiothérapie post-opératoire :**

Il n'y a que très peu de données anciennes sur la radiothérapie adjuvante après la cystectomie radicale. Cependant, les progrès dans le ciblage et la réduction des dommages aux tissus environnants peuvent donner de meilleurs résultats à l'avenir [202].

Un essai contrôlé randomisé récent chez 100 patients, comparant la radiothérapie préopératoire à la radiothérapie postopératoire et la cystectomie radicale, a montré des taux comparables de survie, de survie sans maladie et de complications [203]. Environ la moitié de ces patients avaient un cancer urothélial, tandis que l'autre moitié avait un carcinome épidermoïde. Dans le cancer de la vessie localement avancé (T3–T4, N0 / N1, M0), le taux de récurrence locale semble diminuer avec la radiothérapie postopératoire [204].

# *CONCLUSION*



Le cancer de la vessie infiltrant le muscle est relativement fréquent, notamment un taux de 30 % à 35% des patients atteints du cancer de vessie, consultent pour la première fois avec un cancer déjà infiltrant.

Actuellement, la cystectomie radicale avec un curage ganglionnaire représente le traitement standard de référence. Mais malgré les progrès réalisés ces dernières années, elle reste une maladie maligne agressive présentant un taux élevé de propagation systémique précoce et le pronostic de ces patients est cependant fortement dépendant des métastases ganglionnaires possibles et du stade pathologique local de la maladie. Ceci justifie le recours à des traitements complémentaires, en l'occurrence la chimiothérapie néoadjuvante, afin d'éliminer la maladie micrométastatique.

Dans la littérature, les données des essais prospectifs randomisés et des méta-analyses ont montré que l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante conduit à une amélioration significative de la survie globale (OS) à 5 ans, et ils appuient l'application préopératoire de la chimiothérapie à base de platine chez tous les patients. Aussi, ont-ils retrouvé que l'exposition à la chimiothérapie néoadjuvante n'est pas associée à un risque accru de morbidité et de mortalité postopératoires. Par conséquent, la chimiothérapie néoadjuvante devrait être considérée comme une approche sécuritaire chez les patients qui ont un cancer de la vessie infiltrant le muscle.

Ainsi, en raison de leur efficacité apparente chez certains patients et de leur profil de toxicité relativement bien toléré, les directives internationales préconisent l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine dans le cancer de la vessie T2-T4a si le patient est en bon état général et qu'aucune altération de la fonction rénale n'est détectée.

Concernant les protocoles de la chimiothérapie néoadjuvante, M-VAC et GC sont les deux régimes les plus couramment utilisés pour le cancer de la vessie en oncologie moderne.

Malgré les preuves suggérant que les caractéristiques génétiques et moléculaires peuvent permettre d'identifier les patients susceptibles de bénéficier de la chimiothérapie néoadjuvante, ces données ne se sont pas encore traduites en outils cliniquement utiles. De nombreux efforts ont été et continuent d'être faits pour identifier et valider les biomarqueurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

Cependant, jusqu'à aujourd'hui, le moment optimal de la thérapie néoadjuvante et les médicaments utilisés dans le régime, ainsi que leur dose et le calendrier, sont encore en débat.

Dans notre série, le faible effectif a constitué une entrave au calcul des courbes de survie.

Quoique les résultats puissent sembler intéressants, un échantillon plus large nous permettra à l'avenir de vérifier le rôle de la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement des TVIM.

*ANNEXE*



## La fiche d'exploitation

### 1 / Identité :

- ✓ Age :
- ✓ Sexe : F  H
- ✓ Profession :
- ✓ Origine : Rural  Urbain

### 2 / Facteurs de risque :

- ✓ ATCD de tumeur de vessie : Oui  Non   
Si oui : surveillé  non surveillé
- ✓ TABAC : Oui  Non   
➤ Durée :
- Nb paquets année :
- ✓ Bilharziose : Oui  Non
- ✓ Irritation chronique : Oui  Non
- ✓ Irradiation vésicale : Oui  Non

### 3 / Clinique :

- ✓ Circonstance de découverte :
- Hématurie : Oui  Non
- ❖ Aspect : Macroscopique  Microscopique
- ❖ Abondance :
- ❖ Cailloutage : Oui  Non
- Signes d'irritation vésicale : Oui  Non
- ❖ Pollakiurie
- ❖ Brulures mictionnelles
- ❖ Impériosité mictionnelle
- ❖ Dysurie
- Découverte fortuite : Oui  Non
- Autres :
- ❖ Lombalgies
- ❖ RAU

- ❖ Colique néphrétique
- ❖ métastases
- ❖ AEG
- ✓ **Signes physiques :**
  - ❖ L'examen urogénital :
  - ❖ Toucher rectal :
  - ❖ L'examen abdominal :
  - ❖ le reste de l'examen somatique :

#### 4/ Les examens complémentaires :

a) **Biologie :**

- ❖ NFS :
- ❖ urée :
- ❖ créatinine :

b) **ECBU :**                    - Hématurie                     -Leucocyturie                     -Bactériurie

c) **Echographie :**

- ❖ Rénale :
- ❖ vésicale :
  - Taille tumorale :
  - Localisation :
  - Nombre :
  - Lésions associées :

d) **Cystoscopie :**

- ❖ Aspect :
- ❖ Taille :
- ❖ Nombre :
- ❖ localisation :

e) **Uro scanner :**

- ❖ Retentissement sur le haut appareil                    Oui                     Non
- ❖ Infiltration graisse péri vésicale                    Oui                     Non

f) **Cytologie urinaire :**

Faite                     Non faite

g) **RTUV :**

Faite                     Non faite   
Complète                     Incomplète

## 5/ Etude anatomopathologique :

- ✓ Type histologique : Urothéliale  Epidermoïde  Autres
- ✓ Stade TNM : T  N  M
- ✓ Grade histologique : Bas grade  Haut grade
- ✓ Présence de CIS : Oui  Non
- ✓ Invasion lymphovasculaire : Oui  Non

## 6/ Bilan d'extension :

- ✓ TDM abdomino pelvienne :
- ✓ Rx pulmonaire/TDM thoracique :
- ✓ Scintigraphie osseuse :

## 7/ Traitement :

- ✓ Chimiothérapie néoadjuvante :
  - ❖ Protocole de chimiothérapie :
  - ❖ Dose cumulée :
  - ❖ Nombre de cures :
  - ❖ Intervalle entre 2 cures :
  - ❖ Toxicité :
 

Anémie <input type="checkbox"/>	Neutropénie <input type="checkbox"/>	
Thrombopénie <input type="checkbox"/>	Diarrhée <input type="checkbox"/>	GG <input type="checkbox"/>
Nausées/ vomissement <input type="checkbox"/>	Stomatite <input type="checkbox"/>	
Cystite <input type="checkbox"/>	IRA <input type="checkbox"/>	
Fatigue/malaise <input type="checkbox"/>		
  - ❖ Réponse tumorale :
 

• Rémission complète :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• Résidu tumoral superficiel :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• Résidu tumoral infiltrant :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• Progression locale :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• Progression ganglionnaire :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• Métastases à distance :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
- ✓ Traitement chirurgical :
  - ❖ Délai entre cystectomie radicale et chimiothérapie néoadjuvante :
  - ❖ Cystectomie totale :
  - ❖ Pelvectomie antérieure :
  - ❖ Dérivation urinaire : Oui  Non
  - Si OUI Type de dérivation :
  - Urétérostomie cutanée
  - Urétérostomie cutanée trans-iléale (Bricker)
  - Entérocystoplastie

- ❖ Curage ganglionnaire pelvien :
- ❖ Cystectomie partielle :
- ❖ Transfusion per opératoire :

✓ **Radiothérapie :**

✓ **Suivi post opératoire :**

Décès

Fièvre

Reprise de transit

Phlébite

AEG

Durée d'hospitalisation

✓ **Histologie de la pièce de cystectomie :**

✓ **Evolution :**

Décès

Perdue de vue

Vivant

# *RÉSUMÉS*



## Résumé

La cystectomie radicale avec un curage ganglionnaire pelvien est considérée comme l'option de traitement la plus efficace aujourd'hui pour les patients atteints d'un cancer de la vessie envahissant les muscles. Malheureusement, en dépit de certains progrès, les taux de survie spécifiques à la maladie après la cystectomie n'ont pas radicalement changé au cours des dernières décennies. Ceci indique un traitement systémique supplémentaire notamment la chimiothérapie néoadjuvante.

Le but de notre étude est de résumer les données sur les bénéfices de la chimiothérapie systémique néoadjuvante avant cystectomie radicale pour le cancer de la vessie infiltrant le muscle, de déterminer les changements de stadification lors d'une cystectomie radicale associée au traitement et de tester la non infériorité de ce traitement bimodal.

Il s'agit d'une étude prospective portant sur une série de 15 patients ayant un cancer de vessie infiltrant candidats à une cystectomie radicale, traités au service au service d'Urologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech durant la période s'étendant du 1<sup>er</sup> février 2016 au 14 décembre 2017. Les paramètres analysés étaient les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques, et thérapeutiques du cancer de vessie infiltrant.

L'âge moyen des malades a été 60,6 ans avec une prédominance masculine (100%). La tranche d'âge la plus atteinte est celle de 61 et 70 ans (47%).

Le principal facteur de risque retrouvé est le tabac (93,3%) avec un nombre de paquet année moyen de 20,7 PA. La profession à risque a été retrouvée chez un seul patient. Aucune notion de Bilharziose urinaire n'a été retrouvée.

Sur le plan clinique, l'hématurie macroscopique représente le signe d'appel le plus fréquent (93,3%) suivie par les signes irritatifs vésicaux (86,6%).

Sur le plan histologique, l'étude anatomopathologique montre une prédominance des carcinomes urothéliaux (100%). 66,6% avaient un stade tumoral pT2N0M0 et 33,3% avaient un stade tumoral pT3N0M0 selon la classification TNM de 2017.

Tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante à base d'une association M-VAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine). Le protocole de chimiothérapie a été administré toutes les 3 semaines, les malades ont bénéficié de 3 cures.

La toxicité de la chimiothérapie néoadjuvante la plus fréquente est la toxicité hématologique notamment la neutropénie dans 73.3% des cas, thrombopénie 26.6% des cas et l'anémie 26.6% des cas. Cependant aucune toxicité rénale ou cardiaque n'a été retrouvée. La chimiothérapie néoadjuvante n'a pas été arrêtée en raison d'une toxicité chez aucun patient.

Les patientes ont bénéficié d'un examen clinique et un scanner thoraco- abdomino- pelvien après les 3 cures de chimiothérapie dont l'objectif a été d'évaluer la réponse tumoral : 46,6% des cas ont présenté une réponse clinique complète, 53,3% des cas ont présenté une réponse clinique partielle. Cependant, on note une persistance d'un résidu tumoral superficiel chez 5 patients (soit 33,3%) et un résidu tumoral infiltrant chez 3 patients (soit 20%). Aucun patient n'a été présenté une progression tumoral local, ganglionnaire ou métastatique.

Le délai entre cystectomie radicale et chimiothérapie néoadjuvante chez nos patients a été entre 2 et 4 mois, avec 66,6% avant 3mois.

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une cystectomie radicale totale avec un curage ganglionnaire ilio-obturateur, hypogastrique et iliaque externe bilatéral.

La chirurgie radicale a été complétée par un geste de dérivation urinaire : l'urétérostomie cutanée transiléale (Bricker) a été réalisée chez 7 patients soit 46.6%. L'entérocystoplastie de remplacement a été réalisée chez 7 patients soit 46.6%. L'urétérostomie cutanée bilatérale a été réalisée chez un seul patient soit 6.6%.

L'étude anatomopathologique de la pièce de cystectomie a révélé un stade pT0 chez 8 patients (53.3%), un stade pT2 chez 3 patients (20%), un stade pT3 chez 4 patients (26.6%).

La durée postopératoire moyenne était de 9 jours. Parmi nos patients, 5 avaient une fièvre en postopératoire dont un seul patient a été décédé par choc septique.

Le suivi était de 8 à 21 mois avec une moyenne de 14 mois. L'évolution des patients a été marqué par 12 patients (80%) sont toujours vivants, un seul patient a été perdu de vue. Un patient a décédé à 14 mois après cystectomie.

Au terme de cette étude, nous retenons que la tumeur de vessie infiltrant le muscle est une maladie chimiosensible et devrait être traitée dans une approche de multimodalité avec la collaboration de l'urologue, de l'oncologue médical et du radiothérapeute. Bien que la cystectomie radicale avec dissection ganglionnaire pelvienne reste le traitement standard pour le cancer de la vessie envahissant le muscle, les données des essais prospectifs randomisés et des méta-analyses appuient l'application de la chimiothérapie néoadjuvante à base de platine chez tous les patients. Ainsi, la chimiothérapie néoadjuvante est devenue le nouveau standard de soins pour les patients atteints de tumeur de vessie infiltrant le muscle.

La chimiothérapie péri opératoire pour les patients atteints d'un cancer de vessie est un paradigme établi; Nous devons maintenant apprendre à utiliser cet outil plus efficacement.

## Summary

Radical cystectomy with pelvic lymph node dissection is considered the most effective treatment option today for patients with invasive bladder cancer. Unfortunately, despite some progress, disease-specific survival rates after cystectomy have not changed dramatically in recent decades. This indicates additional systemic treatment including neoadjuvant chemotherapy.

The purpose of our study is to summarize data on the benefits of systemic neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer, to determine staging changes during treatment-associated radical cystectomy, and to test non-inferiority of this bimodal treatment.

This is a prospective study of a series of 15 patients with infiltrating bladder cancer who are candidates for radical cystectomy who were treated at the Urology Department at the Avicenna Military Hospital in Marrakech during the extended period. February 1, 2016 to December 14, 2017. The parameters analyzed were the epidemiological, clinical, pathological, and therapeutic characteristics of invasive bladder cancer.

The average age of patients was 60.6 years with a male predominance (100%). The most affected age group is 61 and 70 years old (47%).

The main risk factor found is tobacco (93.3%) with an average package number of 20.7 AP. The occupation at risk was found in a single patient. No notion of urinary bilharziasis was found.

Clinically, macroscopic hematuria represents the most frequent sign of call (93.3%) followed by bladder signs (86.6%).

Histologically, the anatomopathological study shows a predominance of urothelial carcinomas (100%). 66.6% had a tumor stage pT2N0M0 and 33.3% had a tumor stage pT3N0M0 according to the TNM classification of 2017.

All patients received neo-adjuvant chemotherapy with MVAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin). The chemotherapy protocol was administered every 3 weeks and the patients received 3 courses of chemotherapy.

The toxicity of the most frequent neoadjuvant chemotherapy is hematologic toxicity including neutropenia in 73.3% of cases, thrombocytopenia 26.6% of cases and anemia 26.6% of cases. However no renal or cardiac toxicity was found. Neoadjuvant chemotherapy was not discontinued due to toxicity in any patient.

The patients underwent clinical examination and a chest and abdominopelvic CT scan after the 3 courses of chemotherapy whose objective was to evaluate the tumor response: 46.6% of the cases presented a complete clinical response, 53.3% of cases had a partial clinical response. However, there is persistence of a superficial tumor residue in 5 patients (33.3%) and an infiltrative tumor residue in 3 patients (20%). No patient was presented with local, lymph node or metastatic tumor progression.

The delay between radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy in our patients was between 2 and 4 months, with 66.6% before 3 months.

All patients in our series benefited from total radical cystectomy with bilateral ilio-obturator, hypogastric and external iliac lymph node dissection.

The radical surgery was completed by a urinary diversion procedure: transileal cutaneous ureterostomy (Bricker) was performed in 7 patients, ie 46.6%. Replacement enterocystoplasty was performed in 7 patients, ie 46.6%. The bilateral cutaneous ureterostomy was performed in a single patient or 6.6%.

The histopathological study of the cystectomy revealed a pT0 stage in 8 patients (53.3%), a pT2 stage in 3 patients (20%), and a pT3 stage in 4 patients (26.6%).

The average postoperative duration was 9 days. Among our patients, five had postoperative fever, of which only one patient died from septic shock.

Follow-up was 8 to 21 months with an average of 14 months. Patients' evolution was marked by 12 patients (80%) are still alive; only one patient was lost sight of. One patient died at 14 months after cystectomy.

At the end of this study, we note that muscle invasive bladder cancer is a chemosensitive disease and should be treated in a multimodality approach with the collaboration of the urologist, medical oncologist and radiotherapist. Although radical cystectomy with pelvic lymph node dissection remains the standard treatment for muscle invasive bladder cancer, data from prospective randomized trials and meta-analyzes support the use of platinum-based neoadjuvant chemotherapy in all patients. As well as neoadjuvant chemotherapy has become like the new standard of care for patients with bladder cancer infiltrating the muscle.

Perioperative chemotherapy for patients with bladder cancer is an established paradigm; We must now learn to use this tool more effectively.

## ملخص

استئصال المثانة الجذري مع تشريح العقدة الليمفاوية يعتبر الخيار العلاج الأكثر فعالية اليوم للمرضى الذين يعانون من سرطان المثانة الغازية. لسوء الحظ، على الرغم من بعض التقدم، ومعدلات البقاء على قيد الحياة المرض بعد استئصال المثانة لم تتغير بشكل كبير في العقود الأخيرة. وهذا يدل على العلاج النظامي إضافية بما في ذلك العلاج الكيميائي قبل الجراحة.

والغرض من دراستنا هو تلخيص البيانات عن فوائد العلاج الكيميائي قبل الجراحة النظامية قبل استئصال المثانة الجذري لسرطان المثانة الغازي للعضلات، لتحديد مراحل التدرج خلال استئصال المثانة الجذري المرتبطة العلاج، واختبار عدم دونية هذه العلاج ثنائي النسق.

هذا هو دراسة مستقبلية لسلسلة من 15 مريضا مع سرطان المثانة الغازي العضلات المرشحين لاستئصال المثانة الجذرية الذين تم علاجهم في قسم جراحة المسالك البولية في مستشفى ابن سينا العسكري في مراكش خلال الفترة 1 فبراير 2016 إلى 14 ديسمبر 2017. كانت المعلمات التي تم تحليلها هي الخصائص الباثية والسريرية والمرضية والعلاجية لسرطان المثانة الغازية.

وكان متوسط عمر المرضى 60.6 سنة مع غلبة الذكور (100%). وأكثر الفئات العمرية تأثرا هي 61 و 70 سنة (47 في المائة). وعامل الخطر الرئيسي الذي تم العثور عليه هو التبغ (93.3%) مع متوسط عدد حزمة 20.7 حزمة / سنة. تم العثور على مهنة ذات خطري مريض واحد فقط. لم يتم العثور على أية حالة من البلهارسيا البولية.

سريريا، الدم البولية المجهرية هو أكثر علامات الانسحاب شيوعا (93.3%) تليها علامات تهيج المثانة (86.6%) ومن الناحية النسيجية، تظهر الدراسة التشريحية أن غلبة سرطان البطانة (100%).

تلقى جميع المرضى العلاج الكيميائي قبل الجراحة مع مزيج من الميثوتريكسيت، فينبلاستين، أدرياميسين و سيسبلاتين. تم إعطاء بروتوكول العلاج الكيميائي كل 3 أسابيع، وتلقى المرضى 3 دورات من العلاج. السمية العلاج الكيميائي الأكثر شيوعا قبل الجراحة هي سمية دموية، بما في ذلك نقص العدلات في

73.3% من الحالات، نقص الصفائح 26.6% من الحالات وفقر الدم 26.6% من الحالات. ومع ذلك لم يتم العثور على سمية كلوية أو قلبية. لم يتم وقف العلاج الكيميائي قبل الجراحة بسبب سمية في أي مريض.

وخضع المرضى الفحص السريري تصوير مقطعيو الصدري والبطن والحوض بعد 3 دورات من العلاج الكيميائي الذي كان لتقييم استجابة الورم الهدف: أظهرت 46.6% من المرضى استجابة سريرية كاملة، 53 كان 3% من الحالات استجابة سريرية جزئية. ومع ذلك، هناك استمرار بقايا الورم السطحية في 5 مرضى (33.3%) وبقايا الورم ارتشاحي في 3 مرضى (20%). لم يتم تقديم أي مريض مع المحلية، العقدة الليمفاوية أو تطور الورم النقلي.

كان الوقت بين استئصال المثانة الجذري والعلاج الكيميائي قبل الجراحة في المرضى الذين لدينا ما بين 2 و 4 أشهر، 66.6% قبل 3 أشهر. استفاد جميع المرضى في سلسلتنا من استئصال المثانة الجذري الكلي مع تشريح العقدة الليمفاوية. تم الانتهاء من الجراحة الجذرية من قبل لفئة تحويل البول. وكان متوسط مدة ما بعد الجراحة 9 أيام. ومن بين مرضانا، كان خمسة منهم يعانون من حمى ما بعد الجراحة، توفي مريض واحد فقط بسبب صدمة إنتانية. وكانت المتابعة 8 إلى 21 شهرا بمتوسط 14 شهرا. وقد تميز تطور المرضى من قبل 12 مريضا (80%) لا تزال على قيد الحياة، وفقد مريض واحد فقط. توفي مريض واحد في 14 شهرا بعد استئصال المثانة.

في نهاية هذه الدراسة، نلاحظ أن سرطان المثانة الغازية العضلات هو مرض كيميائي حساس وينبغي علاجها في نهج متعدد الوسائط بالتعاون مع أخصائي أمراض المسالك البولية، الأورام الطبي والعلاج الإشعاعي. على الرغم من استئصال المثانة الجذري مع تشريح العقدة الليمفاوية الحوض لا يزال العلاج القياسي لسرطان المثانة الغازية في العضلات، والبيانات من التجارب العشوائية المحتملة والتحليلات تدعم استخدام العلاج الكيميائي قبل الجراحة القائم على البلاتين في جميع المرضى. فضلا عن العلاج الكيميائي قبل الجراحة أصبح المعيار الجديد للرعاية للمرضى الذين يعانون من سرطان المثانة الغازي إلى العضلات. العلاج الكيميائي قبل الجراحة للمرضى الذين يعانون من سرطان المثانة هو نموذج راسخ؛ وعلينا الآن أن نتعلم كيفية استخدام هذه الأداة بفعالية أكبر.

# *BIBLIOGRAPHIE*



1. **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.**  
Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base.  
Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010; 10:11–4.
2. **Prout G, Marshall VF.**  
The prognosis with untreated bladder tumors.  
Cancer 1956;9:551–8.
3. **Bouchot O, Zerbib M.**  
Diagnostic d'une tumeur infiltrante de vessie.  
Progrès en Urologie (2002), 12, N°5, 769–772.
4. **Boucher A.**  
Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle ; Tome4 L'abdomen, la région rétro-péritonéale, le petit bassin, le périnée.
5. **Rouviere H.**  
Anatomie humaine: descriptive topographique et fonctionnelle, A.  
Delmas 1975, tome 2 P542)
6. **Ferlay J, et al.**  
Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012.  
Eur J Cancer, 2013.49:1374.
7. **Globocan 2012 v1.0:**  
Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2016.
8. **Burger M, et al.**  
Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer.  
Eur Urol, 2013.63:234.
9. **Bosetti C, et al.**  
Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970–2008.  
Eur Urol, 2011.60:1.
10. **Chavan S, et al.**  
International variations in bladder cancer incidence and mortality.  
Eur Urol, 2014.66:59.

11. **Compérat E, Larré S, Roupret M, et al.**  
Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old.  
Virchows Arch.2015;466:589–94.
12. **Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y,et al.**  
Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.2014 Aug;23(8):1529–38.
13. **Registre des cancers du grand Casablanca (RCRGC 2008–2012/ Edition 2016).**
14. **Engholm G, Hakulinen T, Gislum M, Tryggvadottir L , Klint A, Bray F at al.**  
Trends in the survival of patients diagnosed with kidney or urinary bladder cancer in the Nordic countries 1964–2003 and followed up to the end of 2006.  
Acta Oncologica 2010;49:655–64.
15. **Registre des cancers de rabat 2006–2008 : édition 2012.**
16. **Benckroun A, El Alj HA, Essayegh H, Iken A, Nouini Y, Lachkar A, et al.**  
Tumeurs infiltrantes de vessie: étude rétrospective à propos de 225 cas.  
Annales d'urologie.2003;37:279–83.
17. **Irani J.**  
Épidémiologie du cancer de vessie.  
Progrès en Urologie (2003), 13, 1207–1208 EMC, 1993, 25–372–A–IO, 14p.
18. **Diao B, Amath T, Fall B, Fall P.A , Dieme M.J, Steevy N.N, et al.**  
Les cancers de vessie au Sénégal Particularités  
épidémiologiques, cliniques et histologiques.  
Progrès en urologie (2008),18,445–448.
19. **Koffi A , Kodjo T, Tchou D, Abdel-Kadre M.A, Gado N.K.**  
Tumeurs de la vessie au Togo: aspects épidémiologiques et diagnostiques. À propos de 36 cas observés au CHU de Lomé.  
Annales de pathologie (2010)30,68–69.
20. **Kiriluk K.J, Prasad S.M, Phil M, Patel A.R, Steinberg G.D, Smith N.D.**  
Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 30 (2012) 199–211.

21. **Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al.**  
Association between smoking and risk of *bladder* cancer among men and women.  
JAMA 2011;306:737-45.
22. **Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill V, Vineis P, et al.**  
Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies.  
Int J Cancer 2000;86:289-94.
23. **Colombel M, Soloway M, Akaza H, Bohle A, Palou J, Buckley R, et al.**  
Epidemiology, staging, grading, and risk stratification of bladder cancer.  
european urology supplements 7 (2008) 618-626.
24. **Letašiová S, Medved'ová A, Šovčíková A, Dušinská M, Volkovová K, Mosoiu C, et al.**  
Bladder cancer, a review of the environmental risk factors Letašiová et al.  
Environmental Health 2012, 11(Suppl 1):S11.
25. **Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, et al.**  
Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management.  
Cancer Pract 2002 Nov-Dec;10 (6):311-22.
26. **IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.**  
Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*.  
Lyon 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61:1-241.
27. **Abol-Enein H.**  
Infection: is it a cause of bladder cancer?  
Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008; 218:79-84
28. **El-Mawla NG, El-Bolkainy MN, Khaled HM.**  
Bladder cancer in Africa: update. Semin Oncol.2001;28(2):174-178.
29. **Fedewa SA, Soliman AS, Ismail K, Hablas A, Seifeldin IA, Ramadan M.**  
Incidence analyses of bladder cancer in the Nile delta region of Egypt.  
Cancer Epidemiol. 2009;33(3-4):176-181.
30. **Mungadi IA, Malami SA.**  
Urinary bladder cancer and schistosomiasis in North-Western Nigeria.  
West Afr J Med. 2007;26(3):226-229.

31. **Kitinya JNLP, Eshleman LJ, Paljärvi L, Tanaka K.**  
The incidence of squamous and transitional cell carcinomas of the urinary bladder in northern Tanzania in areas of high and low levels of endemic *Schistosoma haematobium* infection.  
Trans R Soc Trop Med Hyg.1986;80(6):935–939.
32. **Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, El-Bolkainy T, El-Bolkainy NM.**  
Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients.  
J Egypt Natl Canc Inst.2007;19(2):158–162.
33. **Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, et al.**  
Bladder cancer risk following primary *and* adjuvant external beam radiation *for* prostate cancer.  
J Urol.2005;174(1):107–110.
34. **Nieder A.M, et al.**  
Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study.  
J Urol, 2008.180:2005.
35. **Zelevsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, et al.**  
Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy *and* image-guided brachytherapy *for the* treatment of localized prostate cancer.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys.2012 Jul 1;83(3):953–9.
36. **Murta-Nascimento C, Silverman DT, Kogevinas M, Garcia-Closas M, Rothman N, Tardon A, et al.**  
Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk?  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:1595–600.
37. **Kiemeny LA, Grotenhuis AJ, Vermeulen SH, Wu X.**  
Genome-wide association studies in bladder cancer: first results and potential relevance.  
Curr Opin Urol 2009;19:540–6.
38. **Eble JN, Young RH.**  
Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology.  
Semin Diagn Pathol 1997;14:98–108.
39. **Jimenez RE, et al.**  
Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival.  
Am J Surg Pathol, 2000.24:980.

40. **Sjodahl G, et al.**  
A molecular taxonomy for urothelial carcinoma.  
Clin Cancer Res, 2012.18:3377.
41. **Choi W, et al.**  
Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy.  
Cancer Cell, 2014.25:152.
42. **Kapur P, et al.**  
Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: value of cell cycle biomarkers.  
Am J Clin Pathol, 2011.135:822.
43. **Ploeg M, et al.**  
Clinical epidemiology of non urothelial bladder cancer: analysis of the Netherlands Cancer Registry.  
J Urol, 2010.183:915.
44. **Beltran, A.L., et al.**  
Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. Virchows Arch, 2014.465:199.
45. **Mukesh M, Cook N, Hollingdale AE, et al.**  
Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network.  
BJU Int 2009;103:747-52.
46. **Sauter G, Eble J.N, et al,**  
Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs.  
IARCC Press: Lyon 2004.
47. **Epstein J.I., et al.**  
The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder.  
Bladder Consensus Conference Committee.  
Am J Surg Pathol 1998.22:1435.
48. **Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE.**  
WHO Classification of Tumours of the urinary system and male genital organs (4th edition).  
Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.

49. **Chavan S, et al.**  
International variations in bladder cancer incidence and mortality.  
Eur Urol 2014;66:59.
50. **Compérat E, Larré S, Roupret M, et al.**  
Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old.  
Virchows Arch.2015;466:589–94.
51. **Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, et al.**  
Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.2014 Aug;23(8):1529–38.
52. **Brierley JD, et al,**  
TNM classification of malignant tumors.  
UICC International Union Against Cancer.8th edn.2017,Oxford.
53. Haute Autorité de Santé et Institut National du Cancer. Guide-Affection Longue Durée – Cancer de la vessie. Mai 2010.
54. **Mazerolles C.**  
L'histoire naturelle des cancers de la vessie.  
Prog Urol 2005;15:1065–1066.
55. **Bouchot O, Zerbib M.**  
Le traitement des tumeurs infiltrantes de vessie.  
Progrès en Urologie (2003), 13, 1415–1427.
56. **Durdux C, Housset M.**  
Prognostic factors of infiltrating bladder tumors.  
Cancer Radiother 1998;2(5):491–8.)
57. **Chauvet B, Davin JL, Reboul F.**  
Conservative treatment of invasive cancers of the bladder with radiotherapy-chemotherapy combination.  
Bull Cancer Radiother 1994; s1 (4):3 12–9.
58. **Bloom HJ, Hendry WF, Wallace DM, Skeet RG:**  
Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of pre-operative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy.  
Br J Urol.1982;54:136–51.

59. **Svatek RS, Clinton TN, Wilson CA, Kamat AM, Grossman HB, Dinney CP, Shah JB**  
Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy.  
*Urology* 2014; 84(5):1147-1151.
60. **Greiner R, Skaleric C, Veraguth P.**  
The prognostic significance of ureteral obstruction in carcinoma of the bladder.  
*International journal radiat oncol biol phys* 1977, P 1095-1100.
61. **Van Rhijn BW, Catto JW, Goebell PJ, et al.**  
*Molecular markers for urothelial bladder cancer prognosis: toward implementation in clinical practice.*  
*Urol Oncol.*2014;32(7): 1078-87.
62. **Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, et al.**  
Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference.  
*Am J Surg Pathol* 2014;38:e20-34.
63. **Damiano R, Lorenzo GD, Cantiello F, et al.**  
Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis.  
*Eur Urol.*2007;52(3):648-57.
64. **Gakis G, Schilling D, Bedke J, Sievert KD, Stenzl A.**  
Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apex-sparing surgery.  
*BJU Int.*2010;105 (4):468-71.
65. **Messing EM, Vaillancourt A.**  
Hematuria screening for bladder cancer.  
*J Occup Med*, 32 (1990), pp.838-845.
66. **Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al.**  
Recommandations du CCAFU 2010 : Tumeurs urothéliales.  
*Prog Urol* 2010;20:S255-74.
67. **Fossa SD, Ous S, Berner A.**  
Clinical significance of the palpable mass in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after preoperative radiotherapy.  
*Br J Urol* 1991;67:54-60

68. **Wijkstrom H, Norming U, Lagerkvist M, et al.**  
Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients.  
Br J Urol 1998, 81:686-691.
69. **Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al.**  
Bladder tumor markers beyond cytology: International consensus panel on bladder tumor markers.  
Urology 2005;66(6 Suppl 1):35-63.
70. **Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al.**  
Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis.  
Eur Urol 2002;41(3):284-9.
71. **Molinie V, Vieillefond A.**  
Apport de la cytologie urinaire.  
Revue francophone des laboratoires 2008;38:25-36.
72. **Van Rhijn BW, Van der Poel HG, Van der Kwast TH.**  
Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review.  
*Eur Urol.* 2005 Jun;47(6): 736-48.
73. **Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Grifàths TR, et al.**  
Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer.  
Health Technol Assess 2010;14:1-331.
74. **Satoh E, Miyao N, Tachiki H, Fujisawa Y.**  
Prediction of muscle invasion of bladder cancer by cystoscopy.  
Eur Urol.2002;41:178-181.
75. **Bouchot O, Zerbib M.**  
Diagnostic d'une tumeur infiltrante de vessie.  
Progrès en urologie 2002;12:769-772.
76. **Matzkin, H., Soloway, M.S., Hardeman, S.**  
Transitional cell carcinoma of the prostate.  
J Urol.1991; 146:1207.

77. **Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z.**  
Risk factors *for* mucosal prostatic urethral involvement *in* superficial transitional cell carcinoma *of the* bladder.  
Eur Urol.2005;48(5):760-3.
78. **Mazemane, Le maitre G, Le maitrel.**  
La Tomodensitométrie dans l'évaluation de l'extension des cancers de vessie 215 cas  
Urol (Paris).
79. **Laissy JP, Abecidan E, Karila-cohen P, Ravery V ,Schouman-claeyes E.**  
L 'UIV, un examen du passé sans avenir?  
Progrès en Urologie (2001), 11, 552-56.
80. **Roy C, Beaujeux R, Campos M, Le BRAS Y.**  
Pathologie tumorale de la vessie.  
EMC Radio-diagnostic Urologie-Gynécologie 1994;34-403-A-10:1-16.
81. **Zerbib M, Bouchot O.**  
Les traitements des tumeurs infiltrantes de vessie.  
Rapport du Congrès 2002 de l'AFU. Prog Urol 2002,12, 735-1178
82. **Roy C, Merran S.**  
Imagerie et pathologie tumorale de la vessie.  
J Radiol.2002, 83:843-859.
83. **Herr HW.**  
Routine CT scan in cystectomy patients: does it change management?  
Urology 1996;47:324-325.
84. **Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL.**  
Limitations of CT in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy.  
J Urol 2000;163:1693-1696.
85. **Kim JK, Park SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS.**  
Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging.  
Radiology 2004;231:725-731.
86. **Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE, Van de Voorde WA, Baert AL, Baert LV.**  
Lymph node staging *of* localized prostatic carcinoma *with* CT *and* CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study *of* 285 patients.  
Radiology 1994;190:315-322.

87. **Barentsz JO, Engelbrecht MR, Witjes JAM, de la Rosette JJ, Van der Graaf M.**  
MR imaging of the male pelvis.  
Eur Radiol 1999; 9:1722–1736.
88. **Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, et al**  
Upper abdominal lymph nodes: Criteria for normal size determined with CT.  
Radiology 180:319–322, 1991.
89. **Swinnen G, Maes A, Pottel H, et al.**  
FDG–PET/ CT for the preoperative lymph node staging of invasive bladder cancer.  
Eur Urol.2010;57: 641–7.
90. **Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, et al.**  
Prospective study of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle–invasive bladder carcinoma.  
J Clin Oncol.2009;27:4314–20.
91. **Girvin F, Ko J.**  
Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD.  
AJR 2008;191:1057–1069.
92. **Heidenreich A, Albers P, Classen J, et al.**  
Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: Recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society.  
Urol Int.2010;85:1–10.
93. **Braendengen M, Winderen M, Fossa SD.**  
Clinical significance of routine pre–cystectomy bone scans in patients with muscle–invasive bladder cancer.  
BrJ Uro/1996;77:36
94. **Brismar J, Gustafson T.**  
Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma.  
Acta Radiol, 29;251–2.
95. **Stein J.P, Lieskovsky G., Cote R, Groshen S, Feng A.C, Boyd S, et al,**  
Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long–term results in 1,054 patients.  
J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.2001;19:666–675.

96. **David KA, Milowsky MI, Ritchey J, et al.**  
Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: A report from the National Cancer Data Base. *J Urol*.2007;178:451-4.
97. **Porter MP, Kerrigan MC, Donato BM, Ramsey SD.**  
Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer.  
*Urol Oncol*.2011 May-Jun;29(3):252-8.
98. **Bouchot O, Zerbib M.**  
Chemotherapy of locally advanced T4 and metastatic N+, M+ bladder tumors.  
*Prog Urol* 2002;12:969—82.
99. **Teramukai S, Nishiyama H, Matsui Y, Ogawa O, Fukushima M.**  
Evaluation for surrogacy of end points by using data from observational studies: tumor downstaging for evaluating neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer.  
*Clin Cancer Res* 2006;12:139—43.
100. **Sanchez-Ortiz RF, Huang WC, Mick R, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB.**  
An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma.  
*J Urol* 2003;169:110—5.
101. **International collaboration of trialists.**  
Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial.  
*Lancet* 1999;354:533—40.
102. **Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK.**  
International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial.  
*J Clin Oncol* 2011;29:2171—7.
103. **Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al.**  
Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer.  
*N Engl J Med* 2003;349:859—66.

104. **Winqvist E, Kirchner TS, Segal R, et al.**  
Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis.  
J Urol 2004;171:561-9.
105. **Martinez-Piñero JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, Flores N, Roncero CR, Portillo JA, et al.**  
Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study.  
J Urol 1995;153(3 Pt 2): 964-973.
106. **Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration.**  
Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data.  
Eur Urol 2005;48:202-6.
107. **David KA, Milowsky MI, Ritchey J, Carroll PR, Nanus DM.**  
Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base.  
The Journal of urology. 2007;178:451-4.
108. **Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R.**  
Five-year follow-up of a prospective trial of radical cystectomy and néoadjuvant chemotherapy. Nordic Cystectomy Trial I. The nordic cooperative bladder cancer study group.  
J Urol 1996;155(5):1903-1906.
109. **Bassi P, Pagano F, Pappagallo G, Cosciani S, Lembo A, Anselmo G, Sperandio P, et al.**  
Neo-adjuvant M-VAC of invasive bladder cancer: the G.U.O.N.E. multicenter phase III trial.  
Eur Urol 1998;33(S1):142 (Abstr 567)
110. **Sherif A, Rintala E, Mestad O, Nilsson S, Malmstrom PU.**  
Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy of invasive bladder cancer. Nordic Cystectomy Trial 2.  
J Urol 2002;167(4):262 (Abstr 1030)
111. **Sternberg CN, Pansadoro V, Calabro F, Marini L, Van Rijn A, Carli PD, Glannarelli D, Platania A, Rossetti A.**  
Neoadjuvant chemotherapy and bladder preservation in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder.  
Ann Oncol 1999;10(11):1301-1305.

112. **Logothetis CJ, Samuels ML, Ogden S, Dexeus FH, Swanson DA, Johnson DE, Von Eschenbach AC.**  
Cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy for patients with locally advanced urothelial tumors with or without nodal metastases.  
J Urol 1985;134(3):460–464.
113. **Budowski R, Montie JE, Lee M, Ganapathi R.**  
Neoadjuvant M–VAC with intra–arterial cisplatin in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder.  
J Urol 1987;137:156.
114. **Sen S, Zincke H, Keating J, Hahn R.**  
Neoadjuvant chemotherapy (M–VAC) prior to cystectomy for high grade (T2–T4N0M0) bladder cancer: do local pathologic findings suggest a potential for bladder salvage?  
Proc Am Urol Assoc 1987;137:156.
115. **Scher HI, Yagoda A, Herr HW, Sternberg CN, Morse mj, Sogani PC, Watson RC, Reuter V, Whitmore WF.**  
Neoadjuvant M–VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion.  
J Urol 1988;139 (3):470–474.
116. **Simon SD, Srougi M .**  
Neoadjuvant M–VAC chemotherapy and partial cystectomy for treatment of locally invasive transitional cell carcinoma of the bladder.  
Prog Clin Biol Res 1990;353:169–74.
117. **Miller RJ, Bahnson RR, Banner B, Ernstoff MS, O’donnell WF.**  
Neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder.  
Cancer 1990;65(2):207–210.
118. **Farah R, Chodak GW, Vogelzang N J , Awan AM, Quiet CA, Moormeier J, Schoenberg H, Weichselbaum RR.**  
Curative radiotherapy following chemotherapy for invasive bladder carcinoma (a preliminary report).  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20(3):413–417.
119. **Scattoni V, Bolognesi A, Cozzarini C, Francesca F, et al.**  
Neoadjuvant CMV chemotherapy plus radical cystectomy in locally advanced bladder cancer: the impact of pathologic response on long–term results.  
Tumor 1996;82(5):463–469.

120. **Abol-Enein H.**  
Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis.  
Lancet, 2003.361:1927.
121. **Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.**  
Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse.  
Cancer 1989;64:2448-58.
122. **Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al.**  
Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin plus cisplatin in patients with bladder cancer.  
J Clin Oncol 2005;23:4602-8.
123. **Dash A, Pettus JA, Herr HW, et al.**  
A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. A retrospective experience.  
Cancer 2008;113:2471-7.
124. **Zaid HB, Patel SG, Stimson CJ, Resnick MJ, Cookson MS, Barocas DA, Chang SS.**  
Trends in the utilization of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: results from the National Cancer Database.  
Urology. 2014 Jan;83(1):75-80.
125. **Buttiglierio C, Tucci M, Vignani F, Scagliotti G.V, Di Maio M,**  
Molecular biomarkers to predict response to neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer, Cancer Treatment Reviews (2017).
126. **Krajewski K.M, Fougeray R, Bellmunt J, Pons F, Schutz F.A, Rosenberg J.E, and al.**  
Optimisation of the size variation threshold for imaging evaluation of response in patients with platinum-refractory advanced transitional cell carcinoma of the urothelium treated with vinflunine.  
Eur J Cancer 2012;48 (10):1495-1502.
127. **Burger M, Mulders P, Witjes W.**  
Use of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer is low among major European centres: results of a feasibility questionnaire.  
Eur Urol 2012;61:1070-1

128. **Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al.** Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (M-VAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. *J Clin Oncol* 2001;19:2638–46.
129. **Rintala E, Hannisdahl E, Fossa S.D, Hellsten S, and Sander S.** Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. *Nordic Cystectomy Trial I. Scand J Urol Nephrol*, 27:355, 1993.
130. **Bassi, P., Pappagallo, G. L., Sperandio, P., Monfardini, S., Pagano, F., Cosciani, S. et al:** Neoadjuvant M-VAC chemotherapy of invasive bladder cancer: results of a multicenter phase III trial. *J Urol*, suppl, 161:264, abstract 1021, 1999.
131. **Shipley W. U, Winter K. A, Kaufman D. S, Lee W. R, Heney N. M, Tester B.J. et al.** Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with elective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89 - 03. *J Clin Oncol*, 16:3576, 1998.
132. **Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al.** Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*.2001;19:666-75.
133. **Nielsen ME, Palapattu GS, Karakiewicz PI et al.** A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU Int* 2007;100: 1015-20.
134. **Ayres B. E, Gillatt D, McPhail S, Cottrell A, McGrath J, Cottier B, Persad R.A.** A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. *BJU International*, 102 (2008), 1045.
135. **Gore JL, Lai J, Setodij CM, Litwin MS, Saigal CS.** Urologic diseases in america project. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. *Cancer* 2009;115(5):988-96.

136. **Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, et al.**  
Urinary diversion.  
Urology 69(suppl):17–49, 2007.
137. **Mertens LS, Meijer RP, de Vries RR, et al.**  
Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience.  
J Urol 2014;191:1250–1255.
138. **Stenzl A, Nagele U, Kuczyk M, et al.**  
Cystectomy: technical considerations in male and female patients.  
EAU Update series 2005;3:138–46.
139. **Mariappan P, Zachou A, Grigor KM.**  
Detrusor muscle in the Årst, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience.  
Eur Urol 2010;57:843–9.
140. **Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH.**  
Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed?  
Cancer 2006;107:2368–74.
141. **Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R et al.**  
Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. J Clin Oncol 2005;23:2358–2365.
142. **Bruins HM, Veskimae E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al.**  
The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review.  
Eur Urol 2014;66:1065–77.
143. **Longo N, Imbimbo C, Fusco F, et al.**  
Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy.  
BJU Int 2016;118:521–526.
144. **Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos A.**  
Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit?  
Urology 2005;66:299–304.

- 145. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, et al.**  
Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion.  
Urol Int 2006;77(3):245–250.
- 146. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, et al.**  
Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications, and functional results of four different diversions.  
Eur Urol 2008;53:834–44.
- 147. Benson MC, Olsson CA.**  
Continent urinary diversions.  
Urol Clin North Am 1999;26:125–47.
- 148. Gerharz EW, Köhl UN, Melekos MD, et al.**  
Ten years experience with the submucosally embedded in situ appendix in continent cutaneous diversion.  
Eur Urol 2001 Dec;40(6):625–31.
- 149. Jonsson O, Olofsson G, Lindholm E et al. (2001)**  
Long-time experience with the Kock ileal reservoir for continent urinary diversion.  
Eur Urol 40:632–40.
- 150. Simon J.**  
Ectopia Vesicae (Absence of the anterior walls of the Bladder and the pubic abdominal parietes) Operation for directing the orifices of the ureteres into the rectum, temporary success)  
JAMA 1911.1911:398.
- 151. Coffey, RC.**  
Physiologic implantation of the severed ureter or common bile-duct into the intestine.  
JAMA, 1911. LVI: 397.
- 152. Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ, Rosen L, Riether RD.**  
Neoplasia after ureterosigmoidostomy.  
Dis Colon Rectum.1999;42:1632–1638.
- 153. Gerharz EW, Turner WH, Kälble T, Woodhouse. CRJ.**  
Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel.  
BJU Int 2003;91:143–149.

- 154. Kalble T, et al.**  
induction and prophylaxis following different forms of intestinal urinary diversion in a rat model.  
Urol Res, 1995;23:365.
- 155. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al.**  
Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder.  
World J Urol 2006;24:305-314.
- 156. Stein JP, Skinner DG.**  
Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer.  
BJU Int 2003;92:12-7.
- 157. Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, et al.**  
Complications after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium.  
Eur Urol 2013;64:52-7.
- 158. Smith AB, Raynor M, Amling CL, et al.**  
Multi-institutional analysis of robotic radical cystectomy for bladder cancer: perioperative outcomes and complications in 227 patients.  
J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2012;22:17-21.
- 159. Morrison AS.**  
Advances in the etiology of urothelial cancer.  
Urol Clin North Am 1984; 11:557-66.
- 160. Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, et al.**  
Complications after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium.  
Eur Urol 2013;64:52-7.
- 161. Smith AB, Raynor M, Amling CL, et al.**  
Multi-institutional analysis of robotic radical cystectomy for bladder cancer: perioperative outcomes and complications in 227 patients.  
J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2012;22:17-21.
- 162. Roghmann F, Trinh QD, Braun K, et al.**  
Standardized assessment of complications in a contemporary series of European patients undergoing radical cystectomy.  
Int J Urol 2014;21:14-9.

163. **Johnson DC, Nielsen ME, Matthews J, Woods ME, Wallen EM, Pruthi RS, et al.**  
Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer does not increase risk of perioperative morbidity.  
BJU Int 2014;114:221–228.
164. **Gandaglia G, Popa I, Abdollah F, Schiffmann J, Shariat SF, Briganti A, et al.**  
The effect of neoadjuvant chemotherapy on perioperative outcomes in patients who have bladder cancer treated with radical cystectomy: a population-based study.  
Eur Urol 2014;66:561–8.
165. **Stein J.P, et al.**  
Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. World J Urol 2006.24:296.
166. **Hautmann R.E, et al.**  
Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate.  
J Urol 2010.184:990.
167. **Hautmann R.E, et al.**  
Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients.  
Eur Urol, 2012.61:1039.
168. **Nielsen M.E, et al.**  
Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base.  
BJU Int 2014.114:46.
169. **Porter, M.P., et al.**  
Hospital volume and 90-day mortality risk after radical cystectomy : a population-based cohort study.  
World J Urol 2011.29:73.
170. **Hautmann, R.E., et al.**  
Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate.  
J Urol 2010.184:990.
171. **Jentzmik F, et al.**  
The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome.  
World J Urol 2012.30:733.

172. **Hautmann R.E, et al.**  
ICUD–EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion.  
Eur Urol 2013.63:67
173. **Cookson MS, Chang SS, Wells N, et al.**  
Complications of radical cystectomy for non muscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease.  
J Urol 2003;169:101–4.
174. **Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al.**  
Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: A contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium.  
J Urol 2006;176(6): 2414–2422.
175. **Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Markwalder R, et al.**  
Radical cystectomy *for* bladder cancer today *a* homogeneous series without neoadjuvant therapy.  
J Clin Oncol 2003;21:690–696.
176. **Bruins, H.M., Huang, G.J., Cai, J. et al,**  
Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy.  
J Urol 2009;182:2182.
177. **Abdollah, F., Gandaglia, G., Thuret, R. et al,**  
Incidence, survival and mortality rates of stage–specific bladder cancer *in* United States: *a* trend analysis.  
Cancer Epidemiol 2013;37:219.
178. **Cohen S.M, et al.**  
The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer.  
Oncologist 2006.11:630.
179. **Sylvester R, et al.**  
The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why.  
Ann Oncol 2000.11:851.
180. **David K.A, et al.**  
Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base.  
J Urol 2007.78:451.

- 181. Pfister C, Roupret M, et al.**  
Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie.  
Progrès en Urologie (2013), Suppl. 2 S105–S125.
- 182. Donat S.M, et al.**  
Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience.  
Eur Urol 2009;55:177.
- 183. ABC Meta-analysis Coll.**  
Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration.  
Eur Urol 2005;48:189.
- 184. Stadler W.M, et al.**  
Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status.  
J Clin Oncol 2011;29:3443.
- 185. Bouchot O, Zerbib M.**  
Chimiothérapie et Tumeurs Infiltrantes de Vessie.  
Progrès en Urologie (2002), 12, N°5, 987–997.
- 186. Skinner DG, Daniels JR, Russel CA, Lleskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al,**  
The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial.  
J Urol 1991;145(3):459–464.
- 187. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Gertenbach U, et al.**  
Advanced bladder cancer ( stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. J Urol 1992;148(2):302–307.
- 188. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, et al.**  
Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial.  
J Urol 1994;152(1):81–84.
- 189. Freiha F, Reese J, Torti FM.**  
A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer.  
J Urol 1996;155(2):495–499.

- 190. Otto T, Börgermann C, Krege S, et al.**  
Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer (pT3/pN1–2,M0). A phase III study.  
Eur Urol 2001;39(Suppl 5):147 (Abstr 577).
- 191. Lehmann J, et al.**  
Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO–AB 05/95).  
J Clin Oncol 2005.23:4963.
- 192. Svatek R.S, et al.**  
The effectiveness of off–protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder.  
Clin Cancer Res, 2010.16:4461.
- 193. Leow J.J, et al.**  
Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta–analysis of randomized trials.  
Eur Urol, 2014.66:42.
- 194. Diaz D.A, et al.**  
Neoadjuvant Radiotherapy Improves Survival in Patients With T2b/T3 Bladder Cancer: A Population–Based Analysis.  
Clin Genitour in Cancer 2015.13:378.
- 195. Granfors T., et al.**  
Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma.  
Scand J Urol Nephrol 2009.43:293.
- 196. Slack NH, Bross ID, Prout GR Jr.**  
Five–year follow–up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder.  
J Surg Oncol 1977; 9:393–405.
- 197. Smith J.A, et al.**  
Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study.  
J Urol 1997. 157:805.

- 198. Ghoneim M.A, et al.**  
Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder.  
J Urol 1985.134:26.
- 199. Anderstrom C, et al.**  
A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma.  
Eur Urol 1983.9:14.
- 200. Blackard C.E, et al.**  
Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and 3 carcinoma of the bladder. J Urol 1972.108:875.
- 201. Huncharek M, et al.**  
Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis.  
Anticancer Res, 1998.18:1931.
- 202. Zaghloul, M.S.**  
The need to revisit adjuvant and neoadjuvant radiotherapy in bladder cancer.  
Expert Rev Anticancer Ther, 2010.10:1527.
- 203. El-Monim, H.A., et al.**  
A prospective randomized trial for postoperative vs preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer.  
Urol Oncol 2013.31:35
- 204. Bayoumi, Y., et al.**  
Survival benefit of adjuvant radiotherapy in stage III and IV bladder cancer: results of 170 patients.  
Cancer Manag Res, 2014.6:459

# قسم الطبيب

أقسِمُ بِاللّهِ الْعَظِيمِ

أَن أَرَأِبَ اللّهِ فِي مِهْنَتِي.

وَأَن أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأَفَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بَاذِلَةً وَسَعِي فِي انْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَن أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتَمَ سِرَّهُمْ.

وَأَن أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللّهِ، بَاذِلَةً رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَن أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَن أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْنَعُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ

الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَن تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا

# العلاج الكيميائي قبل الجراحة في حالة أورام المثانة الغازية

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/ 03 /27  
من طرف

**السيدة فاطمة الزهراء صاروخ**

المزداة في 09/04/1992 بمراكش

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

## الكلمات الأساسية:

ورم المثانة - غازية - علاج كيميائي قبل الجراحة

## اللجنة

الرئيس

**د. تويتي**

السيد

أستاذ في جراحة المسالك البولية

المشرف

**ع. غندال**

السيد

أستاذ في جراحة المسالك البولية

**ع. الفكري**

السيد

أستاذ في علم الأشعة

**ز. دحامي**

السيد

أستاذ في جراحة المسالك البولية

**أ. فخري**

السيد

أستاذ مبرز في علم الأنسجة - علم الأجنة و علم الوراثة الخلوية

الحكام

