



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



Année 2016

Thèse N° 111/16

ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES DES TUMEURS DE VESSIE (A propos de 214 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/05/2016

PAR

Mme. FILALI ZINEB

Née le 20 Décembre 1990 à Fés

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeur de la vessie - Epidémiologie - Carcinome à cellules transitionnelles

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN.....
Professeur d'Urologie

PRESIDENT

M. KHALLOUK ABDELHAK.....
Professeur agrégé d'Urologie

RAPPORTEUR

M. EL AMMARI JALAL EDDINE.....
Professeur agrégé d'Urologie

JUGES

M. MELLAS SOUFIANE.....
Professeur agrégé d'Anatomie

Liste des abréviations :

TVIM	: Tumeur de vessie infiltrant le muscle ;
TVNIM	: Tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle ;
GST	: Gènes suppresseur de tumeurs ;
ADN	: Acide désoxyribonucléique ;
ARN	: Acide ribonucléique ;
CUV	: Carcinome urothélial vésical ;
CIS	: Carcinome in situ ;
AFU	: Association française d'urologie
RTUV	: Résection transurétrale de la vessie ;
CPC	: Carcinome à petites cellules ;
OMS	: Organisation mondiale de la santé ;
NBI	: Narrow-band imaging ;
NMP22	: Nuclear Matrix Protein 22;
BTA	:Bladder Tumor Antigen ;
PDF	: Les produits de dégradation de la fibrine ;
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin ;
Fig	: Figure.

Sommaire :

Introduction	3
Partie 1 : Etude Théorique	5
I- Rappel anatomique	6
II-Rappel histologique	20
III-La cancérogenèse des tumeurs de vessie	23
IV- Définitions et nomenclature des tumeurs de vessie	32
V-Anatomopathologie des tumeurs de la vessie	48
VI-Rappel sur le diagnostic et bilan d'extension des tumeurs de vessie	76
Partie 2 : Etude de Dossiers	104
I- Matériels et méthodes	105
II- Résultats	105
III- Discussion	114
Conclusion	141
Résumés	143
Bibliographie	148

INTRODUCTION

Avec près de 150 000 décès par an à travers le monde, le cancer de la vessie représente la sixième cause de mortalité par cancer en France (soit 4 % de l'ensemble des décès par cancer chez l'homme et 1,9 % chez la femme) [1]. Le carcinome urothélial est la forme la plus fréquente des cancers de vessie et prédomine nettement chez l'homme (sex-ratio proche de 5). Le pronostic reste largement corrélé au stade et au grade de différenciation de ces tumeurs. On distingue classiquement 2 types : les tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) et les tumeurs vésicales infiltrant le muscle (TVIM). Il est généralement admis que 70 % des nouveaux cas de tumeur de vessie sont diagnostiqués au stade non infiltrant (50 % pTa, 20 % pT1).

Ces tumeurs n'infiltrant pas le muscle posent deux risques évolutifs différents : le risque de récurrence sur le même mode non infiltrant et le risque de progression vers l'infiltration musculaire. La majorité des TVNIM est bien différenciée, de bas grade, et accessible à un traitement conservateur.

Le pronostic est alors favorable avec un risque de décès spécifique à 10 ans de l'ordre de 5 à 12 %. Les tumeurs de haut grade (G3) et de stade élevé (pT1), ou le carcinome in situ (pTis) sont de plus mauvais pronostic. Le risque de progression à 5 ans est alors de 45 % et le risque de décès spécifique à 10 ans est de 36 % [2]. Aux tumeurs n'infiltrant pas le muscle, on peut opposer les tumeurs infiltrantes de vessie (30 % des cas au diagnostic). Celles-ci peuvent résulter de l'évolution vers l'infiltration d'une tumeur non infiltrante, mais, le plus souvent, il s'agit de tumeurs d'emblée infiltrantes. La survie à 5 ans est de l'ordre de 80 % si la tumeur ne dépasse pas le plan musculaire ($\leq$ pT2b). Elle chute à 30 % en cas d'atteinte de la graisse péri-vésicale (pT3) et à moins de 5 % lorsqu'il existe un envahissement ganglionnaire et/ou des localisations métastatiques à distance [3]. Leur évolution possiblement péjorative impose une prise en charge agressive.

Partie 1 :

ETUDE THEORIQUE

I-Rappel anatomique :

1- Anatomie descriptive de la vessie :

1-1 Généralités :

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

La vessie occupe la quasi-totalité de la loge vésicale, située à la partie antérieure et médiane de la cavité pelvienne [4].

1-2 Situation :

La loge vésicale est donc située à la partie antérieure du pelvis, en arrière de l'arc antérieur de la ceinture osseuse pelvienne, au-dessus du plancher pelvien et chez l'homme, de la prostate, en avant des organes génitaux internes et du rectum, au-dessous du péritoine.

Profondément encastrée dans le pelvis, dans sa partie inférieure, elle a pour particularité de posséder une paroi antérieure souple et extensible qui peut se distendre et se déformer au fur et à mesure de la réplétion vésicale, prenant alors une situation partiellement abdominale. Lorsqu'elle est vide, la vessie est un organe purement pelvien. Pleine, elle déborde largement le bord supérieur de la symphyse pubienne et fait saillie dans l'abdomen [4].

Chez l'homme, elle est située au-dessus du plancher pelvien et de la prostate, en avant et au-dessus du rectum et de vésicule séminale (Fig.1).

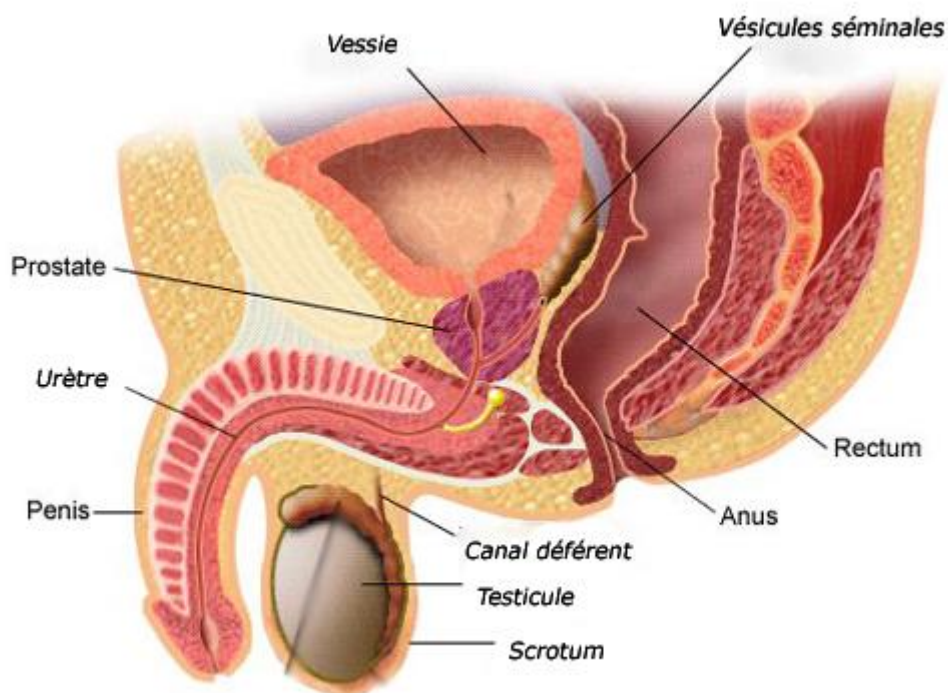


Figure 1 : L'appareil génito-urinaire chez l'homme

Chez la femme, elle est placée au-dessus du plancher pelvien, en avant de l'utérus et du vagin (Fig.2).

l'appareil génito-urinaire de la femme

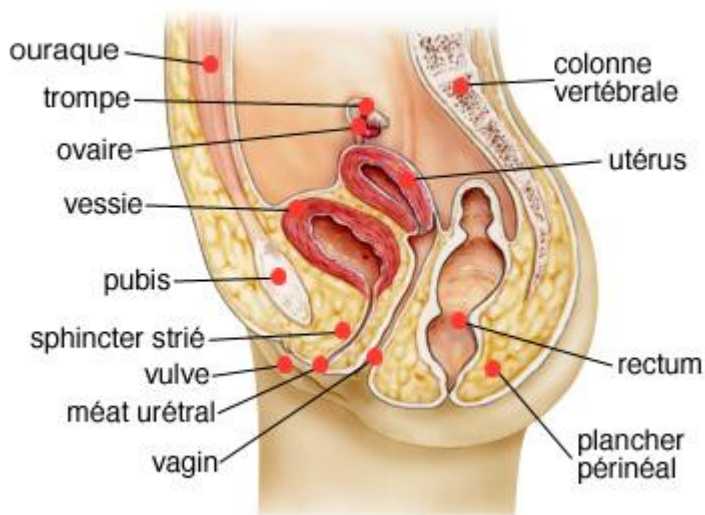


Figure 2 : L'appareil génito-urinaire chez la femme

1-3 Morphologie :

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

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

Trois faces :

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

Trois bords : Un postérieur et deux bords latéraux.

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

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

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

La calotte vésicale ou dôme vésical : formé par la face antéro inférieure et la face supérieure, partie mobile, extensible, contractile, cette dernière présente un abord chirurgical plus aisé [4,6,7].

1-4 Capacité :

La capacité vésicale physiologique est de 150 à 500 ml, 300 ml en moyenne qui correspond à un diamètre moyen de 6 à 8 cm.

La capacité maximale peut atteindre 2 à 3 litres en cas de rétention vésicale [4].

1-5 Moyens de fixité de la vessie :

Ils sont représentés par :

- o Les connexions de la vessie avec l'urètre et la prostate chez l'homme, l'urètre et la face antérieure du vagin chez la femme.
- o Les ligaments pubo-vésicaux qui amarrent la partie antérieure de la vessie au pubis.
- o Plus accessoirement par l'ouraque et les artères ombilicales oblitérées qui vont se fixer à la face postérieure de l'ombilic.
- o Le péritoine qui recouvre la face postérieure et les faces latérales de la vessie.
- o La cystectomie conduira à faire le tour d'exérèse de tous ces moyens de fixité pour pouvoir libérer la vessie [4,6,7].

1-6 Rapports de la loge vésicale et de la vessie :

Ils sont naturellement différents chez l'homme et chez la femme.

A/ Les rapports chez l'homme (Fig. 4):

- Ø La face supérieure : entièrement péritonisée, répond à la grande cavité péritonéale et son contenu anses grêles, caecum et à l'appendice et surtout au colon sigmoïde qui est en contact direct avec le dôme vésical. Ce rapport de la vessie avec les éléments digestifs permet facilement le recours aux segments intestinaux dans les différentes techniques de dérivations urinaires.
- Ø La face antéro-inférieure : répond à l'espace pré-vésical mais ses rapports sont différents suivant que la vessie est vide ou pleine Lorsque la vessie est vide : elle répond à l'espace pré-vésical de Retzius [6], limité en avant par le

pubis, en arrière par l'aponévrose ombilico-pré-vésical, en bas la vessie est unie à la face postérieure du pubis par les ligaments pubo-vésicaux qui séparent cet espace pré vésical de la loge pré prostatique contenant le plexus veineux de Santorini [4] ; il n'existe pas de point de passage entre les deux structures [7]. Cette face répond également aux muscles obturateurs internes et releveurs de l'anus, revêtement de l'aponévrose endo-pelvienne.

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

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

Le rapport essentiel est représenté par le canal déférent qui après sa sortie de l'orifice inguinal profond a un trajet oblique en bas et en arrière et en dedans de la face inférieure du péritoine, à laquelle il adhère. Après avoir croisé les vaisseaux iliaques externes, puis le pédicule obturateur, il surcroise d'avant en arrière et de dehors en dedans l'artère ombilicale, près de l'angle postéro-latéral de la vessie. Plus loin, le déférent croise à distance la face supérieure de l'uretère et pénètre dans la loge génitale entre les deux feuillets de l'aponévrose de Denonvilliers pour rejoindre la vésicule séminale correspondante et venir se terminer au niveau de la base prostatique.

Ø La base vésicale : (Fig. 3) contracte des rapports fixes :

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

- Plus en arrière, le trigone vésical répond à la base prostatique.
- Encore plus en arrière, le bas fond vésical répond à l'aponévrose prostato-péritonéale, contenant près de la ligne médiane, la terminaison des deux canaux déférents, en dehors des vésicules séminales. Ces éléments sont accompagnés par la terminaison de l'artère vésiculo-déférentielle et par le plexus veineux séminal.
- Tout en arrière, le feuillet postérieur de l'aponévrose prostato-péritonéale sépare tous ces éléments de la face antérieure de l'ampoule rectale [4, 6, 7, 8].

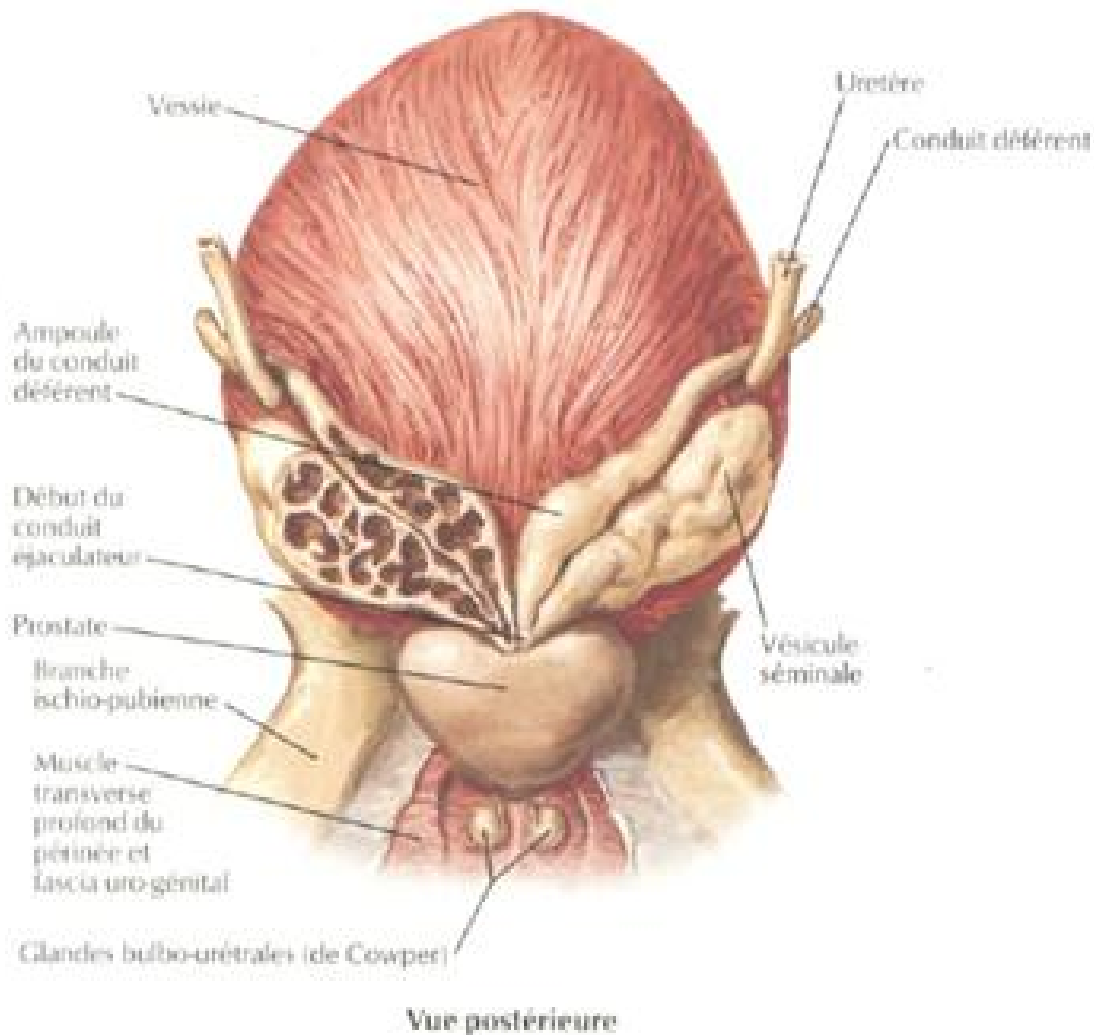


Figure 3 : Vue postérieure de la vessie [NETTER .26]

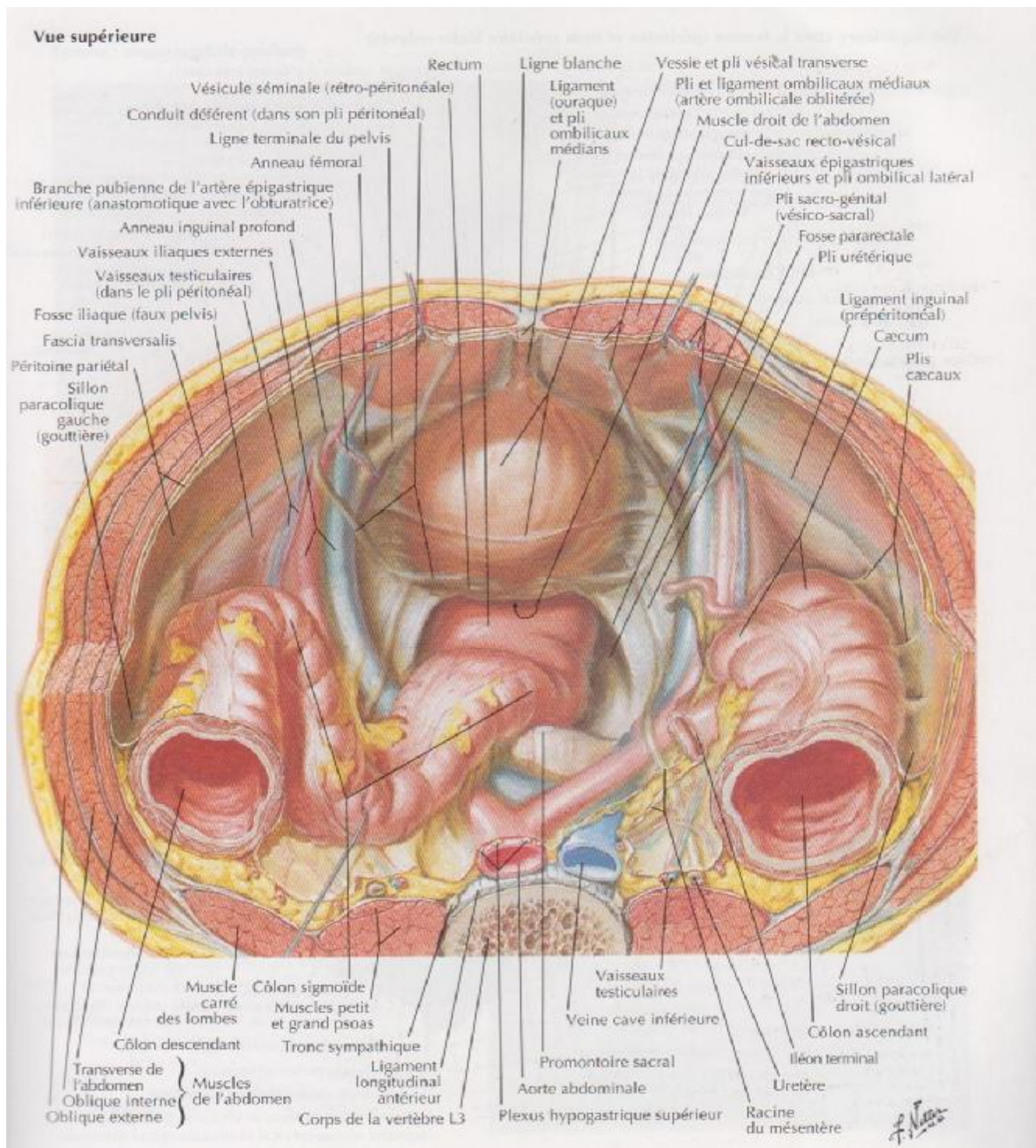


Figure 4 : Vue supérieure du pelvis chez l'homme [NETTER,26]

B/ Les rapports chez la femme (Fig. 5):

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

- Ø La face antéro-inférieure : elle a les mêmes rapports que chez l'homme.
- Ø Les bords latéraux : longés par l'artère ombilico-vésicale dans l'épaisseur de l'aponévrose ombilico-pré-vésicale. Ils sont sur croisés mais généralement à distance par le ligament rond, tendu de la corne utérine à l'orifice profond du canal inguinal.
- Ø La base vésicale : est beaucoup plus proche que chez l'homme du plancher pelvien. :
 - En avant : le col vésical se continue avec l'urètre, entouré par les fibres circulaires du sphincter lisse et plus bas par le sphincter strié.
 - En arrière : la partie basse de cette face postérieure est unie par une lame conjonctive, dense, adhérente au vagin (fascia d'Halban). Les deux tiers inférieurs de la base vésicale répondent à la face antérieure du vagin ; le tiers supérieur à la partie supra-vaginale du col de l'utérus et le cul de sac vaginal antérieur. Le clivage est facile et avasculaire [4,6,7,8].

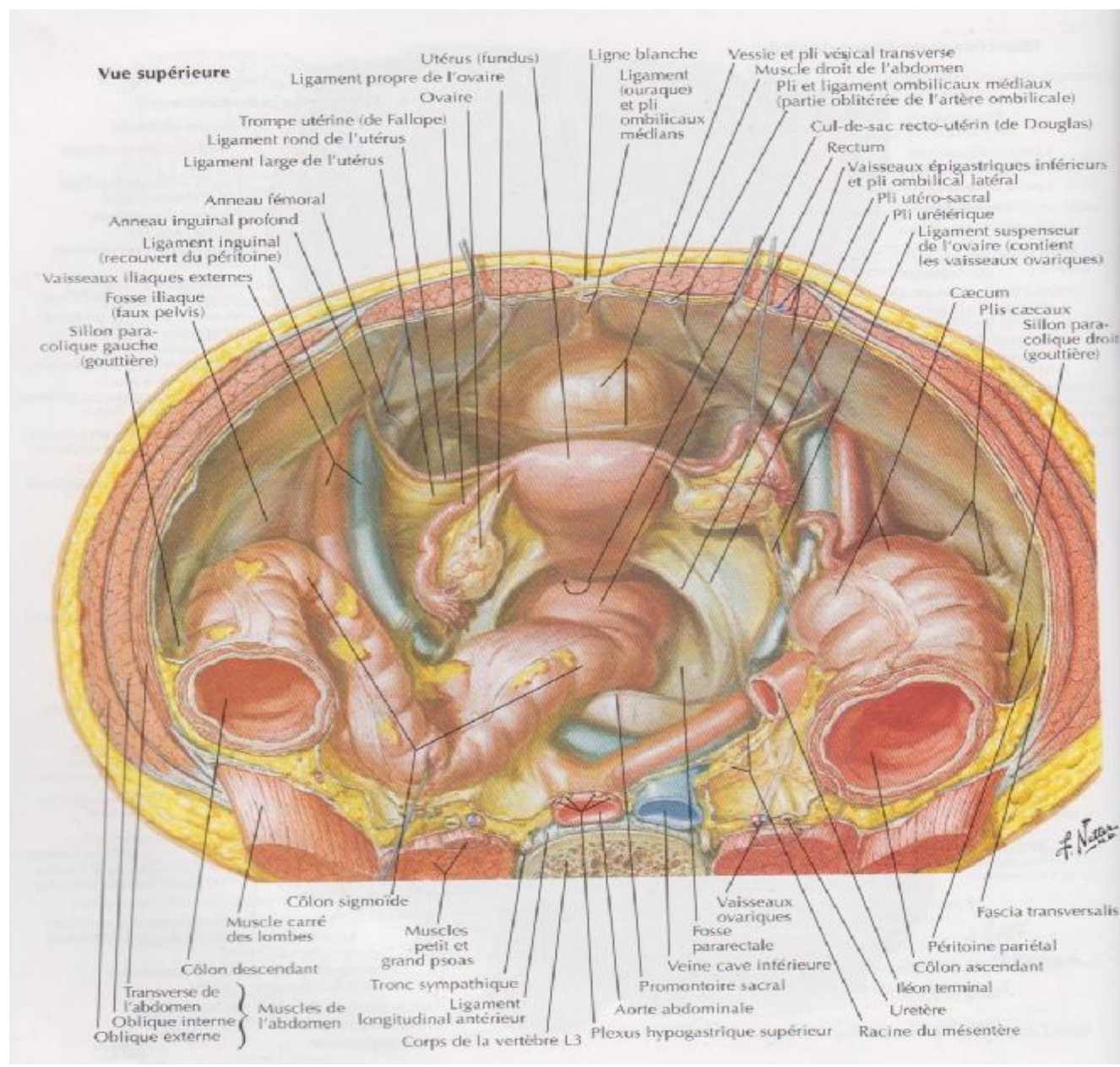


Figure 5 : Vue supérieure du pelvis chez la femme [NETTER,26]

2- Vascularisation de la vessie :

2-1 Vascularisation artérielle (Fig.6et 7) :

Elle est répartie chez l'homme comme chez la femme, en trois pédicules.

Ø Le pédicule supérieur : est formé par trois ou quatre branches qui naissent de la partie perméable de l'artère ombilico-vésicale ainsi que quelques rameaux nés de l'artère obturatrice.

Ø Le pédicule inférieur : le plus important, d'aspect et de constitution différente chez l'homme et chez la femme.

Chez l'homme : Formé au dépend de l'artère génito-vésicale (branche du tronc antérieur de l'artère hypogastrique) qui a un trajet oblique en bas, en avant et en dedans croisant l'uretère par en avant et se divise en deux branches terminales :

- ü La vésiculo-déférentielle : qui se ramifie à la face postérieure des vésicules séminales ;
- ü L'artère vésico-prostatique : se divise au contact de la base vésicale en une artère prostatique qui descend sur la base des faces latérales de la prostate et une branche vésicale qui s'applique sur la face postéro latérale de la vessie, c'est essentiellement l'artère du trigone vésical.

Chez la femme : La vascularisation est assurée par les branches nées de l'artère utérine, cheminant dans la cloison elles se ramifient à la base vésicale. Ce pédicule est complété par quelques rameaux issus de l'artère vaginale longue et des artères cervico-vaginales.

Le pédicule antérieur : moins important, est formé par l'artère vésicale antérieure qui naît de l'artère honteuse interne, gagne la face antéro-inferieure de la vessie où elle se ramifie [4,6,7,8,9,10].

2-2 La vascularisation veineuse (Fig. 6et 7) :

Les veines vésicales ont une disposition différente de celles des artères puisqu'il n'existe pas de veines ombilicales. Elles naissent d'un réseau superficiel, particulièrement à la face antérieure de la vessie qui se regroupe en trois pédicules :

- ü Le pédicule antérieur : formé par deux volumineuses veines paramédianes qui se déversent en bas dans le plexus veineux de Santorini.

- ü Le pédicule latéral : le plus important qui se jette dans le plexus veineux vésico - prostatique de là gagne les veines iliaques internes.
- ü Le pédicule postérieur : rejoignant les veines séminales et déférentielles chez l'homme, les veines vésico - utérines chez la femme pour rejoindre plus loin les veines iliaques internes.

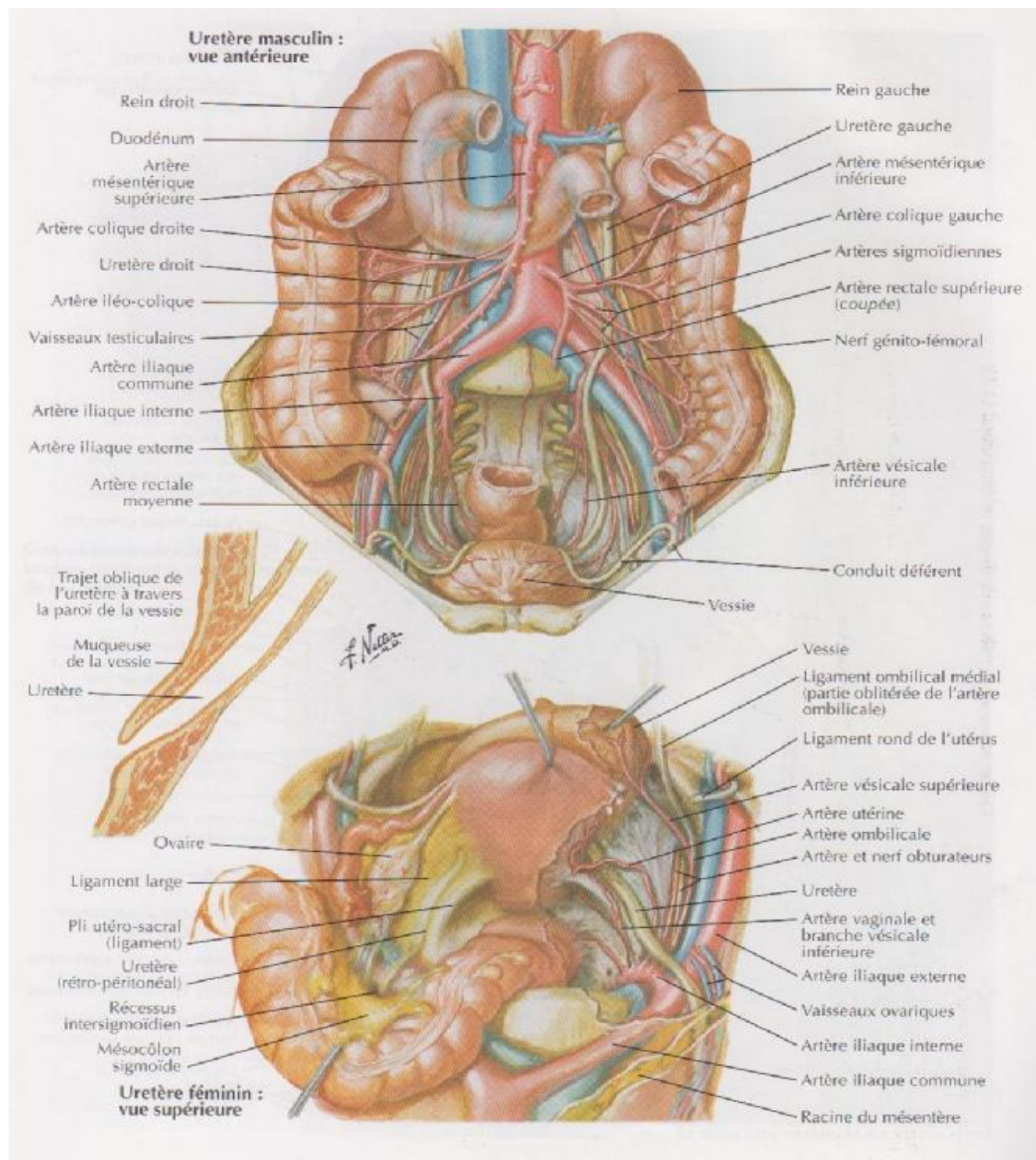


Figure [6.7] : 6-Vascularisation du pelvis chez l'homme 7- Vascularisation du pelvis chez la femme. [NETTER,26]

2-3 Lymphatique (Fig.8) :

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

- Les ganglions lymphatiques viscéraux au contact direct des viscères.
- Les ganglions lymphatiques pariétaux du bassin, second relais lymphatique et objet du curage à titre diagnostique. Ils comportent :
 - ü Les ganglions lymphatiques obturateurs ;
 - ü Les ganglions lymphatiques iliaques externes ;
 - ü Les ganglions lymphatiques iliaques internes ;
 - ü Les ganglions lymphatiques iliaques communs ;
 - ü Les ganglions lymphatiques pré sacrés latéraux ;
 - ü Les ganglions lymphatiques extra pelviens à distance pré-latéro et inter aortico-cave [8,9,10] .
- L'intérêt de connaître ces voies de drainage est d'effectuer un curage ganglionnaire étendu lors de la cystectomie pour cancer de la vessie.

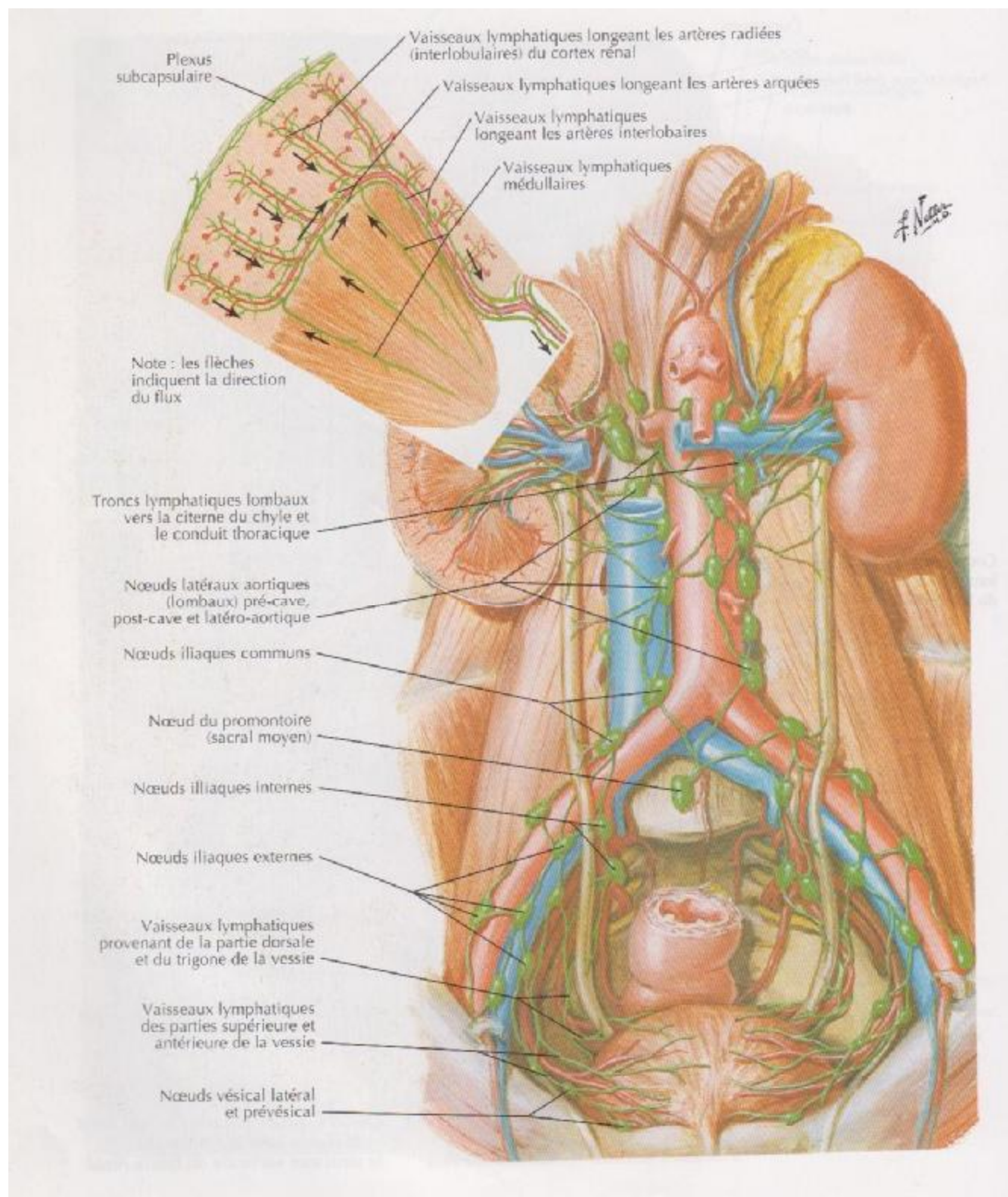


Figure 8 : Drainage lymphatique [NETTER,26]

3- Innervation de la vessie :

Les nerfs vésicaux proviennent d'une part des troisièmes et quatrièmes nerfs sacrés, d'autre part et surtout du plexus hypogastrique. Ils gagnent la vessie en

cheminant le long des lames sacro-génito-pubiennes en passant en dehors des vésicules séminales chez l'homme (Fig.9); à l'intérieur du paramètre, au-dessus de l'urètre, chez la femme

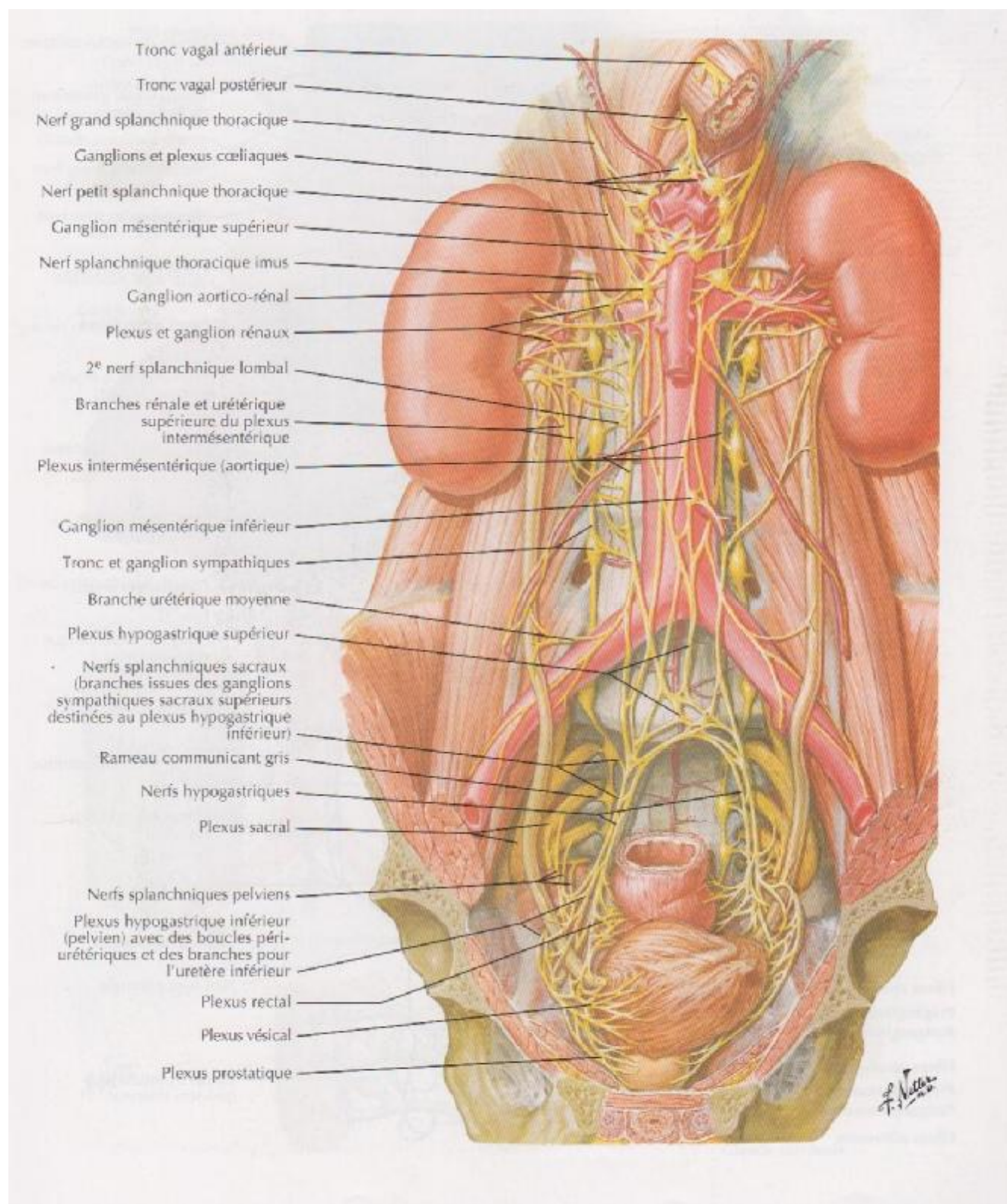


Figure 9 : Innervation du pelvis chez l'homme[NETTER,26]

II-Rappel histologique :

La paroi vésicale comporte trois couches de dedans en dehors (fig. 10) :

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

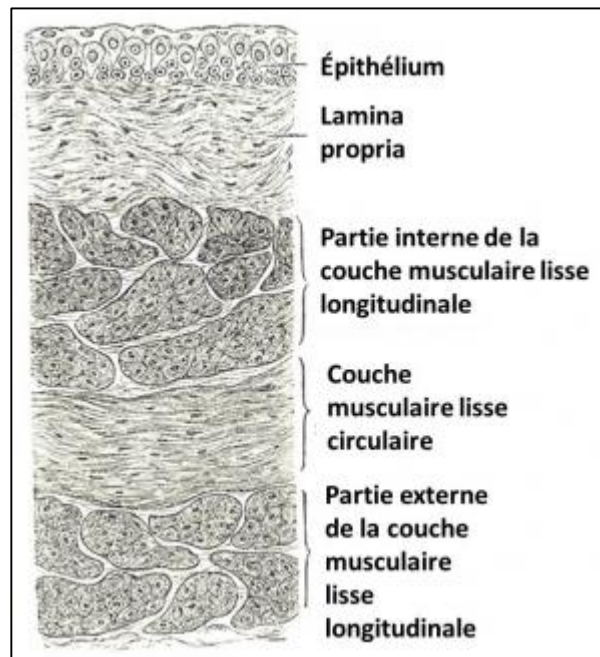


Figure 10 : Les couches de la paroi vésicale

1- L'urothélium :

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

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

Au microscope optique, l'urothélium apparaît stratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou en distension. Il repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou lamina propria (Fig.11). On décrit 3 couches de cellules urothéliales :

- La couche de cellules basales comporte des noyaux non alignés ;

- La couche intermédiaire est formée de 1 à 4 assises. Ces cellules sont difficiles à distinguer des cellules basales. Elles sont aussi appelées cellules en raquettes ce qui a valu à cet épithélium le terme de pseudo-stratifié.
- La couche superficielle en contact avec la lumière vésicale, est composée de cellules de grandes tailles encore appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules en parapluie. Leur pôle apical est tapissé d'un film de glycosaminoglycanes 3.

Au sein de l'assise basale, il existe des cellules endocrines éparses, exprimant les marqueurs des cellules neuro endocrines (chromogranine A, synaptophysine), capables de sécréter diverses hormones (Sérotonine, HCG, Bombesine, Somatostatine) [11, 4].

Urothélium normal

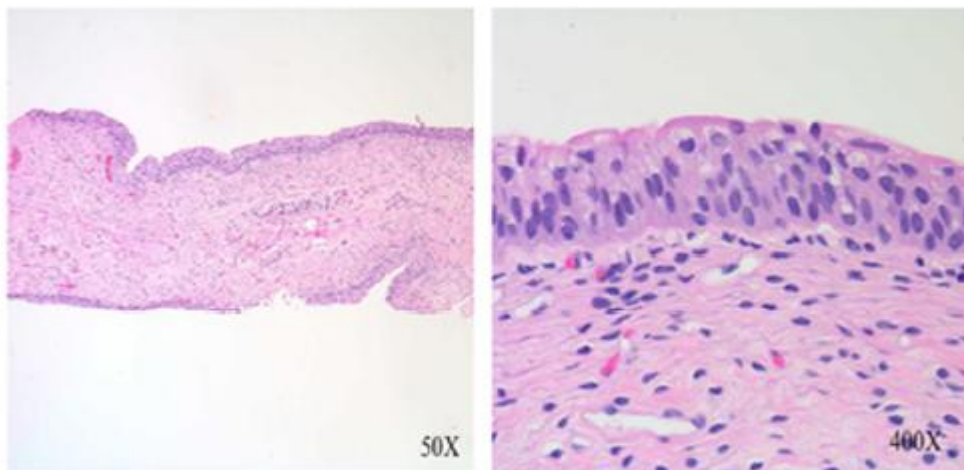


Figure 11 : l'urothélium comporte des cellules basales, des cellules intermédiaires et des cellules superficielles en « ombrelle ». Il est séparé du chorion par une membrane basale [12].

2- Le chorion ou lamina propria :

Le chorion est composé d'une lame de tissu conjonctif et des vaisseaux sanguins, qui tapissent le plan musculaire sous-jacent, d'épaisseur variable, très

mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme. Il comporte deux parties : l'une superficielle et l'autre profonde et qui sont séparées par la musculaire muqueuse ou *muscularis mucosae*, située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculeuse, qui ne doit pas être confondue avec la véritable couche musculaire de la vessie appelée détrusor.

Les fibres musculaires de la *muscularis mucosae* sont fines, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus. Sa présence est variable en fonction du siège et de la nature des prélèvements. Elle est souvent épaisse au niveau des orifices urétéraux, elle est absente sur les prélèvements du trigone.

En l'absence de musculaire muqueuse, on se repérera aux gros vaisseaux situés dans le chorion à mi-distance entre l'urothélium et la musculeuse [4].

Toute tumeur de vessie ne dépassant pas le chorion est dite tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle(TVNIM).

3- Le plan musculaire :

Le détrusor est constitué de deux couches (longitudinales et circulaires) de faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Au niveau du col vésical, la musculeuse est plus épaisse, le col est formé par la contribution du muscle lisse provenant du trigone, du détrusor et de l'urètre.

Au niveau du trigone, la musculeuse résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche de l'uretère intra mural et du muscle détrusor ; ce qui explique que les faisceaux musculaires sont de plus petite taille et moins ordonnés.

Pour des fins de stadification cette musculeuse a été divisée en trois couches : plexiforme interne, circulaire et longitudinale externe.

4- L'adventice :

Correspond au tissu adipeux entourant le détrusor, tapissé d'un revêtement mésothélial (réflexion péritonéale) au niveau du dôme et de la face postérieure de la vessie. Cette couche extérieure se compose de la graisse, le tissu fibreux et les vaisseaux sanguins, lorsque la tumeur atteint cette couche, elle est considérée comme hors de la vessie [4].

III - LA CANCEROGENESE DES TUMEURS DE VESSIE

1- Introduction :

Les tumeurs de vessie représentent la sixième cause de mortalité par cancer en France et le pronostic des formes infiltrantes reste très péjoratif en raison de l'efficacité limitée des traitements conventionnels. Les récentes avancées de la biologie moléculaire appliquée aux tumeurs et les résultats des récentes études pangénomiques ont permis une meilleure compréhension de la carcinogenèse urothéliale vésicale. Les principales altérations moléculaires concernent FGFR3, TP53 et HER2, et permettent désormais de différencier trois sous-groupes de tumeurs, de profil moléculaire et de pronostic différents.

Ce chapitre se propose de faire une mise au point sur les différentes altérations génétiques et épigénétiques observées dans les cancers de vessie, leur rôle potentiel comme marqueurs théranostiques en cancérologie clinique et les nouvelles approches thérapeutiques ciblées selon le concept de médecine personnalisée.

2- Altérations génétiques :

Les altérations génétiques sont responsables de l'activation anormale d'oncogènes (gain de fonction) ou de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (perte de fonction). Ces deux classes de gènes se distinguent par leur mécanisme d'action. Le mode d'action des oncogènes est considéré comme dominant, il suffit qu'un seul des deux allèles soit activé pour qu'on observe un effet positif sur la tumeur. À l'inverse, le mode d'action des gènes suppresseurs de tumeurs est considéré comme récessif.

2-1 Délétions et mutations inactivatrices / gènes suppresseurs de tumeurs

(GST) :

Selon l'hypothèse de Knudson, les gènes dont la fonction normale est de supprimer la croissance cellulaire sont habituellement inactivés selon un mécanisme à deux étapes : une copie du gène est inactivée (mutation ou modification du profil de méthylation) et la seconde est délétée. La présence de zones de délétions chromosomiques et mutations inactivatrices suggère l'existence de gènes suppresseurs de tumeurs qui sont les cibles de ces délétions.

Contrairement à d'autres types de cancers comme les tumeurs hématopoïétiques et les sarcomes, dont la pathogénie moléculaire met en jeu l'activation de proto-oncogènes par translocation chromosomique, les pertes de matériel génétique semblent importantes dans les carcinomes urothéliaux, suggérant l'importance de l'inactivation de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs [13].

Selon la récente analyse du Cancer Genome Atlas [14], 30 régions ont été identifiées comme porteuses de délétions focales. Parmi celles-ci, les délétions sur le chromosome 9 sont les remaniements génétiques les plus fréquents dans les tumeurs de vessie et sont mises en évidence dès les premiers stades et grades des carcinomes urothéliaux. Au niveau du bras long du chromosome 9, plusieurs régions (9q21, 9q22, 9q31, 9q33, 9q34) sont candidates pour contenir des gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans l'oncogenèse vésicale.

Parmi les autres régions fréquemment délétées, on peut noter :

- ü Le bras court du chromosome 8 (8p) ;
- ü La région 13q14.2 ;

- ü Plusieurs régions contenant des gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans la régulation du remodelage de la chromatine : la région 1p36.11, la région 16p13.3, la région 17p12 ;
- ü Les régions 2q22.1, 2q34, 3p14.2, ou bien encore 6p25.3. Les gènes suppresseurs de tumeurs les plus fréquemment impliqués dans les carcinomes urothéliaux sont répertoriés dans le tableau 1 [14-15].

Tableau 1 : principaux GST décrits comme mutés dans les carcinomes urothéliaux

Gènes	Données COSMIC [13]	Gui et al. Nat Genet 2011 [8]	Ross et al. Mod Pathol 2014 [16]	TCGA Nature 2014 [9]
<i>TP53</i>	44 %	21 %	54 %	49 %
<i>RB1</i>	26 %	11 %	17 %	13 %
<i>P16/CDKN2A</i>	17 %	–	23 %	5 % (47 % ¹)
<i>PTEN</i>	3 %	–	–	3 % (13 % ¹)
<i>APC</i>	3 %	–	–	4 %
<i>NF1</i>	–	7 %	6 %	8 %
<i>TSC1</i>	–	–	6 %	8 %
<i>ATM</i>	–	–	–	15 %
<i>P21/CDKN1A</i>	–	–	–	14 %
<i>STAG2</i>	–	–	–	11 %
<i>FBXW7</i>	–	–	–	10 %
<i>NFE2L2</i>	–	–	–	8 %
<i>TXNIP</i>	–	–	–	7 %
Gènes impliqués dans les mécanismes épigénétiques				
<i>MLL</i>	–	7 %	–	14 %
<i>MLL2</i>	–	–	–	27 %
<i>MLL3</i>	–	5 %	–	22 %
<i>ARID1A</i>	–	13 %	20 %	25 %
<i>KDM6A/UTX</i>	–	21 %	29 %	24 %
<i>EP300</i>	–	13 %	–	15 %
<i>CREBBP</i>	–	13 %	–	12 %
<i>NCOR1</i>	–	6 %	–	8 % (25 % ¹)
¹ Taux de délétions décrites (précisé quand significativement différent du taux de mutations).				

Parmi les gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, les altérations du gène suppresseur TP53 constituent l'événement génétique somatique le plus fréquent dans les tumeurs chez l'homme puisque retrouvé dans près de la moitié des cas [14-16].

Il est localisé sur le bras court (p) du chromosome 17 au locus 17p13.1, une région sujette à des pertes alléliques. La mutation du gène TP53 donne une protéine p53 anormale détectable par immunohistochimie. La fréquence des mutations est plus

importante dans les tumeurs de haut grade (plus de 50 % des cas) par rapport aux tumeurs de bas grade (20 % seulement) [17]. Ces données n'ont pas été confirmées et restent sujettes à controverse. Parallèlement, approximativement 50 % des tumeurs qui métastasent n'ont pas d'altération de p53, ce qui suppose l'implication de voies de signalisation alternatives. Il existe aussi des mutations du gène RB1 qui ont été décrites dans 13 % des cas [14].

Enfin les analyses pangénomiques récentes ont permis d'identifier de nouveaux gènes suppresseurs de tumeurs jusque-là jamais décrits dans la carcinogenèse vésicale [14]. C'est le cas notamment du gène NF1, localisé en 17q11.2 retrouvées dans 6 à 8 % des tumeurs de vessie [18-14-19]. C'est également le cas du gène TSC1, localisé en 9q34 retrouvées dans 5 à 16 % des cas selon les séries [17-20]. Il semblerait que TSC2 soit également impliqué en tant que gène suppresseur de tumeurs mais les mutations décrites sont plus rares (2 à 3 % des carcinomes urothéliaux) [14-17]. De même, le gène STAG2, présente des mutations inactivatrices dans 11 % des cas [14-21]. Il semblerait que ces mutations soient plus fréquentes dans les tumeurs papillaires non infiltrantes, où elles ont été décrites dans plus d'un tiers des cas [22], représentant une nouvelle piste thérapeutique potentielle.

2-2 Gains de matériel et mutations activatrices/ oncogènes

Contrairement à ce que l'on pensait jusqu'alors, les amplifications géniques focales et récurrentes ne sont pas des événements rares dans les carcinomes urothéliaux de vessie. En effet, les données du Cancer Genome Atlas ont permis d'identifier 27 régions amplifiées [14].

Parmi les amplifications géniques mises en évidence dans les carcinomes de vessie, celles touchant le chromosome 7 sont d'une particulière importance car ciblant

l'oncogène ERBB1 codant pour le récepteur de l'EGF. Ce récepteur est parfois surexprimé dans les cancers de vessie et le gène est retrouvé comme amplifié dans 11 % des cas [14-19].

De même, au niveau du chromosome 17, un des gènes candidats est l'oncogène ERBB2 codant pour un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase apparenté aux récepteurs de l'EGF. Ce gène localisé dans la bande 17q12 est amplifié dans plusieurs cancers, notamment dans le cancer du sein et de la vessie [23].

Si les amplifications sont retrouvées dans 7 % des cas, il semble également exister d'autres mécanismes d'activation comme des mutations « gain de fonction » retrouvées dans 5 % des cas et de rares translocations impliquant également DIP2B (4 %). Enfin, des mutations activatrices de ERBB3 sont également décrites dans 8 à 11 % des cancers de vessie [14-18], ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques. Les autres gains de matériel et/ou amplifications les plus fréquemment observées sont localisés en 1q23.3 (contenant le gène PVRL4), en 3p25.2 (contenant le gène PPARG), en 4p16.3 (contenant le gène FGFR3), en 6p22.3 (contenant notamment les gènes E2F3 et SOX4), en 8p11.23 (contenant le gène ZNF703), en 8q22.2 (contenant les gènes DORFIN, POLR2K, PABPC1, YWHAZ et SPAG1), en 11q13 (contenant les gènes CCND1 et FGF3), en 12q15 (contenant les gènes MDM2 et FRS2) et en 19q12 (contenant le gène CCNE1).

Les principaux oncogènes montrant des mutations activatrices dans les tumeurs de vessie sont répertoriés dans le tableau 2 :

Tableau 2: Principaux oncogènes décrits comme mutés dans les carcinomes urothéliaux

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

¹Taux d'amplifications focales décrites (précisé quand significativement différent du taux de mutations activatrices).

Dans les carcinomes urothéliaux, la fréquence des mutations de *FGFR3* varie grandement en fonction du type de tumeurs analysées [24]. En effet, la fréquence des mutations semble très élevée dans les tumeurs pTa et de bas grade (de l'ordre de 60 à 80 %) et beaucoup plus faible dans les tumeurs pT1 (20 à 40 %) ou pT2–pT4 et de haut grade (seulement 12 % dans le TCGA ayant inclus majoritairement des tumeurs infiltrantes et de haut grade) [14-17]. *FGFR3* est donc un gène préférentiellement muté dans les tumeurs de vessie de bon pronostic.

Récemment, Van Rhijn et al. ont proposé une détermination du grade sur des critères moléculaires incluant notamment le statut FGFR3 comme alternative au grade histologique dans une série multicentrique de 230 patients atteints de tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle. La présence de mutations de FGFR3 était significativement associée à des paramètres de bon pronostic. De plus, le « grade moléculaire » était un facteur pronostic indépendant en analyse multivariée et semblait plus reproductible que le grade histologique [25]. Dans le sous-groupe de tumeurs présentant une mutation activatrice de FGFR3, il semble cependant que l'existence d'une délétion concernant le gène suppresseur de tumeurs CDKN2A soit associée à un risque accru de progression vers l'infiltration musculaire de ces tumeurs classiquement considérées comme de bon pronostic [26].

Enfin, les données récentes de l'analyse pangénomique réalisée dans le cadre du Cancer Genome Atlas (TCGA) ont permis de mettre en évidence de nouveaux oncogènes potentiellement impliqués dans la carcinogenèse vésicale puisque présentant des mutations activatrices [ERCC2, RXRA, ELF3, KLF5, CCND3] ou des amplifications récurrentes [CCNE1, CCND1, MDM2, PVRL4, PPARG, BCL2L1, ZNF703].

2-3 Instabilité des marqueurs microsatellites et gènes de réparation des mésappariements de l'ADN :

Ces instabilités microsatellitaires sont rares dans les carcinomes urothéliaux de la vessie (< 5 %), mais plus fréquentes pour les carcinomes urothéliaux de la voie excrétrice supérieure. Celles-ci, lorsqu'elles existent, sont retrouvées dès les stades précoces de la maladie [27].

2-4 Rôle potentiel des virus dans la carcinogenèse vésicale :

Auparavant, aucune donnée formelle n'existait dans les tumeurs de vessie jusqu'aux récentes données du Cancer Genome Atlas. Il semble en fait qu'une expression virale soit retrouvée dans 7,3 % des cas, impliquant certains virus HPV (HPV16, HPV45, HPV56, HPV6b) ou CMV/HHV5, avec, dans la majorité des cas, un mécanisme d'intégration du matériel génétique viral au sein du génome [28]. Il est cependant difficile d'évaluer précisément le rôle de ces virus oncogènes et d'établir le lien entre l'infection virale et l'apparition du cancer en raison de l'importance des cofacteurs potentiels.

3- Mécanismes de régulation épigénétique

De nombreux articles, publiés ces 10 dernières années, suggèrent l'importance majeure des altérations épigénétiques (méthylation de l'ADN, remodelage de la chromatine par modification biochimique des histones, régulation par les ARNs non codants) pouvant modifier l'expression de gènes codant des protéines dans les tumeurs humaines, et notamment dans les carcinomes urothéliaux [29-30]. Le mot « épigénétique » désigne les phénomènes qui modulent l'activité du génome sans changer sa séquence.

Ces mécanismes sont dynamiques et réversibles et répondent à des événements, tels que l'embryogenèse ou les facteurs environnementaux. Ces phénomènes ont été mis en évidence pour plusieurs gènes suppresseurs de cancer, qui dans certaines tumeurs, montraient une totale absence d'expression transcriptionnelle ou protéique tout en étant indemne de toute altération au niveau ADN.

IV- DEFINITIONS ET NOMENCLATURE DES TUMEURS DE VESSIE

1- Définition de la maladie cancéreuse :

Un cancer est une maladie provoquée par une cellule initialement normale dont le programme se dérègle et la transforme. Elle se multiplie et produit des cellules anormales qui prolifèrent de façon anarchique et excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne, autrement dit cancéreuse [31].

Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et peuvent se détacher de la tumeur. Elles ont la capacité de migrer par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux qui transportent la lymphe, et de former d'autres tumeurs à distance, les métastases [32].

2- Définition du cancer de la vessie :

Un cancer de la vessie est une maladie des cellules de la paroi interne de la vessie. Il se développe à partir d'une cellule normale qui se transforme, puis se multiplie de façon anarchique, jusqu'à former une tumeur.

Les cancers de la vessie peuvent se développer à partir des cellules des différentes couches de la paroi de la vessie. Généralement, ils se forment à partir des cellules de la muqueuse, autrement dit, sur l'épithélium urothélial, c'est pourquoi ce type de cancer se nomme carcinome urothélial. Il représente la grande majorité des cancers de la vessie [33].

3- Définitions anatomopathologiques : [34,35,36,37]

3-1 Rappel histologique :

- Ø L'hyperplasie épithéliale est une anomalie histologique où l'on peut voir une augmentation du nombre de couches cellulaires sans anomalie du noyau ni de l'architecture. Ces lésions sont parfaitement bénignes et ne récidivent que rarement.
- Ø La métaplasie urothéliale désigne la présence d'un épithélium non urothélial au sein de la vessie. Il peut être soit épidermoïde (métaplasie squameuse), soit glandulaire (métaplasie adénomateuse). Il peut s'agir alors de lésions précancéreuses.
- Ø Les tumeurs urothéliales représentent plus de 90% des tumeurs vésicales. Il s'agit de carcinomes épithéliaux vésicaux à cellules transitionnelles. Les tumeurs épidermoïdes sont plus rares, faisant suite souvent à une irritation chronique vésicale. Les sarcomes ou les tumeurs métastatiques sont encore beaucoup plus rares.
- Ø Le carcinome à cellules transitionnelles se différencie de l'urothélium normal par le nombre accru de couches de cellules épithéliales, avec des aspects papillaires de la muqueuse, une perte de la polarité cellulaire, et une maturation cellulaire (de la basale aux cellules superficielles) anormale, des cellules géantes, des irrégularités nucléaires, une augmentation de l'index nucléocytoplasmique, une augmentation de la taille des nucléoles et enfin, surtout, un nombre accru de mitoses.
- Ø Les autres types de cancers urothéliaux sont représentés par le carcinome à cellules squameuses. Il fait suite très souvent à la bilharziose. En Égypte, par exemple, 80% des carcinomes à cellules squameuses font suite ou sont associés à l'infection par le *Shistosoma haematobium*. Les autres causes de

carcinomes à cellules squameuses sont les irritations chroniques de vessie, les calculs urinaires ou les sondes à demeure, les infections chroniques et les diverticules de vessie. Ce cancer est redoutable, car très souvent, le diagnostic est fait alors que la maladie est déjà évoluée.

Ø L'adénocarcinome de vessie représente 2% de tous les cancers de vessie.

C'est le cancer le plus fréquent après extrophie vésicale. Il fait suite à une irritation ou une inflammation chronique de la vessie, mais peut être également associé à la bilharziose. Il faut éventuellement rechercher une origine ouraquienne ou une origine digestive.

3-2 Classification des tumeurs de la vessie :

Les tumeurs de vessie sont classées en fonction de leurs grades et de leurs stades histologiques. Ces deux paramètres sont identifiés sur les copeaux de résection de la tumeur ou sur les fragments de biopsies vésicales.

3-2-1 Grade cytologique :

Le grade cytologique est basé sur la description d'anomalies architecturales et cytonucléaires de l'urothélium tapissant les papilles, et ne tient pas compte du caractère invasif ou non de la tumeur. Toutefois il est lié à l'agressivité de la tumeur et est un facteur pronostique très important, prédictif de l'invasion de la paroi vésicale [38]. Le compte des mitoses n'est pas quantitativement défini mais il est pris en compte sur le plan qualitatif.

3-2-2 Stade Histopathologique :

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

Le stade histopathologique est établi en fonction de la classification internationale clinique pré-thérapeutique TNM actualisée en 2010 [39].

Le principe de cette classification est simple :

- ü La lettre « T » : désigne l'extension de la tumeur primitive. S'il existe plusieurs tumeurs, on classera l'extension la plus profonde et on inscrira entre parenthèse le nombre de tumeurs ou la lettre « m » en cas de tumeurs multiples non calculables.
- ü La lettre « N » : désigne l'importance de l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
- ü La lettre « M » : désigne la présence de métastases à distance.
- ü La lettre « R » fait référence à la présence de reliquat tumoral après exérèse chirurgicale.

Pour chaque tumeur, deux classifications peuvent être données, il s'agit de :

- Ø La classification clinique TNM : qui se base sur les données pré-thérapeutique (examen clinique, biopsie, examen complémentaire). Elle permet le choix du traitement.
- Ø La classification histopathologique post-opératoire pTNM : qui complète la classification TNM par l'ajout de résultat d'analyse microscopique de la pièce opératoire. Elle permet le choix d'un traitement adjuvant et l'évaluation du pronostic et de l'évolution. Une évaluation appréciable du stade histologique pTNM est possible uniquement lors de la disponibilité d'un prélèvement représentatif de la tumeur. Sur une pièce de cystectomie, il est établi facilement. Cependant, sur les copeaux de résection, cela peut s'avérer plus difficile et laisser planer un doute quant au degré d'extension locale exact de la tumeur.

Le stade histopathologique permet d'isoler deux types de tumeurs vésicales :

A/Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle vésical [TVNIM]
(anciennement appelées tumeurs superficielles)

Par définition, les tumeurs dites superficielles sont l'ensemble des tumeurs qui ne dépassent pas les limites de la muqueuse vésicale. Au diagnostic initial, elles représentent environ 75% de tous les CUV. Ces tumeurs regroupent les tumeurs papillaires et le carcinome *in situ* (Tis) (Fig 12).

Les tumeurs papillaires sont les tumeurs vésicales les plus fréquentes à environ 70% des cas ; elles regroupent les tumeurs de stade Ta (40%) qui sont confinées exclusivement à la muqueuse et les tumeurs de stade T1 (30%) qui infiltrant le chorion. Les tumeurs papillaires sont caractérisées par une structure exophytique en forme de papilles composées d'un centre fibro-vascularisé ou un axe recouvert par plusieurs couches cellulaires. Les tumeurs superficielles dérivent exclusivement de l'urothélium [40].

Ces tumeurs apparaissent, le plus souvent, d'une évolution progressive d'une simple hyperplasie atypique de la muqueuse vers une tumeur papillaire de bas grade. Dans le cas d'une dysplasie plus grave, l'évolution sera orientée vers des tumeurs papillaires de haut grade ou des Tis. Le Tis est un cancer peu fréquent (environ 1.5% des tumeurs vésicales) qui se présente par une tumeur non-invasive plane localisée au niveau de l'urothélium respectant la membrane basale. Dans 90% des cas, le Tis accompagne une tumeur primitive (il est primitif dans seulement 10% des cas). Il se distingue des autres tumeurs superficielles par son caractère volontiers considéré comme péjoratif.



Figure 12 : Tumeur papillaire et Tis

Tumeur papillaire (à gauche) : axe recouvert des couches cellulaires. Tis (à droite) : désorganisation architecturale, atypies de haut grade, cellules en mitoses. [41]

B/ Les tumeurs de vessie infiltrant le muscle [TVIM] (anciennement appelées tumeurs infiltrantes) :

Les tumeurs infiltrantes ne représentent qu'environ 25% des tumeurs primaires. Elles regroupent les tumeurs de stade T2 qui infiltrant le muscle (Fig. 13 et 14), les tumeurs de stade T3 qui infiltrant la graisse vésicale et les tumeurs de stade T4 qui envahissent les organes voisins (Fig. 14). La plupart des tumeurs infiltrantes se développent à partir de Tis ou de tumeurs superficielles [42].

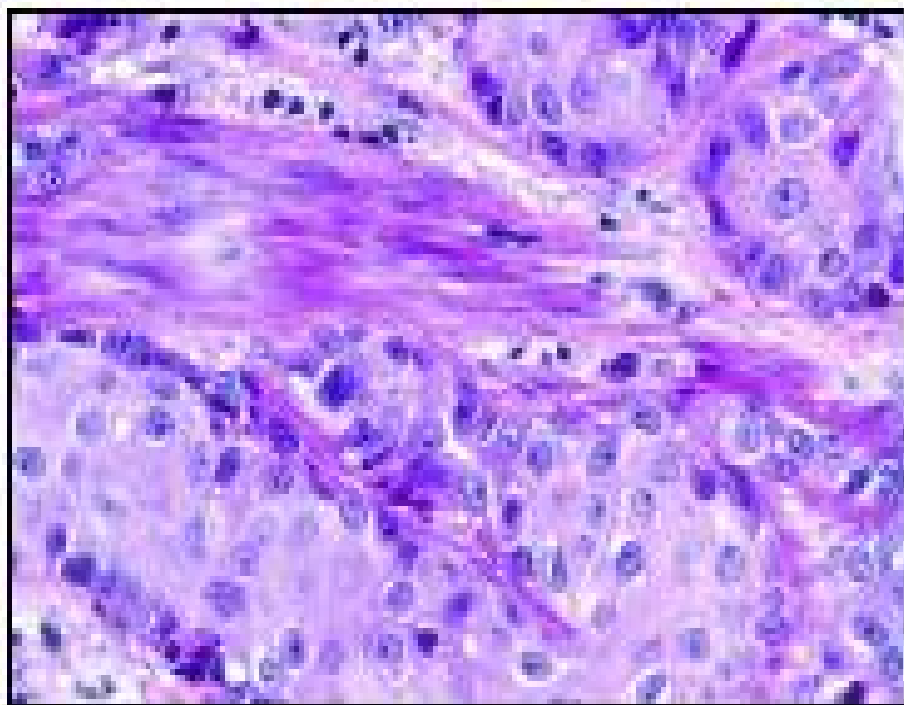


Figure 13 : Tumeur infiltrante

Tumeur T2 envahissant le muscle vésical [43].

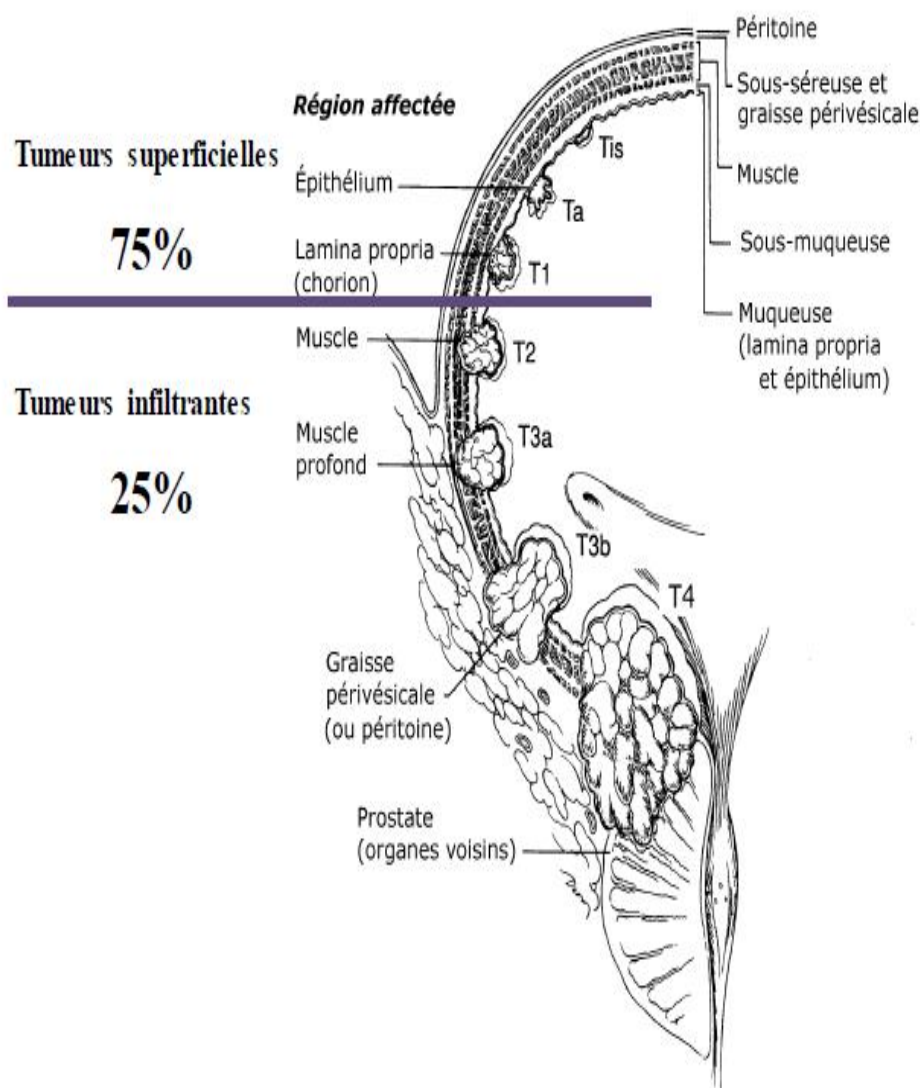


Figure 14 : Représentation schématique des différents stades des tumeurs vésicales

Cette distinction, entre les tumeurs dites "superficielles" (CIS, pTa et pT1) et les tumeurs envahissant le muscle vésical (pT2a-b, pT3a-b et pT4a-b) initiée par les urologues, repose sur les différences de prise en charge thérapeutique qui existent entre ces deux types de tumeurs, les superficielles pouvant à priori bénéficier d'un traitement efficace par voie endoscopique.

Néanmoins, cette terminologie prête à confusion. Une tumeur n'est plus considérée par les anatomopathologistes comme étant "superficielle", mais est dite infiltrante, dès lors que les cellules tumorales franchissent la lame basale de l'épithélium et qu'il existe un envahissement du chorion. De plus le terme de "tumeurs superficielles"

regroupe trois entités distinctes tant sur le plan morphologique que biologique et pronostique, comme cela a été bien développé dans le précédent rapport de l'AFU : le carcinome in situ (CIS), les tumeurs urothéliales papillaires non invasives (stade pTa) et les carcinomes urothéliaux envahissant la lamina propria (stade pT1) [44].

C'est pourquoi la classification de consensus OMS/ISUP de 1998 recommande de ne plus utiliser le terme de "tumeurs superficielles" de la vessie et de considérer qu'une tumeur est infiltrante dès qu'elle franchit la lame basale et envahit le chorion [45].

Pour récapituler :

Ø Pour les pathologistes :

- Tumeur non invasive : Tumeur pTa ne dépassant pas la membrane basale.
- Tumeurs invasives : Tumeur pT1 infiltrant le chorion et Tumeur pT2 infiltrant le muscle.

Ø Pour les urologues :

- Tumeurs superficielles : pTa, pT1 et le CIS.
- Tumeurs infiltrantes ou tumeurs infiltrant le muscle est un terme clinique qui regroupe les tumeurs envahissant et dépassant le muscle.

L'établissement du stade sur des copeaux de résection comporte un certain nombre de difficultés et de pièges.

C/ Les pièges dans l'évaluation du stade histopathologique :

C-1/ Sur un matériel de RTUV :

L'évaluation des copeaux de résection endoscopique de tumeur de vessie est soumise à certaines conditions [46].

Les copeaux de résection ne doivent être ni écrasés ni électro-coagulés lors de la résection endoscopique, utiliser plutôt la section que la coagulation.

Le prélèvement doit impérativement intéresser le muscle vésical qui doit être mentionné sur le compte rendu de l'examen anatomo-pathologique.

ü Tumeurs d'aspect endophytique (pTa vs PT1) :

Certains aspects trompeurs peuvent conduire à surestimer le stade (Exemple : certaines tumeurs pTa peuvent avoir un aspect papillaire en surface associé à un développement endophytique, donnant l'aspect d'infiltration du chorion. L'analyse minutieuse permet de retrouver une membrane basale et l'analyse immuno-histo-chimique avec l'anticorps anti CK7 permettront d'écarter le caractère infiltrant de la tumeur).

ü Ne pas confondre la musculaire muqueuse et le détrusor :

Lorsque le carcinome arrive au niveau des faisceaux musculaires il faut évaluer la nature : musculaire muqueuse ou détrusor qui est plus épais et plus profond.

Théoriquement, la musculaire muqueuse est faite de quelques fibres musculaires discontinues qui se situe à mi-hauteur du chorion et sont accompagnées de gros vaisseaux.

Il faut savoir qu'autour des orifices urétéraux, la musculaire muqueuse est plus épaisse alors que dans la région du col et du trigone, les faisceaux du détrusor sont plus superficiels.

Parfois, il est recommandé de faire éventuellement un immunomarquage avec l'anticorps anti Desmine ou anti Caldesmone.

En cas de doute, la tumeur est classée « pTa au moins » une nouvelle résection endoscopique précoce est souhaitable [47].

N.B : savoir faire le diagnostic d'une hyperplasie de la musculaire muqueuse comme il existe au cours de phénomènes inflammatoires chroniques [48].

ü Cas particulier : Tumeur développée dans un diverticule :

Pour ce type de tumeur, il n'existe pas de point de repère, il n'y a pas de musculaire muqueuse et la musculaire est très mince. Ce sont des tumeurs volontiers pT2 ou pT3 [47].

ü Infiltration du détrusor et au-delà (pT2 vs pT3) :

Sur les copeaux de résection il n'est pas utile de préciser si la tumeur est pT2a, pT2b ou pT3, elle est généralement classée « pT2 au moins ».

L'infiltration du tissu adipeux par la prolifération tumorale sur un matériel de résection ne signifie pas qu'il s'agit d'un pT3 : le tissu adipeux peut se voir dans le chorion (ou lamina propria) ou plus rarement dans la musculature [47].

Pour les tumeurs pT2 où il existe une atteinte certaine du muscle vésical il est impossible de différencier le stade pT2a du pT2b sur des copeaux de résection endoscopique [45].

C-2/ Sur une pièce de cystectomie :

Faire une analyse histologique et facteurs pronostiques [45.47] :

- L'appréciation du degré d'infiltration tumorale dans la paroi vésicale ne pose pas de réelles difficultés si les prélèvements sont correctement effectués.
- L'infiltration du chorion est beaucoup plus facile à caractériser sur une pièce de cystectomie que sur matériel de résection, compte tenu de la bonne orientation des prélèvements.
- Le plan de la musculature muqueuse est plus facilement repéré.
- Sur la pièce de cystectomie, l'infiltration du muscle est subdivisée en deux catégories : pT2a (muscle superficiel) et pT2b (muscle profond) et dont le pronostic est différent.
- L'infiltration de la graisse péri vésicale est subdivisée en pT3a et pT3b :

§ pT3a : lorsque l'infiltration est microscopique .

§ pT3b : lorsque l'infiltration est macroscopique.

- L'extension aux organes de voisinage est classée :

§ pT4a : Homme = prostate, vésicules séminales .

Femme = utérus, vagin

- L'extension des parois pelviennes ou abdominales est classée pT4b .

Les difficultés de stadification sont liées à l'interprétation de l'extension de la tumeur vésicale à la prostate qui peut se faire soit par extension directe (contigüité) depuis le col vésical ou par colonisation de l'urètre ou des canaux prostatiques.

S'il existe un CIS de l'urètre et/ ou des canaux prostatiques, on parlera de CIS étendu associé et non du stade pT4. L'infiltration de la prostate (pT4) par la tumeur est un facteur de pronostic de gravité.

Particularités : Tumeur résiduelle et lésions associées [47] :

L'aspect histologique est variable et le volume également (volumineuse tumeur papillaire et bourgeonnante ou minime reliquat).

Il se peut que la tumeur ait été entièrement enlevée par la résection endoscopique et il n'y a plus de reliquat sur la pièce de cystectomie (pT0). Dans ce cas, la recherche de minimes reliquat doit se faire en s 'aidant éventuellement d'Immunohistochimie.

Recherche d'éventuelles lésions de CIS ou de dysplasie.

Chez L'homme, un adénocarcinome prostatique peut être découvert fortuitement.

3-3 Prélèvements réalisés pour une étude anatomopathologique :

3-3-1 Prélèvement à visée diagnostique :

Tout prélèvement doit être accompagné d'un bon, qui comporte l'identification du patient, sa date de naissance, son numéro de dossier, le nom du médecin préleveur, la date du prélèvement, les renseignements cliniques et les antécédents du patient en particulier les antécédents de tumeur de vessie ou de la voie excrétrice, leur siège, leur diagnostic ainsi que leurs traitements (instillations, radiothérapie, doivent être précisés l'existence d'un autre cancer (prostate, utérus, colon, ou autres), Topographie exacte des prélèvements et l'aspect cystoscopique de la tumeur [49].

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

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

A/ Résection transurétrale de vessie (RTUV) :

Elle est réalisée pour toute tumeur, qu'elle soit papillaire ou infiltrante.

Cette intervention s'effectue par les voies naturelles sans ouverture abdominale.

L'endoscope, introduit sous contrôle de la vue permet ensuite une inspection soigneuse de toute la filière uréthro-vésicale. Le siège, le nombre, la taille et l'aspect des lésions vésicales (et urétrales) seront notés soigneusement et reportés sur un schéma qui fait partie du dossier médical. Si cela est possible, la prise de photographies est un apport intéressant. Les orifices urétéraux seront repérés et l'éjaculation urétérale observée (urine claire ou sanglante).

A la fin de l'intervention, une sonde, éventuellement avec lavage continu, est habituellement mise en place dans la vessie.

Dans la plupart des cas, l'urologue tente de réaliser une exérèse complète de la tumeur.

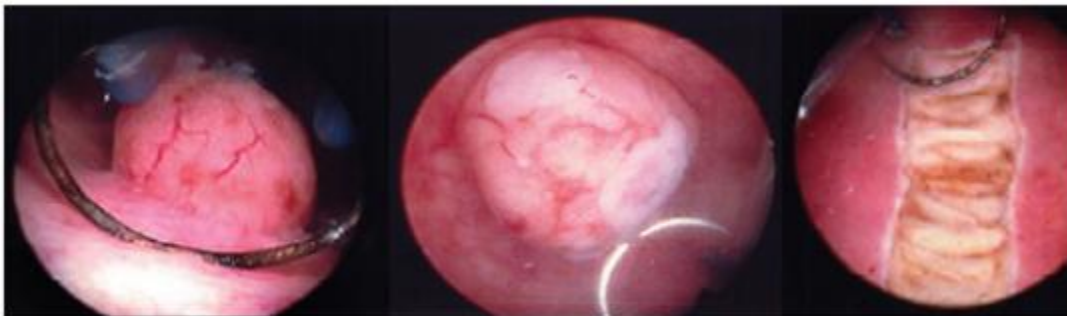


Figure 15 : résection transurétrale d'une lésion papillaire vésicale

Le diagnostic de tumeur de vessie repose sur la cystoscopie en lumière blanche et la cytologie urinaire. La cystoscopie en lumière blanche permet une excellente reconnaissance des tumeurs exophytiques macroscopiques, mais sa sensibilité est médiocre pour la détection des tumeurs planes ou carcinome in situ. Lors de la résection transurétrale de la vessie, l'apport de la fluorescence à l'image endoscopique permet un taux de détection supérieur des tumeurs, en particulier pour le carcinome in situ. La fluorescence permet également de diminuer le taux de résections incomplètes, spécialement pour les tumeurs multifocales ou volumineuses avec une diminution consécutive des récurrences. Cette technique est

actuellement recommandée pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des tumeurs de vessie [50].

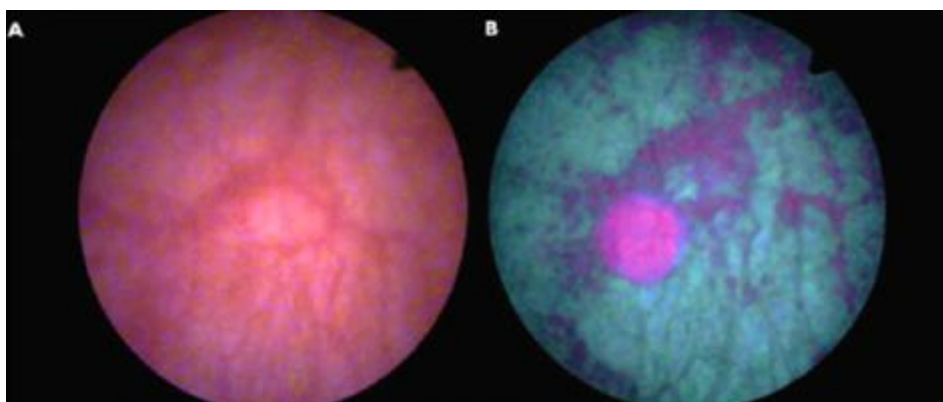


Figure 16: Muqueuse vésicale en cystoscopie standard et en lumière bleue. (A) : muqueuse vésicale sans lésion macroscopique a la lumière blanche. (B) : Fluorescence de carcinome in situ en lumière bleue après instillation d'hexamino lévulinate

B/ Biopsies :

Les biopsies sont effectuées en muqueuse saine et/ ou érythémateuse à la recherche de dysplasie ou de carcinome in situ. Elles sont réalisées pour juger de l'état de la muqueuse à distance d'une tumeur ou lors d'une cystoscopie de contrôle.

Items d'un compte rendu type d'une résection endoscopique**Qualité du prélèvement****Interprétabilité****Altérations dues à l'électrocoagulation****Muscle (muscleuse) vu ou non vu****Aspect architectural****Papillaire****Infiltrant****Mixte****Type histologique****Urothéliale****Variantes****Stade (classification pT)****En cas d'infiltration : Atteinte du chorion superficiel ou profond ±
micro infiltration ± Mesure de l'infiltration en mm****Grade (prise en compte du grade le plus élevé)****Tumeur Urothéliale Papillaire de Faible Potentiel de Malignité****Bas grade****Haut grade****Lésions associées****CIS****Emboles vasculaires****3-3-2 Prélèvements à visée thérapeutique :****Ø La RTUV :**

La résection endoscopique est une étape essentielle de la prise en charge d'une tumeur de vessie : le but de la résection est double : Permettre un diagnostic

histologique précis dont découlera l'indication thérapeutique et être la première étape thérapeutique.

Ø La cystectomie

Le but de l'analyse d'une pièce de cystectomie est de préciser le volume de la tumeur résiduelle, son grade, son stade et les limites (uretères et urètre).

La pièce ne doit pas être analysée qu'en connaissance de la localisation initiale de la tumeur et des traitements déjà réalisés. Ces sont utiles car la tumeur a pu être réséquée en totalité.

Certaines localisations nécessitent une prise en charge différente : tumeur sur diverticule, tumeur rare, ...etc [49].

A/ Types de cystectomies :

Ø Chez l'homme : *Cystoprostatectomie radicale.*

Elle comprend l'exérèse complète de la vessie, de la portion initiale des deux uretères, de la prostate, des deux vésicules séminales et de l'urètre prostatique.

Ø Chez la femme : *Pélvictomie antérieure.*

Elle comprend l'exérèse de la vessie, la portion initiale des deux uretères, l'urètre, une collerette de la paroi antérieure, l'utérus et les deux annexes.

La cystectomie simple conserve l'utérus et les deux annexes.

B/ Curages ganglionnaires ilio-obturbateurs et autres :

Les curages sont communiqués à part, en général avant la cystectomie, pour un examen extemporané. Seuls les ganglions suspects (durs à la palpation, nodule blanchâtre, sont examinés, les autres seront examinés après fixation. En cas de positivité, l'extension du curage aux chaînes iliaques primitives et pré-sacrées et la poursuite de la cystectomie sont discutés.

Attention : un ganglion volumineux n'est pas synonyme de métastase.

V- Anatomopathologie des tumeurs de la vessie :

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

1- Les types histologiques des tumeurs de la vessie [51,52] :

Les tumeurs de la vessie sont en majorité d'origine épithéliale et la classification de l'OMS distingue 4 types histologiques :

- Les carcinomes à cellules transitionnelles (90%) ;
- Les carcinomes épidermoïdes (3%) ;
- Les adénocarcinomes (2%) ;
- Les carcinomes indifférenciés.

Autres types histologiques (1 à 5%)

- Léiomyosarcome ;
- Rhabdomyosarcome ;
- Lymphome ;
- Carcinome neuro-endocrine.

Les associations entre différents types histologiques sont possibles : 20% des carcinomes à cellules transitionnelles contiennent des foyers de différenciation épidermoïde et 7% de différenciation glandulaire.

2- Aspect macroscopique :

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

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

2-1 Tumeurs papillaires de développement exophytique :

Elles s'extériorisent dans la cavité vésicale et comportent :

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

2-2 Tumeurs non papillaires ou solides :

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

2-3 Tumeurs non papillaires et non infiltrantes :

Elles intéressent la couche superficielle de la muqueuse vésicale. Elles sont invisibles en cystoscopie ou apparaissent sous la forme de plaques en carte de géographie érythémateuses, témoignant alors de lésions de carcinome in situ.

3- Aspect microscopique :

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

Ø Les tumeurs épithéliales [53] : Elles représentent 95% des tumeurs de la vessie, et sont constituées à 90% du carcinome urothélial. Les 10% restants des tumeurs épithéliales correspondent à des carcinomes épidermoïdes, des adénocarcinomes.

Ø Les tumeurs mésenchymateuses [53] : Elles représentent 5% des tumeurs de la vessie. Elles peuvent provenir de tous les constituants du mésenchyme, il s'agit entre autres du Léiomyosarcome et du rhabdomyosarcome.

3-1 Les tumeurs épithéliales :

3-1-1 Les tumeurs urothéliales :

A/ Le carcinome urothélial :

A-1/ Le carcinome urothélial typique [54] :

Il est constitué exclusivement de cellules urothéliales agencées en travées, en lobules, ou en massifs infiltrant accompagnés d'une réaction stromale fibreuse et plus ou moins inflammatoire (Fig.17).

Plus le grade tumoral est élevé, plus on l'observe des composantes histologiques particulières au plan architectural et/ou cytologique.

Ces composantes histologiques constituent tout ou une partie de la tumeur et définissent des variantes tumorales. Ces variantes représentent environ 15% des tumeurs urothéliales, et sont importantes à connaître en raison du caractère péjoratif de certaines et des difficultés diagnostiques qu'elles peuvent susciter.

Ø Le carcinome urothélial de faible potentiel de malignité [55,56] :

Elles ressemblent à un papillome mais présentent en plus des atypies cytologiques (discrète augmentation de la taille des noyaux avec un réseau chromatinien plus apparent que la normale, mais de répartition régulière) et/ou une épaisseur accrue de l'urothélium (plus de 6 assises cellulaires et une tendance à la coalescence). Les anomalies cyto-architecturales restent minimales et souvent focales.

La polarité des cellules est dans l'ensemble conservée, de même que la maturation de cellules superficielles.

Les mitoses sont rares et se voient essentiellement à la partie basale de l'urothélium. La muqueuse urothéliale plate, périphérique, ou à distance est normale ou plus rarement montre une hyperplasie plane, ou discrètement papillomateuse. Ces tumeurs n'envahissent que rarement le chorion et ne donnent des métastases qu'exceptionnellement.

Leur présence signifie que le patient doit être surveillé car il présente un risque accru de développer d'autres lésions de même type (récidive) et/ou des lésions de plus haut grade.

Ø Le carcinome urothélial de bas grade de malignité [55,56] :

L'aspect général des végétations est similaire à celui des tumeurs G1 ou apparaît plus irrégulier avec des zones plus compactes du fait de l'accolement des franges.

Il existe une désorganisation cyto-architecturale modérée, avec trouble de la polarité de certaines cellules et par places, un défaut de maturation des cellules superficielles. Les cellules sont un peu plus volumineuses que la normale avec une augmentation sensible du rapport nucléo-cytoplasmique.

Les noyaux, de taille irrégulière, possèdent une structure chromatinienne moins homogène, d'aspect finement grenu, et contiennent un ou plusieurs nucléoles bien visibles.

L'activité mitotique est accrue, et les mitoses se voient essentiellement à la partie basale de l'urothélium, parfois au milieu ou en surface. Les carcinomes urothéliaux de bas grade de malignité récidivent souvent, peuvent envahir la lamina propria au moment du diagnostic. Ils présentent un risque faible mais certain (environ 5% de cas) d'évolution vers un carcinome de haut grade. La

muqueuse plate environnante peut présenter diverses modifications à type de dysplasie ou plus rarement le *carcinome in situ*.

Ø Le carcinome urothélial de haut grade de malignité [55,56] :

Il ne représente qu'une faible part de tumeurs papillaires non infiltrantes avec une fréquence variant de 5 à 20% des cas selon les séries. Ce grade est en fait majoritairement rencontré dans les carcinomes infiltrant et représentent 60% des carcinomes pT1 et plus de 70% des carcinomes pT2 ou au-delà.

Les végétations tumorales sont irrégulières, souvent épaisses et plus ou moins déchiquetées. Les signes de malignité sont évidents, associant une désorganisation architecturale affectant toute l'épaisseur du revêtement et d'importantes atypies cytonucléaires (dont la perte de polarité des cellules).

Les noyaux sont volumineux, orientés en tous sens, à contours irréguliers et leur chromatine est réduite en mottes grossières. Les mitoses sont nombreuses, parfois multipolaires. Les cellules peu cohésives, ont tendance à desquamer. Les carcinomes urothéliaux de haut grade de malignité peuvent envahir le chorion au moment du diagnostic. Dans la grande majorité des cas, la muqueuse plate du voisinage présente des foyers de dysplasie et de *carcinome in situ*.

Ø Le carcinome in situ [55] :

La lésion est presque toujours multicentrique, atteignant le plus souvent la base de la vessie et le trigone. Toute l'épaisseur montre une dysplasie marquée de grade 3.

Il n'y a pas d'invasion de la lamina propria. Les cellules qui composent l'urothélium ont des noyaux volumineux, monstrueux, hyperchromatiques, avec un rapport nucléo-cytoplasmique augmenté, il existe une perte de cohésion des cellules tumorales entre elles et avec le chorion sous-jacent d'où la présence fréquente de zones d'abrasion épithéliale.

A-2/ Le carcinome urothélial avec métaplasie épidermoïde :

Des foyers de métaplasie épidermoïde sont observés dans 10 à 15% des tumeurs urothéliales. Celles-ci sont le plus souvent invasives et moyennement ou peu différenciées [54]. La métaplasie épidermoïde est habituellement non kératinisante mais peut devenir très abondante, kératinisante et même prédominante au cours des récidives.

Le diagnostic de carcinome épidermoïde est réservé aux tumeurs exclusivement composées d'une prolifération de ce type (> 95% de la masse tumorale examinée) [57]. Quelques études suggèrent que cette variante morphologique serait associée à une plus grande résistance aux traitements chimio et radiothérapiques [54].

A-3/ Le carcinome urothélial avec métaplasie glandulaire

Il est un peu moins fréquent que la métaplasie épidermoïde et concerne surtout les tumeurs de haut grade. Cette appellation doit être restreinte au cas où la différenciation glandulaire est indéniable et ne doit pas être attribuée aux carcinomes urothéliaux comportant de très rares cellules mucosécrétantes ou des structures pseudoglandulaires résultant de nécrose cellulaire [54].

Si la proportion de glandes dépasse 95% de la masse tumorale examinée, la tumeur est classée comme un adénocarcinome [57].

La métaplasie glandulaire peut réaliser des aspects histologiques variés, comparables à ceux décrits dans les adénocarcinomes purs.

Le plus souvent, ils sont composés de formations glandulaires, bordées d'une couche de cellules cubiques ou cylindriques, intriquées à la composante urothéliale classique.

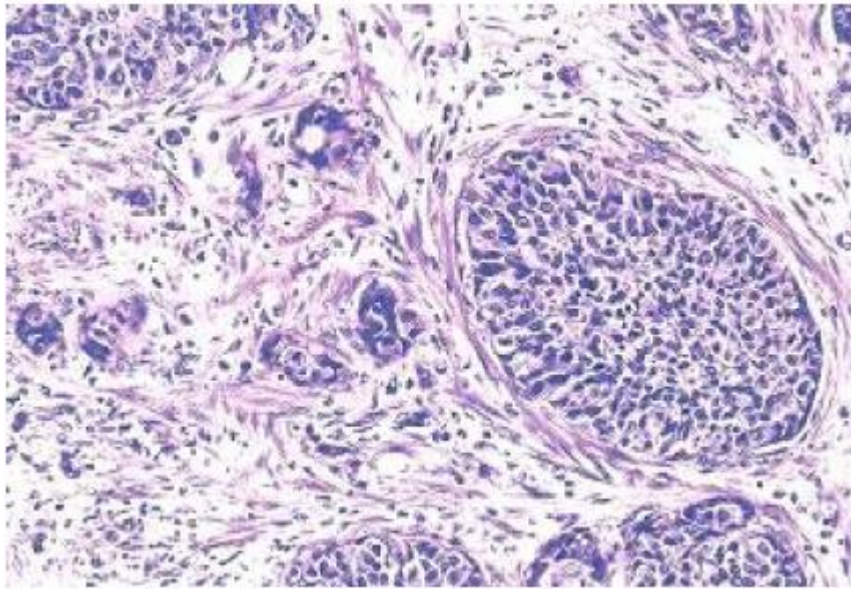


Figure 17 : Image histologique d'un Carcinome à cellules transitionnelles.

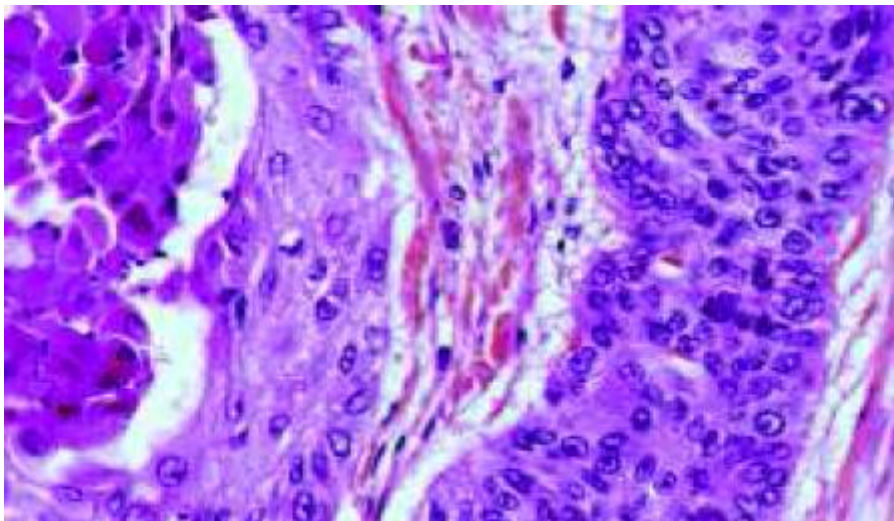


Figure 18 : Carcinome urothélial avec foyer de différenciation malpighienne (à gauche)

[58]

A-4/ Le carcinome urothélial à type de nids [59,60] :

Cette variante urothéliale est très rare (< 1%). Le plus souvent unifocale, cette tumeur se développe préférentiellement au niveau du trigone ou au pourtour des orifices urétéraux. Son aspect endoscopique est variable (irrégularité ou ulcération superficielle de la muqueuse, tumeur papillaire ou solide) et il s'agit parfois d'une tumeur à développement purement endophytique, sans lésion muqueuse visible.

Néanmoins, le caractère invasif est suspecté d'emblée dans la plupart des cas. Elle peut s'associer à de petits foyers de tumeur papillaire, de bas grade et non invasif.

Histologiquement, elle est caractérisée par une prolifération tumorale à la fois infiltrante et très bien différenciée. Le diagnostic de la tumeur urothéliale à type de nids peut être difficile si la tumeur est confinée à la lamina propria. La bonne différenciation (G1) et le dispositif architectural en microlobules (nids) ou en tubes peut simuler au faible grossissement un processus bénin (une hyperplasie des îlots de Von Brunn, un papillome inversé) ou un foyer de métaplasie néphrogène.

Cet aspect histologique est d'autant plus trompeur que l'urothélium de surface est le plus souvent plan sans végétation papillaire, ni signe cytologique de malignité.

Cependant, l'existence de quelques cellules urothéliales plus atypiques (G2, G3) au sein de la prolifération, la confluence et l'irrégularité des contours des nids, ainsi que leur présence au-delà de la musculaire muqueuse et à fortiori, dans la musculuse sont des arguments qui permettent de porter le diagnostic de tumeur maligne. L'existence d'atypies cytonucléaires ou d'une réaction stromale fibreuse permet de réfuter le diagnostic d'un papillome inversé. De même, la présence de microlobules pleins et de tubes bordés de plusieurs couches de cellules urothéliales élimine le diagnostic de métaplasie néphrogène.

A-5/ Le carcinome urothélial microkystique [54,61] :

Cette variante histologique de carcinome urothélial est très rare avec moins de 20 cas décrits dans la littérature. Elle se caractérise histologiquement par la présence de cavités kystiques le plus souvent rondes et ovale, de taille variable, pouvant atteindre 1 à 2 mm de diamètre.

Ces cavités sont creusées au sein de la prolifération urothéliale infiltrante, ou isolées. Ces kystes au contenu faiblement éosinophile, ont un revêtement parfois érodé, mais sont habituellement bordés de plusieurs couches de cellules urothéliales, ou d'un revêtement endothélioforme. Plus rarement, l'épithélium de bordure est constitué de cellules cylindriques mucosécrétantes. Dans la majorité des cas recensés, cette variante de carcinome urothélial est de haut grade et de stade avancé.

Des problèmes de diagnostic différentiel peuvent se poser avec un adénocarcinome primitif ou secondaire, une cystite glandulaire, une cystite kystique ou même un adénome néphrogénique.

A-6/ Le carcinome urothélial à variante micropapillaire [62,63] :

Cette entité de description récente, est importante à connaître car elle est de très mauvais pronostic et correspond toujours à un carcinome de haut grade et de stade avancé. Cette variante représente moins de 1% des carcinomes urothéliaux ; elle survient préférentiellement chez les hommes, à un âge moyen de 67 ans. Le contingent micropapillaire représente 20 à 80% de la tumeur. Tous les patients ont des tumeurs de stade au moins pT3 au moment du diagnostic et 75% d'entre eux sont décédés dans les 5 ans.

Histologiquement, il s'agit de cellules tumorales relativement monomorphes, de petite taille et atypiques, qui sont agencées en îlots muriformes ou en petites touffes pseudopapillaires.

Ces cellules sont fréquemment entourées d'un espace clair artéfactuel réalisant un aspect de pseudo embolus vasculaires.

Lorsque le contingent micropapillaire est prédominant, cela peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec un adénocarcinome primitif ou secondaire, en particulier avec une métastase de carcinome séreux de l'ovaire chez la femme.

A-7/ Le carcinome sarcomatoïde [64,65]:

Le carcinome urothélial est parfois accompagné d'une composante fuso-cellulaire. Celle-ci peut devenir prépondérante, voire presque exclusive ; ces tumeurs sont alors appelées carcinomes sarcomatoïdes. Cette variété tumorale a un mode de progression polypoïde, et est composée de cellules rondes, de cellules pléomorphes et d'une prédominance de cellules fusiformes fortement anisocaryocytaires. Ces cellules fusiformes sont disposées en faisceaux faisant évoquer un Léiomyosarcome ou un histiocytofibrome malin. Le diagnostic reposera sur :

- ü La détection d'un foyer de carcinome urothélial classique intriqué, ou de plages de CIS sur les bords de la lésion.
- ü Les résultats de l'étude immunohistochimique montrant des cellules tumorales positives avec des marqueurs épithéliaux (cytokératines, EMA).

A-8/ Le carcinome urothélial à cellules géantes :

On distingue plusieurs formes :

- Ø Le carcinome urothélial indifférencié à cellules géantes [66] :

Il est considéré comme un carcinome urothélial commun très peu différencié, comportant un contingent plus ou moins abondant de cellules géantes à noyaux monstrueux ou multiples.

Ø Le carcinome urothélial comportant des cellules géantes de type ostéoblastique [67,68] :

L'originalité de cette variété tumorale réside en l'association quasi constante d'un contingent urothélial bien différencié et d'une prolifération de cellules fusiformes mêlées à des cellules géantes.

Il n'a toujours pas été possible d'établir un lien histogénétique entre ces deux composantes. La composante fusiforme avec cellules géantes est interprétée de façon variable par les auteurs. Les uns la considèrent comme une inflexion sarcomatoïde du carcinome urothélial, les autres comme une forme de stromaréaction.

Par ailleurs, la nature exacte des cellules géantes reste l'objet de discussions. Pour certains, elles représentent une stroma-réaction, alors que pour d'autres, elles seraient d'authentiques cellules cancéreuses.

Ø Carcinome urothélial à cellules géantes sécrétant de la bêta-HCG [69,57] :

Cette variante de carcinome urothélial est caractérisée par la présence de cellules géantes multinuclées d'allure syncytiotrophoblastique, mêlées à la prolifération urothéliale. Même s'il peut exister un taux sanguin élevé de bêta-HCG et une gynécomastie, cette tumeur ne doit pas être assimilée à un choriocarcinome, ni traitée comme tel.

En effet, les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et histologiques sont celles d'un carcinome urothélial de haut grade et non celles d'un authentique choriocarcinome.

A-9/ Le carcinome urothélial indifférencié [55] :

Il se voit le plus souvent chez les patients très âgés, et est de très mauvais pronostic. C'est un carcinome qui ressemble microscopiquement à un carcinome anaplasique à petites cellules du poumon. Il peut être pur ou s'associer à un TCC classique où il constitue seulement une partie de la tumeur.

3-1-2 Les autres tumeurs épithéliales :

A- Le carcinome épidermoïde [55,70,71,72,73]

Le carcinome épidermoïde survient le plus souvent dans un contexte d'inflammation chronique, de lithiase, dans les diverticules, dans les vessies non fonctionnelles ou chez les transplantés rénaux. Il peut être bien différencié (présence d'amas de kératine, de ponts intercellulaires visibles), moyennement différencié ou peu différencié (peu de signes de kératinisation) (Fig.19,20). Dans les 2/3 des cas, il infiltre au moins la musculature au moment du diagnostic. L'invasion du tractus urinaire supérieur et de l'urètre prostatique serait plus fréquente que pour le carcinome urothélial.

La tumeur est souvent accompagnée d'une leucoplasie, parfois très étendue, de la muqueuse plane avoisinante.

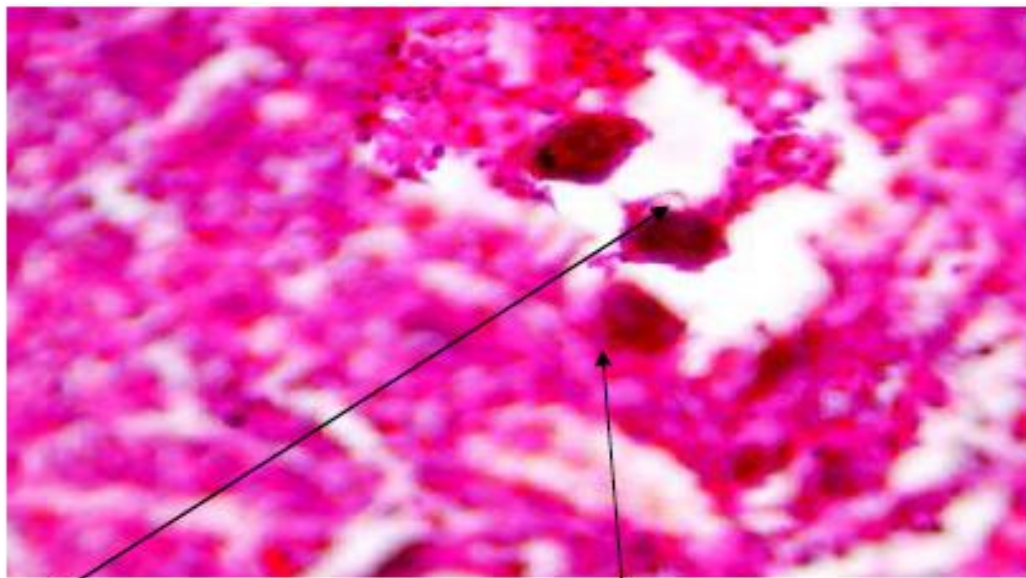
Le carcinome verruqueux est une forme rare du carcinome épidermoïde de la vessie. C'est une tumeur exophytique, blanc nacré en surface, d'aspect verruqueux.

Il est constitué de larges papilles tapissées par un urothélium hyperkératosique dont les atypies cytonucléaires sont peu marquées.

Il infiltre la paroi vésicale sous forme de larges lobules et d'invaginations.

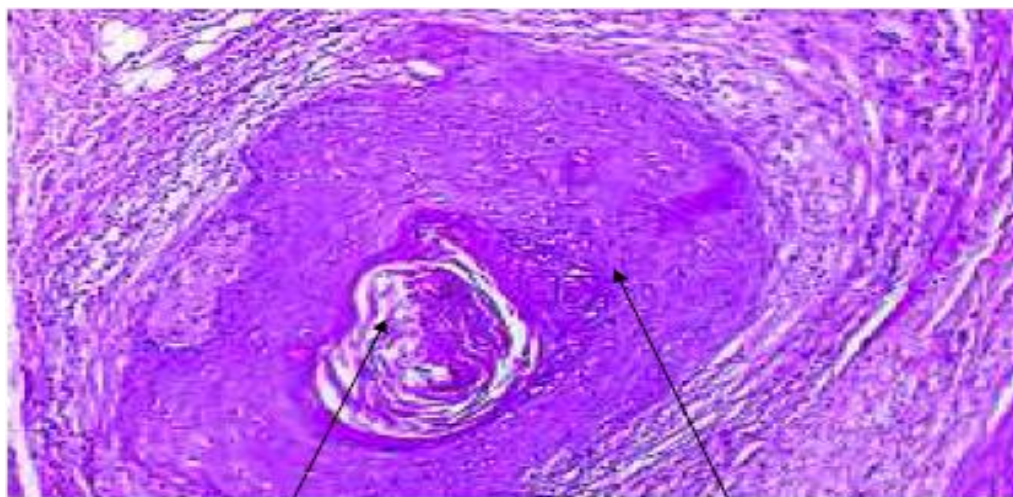
De ce fait il présente deux pièges :

- ü Le prendre pour une simple métaplasie malpighienne floride
- ü Méconnaître une réelle infiltration.



a = Œuf de bilharzie entouré par : b= une plage tumorale

Figure 19 : Carcinome épidermoïde truffé d'oeufs bilharziens.



a= maturation cornée

b= lobule carcinomateux

Figure 20 : Lobule carcinomateux épidermoïde bien différencié avec au centre une maturation cornée [65].

B/ L'adénocarcinome vésical primitif [74] :

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

L'adénocarcinome vésical primitif présente différentes variantes morphologiques :

Ø L'adénocarcinome « LIEBERKUHNEN » [75] :

Histologiquement, l'adénocarcinome Lieberkuhnien de la vessie est semblable à celui d'origine intestinale. Au pourtour de la tumeur peuvent être observées des plages de métaplasie glandulaire, ou exceptionnellement des foyers adénovilleux. La sécrétion du mucus est d'intensité variable, parfois très abondante dans les adénocarcinomes colloïdes.

Ø L'adénocarcinome à cellules en « bague à chaton » de type limite [76,63] :

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

Ø Adénocarcinome à cellules claires ou carcinome mésonéphrique [77,78] :

C'est une tumeur très rare, prédominante chez la femme âgée. Elle est caractérisée par une prolifération de cellules cylindro-cubiques ou aplaties, parfois en clou de tapissier, au cytoplasme PAS+, disposées en tubes, en papilles ou en travées.

L'histogénèse de ce carcinome à partir de reliquats mésonéphriques, Müllériens ou d'origine métaplasique est discutée.

C/ Les tumeurs neuro-endocrines [54,79,80] :

Les tumeurs neuro-endocrines primitives de la vessie sont rares, représentant 0,5 à 1% des tumeurs vésicales. On recense moins de 160 cas de carcinomes à petites cellules (CPC) et seulement quelques cas de tumeurs endocrines à grandes cellules.

Cette tumeur est habituellement unique, volumineuse, bourgeonnante, parfois polypoïde et souvent ulcérée. De localisation variable, elle prédomine toutefois au niveau du dôme vésical.

Les cellules tumorales sont monomorphes, de taille petite à moyenne, avec un cytoplasme peu abondant. Elles sont disposées en fines travées ou en lobules soutenues par un stroma grêle et richement vascularisé.

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

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

3-2 Les tumeurs non épithéliales

3-2-1- Le Rhabdomyosarcome [55] :

Le Rhabdomyosarcome embryonnaire de la vessie est une tumeur assez rare, qui se voit chez l'enfant dans les premières années de la vie.

Elle se voit souvent chez les garçons, avec une atteinte fréquente de l'urètre prostatique et c'est une tumeur agressive.

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

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

3-2-2 Le Léiomyosarcome [55] :

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

3-2-3 Les métastases [55] :

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

4- Le stade histopathologique :

Classification TNM 2010 des tumeurs de la vessie

T Tumeur primitive

Le suffixe « m » doit être ajouté à la catégorie T appropriée pour indiquer l'existence des tumeurs multiples. Le suffixe « is » peut être ajouté à toute catégorie T pour indiquer l'existence de carcinome *in situ* associé.

- Tx Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 Pas de signe de tumeur primitive
- Ta Carcinome de type papillaire non infiltrant
- Tis Carcinome *in situ* : *flat tumor*
- T1 Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial
- T2 Tumeur envahissant la musculature
 - pT2a Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne)
 - pT2b Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)
- T3 Tumeur envahissant le tissu péri-vésical
 - pT3a Atteinte microscopique
 - pT3b Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)
- T4 Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale
 - T4a Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus
 - T4b Paroi pelvienne ou paroi abdominale

N Ganglions lymphatiques régionaux

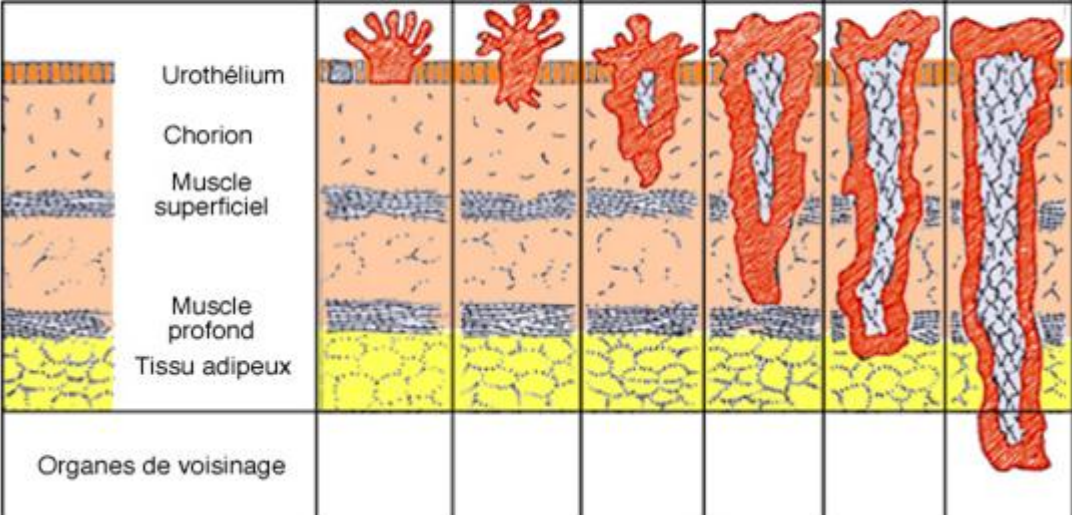
- Nx Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N0 Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N1 Atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)
- N2 Atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)
- N3 Atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s)

M Métastases à distance

- M0 Absence de métastase à distance
- M1 Métastase(s) à distance

Ainsi que nous pouvons le lire ci-après, selon leur stade pT, les tumeurs se répartissent en tumeurs superficielles dénommées actuellement tumeurs de vessie non infiltrantes du muscle (TVNIM) et en tumeurs de vessie avec infiltration musculaire (TVIM), (Tableau 3).

Tableau 3 : Tumeurs infiltrantes et tumeurs non infiltrantes

la classification des tumeurs de la vessie		TVNIM Tumeur non infiltrante			TVIM Tumeur infiltrante			
		Tis	Ta	T1(a-b)	T2	T3a	T3b	T4a-T4b
								
	Urothélium							
	Chorion							
	Muscle superficiel							
	Muscle profond							
	Tissu adipeux							
	Organes de voisinage							

Ces deux 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 4).

Tableau 4 : Classification des tumeurs de vessie TVNIM et TVIM [81]

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

Les stades et grades définis par les pathologistes permettent également de préjuger du risque de récurrence et de progression des tumeurs vésicales (Tableau 5)

Tableau 5 : Estimation du risque de récurrence et de progression [81]

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

*LMP : Low Malignancy Potential (Tumeur à faible potentiel de malignité)

5- Le grade histopathologique [51] :

De nouvelles classifications des tumeurs urothéliales ont été proposées à la fin des années 1990 (OMS/ISUP 1998 et OMS 1999), alors que la référence française était jusqu'alors la classification OMS 1973. Il n'existe pas de correspondance directe pour tous les auteurs entre la classification OMS 1973 et la classification OMS/ISUP 1998,(Tableau 6).

Tableau 6: Classification des tumeurs urothéliales [51]

OMS 1973	OMS/ISUP 1998	OMS 1999
Papillome	Papillome	Papillome
Carcinome de grade 1	Tumeur de faible potentiel de malignité	Tumeur de faible potentiel de malignité
Carcinome de grade 2	Carcinome de bas grade de malignité	Carcinome de grade 1
Carcinome de grade 3	Carcinome de haut grade de malignité	Carcinome de grade 2
		Carcinome de grade 3

Ø Classifications OMS 1973 et 2004 :

Les recommandations actuelles des urologues et pathologistes européens sont d'utiliser la classification de 2004 mais certains protocoles thérapeutiques mentionnent encore les 3 grades de l'OMS 1973.

Cette dernière distingue 3 grades d'anaplasie et donc d'agressivité croissante :

- Grades G1 (cellules bien différenciées),
- Grades G2 (cellules moyennement différenciées)
- Grades G3 (cellules indifférenciées),

La caractérisation de la tumeur se faisant en prenant en compte uniquement le contingent cellulaire dont le grade est le plus élevé.

Nous pouvons proposer le schéma d'équivalence suivant des 2 classifications de l'OMS (Fig.21) :

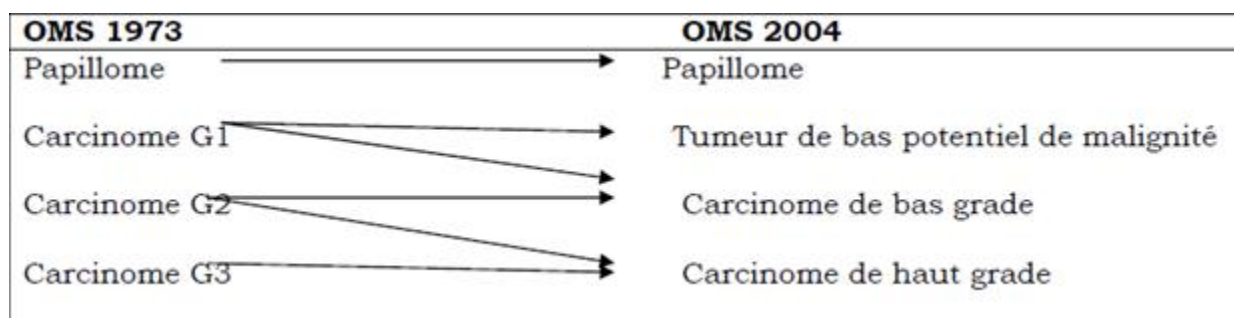


Figure 21 : Schéma d'équivalence entre les classifications OMS 1973 et OMS 2004

- ü Grade 1 : épaisseur augmentée de l'urothélium (plus de 6 couches cellulaires) associée à une augmentation discrète de la taille des noyaux. Les mitoses sont rares et souvent en situation basale.
- ü Grade 2 : atypies plus franches au sein de l'urothélium, les mitoses sont plus diffuses dans les différentes couches, mais l'urothélium conserve un aspect organisé.
- ü Grade 3 : désorganisation architecturale évidente, avec des atypies cytoplasmiques marquées et mitoses nombreuses présentes à tous les niveaux.

6- Histoire naturelle et pronostic

A la différence de la plupart des tumeurs, qui comportent une évolution progressive de lésions superficielles de bas grade, vers des lésions de haut grade infiltrantes ; les tumeurs de la vessie se distinguent par une présentation initiale bimodale [82]. Les tumeurs de la vessie sont classiquement séparées en deux catégories : les tumeurs superficielles intéressant l'urothélium ou le chorion et les tumeurs invasives qui infiltrant la musculature [82].

6-1 Le mode de survenue de la maladie [83] :

Le mode de début de la maladie est variable :

- Ø Dans 70% des cas, il s'agit de tumeurs d'aspect macroscopique papillaire (infiltrant ou non le chorion). Ces tumeurs sont douées d'un potentiel de malignité variable, qui s'exprime par leur aptitude à récidiver et/ou à progresser : par une augmentation de leur grade, ou une infiltration de la paroi.
- Ø Dans 30% des cas, il s'agit d'un carcinome invasif d'emblée, succédant souvent à des lésions planes de CIS passées inaperçues.
- Ø Dans un petit nombre de cas, (moins de 1%), la maladie est initialement découverte au stade de CIS.
- Ø Ces lésions ne sont pas toujours bien vues lors de la cystoscopie, mais sont aisément diagnostiqués par la cytologie urinaire.

6-2 Les tumeurs n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) :

Elles représentent 80% des tumeurs vésicales. Les deux éléments évolutifs de ces tumeurs sont la récurrence et la progression.

La récurrence se définit par un nouvel épisode tumoral de même grade et de même stade que la tumeur initiale. La progression d'une tumeur (par rapport à la tumeur initiale) se définit par l'aggravation du stade ou du grade [82].

6-2-1 Les tumeurs « superficielles » de bas grade [82] :

Elles représentent 70% des tumeurs superficielles. D'architecture papillaire, elles n'infiltrant habituellement pas le chorion (stade pTa).

Malgré ce profil histologique très rassurant, plus de 60% de ces lésions peuvent récidiver dans un délai variable (de quelques mois à plusieurs années).

A l'occasion des récurrences, 5% peuvent s'étendre à une grande partie de la muqueuse et réaliser une papillomatose diffuse.

Ces nouvelles récurrences ne sont pas toujours de vraies récurrences. On parle de vraies récurrences lorsqu'il s'agit d'une nouvelle croissance du clone initial tumoral, qui peut survenir dans certaines circonstances : excrèse insuffisante, phénomène d'implantation ou de migration de cellules tumorales à distance du foyer tumoral initial. Dans d'autre cas, il s'agit de l'apparition de nouveaux clones tumoraux susceptibles d'apparaître en différents point de l'arbre urinaire, en particulier au niveau des voies excrétrices supérieures. Ce mode évolutif très particulier suppose une atteinte diffuse de la muqueuse.

L'urothélium non tumoral serait, même dans ces tumeurs de bas grade, modifié par l'exposition à des carcinogènes endo ou exogènes. 5 à 10% de ces tumeurs de bas grade vont progresser vers une infiltration pariétale.

Ces progressions sont parfois très décalées dans le temps, et peuvent survenir des années après l'émergence de la première tumeur ; c'est ce qui justifie un suivi très prolongé de ces lésions malgré leur morphologie très variable.

6-2-2 Les tumeurs « superficielles » de haut grade [82] :

Elles représentent 30% des tumeurs superficielles. Elles comprennent les tumeurs papillaires de grade élevé et des lésions planes de haut grade de type carcinome in situ. Les tumeurs papillaires de haut grade (pT1) se caractérisent par une infiltration fréquente du chorion, un taux de récurrence qui atteint 80% et un taux de progression qui se situe autour de 40 à 60%.

Le carcinome in situ (pTis) est une lésion plane de grade 3 dont il existe deux formes : la forme isolée représente moins de 5% de cas, alors que les autres sont associées à des tumeurs urothéliales superficielles ou infiltrantes le plus souvent de haut grade. C'est une lésion à haut risque d'extension, qui diffuse à l'urothélium, mais aussi de haut risque de progression.

Un CIS isolé ne progresse que dans 7% des cas, cependant, lorsqu'il est associé à d'autres tumeurs vésicales, il devient un facteur de mauvais pronostic.

Quand le CIS est associé à une tumeur papillaire, il double le risque naturel de progression et de récurrence de cette tumeur.

Les tumeurs pTa G3 sont aussi considérées comme tumeurs de haut grade.

6-2-3 Les facteurs pronostics des « tumeurs superficielles » [82] :

Les facteurs pronostics sont :

- Ø Macroscopique : taille de la tumeur >5cm (risque de progression et de récurrence).
- Ø Multifocalité : augmente d'avantage le risque de récurrence que le risque de progression.
- Ø D'autres facteurs sont fournis par l'étude anatomopathologique du matériel de résection ; grade de la tumeur, infiltration ou non du chorion, et pour les stades T1, le degré d'infiltration du chorion.
- Ø L'existence d'une dysplasie, et à fortiori de lésions de carcinome in situ de voisinage augmente le taux de récurrence et de progression.

Tableau 7 : Probabilité de récurrence ou de progression des TVNIM selon les groupes histologiques.

[83]

		Récurrence à 5 ans	Progression à 5 ans
Risque faible	- Ta bas grade, unique - Ta bas grade non récidivant à 3 mois	30%	1%
Risque intermédiaire	- Ta bas grade, multifocal - Ta multirécidivant - T1 bas grade	40 à 60%	6%
Risque majeur	- Ta ou T1 de haut grade - Cis diffus - T1 multifocal - T1 récidivant en moins de 6 mois	75%	17 à 45%

6-3 Les tumeurs envahissant le muscle (TVIM) [82,83] :

Les tumeurs infiltrantes 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.

Pour ces tumeurs, le risque de micro métastases occultes est de l'ordre de 50%.

Environ 5% des patients avec une tumeur de bas grade et 20% des patients avec une tumeur de haut grade développeront au cours de l'évolution de leur maladie un ou plusieurs sites métastatiques, qu'il soit ganglionnaire, ou un organe à distance.

La quasi-totalité des patients présentent une tumeur infiltrant le muscle au moment du diagnostic de métastase. Au stade d'infiltration pariétale évoluée, la

taille de la tumeur, la présence de nombreux embolies, et le stade sont des facteurs de pronostic.

6-3-1 L'extension locale [83] :

Il s'agit d'un facteur de pronostic. La survie spécifique à 5ans des tumeurs ne dépassant pas le muscle (pT2) est de plus de 80%. Elle passe à moins de 30% en cas d'atteinte ou de franchissement de la graisse péri-vésicale (pT3-pT4).

6-3-2 L'envahissement ganglionnaire [83] :

Les relais ganglionnaires concernés sont essentiellement les ganglions pelviens.

Les métastases peuvent être au sein des ganglions péri-vésicaux, ilio-obturbateurs, iliaques externes et internes pré-sacrés. Les chaînes iliaques primitives peuvent également être envahies mais rarement de manière isolée. Un envahissement ganglionnaire est retrouvé chez 20% des patients opérés de cystectomie.

Il s'agit d'un facteur pronostic important. 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.

6-3-3 La diffusion hématogène [83] :

Elle serait indépendante de l'atteinte lymphatique et de survenue plus tardive. Tous les organes peuvent être le site des métastases.

Les principaux organes touchés sont le foie (38%), les poumons (36%), les os (27%), les surrénales (21%), l'intestin (13%).

La diffusion micro-métastatique serait présente dans 50% des tumeurs qui infiltrant le muscle. Elles deviendront cliniquement décelables dans l'année suivante chez la plupart des patients.

La médiane de survie des patients métastatiques est de 1 an.

7 - EN RESUME :

Ø Les facteurs pronostiques reconnus et utilisés pour la prise en charge des patients ayant des tumeurs superficielles :

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

Ø Les marqueurs biologiques ou cliniques dont la valeur pronostique indépendante n'est pas établie.

Sous-division du stade pT1 en pT1a et pT1b.

Index de prolifération :

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

Ploïdie de l'ADN

Perte des antigènes de groupes sanguins.

Marqueurs moléculaires :

- Mutation de p53.
- Perte d'une partie ou de tout le chromosome 9.
- Délétion du 11, duplication de 3p, iso chromosome 5p.
- Perte du gène RB.

Nous verrons dans un autre chapitre les facteurs pronostiques des tumeurs infiltrant le muscle.

VI-RAPPEL SUR LE DIAGNOSTIC ET BILAN D'EXTENSION DES TUMEURS DE VESSIE :

1- Circonstance de découverte :

La tumeur vésicale peut être recherchée dans quatre circonstances [84] :

- ü Dépistage individuel chez les patients à risque.
- ü Symptômes évoquant une tumeur de vessie.
- ü Surveillance d'une tumeur vésicale non infiltrante déjà connue qui peut évoluer vers un mode infiltrant.
- ü Découverte fortuite à l'occasion d'une échographie abdominale pratiquée pour autre cause.

2- Symptômes et signes cliniques :

2-1 L'hématurie :

L'hématurie macroscopique et terminale reste le symptôme le plus fréquent révélant une tumeur de vessie. Elle est observée chez 85% des patients présentant une tumeur vésicale. Elle peut être aussi microscopique décelée par un microscope par un comptage des globules rouges dans l'urine ou aux bandelettes urinaires chez un patient ayant des facteurs de risque.

L'importance de l'hématurie est indépendante du stade tumoral et du grade cellulaire. Toute hématurie doit cependant faire suspecter une tumeur vésicale.

2-2 Des troubles mictionnels :

Les signes d'irritations vésicales existent dans 20% des cas, en particulier : pollakiurie, impériosités mictionnelles, et parfois brulures mictionnelles. Ces symptômes sont le plus souvent provoqués par un carcinome in situ.

Ils peuvent aussi évoquer une cystite interstitielle, mais 1.3 % des femmes et 12 % des hommes traités pour une cystite interstitielle présentent en fait un carcinome in situ de la vessie [85].

Il peut aussi s'agir de troubles mictionnels en rapport avec une infection du bas appareil urinaire qui révèle une tumeur vésicale. Il est classique de rechercher systématiquement une tumeur vésicale lors d'une infection urinaire isolée et répétitive chez un patient présentant des facteurs de risque.

2-3 Plus rarement des signes d'envahissement locorégional [84] :

- ü Des douleurs lombaires voire des coliques néphrétiques lorsque la tumeur envahit et sténose l'orifice urétéral
- ü Dysurie voire rétention aigue d'urine par envahissement du col vésical
- ü Œdèmes des membres inférieurs par compression veineuse lymphatique.

2-4 Découverte des tumeurs suite à des métastases osseuses ou pulmonaires.

Le diagnostic de tumeurs de vessie peut être révélé tardivement par des métastases osseuses ou pulmonaires.

3- L'examen physique :

3-1 L'interrogatoire :

Recherche les facteurs de risque :

- ü Tabagisme.
- ü Maladie urothéliale connue (vésicale ou du haut appareil).
- ü Exposition à des carcinogènes industriels.
- ü Bilharziose.

3-2 L'examen clinique :

Il doit être systématique et complet.

- ü L'examen de l'abdomen retrouve rarement une masse sus-pubienne évoquant une volumineuse tumeur du dôme vésical.
- ü L'examen des fosses lombaires recherche une douleur à la palpation ou à la percussion évoquant une distension rénale.
- ü Le toucher rectal est un élément important de l'examen et du bilan d'extension. Associé au palper hypogastrique, il recherche une masse perçue souvent au bout du doigt et apprécie sa mobilité par rapport au reste du pelvis.
- ü Le toucher vaginal chez la femme permet, parfois, de sentir la tumeur. Il apprécie sa mobilité par rapport à l'utérus.
- ü On recherche aussi des signes de diffusion métastatique tels que l'hépatomégalie [86].

4-Examens para cliniques à visée diagnostique :

4-1 L'imagerie :

4-1-1 Échographie vésicale :

L'échographie par voie sus- pubienne a une sensibilité de 61 à 84 % pour les tumeurs de type polyploïde > 5 mm Chez le patient obèse ou en cas de vessie vide, l'échographie sera réalisée par voie endorectale. Une échographie négative n'élimine pas le diagnostic et une cystoscopie doit être réalisée en cas de doute.

Elle permet également d'étudier le haut appareil urinaire et d'éliminer une éventuelle dilatation de la voie excrétrice.

Elle a une sensibilité de 74% et une spécificité de 90% dans la recherche de la récurrence d'une tumeur vésicale connue [87, 88, 89].

Ses limites sont bien connues :

- ü Vessie insuffisamment remplie.
- ü Obésité.
- ü Superposition des gaz intestinaux.

Les tumeurs de vessie se présentent comme des masses d'échogénicité intermédiaire développées au niveau de la paroi vésicale avec une extension sous la forme d'une saillie endo-luminale. Elle permet une description du nombre de tumeurs, de leur morphologie (végétante ou papillaire), de leur base d'implantation (élargie ou étroite), et précise leur localisation et leurs rapports avec les méats urétéraux.

Les pièges échographiques : les faux positifs de l'échographie sus-pubienne sont représentés par :

- ü Le caillottage vésical.
- ü Le lobe médian prostatique.
- ü Les cystites chroniques focalisés ou diffuses.

Ainsi, l'échographie vésicale sus pubienne, utilisée seule, ne peut être recommandée pour le diagnostic et la surveillance des tumeurs vésicales.

4-1-2 L'urographie intraveineuse (UIV) (fig. 22) :

Elle comprend des clichés pré, per et post-mictionnels, cet examen permet de mettre en évidence un éventuel retentissement sur le haut appareil urinaire. Il peut s'agir d'une dilatation urétéro-pyélo-calicielle ou encore un rein dilaté ou muet.

L'UIV recherche également d'autres localisations tumorales tout au long de l'arbre urinaire car il existe dans 5 à 10% des cas une tumeur du haut appareil associée à la tumeur de la vessie [90]

Mais l'UIV n'est pas un examen très fiable pour le diagnostic de tumeurs de vessie. En effet 60% seulement de l'ensemble des tumeurs sont détectés [91].

La tumeur infiltrante est généralement peu saillante se traduit par une lacune marginale. Parfois il existe une rigidité nette avec un défaut d'extensibilité de la paroi vésicale. Au stade extrême cette tumeur réalise une amputation d'une corne vésicale.

Le cliché sans préparation permet de découvrir d'éventuelles métastases lombo-pelviennes. Exceptionnellement on peut voir de calcifications arciformes propres à la bilharziose [90].

Ainsi, l'UIV ne peut être recommandée pour le dépistage ou le diagnostic des tumeurs vésicales.

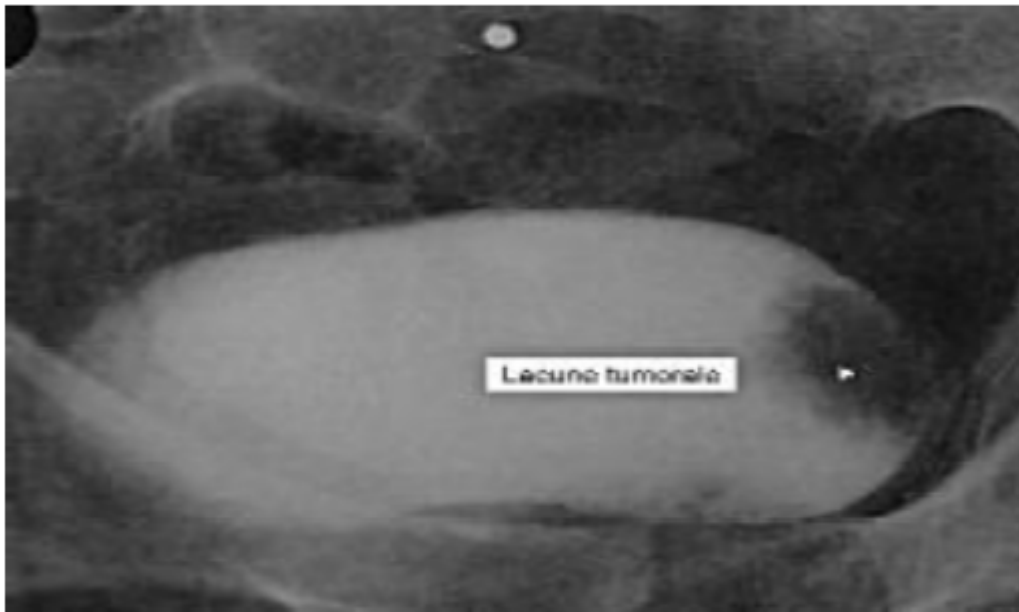


Figure 22 : Tumeur visible au temps cystographique de l'urographie intraveineuse
4-1-3 Examen tomodensitométrique (TDM)

La TDM est habituellement réservée au bilan d'extension, en particulier pour les TVIM avant une chirurgie radicale. En revanche, la TDM peut être très utile pour éliminer une lésion associée du haut appareil urinaire (tumeur de la voie excrétrice urinaire supérieure). Dans cette indication, l'uro-scanner est aujourd'hui l'examen de référence (en hyperdiurèse avec temps excrétoire) et remplace donc l'urographie intraveineuse [92,93].

4-1-4 L'imagerie par résonance magnétique (L'IRM):

Elle est surtout étudiée pour déceler une infiltration musculaire pariétale vésicale par la tumeur et évaluer son stade évolutif locorégional [94,95].

Cependant, la différenciation entre tumeur superficielle et infiltrante est très difficile [96].

4-2 L'endoscopie :

4-2-1 La cystoscopie :

Le diagnostic de la tumeur de vessie dépend principalement de l'examen endoscopique et de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée. La cystoscopie précise le nombre, la taille, la topographie (en particulier par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux) et l'aspect de la tumeur (papillaire ou solide) et de la muqueuse vésicale (pétéchies évocatrices de carcinome in situ).

Elle est réalisée après contrôle de la stérilité des urines (ECBU), soit sous anesthésie locale au niveau de l'urètre sans hospitalisation soit au bloc opératoire, sous anesthésie générale ou locorégionale, lorsqu'une résection transurétrale de vessie (RTUV) est réalisée.

Il est recommandé de consigner les résultats sur un schéma. L'idéal est de prendre des photographies endoscopiques de la tumeur, cela permet d'en conserver une reproduction précise de les comparer dans le temps.

Toutefois, lorsque le patient est adressé avec une échographie qui authentifie le diagnostic de tumeur vésicale, l'étape de la cystoscopie diagnostique avant la résection endoscopique devient caduque et l'urologue peut donc directement programmer son patient au bloc opératoire pour une résection endoscopique. Par analogie avec la coloscopie virtuelle en gastro-entérologie, il existe un certain nombre d'équipes qui travaillent en imagerie sur des cystoscopies virtuelles et des urétéroscopies virtuelles, mais ces travaux restent à un stade très préliminaire.

A/ Le fibroscope souple de calibre 17 Charrière :

Le fibroscope souple permet désormais des explorations sous anesthésie locale avec un taux de détection qui avoisine les 100% si la vision n'est pas gênée par une hématurie. La flexibilité et le faible calibre du fibroscope permettent

d'explorer aisément toutes les faces de la vessie surtout le dôme et le col vésical en rétro vision, avec le minimum de douleur et d'inconfort pour le patient.

B/ Le cystoscope rigide classique :

Il est encore utilisé essentiellement chez la femme, en raison de la conformation de son urètre qui permet l'introduction de l'appareil sans douleurs. Il peut être parfois utile d'utiliser une optique de 70° voire 120° pour examiner au mieux toute la muqueuse vésicale, en particulier le dôme et le col qui peuvent être difficile à voir avec une optique classique directe.

On pourra s'aider du refoulement du dôme vésical vers l'optique grâce à une main placée en regard et exerçant une contre pression de la région abdominale sus pubienne [97] (Fig. 23,24).

C/ Le pourcentage de cystoscopies mettant en évidence une tumeur vésicale :

Parmi les patients suspects de présenter une tumeur, le pourcentage est faible puisqu' il est estimé à 14% [98]. Il y a donc environ 86% de cystoscopies « inutiles ». Le coût, la morbidité et le faible rendement de la cystoscopie, soulignent l'intérêt d'un test discriminatif fiable et peu agressif.

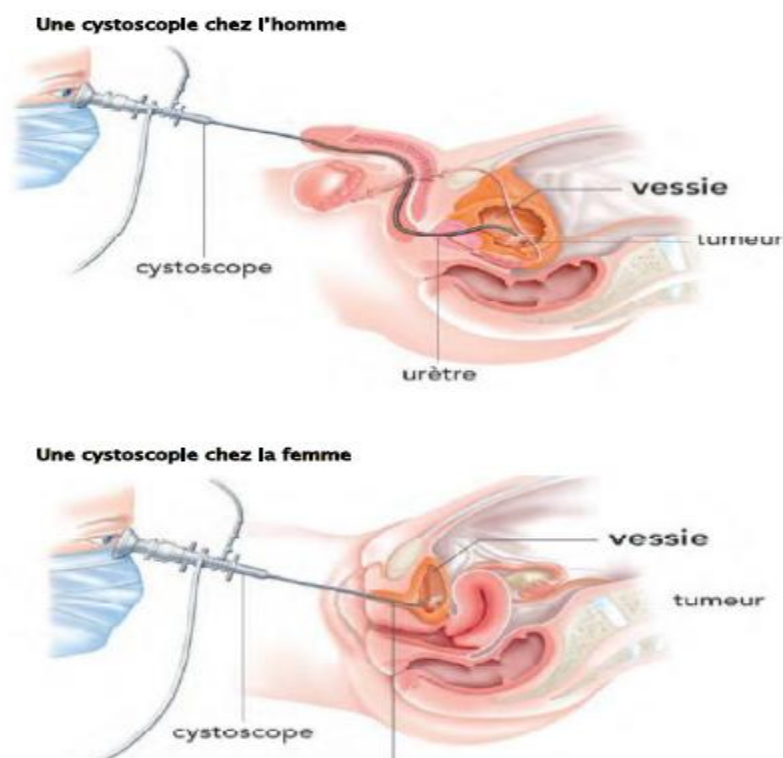


Figure 23 : La cystoscopie chez les Femmes et les Hommes.

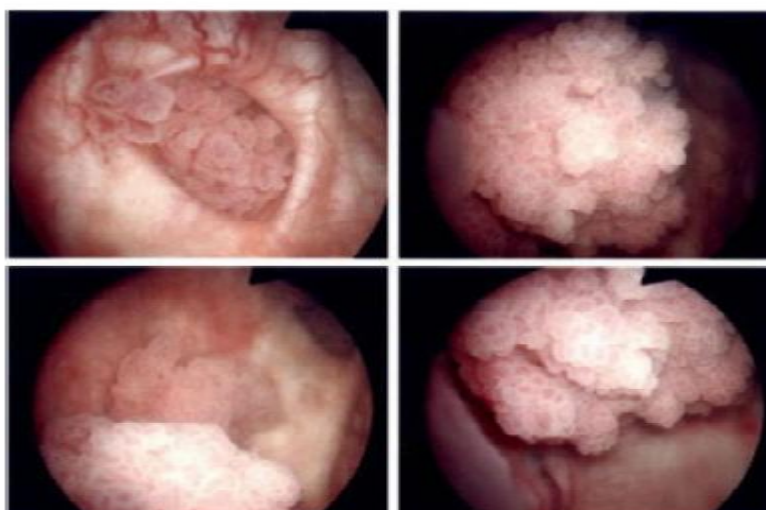


Figure 24 : photos endoscopiques des TNIM

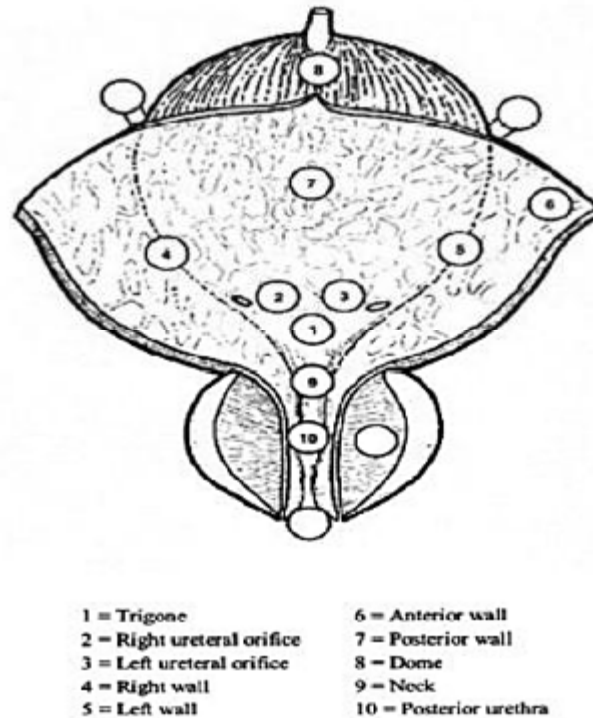


Figure 25 : Exemple d'une cartographie vésicale

4-2-2 Cystoscopie à fluorescence :

Ø Principe :

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

Ce produit du métabolisme de l'hème est photoactif, il émet de la fluorescence rouge après une excitation par la lumière bleue le gradient permet de démarquer de manière nette les tissus pathologiques des tissus sains.

Ø Indications :

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

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

Ø Apport de la cystoscopie à fluorescence (Fig .27) :

Une méta-analyse publiée en 2010 montre avec un niveau de preuve élevé que le diagnostic photodynamique permet une détection significativement plus élevée des patients porteurs d'un carcinome urothélial. Son bénéfice est d'autant plus marqué qu'il concerne la détection des carcinomes in situ. De plus, la cystoscopie à fluorescence a prouvé son impact positif sur le taux de tumeur résiduelle et la survie sans récidence [99]. En contrepartie, la spécificité de cette technique est moindre comparée à la cystoscopie en lumière blanche seule mais des éléments sémiologiques endoscopiques peuvent orienter le diagnostic [100].

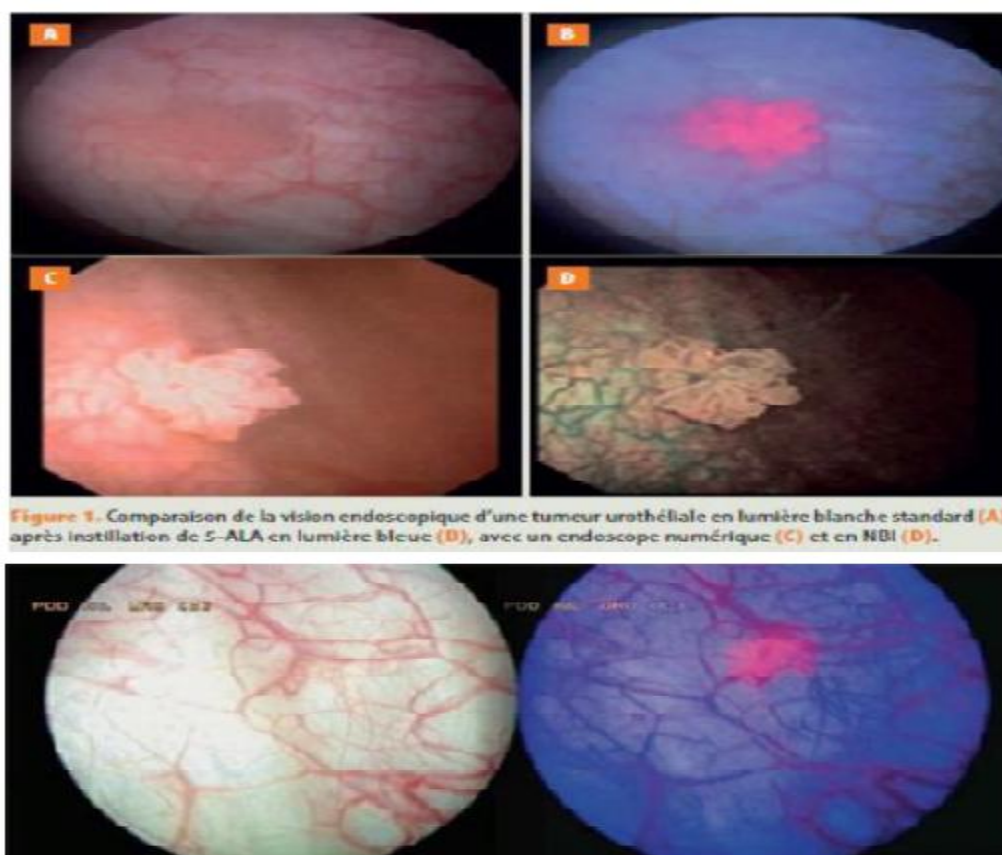


Figure 26 : Comparaison de la vision endoscopique d'une tumeur urothéliale en lumière blanche standard (A), après instillation de 5-ALA en lumière bleue(B),avec endoscope numérique (C) et en NBI(D).

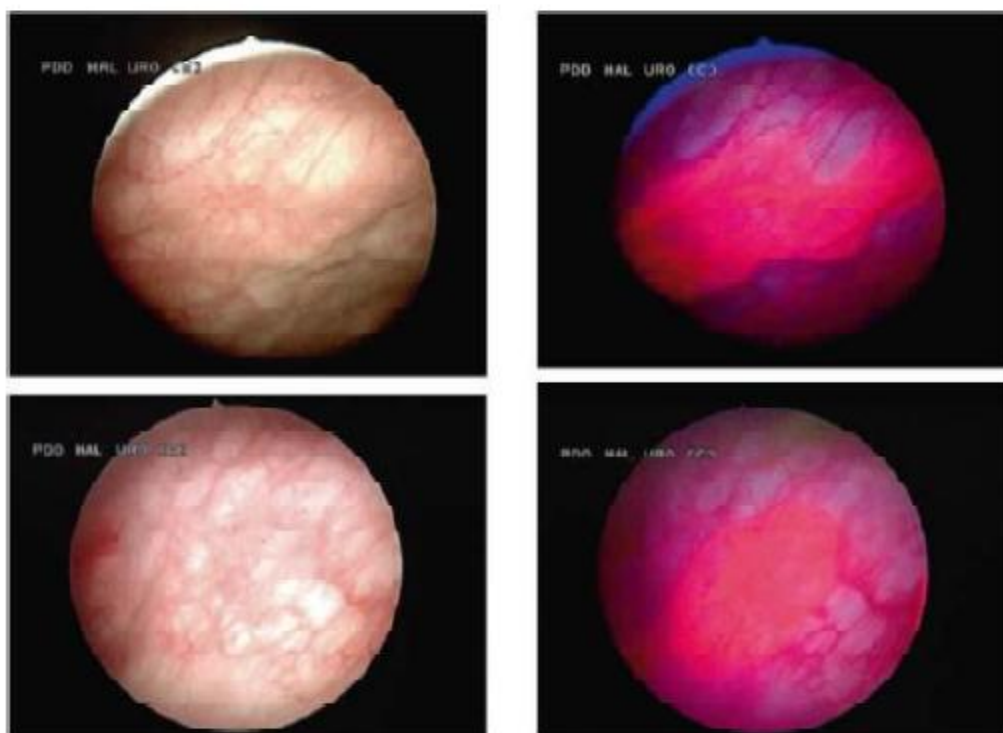


Figure 27 : Vues endoscopiques de tumeurs vésicales mises en évidence par fluorescence.

4-2-3 Autres méthodes en cours d'étude :

A-L'Autofluorescence induite par le rayonnement Laser :

Cette méthode ne nécessite aucune instillation vésicale ni injection parentérale et permet de distinguer des tissus normaux, les tumeurs du colon, des poumons, du cerveau et de l'utérus [101].

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

L'Autofluorescence des tissus est dérivée de la fluorescence de molécules endogènes variées appelées fluorophores qui sont constitués de tryptophane, collagène, dinucléotides adénine nicotamide, riboflavines oxydées et porphyrines endogènes. La fluorescence dépend de la concentration en fluorophore endogène et des propriétés optiques des tissus comme leur coefficient d'absorption [102].

B-Autres outils de diagnostic optique :

Ø « Narrow-band imaging [103] »

La technique de « Narrow-band imaging (NBI) » repose sur le principe de pénétration tissulaire de la lumière qui augmente avec sa longueur d'onde. La muqueuse vésicale est illuminée avec de la lumière composée d'une bande étroite de longueur d'onde, du bleu (415nm) au vert (540nm). Ces longueurs d'onde sont fortement absorbées par l'hémoglobine. Ainsi les réseaux vasculaires en surface et en profondeur apparaissent foncés en comparaison des autres tissus.

Les tumeurs étant plus vascularisées que la muqueuse normale, cette technique permet d'améliorer leur détection [104]. Néanmoins, des études cliniques comparatives doivent être menées avant de valider la technique.

Ø Tomographie par cohérence optique [105]

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

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

Ø Spectroscopie Raman [106]

Cette technique permet une cartographie moléculaire précise d'un tissu grâce à la mesure de l'effet Raman [107]. L'effet Raman est un phénomène physique par lequel un milieu peut diffuser de la lumière en modifiant légèrement sa fréquence. Le décalage en longueur d'onde obtenu est spécifique de la matière traversée et lui est caractéristique. Ainsi le spectre tissulaire obtenu change quand la composition moléculaire varie. Crow a montré qu'il était possible de différencier in vitro un tissu normal, inflammatoire et pathologique avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 % [108].

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

4-3 La Résection transurétrale de la vessie (RTUV) :

Le diagnostic de la tumeur de la vessie dépend principalement de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée. Il est recommandé de réaliser auparavant un ECBU afin d'éliminer une infection urinaire.

La cartographie des lésions est essentielle. Elle précise le nombre de tumeurs, leur topographie par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile).

La résection doit être si possible *complète et profonde* (présence de faisceaux du détrusor)

L'absence de muscle sur les copeaux de résection est associée à un risque significativement plus élevé de maladie résiduelle et de récurrence précoce en cas de tumeur pT1 et/ou de haut grade [109]. Les biopsies randomisées de la muqueuse optiquement saine ne sont plus réalisées en routine, car la probabilité de détecter des lésions de carcinome *in situ* associé est très faible (< 2 %). Elles sont par contre indiquées en cas de cytologie urinaire positive sans lésion visible ou en cas de zones optiquement anormales évoquant un carcinome *in situ*.

4-4 La biologie :

4-4-1 La cytologie urinaire :

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

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

C'est un moyen de diagnostic mais aussi de surveillance des tumeurs de vessie.

La sensibilité de la méthode varie entre 40 % et 60% suivant les séries [110], elle est améliorée si l'examen est réalisé sur 3 prélèvements d'urine recueillis 3 jours de suite [111]. Par contre le recueil des urines par sondage ou lavage de la vessie augmentent la fréquence des résultats faux positifs en raison de la présence d'artéfacts provoqués par le traumatisme de la muqueuse vésicale par les manœuvres de recueil des urines [112].

La sensibilité des résultats dépend essentiellement du grade tumoral [113] :

- Ø La cytologie, utilisée dans les tumeurs de haut grade et le carcinome in situ, présente de très bonnes performances statistiques puisque la sensibilité atteint au moins 90 % et la spécificité 98 à 100 % [114]. Ces bons résultats sont expliqués par la plus grande facilité, pour le cytologiste, de reconnaître les cellules tumorales dont le noyau présente des atypies nettes et évidentes [115].
- Ø Par contre dans les tumeurs de bas grade et les dysplasies, la sensibilité et la spécificité de la cytologie urinaire ne sont pas aussi performantes en raison du caractère bien différencié des cellules tumorales qui ressemblent à des cellules normales. Une revue de la littérature sur ce sujet montre des résultats très contradictoires puisque la sensibilité varie selon les séries de 0 % à 100% et la spécificité de 6 % à 100 % ce qui montre la grande dépendance des résultats selon l'expérience du cytologiste [116].

Enfin, Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'une tumeur à n'importe quel niveau des voies excrétrices.

4-4-2 Les nouveaux tests diagnostiques de biologie moléculaire (non encore utilisés en pratique courante):

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

L'objectif de ces tests est de remplacer les méthodes de référence actuelles (cystoscopie et cytologie urinaire) voire de détecter le plus précocement possible, avant qu'elle soit visible en cystoscopie, une récurrence ou une progression de la tumeur.

En dehors des marqueurs qui restent du domaine de la recherche clinique, certains tests sont commercialisés mais ne sont pas facilement disponibles (Tableau 8).

Ø Le BTA stat test et BTA TRAK (bladder Tumor Antigen) : Il permet de mettre en évidence des composants de la matrice extra cellulaire des cellules tumorales incluant des fragments de la membrane basale [117]. Il a une faible spécificité car il peut être positif lorsqu'il existe une infection urinaire ou une lithiase [118-119].

Ø Le NMP22 urinaire (Nuclear Matrix Protein) : La protéine E NMP22 peut être dosée au niveau des urines dans les laboratoires de référence grâce à un kit spécifique. La valeur normale est de 3,90 U/ml chez la femme et de 2,38 U/ml chez l'homme. Une tumeur de vessie est suspectée lorsque NMP22 est supérieur à 10 U/ml. L'infection, la lithiase et une pathologie rénale peuvent donner de faux positifs [120]. La sensibilité moyenne du test est de 65% [121]. Cette sensibilité augmente avec le stade et le grade.

Ø Les produits de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène (PDF) : Les PDF sont produits par le passage du fibrinogène et du plasminogène en extra cellulaire par intermédiaire du facteur de croissance de l'épithélium vasculaire produit par la tumeur de vessie. La sensibilité varie de 68 à 83% pour les tumeurs superficielles de vessie [122,123]. Elle varie en fonction du grade. Sa spécificité varie entre 78 et 98% [124,125].

Ø L'immunocyt : Il permet de détecter des marqueurs des cellules exfoliées des tumeurs de vessie grâce à l'utilisation d'une réaction d'immuno-fluorescence. La sensibilité globale du test est de 90% alors que sa spécificité est de 79% [126]. L'intérêt de cette méthode semble être la détection des tumeurs de bas grade contrairement à la cytologie classique.

Ø Le Gène p53 : la différence génétique la plus fréquente entre une cellule normale et néoplasique est une altération du gène suppresseur de tumeur p53, ainsi ce gène est utilisé comme marqueur de la détection des tumeurs de vessie. Une technique immuno-chimique permet de déceler une altération du p53 dans les urines avec une sensibilité de 23,5% et une spécificité de 75% [127].

Ø Autres tests :

ü La recherche de l'activité telomérase par PCR.

ü Le test HA-HAase (acide hyaluronique-hyaluronidase) : production élevée de l'acide hyaluronique et la hyaluronidase par les tumeurs de vessie.

ü Le test quanticyt : évalue la forme des noyaux et le contenu en ADN des cellules vésicales exfoliées dans l'urine.

ü La recherche de perte d'hétérozygotie (LOH) des cellules urinaires par analyse de microsatellites.

ü La cytokératine 19 (CYFRA21).

Néanmoins, la grande majorité de ces tests est encore en cours d'évaluation et ne peut être utilisée en pratique quotidienne.

Tableau 8 : Caractéristiques des principaux tests diagnostiques des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle

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

5- Le bilan d'extension :

Le bilan d'extension doit être systématique devant toute tumeur infiltrante.

5-1 Le bilan locorégional

5-1-1 L'examen clinique :

- Ø Recherche d'une infiltration du plancher vésical par le toucher rectal
- Ø Examen des aires ganglionnaires à la recherche d'adénopathies.
- Ø Recherche d'un œdème des membres inférieurs par compression.

5-1-2 Examen tomodensitométrique (TDM) :

En cas de TVNIM, le bilan d'extension par TDM n'est pas systématique, mais il est d'autant plus justifié que le grade cellulaire est élevé ou que la tumeur est volumineuse (diamètre > 3 cm) puisqu'il existe un risque de sous- stadification.

Un uro- TDM (en hyperdiurèse avec temps excrétoire) est recommandé au moment du diagnostic initial de TVNIM à la recherche d'une éventuelle lésion du haut appareil urinaire synchrone. Cet examen pourra ensuite être réalisé tous les 2 ans au cours du suivi. Le risque de développer une tumeur de la voie excrétrice supérieure au cours du suivi est accru en cas de tumeurs multifocales ou à haut risque [128].

En cas de TVIM, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne est l'examen de référence [129,130] pour le bilan d'extension qui permet à l'urologue :

- D'évaluer le retentissement sur le haut appareil urinaire et/ou de détecter la présence de lésion urothéliale synchrone dans la voie excrétrice urinaire supérieure ;
- D'apprécier l'envahissement des organes de voisinage et de la graisse périvésicale ;
- De rechercher des adénopathies et/ou des métastases (les premiers sites métastatiques étant les ganglions et le poumon).

Le diagnostic d'infiltration de la graisse péri-vésicale ou péri-lésionnelle a une sensibilité de 89 % et une spécificité de 95 % avant la résection. En revanche, lorsque la TDM est réalisée après la résection trans-urétrale de vessie (RTUV), il existe une surestimation de l'extension à cause de remaniements inflammatoires de la graisse péri-vésicale [129,130].

Cet examen est particulièrement important pour guider l'urologue dans son geste chirurgical d'exérèse, lorsque celui-ci a été décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La TDM ne détecte qu'un envahissement massif de la prostate ou des vésicules séminales, mais permet d'apprécier un éventuel envahissement des

structures digestives et l'existence de métastases viscérales (hépatiques et pulmonaires). L'envahissement des structures digestives, en particulier du côlon sigmoïde ou des anses grêles, par une tumeur du dôme est diagnostiqué par les reformations multiplanaires frontales, sagittales ou obliques. La recherche de localisations cérébrales est indiquée devant des manifestations cliniques.

L'examen TDM cérébral à la recherche de localisations secondaires n'est indiqué qu'en cas de manifestations cliniques neurologiques.

5-2 Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM n'est indiquée qu'en cas de contre-indication à l'examen TDM. En pratique, l'IRM pelvienne n'est utile que lorsque l'on suspecte une extension aux organes de voisinage (stade supérieur ou égal à pT3b) et a une fiabilité diagnostique de 94 %. Toutefois, l'IRM injectée est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère inférieure à 30 mL/min de clairance de la créatinine, car il existe un risque de fibrose néphrogénique [131,132]. L'IRM sans injection est possible, mais moins contributive. L'IRM permet également le diagnostic d'envahissement de la paroi pelvienne avec lyse osseuse.

5-3 Tomodensitométrie par émissions de positons (TEP 18FDG-CT) :

Il n'existe pas actuellement de données suffisantes permettant de recommander le TEP- FDG dans le bilan des tumeurs urothéliales. Cependant, cet examen semble avoir une bonne sensibilité et spécificité dans l'appréciation de la tumeur initiale et de l'atteinte ganglionnaire [130-131].

5-4 Évaluation de l'extension ganglionnaire

Le critère diagnostique d'adénopathie métastatique pelvienne est identique en TDM et en IRM, fondé uniquement sur la taille (8 mm de plus petit axe).

Il n'existe pas de différence significative entre la TDM et l'IRM, avec une sensibilité globale de 36 % et une spécificité de 80 à 97 %. La TDM hélicoïdale conventionnelle reste la méthode la plus couramment utilisée et la plus facilement accessible pour détecter une adénomégalie [133-134].

Le seul moyen qui confirme l'atteinte ganglionnaire est l'étude anatomopathologique du curage ganglionnaire.

5-5 Scintigraphie osseuse :

Elle n'est indiquée qu'en cas de point d'appel clinique. Les foyers suspectés seront contrôlés par radiologie conventionnelle ou au mieux par IRM. Une ponction biopsie guidée sous TDM est à envisager en dernier recours si le doute persiste.

5-6 Diagnostic anatomopathologique :

Le diagnostic de TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection. Le grade cellulaire et le stade tumoral restent les 2 critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure. La référence actuelle pour le *grading* des tumeurs urothéliales demeure la classification OMS 2004 [135].

En pratique, la classification OMS 2004 concernant le type histologique :

- Paraît plus en adéquation avec les marqueurs tumoraux vésicaux ;
- Décrit de façon exhaustive les différents « variants » des tumeurs urothéliales infiltrantes.

Ces contingents variants pouvant modifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique [136].

L'évaluation du stade tumoral (TNM) sera également réalisée sur le matériel de résection, mais avec quelques réserves :

- Elle ne permet pas de statuer sur la profondeur de l'infiltration du muscle, c'est- à- dire de séparer les T2a des T2b (donnée obtenue uniquement lors de l'analyse de la pièce de cystectomie) ;
- La résection ne permet pas d'aller au- delà du stade « T2 au moins ». En effet, la présence d'îlots de tissu adipeux ne signifie pas que la séreuse soit infiltrée, car du tissu adipeux peut être présent au sein de la musculuse et du chorion ;
- La présence d'embols vasculaires ne modifie pas le stade, mais doit être précisée car sa valeur pronostique est reconnue [137].

L'examen anatomopathologique des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle, obtenu par résection endoscopique, laisse parfois planer un doute quant au degré d'extension locale exact de la tumeur.

Ce doute est dû à aux moins deux causes principales, d'une part le prélèvement endoscopique peut être insuffisant en particulier au niveau du pied de la tumeur et de zones vésicales semblant saines macroscopiquement, d'autre part la lecture des prélèvements peut donner lieu à des interprétations différentes selon l'anatomopathologiste. Pourtant, une évaluation précise du degré d'extension et de l'agressivité de la tumeur est d'une importance capitale pour évaluer son pronostic et proposer le meilleur traitement.

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

1. La relecture des lames histologiques par un deuxième anatomopathologiste.
2. La réalisation de biopsies multiples, dites randomisées, au niveau de zones muqueuses optiquement saines en cystoscopie.
3. L'utilisation des techniques diagnostiques de fluorescence de la muqueuse vésicale.

4. La prise en compte de la présence ou non d'un envahissement de la muscularis mucosae dans la stadification des tumeurs pT1.
5. La répétition d'une deuxième série de biopsies de la ou des tumeurs avec en particulier des prélèvements en profondeur au niveau de l'implantation de tumeur initialement réséquée.
6. La recherche de localisations tumorales prostatiques
7. La recherche d'une localisation tumorale sur le haut appareil urinaire.

EN PRATIQUE, LES EXAMENS RECOMMANDÉS PAR LE COMITE DE CANCEROLOGIE DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE 2013 POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE TVNIM SONT :

(Recommandation de grade B)

- Ø Cytologie urinaire.
- Ø Cystoscopie avec cartographie des lésions associée à une résection endoscopique.
- Ø Évaluation du haut appareil par Uro-TDM.
- Ø L'utilisation de la fluorescence lors de la RTUV est indiquée en cas de suspicion de lésions à haut risque (cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie ; antécédents de tumeurs à haut risque T1G3 et/ou Cis).

EN PRATIQUE, LES EXAMENS RECOMMANDÉS PAR LE COMITE DE CANCEROLOGIE DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE 2013 POUR LE DIAGNOSTIC ET LE BILAN D'EXTENSION D'UNE TVIM SONT :

(Recommandation de grade B)

- Ø Cytologie urinaire.
- Ø Cystoscopie avec cartographie des lésions associée à une résection endoscopique.
- Ø Bilan d'extension avec TDM thoraco- abdomino- pelvienne (sans et avec injection de produit de contraste iodé et temps excrétoires).

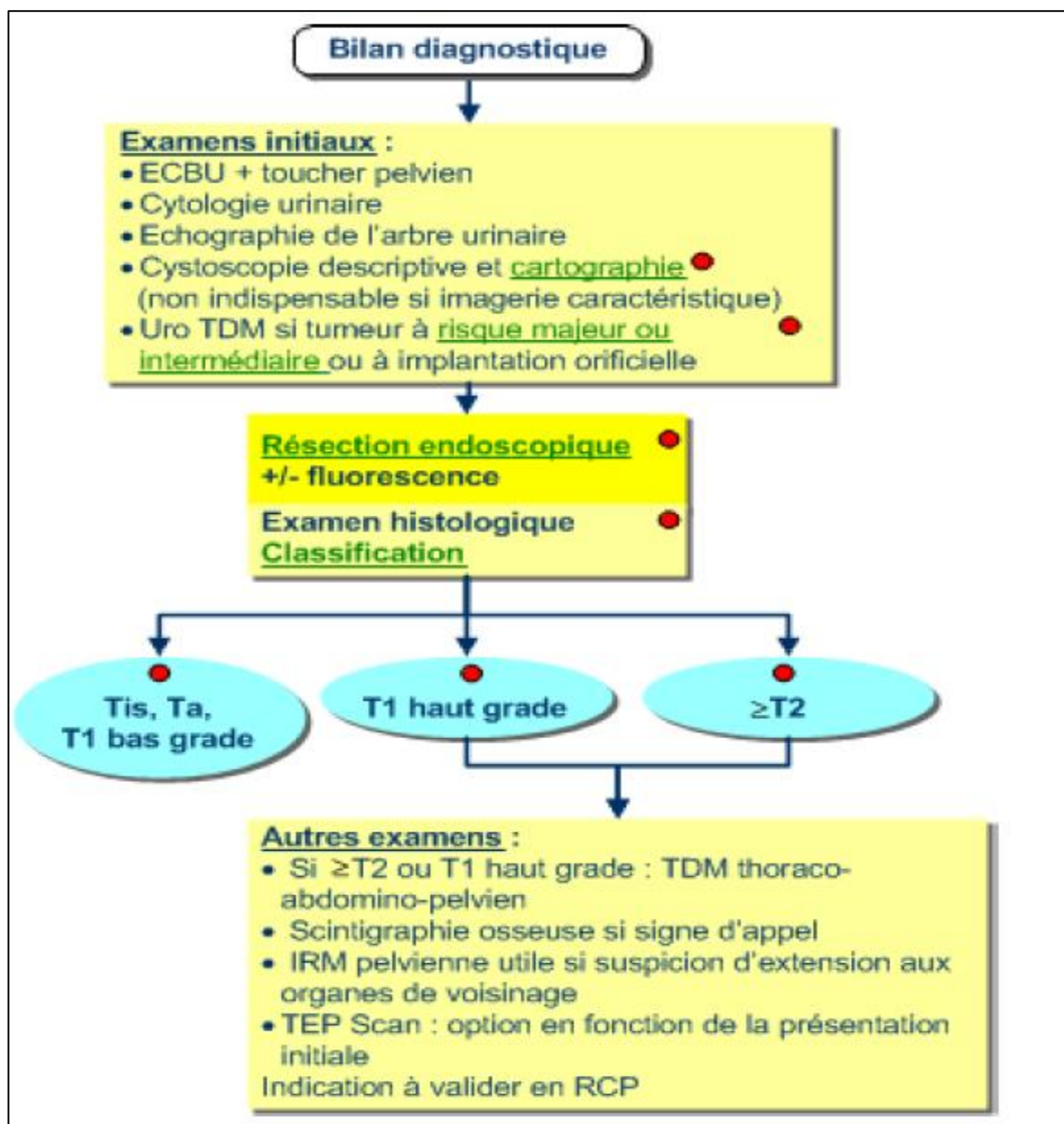


Figure 28: Recommandations du comité de cancérologie de l'association française d'urologie

6- Traitement des tumeurs de vessie

La prise en charge est différente selon que la tumeur est superficielle ou infiltrante.

6-1 Tumeur superficielle (Ta, Tis, T1) :

Le but de la prise en charge d'un patient présentant une tumeur superficielle de la vessie est de prévenir, dépister, et traiter au plus tôt les récides.

6-1-1 Traitement conservateur :

Ø La RTUV

Le traitement de la lésion ou d'une de ses récides consiste en la résection endoscopique. S'il s'agit d'une tumeur pTa de faible grade non récidivant : surveillance tous les 6 mois.

6-1-2 Traitement adjuvant par chimiothérapie intra-vésicale [138] :

Il vise à réduire le risque de récide précoce liée à la libération de cellules tumorales lors de la résection.

6-1-3 Traitement adjuvant par immunothérapie intra-vésicale :

Les instillations intra-vésicales de BCG sont le traitement de référence de patients à haut risque. Elles réduisent le risque de récide et retardent l'évolution vers une forme infiltrante.

6-1-4 Traitement radical [139]:

Pour les patients ayant le plus haut risque de progression (tumeurs de haut grade multi récidentes, tumeurs T1 de haut grade, notamment T1b, tumeurs de haut grade associées à du cis), certains auteurs préconisent de réaliser un traitement non conservateur, en l'occurrence une cystectomie.

La cystectomie peut également être proposée en deuxième ligne de traitement après l'échec d'une immunothérapie par BCG.

6-1-5 Surveillance [138] :

La surveillance et le dépistage consistent en la réalisation de cystoscopies et de cytologies urinaires répétées et prolongées dans le temps. Pour un patient ayant une tumeur à faible risque, il est recommandé de réaliser une cystoscopie de contrôle à 3 mois, et si elle n'identifie pas de récurrence, de la répéter à 6 à 12 mois puis annuellement à vie.

Pour un patient ayant une tumeur à risque intermédiaire, il est recommandé le même schéma de surveillance vésicale. Un uro-TDM est conseillé en cas de cytologies positives inexpliquées, de point d'appel clinique ou au minimum tous les 2 ans. En cas de tumeur à haut risque, il est recommandé tant qu'elle n'objective pas de récurrence, de réaliser une cystoscopie tous les 3 mois la première année. Tous les 6 mois la deuxième, puis annuellement.

6-2 Tumeurs infiltrant le muscle au stade localisé :

6-2-1 Chirurgie [140,141] :

La cystectomie totale est le traitement de référence des TVIM. Lors de la cystectomie il est également réalisé un curage ganglionnaire. Celui-ci concerne, de manière bilatérale, les chaînes ganglionnaires iliaques externes (artère et veine), ilio-obturatrices, hypogastriques et iliaques primitifs. Certains auteurs réalisent un curage extensif. Dans ce cas, le curage comporte les ganglions pré-sacrés et remonte au-dessus de la bifurcation aortique.

Un curage étendu apporte des bénéfices en termes de stadification et permet d'éliminer des micro-métastases. Il améliore également le pronostic des patients.

Le nombre de ganglions retirés lors du curage a un rôle pronostic.

6-2-2 Chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante [142] :

Elle est discutée pour les patients ayant des tumeurs à haut risque de progression métastatique. Il s'agit des patients T3Nx ou TxN+. En néo-adjuvant une chimiothérapie pourrait donner un gain de survie à 5 ans de l'ordre de 5%, cependant sa réalisation entraîne un retard à la réalisation de la cystectomie. La place d'une chimiothérapie adjuvante est encore à définir et des essais sont en cours pour évaluer son intérêt.

Partie 2 :

Etude de Dossiers

I- Matériels et méthodes :

Notre travail porte sur une étude rétrospective étalée sur quatre ans de 2011 à 2014 à partir d'une base de données de 214 patients porteurs de tumeurs de vessie, tous stades confondus, traités et suivis au service d'urologie du CHU HASSAN II de FES.

Les points étudiés sont : les données épidémiologiques (l'âge, le sexe, les facteurs de risque, les antécédents), ainsi que les données anatomopathologiques.

II- Résultats :

1- Aspects épidémiologiques :

1-1 l'âge :x

L'âge moyen de nos patients est de 61.5 ans, dont les extrêmes est de 34 ans et 87ans la tranche d'âge la plus touchée est celle de [60-80] ans.

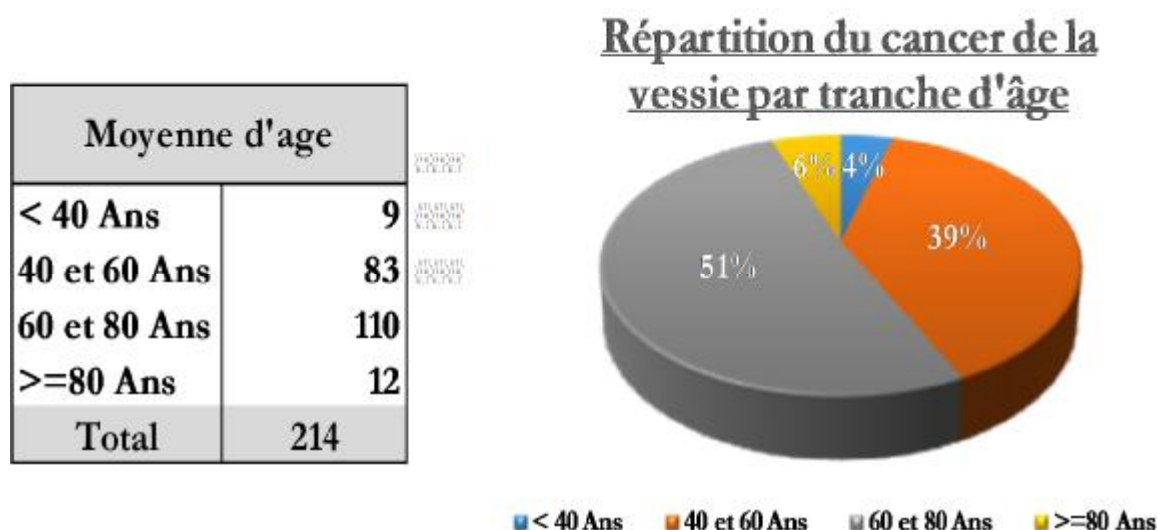


Figure 29: Répartition du cancer de la vessie par tranche d'âge.

1-2 Le sexe :

Notre série comporte 190 hommes (88.8%) et 24 femmes (11.2%) avec un sex-ratio (H/F) de 7.91.

Répartition du cancer de la vessie
par sexe

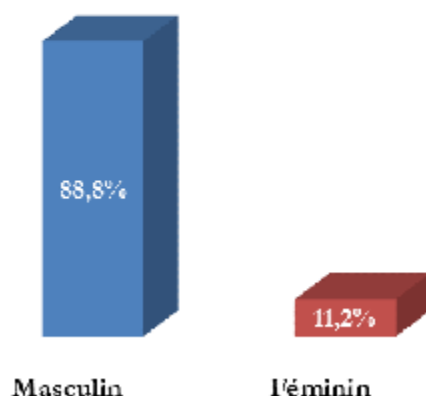


Figure 30: Répartition du cancer de la vessie par sexe.

1-3 Les facteurs de risques :

1-3-1 Le tabagisme :

Le tabagisme reste le premier facteur de risque d'exposition aux cancers de vessie. Il s'agit particulièrement d'un tabagisme actif présent chez 129 cas (60.3%), dont deux femmes, 12 autres patients soit (5.6%) rapporte avoir été sevré. La durée moyenne du tabagisme chez nos patients tabagiques actifs était de 29.4 ans.

1-3-2 l'exposition professionnelle :

Notre série comporte 05 cas soit (2,8%) d'exposition professionnelle répartis comme suivant :

- 01 ouvrier dans une usine de production de colorants.
- 01 Peintre.
- 01 ouvrier dans une usine de sandale.
- 01 ouvrier dans une usine de textile.

01 ouvrier dans une usine de production de matières en silicone.

1-3-3 autres facteurs de risques :

D'autres antécédents étaient soulevés chez certains patients notamment la récurrence de la tumeur de vessie dans 27 cas (12.6%), la présence de lithiase vésicale chez 04 cas (1,9%) ; l'infection urinaire chronique chez 03 cas (1,4%) ; la rétention aigue d'urine chez 03 cas (1,4%), la vessie neurologique chez 01 cas (0,5%), la sonde à demeure était observée chez 01 cas (0,5%) et l'antécédent familial de tumeurs de vessie chez 01 cas (0,5%). Aucun cas de bilharziose urinaire n'a été noté.

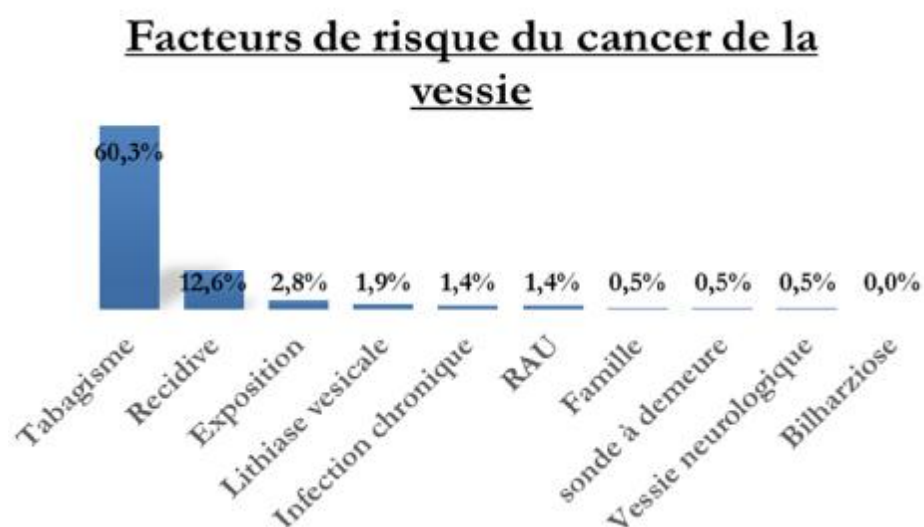


Figure 31: Facteurs de risque du cancer de la vessie.

Ø 19,5% de nos malades ne présentent aucun facteur de risque.

2- Aspects anatomopathologiques :

2-1 Le type histologique :

Le carcinome urothélial a été de loin le type histologique le plus fréquent dans notre série avec 206 cas (96.3%), une variante sarcomatoïde y été associée dans 02cas, le carcinome épidermoïde était présent dans 06 cas (2.8%) et l'adénocarcinome dans 02 cas (0.9%).

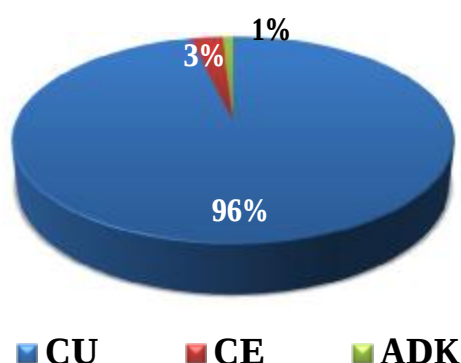


Figure 32: Facteurs de risque du cancer de la vessie.

2-2 Le stade histopathologique :

Dans notre série, les tumeurs superficielles présentent 136 cas (63.5%) avec une prédominance du stade tumoral *pT1* 79 cas (58%) par rapport au *pTa* 57 cas (42%). Les tumeurs infiltrantes présentent 78 cas (36.5%).

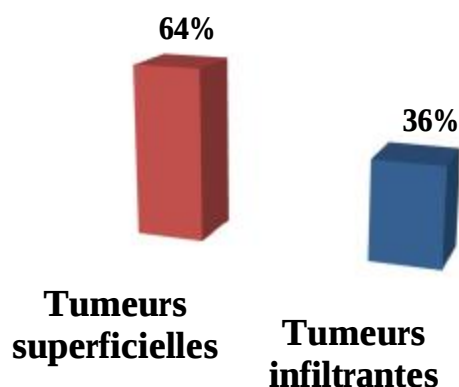


Figure 33: Type des tumeurs de vessie.

Stades histopathologiques du cancer de la vessie

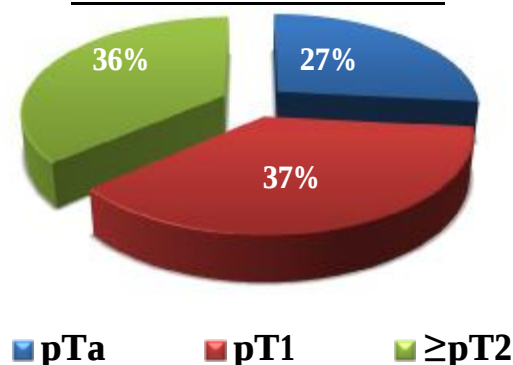


Figure 34: Stades histopathologique du cancer de la vessie.

2-3 Le grade tumoral :

Le Grade tumoral prédominant dans notre série tous stades confondus est le Grade II avec 118 cas (55.15%), le grade III était à 66 cas (30.85%) et le Grade I à 30 cas (14%).

Grades tumoraux du cancer de la vessie

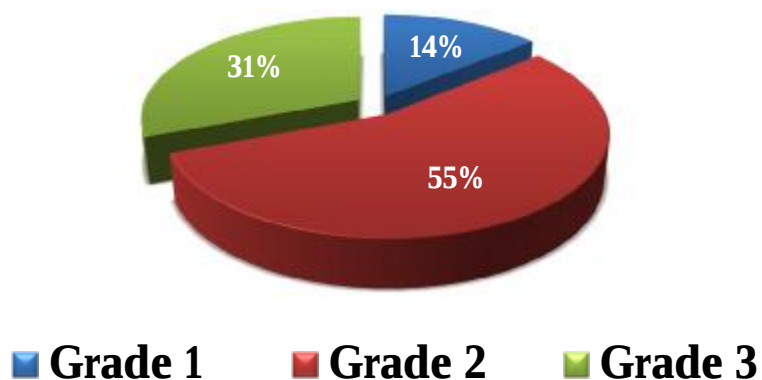


Figure 35: Grades tumoraux du cancer de la vessie.

3- Bilan d'extension :

Quant au bilan d'extension réalisé uniquement chez les patients ayants des tumeurs infiltrantes (78 cas), les tumeurs étaient métastatiques dans 13 cas (16.7%).

Nous ne disposons pas de données exactes sur le pourcentage de tumeurs localisées et localement avancées.

Des 78 cas des tumeurs infiltrantes, on a réalisé 63 cystoprostatéctomies totales et 7 pelvictomies antérieures.

Fiche d'exploitation

Numéro de dossier:.....

IP:.....

Nom et prénom:.....

ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE :

o Age:.....

o Sexe:MasculinFéminin

o Origine et habitat:.....

o Profession :.....

o Tabagisme :..... durée:.....Nbre paquets / jr:....

o ATCD :

Ø Urinaires :

§ Irritation vésicale chronique :

. Infections chroniques :

. Sonde à demeure :

. Cathéter de cystotomie :

. Lithiase vésicale:

§ Rétention aigue d'urine (nombre):

§ Vessie neurologique:

§ Lésions pré néoplasiques:

Ø Infectieux :

§ Bilharziose :

Ø Familiaux:

Ø Exposition professionnelle:

Ø Irradiation vésicale:

Ø Cyclophosphamides:

ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES :

o Macroscopie (selon la RTUV ou pièce de cystectomie):

Ø Aspect: Papillaire : Solide:

Ø Taille:

Ø Nombre: Unique Multiple

Ø Base d'implantation:

Ø Aspect des papillomes :

Ø Formes cliniques:

1/ Végétante 2/ Infiltrante 3/ Ulcéreuse

4/ Végétante et infiltrante 5/ Ulcerovegetante

6/ Ulcerovegetante et infiltrante

o Types histologiques:

Ø Carcinomes urotheliaux:

Ø Carcinomes épidermoïdes :

Ø Autres :

§ Adénocarcinomes:

§ Carcinomes indifférenciés ou anaplasiques:

o Stade tumoral :

Ø Superficiel: pTaT1Tis

Ø Infiltrante : pT2pT3pT4

o Grade tumoral : Grade I Grade II Grade III

o Classification TNM (selon OMS):

1/ Tx 2/ T0 3/ Ta 4/ Tis 5/ T1

6/ T2 6-1/ T2a 6-2/ T2b

7/ T3 7-1/ T3a 7-2/ T3b

8/ T4 8-1/ T4a 8-2/ T4b

o Ganglions locorégionaux (N) :

1/Nx 2/N0 3/N1 4/N2 5/N3

o Métastases à distance (M) : 1/Mx 2/M0 3/M1

- o Bilan d'extension (pour les tumeurs infiltrante) :
- Ø Examen clinique :
- § TR:.....
- § Les autres organes:.....
- Ø Examen paraclinique:.....
- § TDM TAP:.....
- § Tumeur localisée :.....
- § Tumeur localement avancée:.....
- § Tumeur métastatique:.....
- o Traitement :
- Ø Tumeur superficielles :
- § *La RTU seul:.....*
- § *La RTU avec instillations endovésicales:.....*
- Ø Tumeurs infiltrantes:
- § A visée curative :
- .Cystectomie partielle
- .Cystoprostatectomie totale
- .Pelvictomie antérieure
- .Cysto-uretrectomie totale
- .Dérivation urinaire :
- Bricker :.....
- Remplacement :....
- .Cystectomie associée à d'autres thérapeutiques :
- Radiothérapie préopératoire
- Chimiothérapie néoadjuvante
- Chimiothérapie postopératoire
- Association radiothérapie –chimiothérapie
- § A visée palliative :.....

III. DISCUSSION

1- Epidémiologie :

1-1 Fréquence :

1-1-1 Dans le monde :

Dans le monde, le cancer de la vessie occupe la 8^{ème} place (avec 429274 cas, soit 3% du total des cancer) [143].

En 2000, on estime qu'il y'a eu 336 000 nouveaux cas, soit 3,3% de l'ensemble de cancers [143].

1-1-2 En Europe :

En France, cette pathologie occupe la septième place, tous cancers confondus (INVSS 2008) et constitue le second cancer urologique après celui de la prostate.

En France et en 2012 : [144] Avec 11 965 nouveaux cas, dont 80 % survenant chez l'homme, l'évolution du cancer de la vessie reste divergente. Il existe une légère baisse chez les hommes et une augmentation chez les femmes (9 549 cas chez les hommes et 2416 chez les femmes en 2012).

1-2 Incidence :

1-2-1 En Europe :

En 2008, le cancer de vessie était le 6^{ème} cancer en termes d'incidence, avec un taux d'incidence standardisé sur l'âge de 13.5 par 100 000 quel que soit le sexe des individus, ce qui correspond à 133 696 nouveaux cas en 2008, dont 78.25% chez l'homme où il se situe au 4^{ème} rang d'incidence des cancers avec un taux standardisé nettement supérieur de 25.5 par 100 000.

Les 2 sexes confondus, le cancer de vessie se situe néanmoins loin derrière le cancer du sein (48.6 par 100 000), le cancer colorectal (44 par 100 000), le cancer broncho-pulmonaire (41.8 par 100 000) et le cancer de la prostate (37.6 par 100 000). A un moindre écart, en 5ème position, se situe le cancer de l'estomac avec un taux standardisé d'incidence de 15.1 par 100 000 en 2008 [145].

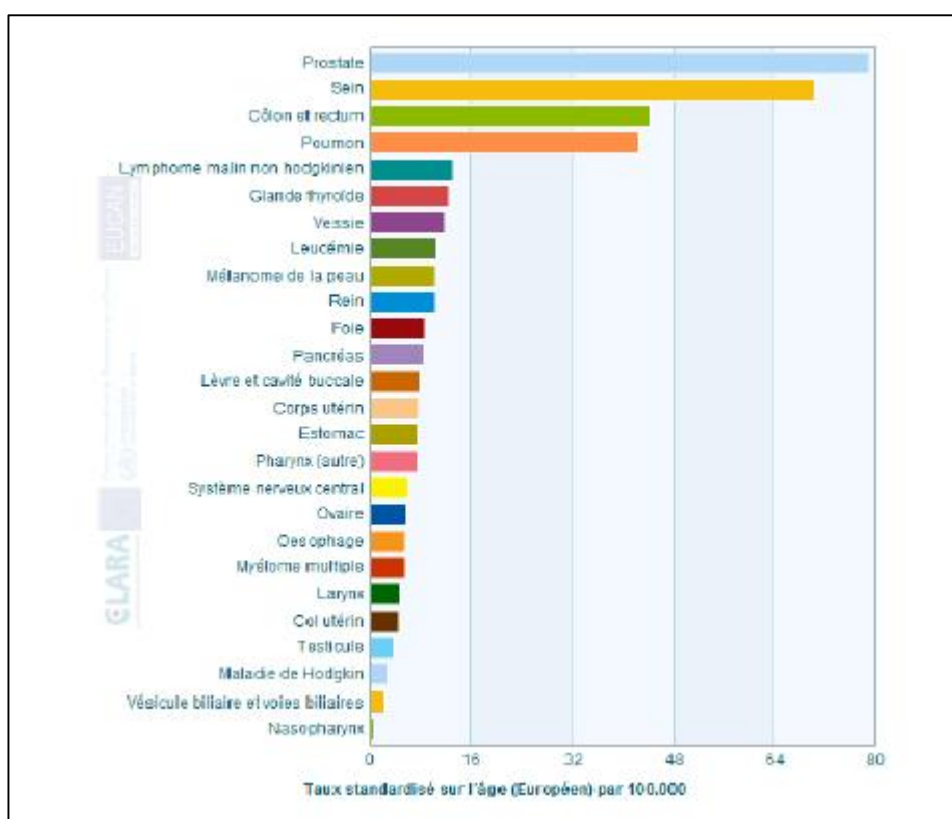


Figure 36 : Estimation de l'incidence des cancers en France chez les 2 sexes en 2008

1-2-2 En Afrique :

Les pays du Maghreb et de l'Afrique de l'Ouest enregistrent les incidences les plus élevées [146,147]. Au Sénégal, son incidence est de 2,5% avec un âge moyen de survenue de 45,5 ans et un sexe- ratio de 1,25 [148]. En Côte d'Ivoire, au moins 4 cancers urinaires sur 5 sont des cancers vésicaux [149].

Au Nigéria, Ochida et al [150] rapportent une incidence de 6,4% à Kano, tandis qu'en Egypte, cette incidence est de 30% sur l'ensemble de cancers [151].

En Tunisie en 2012, le nombre de nouveaux cas de cancer était de 12189, soit des taux d'incidence de 117,9 nouveaux cas / 100 000 habitants pour le sexe masculin et de 87,6 nouveaux cas/ 100 000 habitants pour le sexe féminin [152].

1-2-3 Au Maroc :

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

En 2012, 35000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués, le nombre de cancer de vessie enregistré était de 1600 cas soit un taux de 4,6% [153].

Selon le Registre des cancers de Rabat : (fig. 37)

Le cancer de la vessie occupe le 3ème rang par ordre de fréquence chez les hommes, avec une incidence 11 fois plus élevée que chez les femmes [154] (Fig.38).

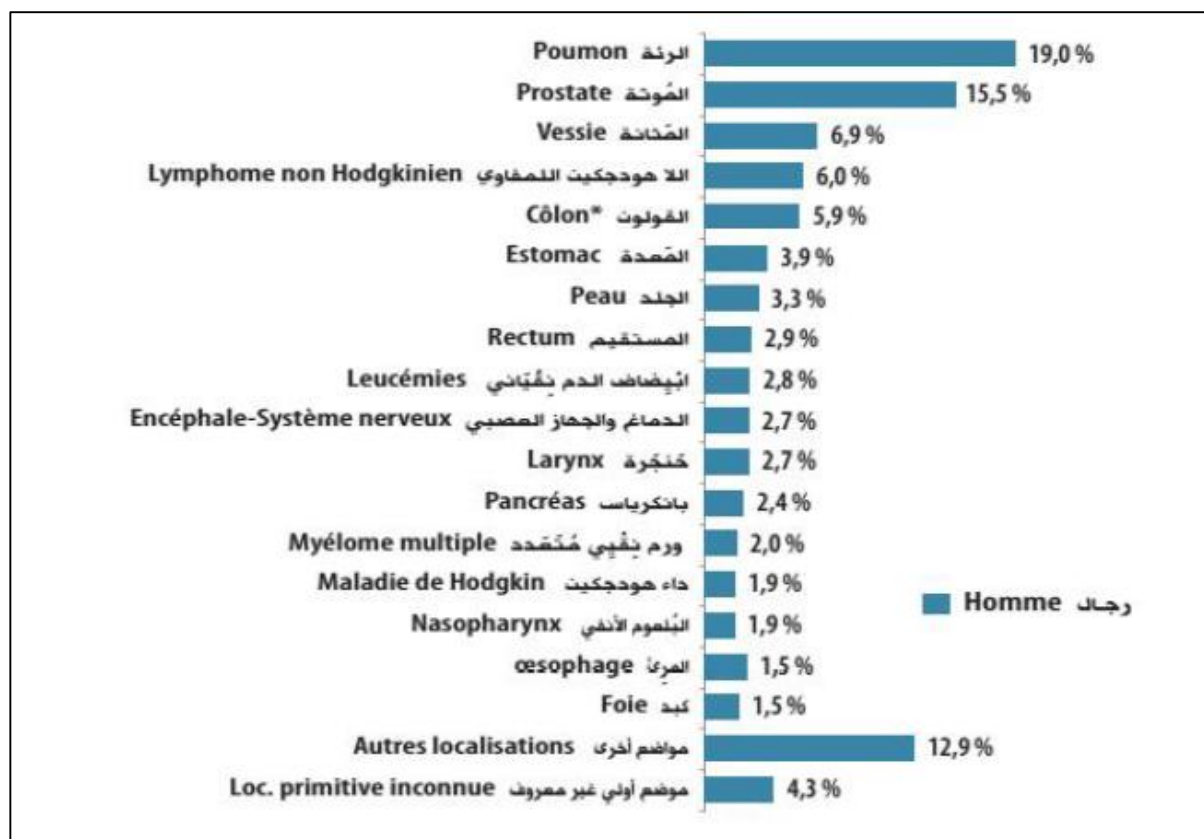


Figure 37 : distribution du cancer à Rabat selon la localisation chez l'homme (RECRA, 2008)

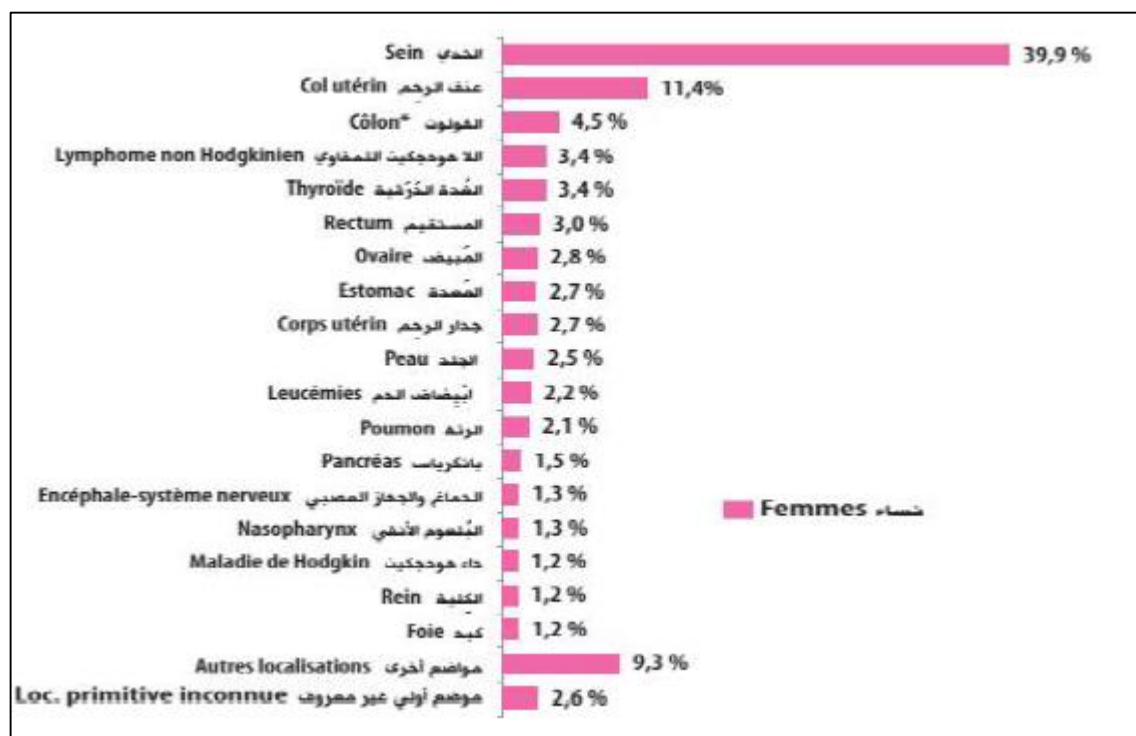


Figure 38 : Distribution du cancer à Rabat selon la localisation chez la femme.

(RECRAB, 2008)

Par contre, selon le registre des cancers du grand Casablanca (Edition 2012)

(Fig.39) :

Le cancer de la vessie représente le 4eme cancer chez l'homme. Chez la femme il a été classé parmi les autres localisations occupant ainsi le 20ème rang. [155]

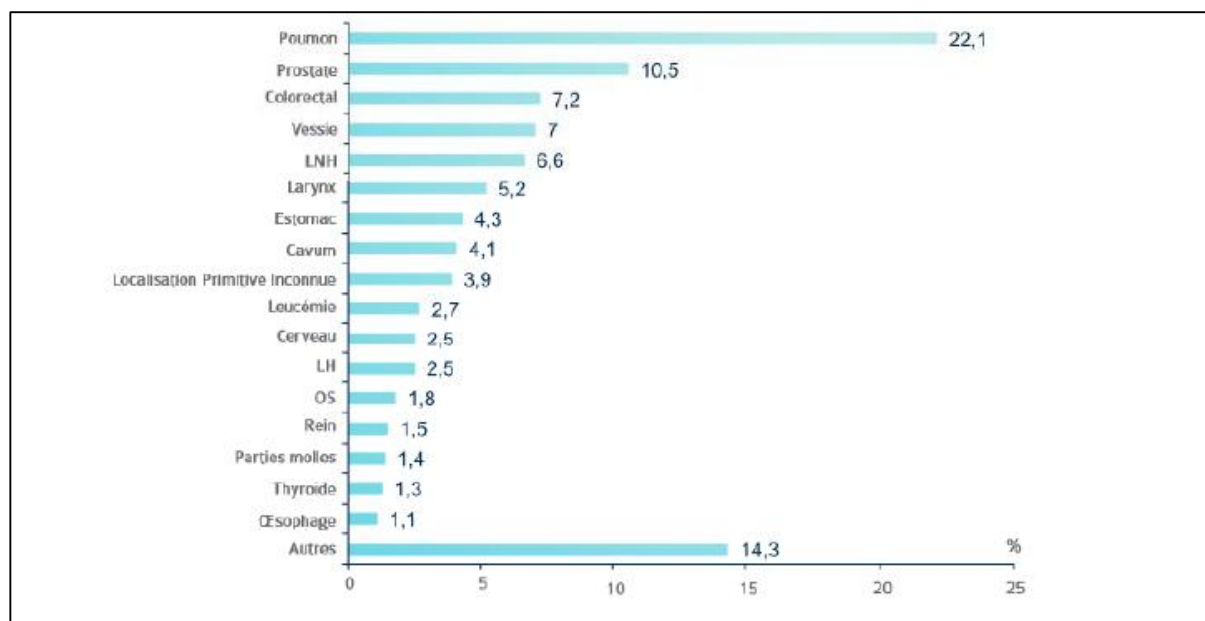


Figure 39 : Principales localisations chez l'homme RCRC 2005-2007

Dans notre série sur une période de 4 ans nous avons enregistré 214 cas de tumeur de vessie, soit une moyenne de 5.5 cas par mois.

Nous ne disposons pas dans notre formation d'un registre de cancer pour pouvoir classer le cancer de la vessie par rapports aux autres cancers.

1-3 Taux de mortalité :

1-3-1 Dans le monde :

En 2000, le nombre de décès dans le monde était de 132 000 cas, soit 2,1% de décès. [143] La mortalité est 5 fois plus élevée chez l'homme que chez la femme.

En 2008 le cancer de la vessie a entraîné 150200 décès [156].

1-3-2 En Europe :

En Europe en 2008, le cancer de vessie a présenté un taux global standardisé de mortalité sur l'âge estimé à 4.7 par 100 000, ce qui le situe au 10ème rang des cancers, loin derrière le cancer broncho-pulmonaire (36 par 100 000) et le cancer colorectal (20.5 par 100 000) (Fig.40).

Cela constitue 51 056 décès dus au cancer de vessie en Europe en 2008 dont 38 606 (75.61%) chez l'homme pour lequel le taux standardisé de mortalité s'élève à 9.1 par 100 000.

En France en 2006, le cancer de la vessie a été responsable de 4689 décès, ce qui représente 4% des décès par cancer chez l'homme et 1,9% chez la femme [157].

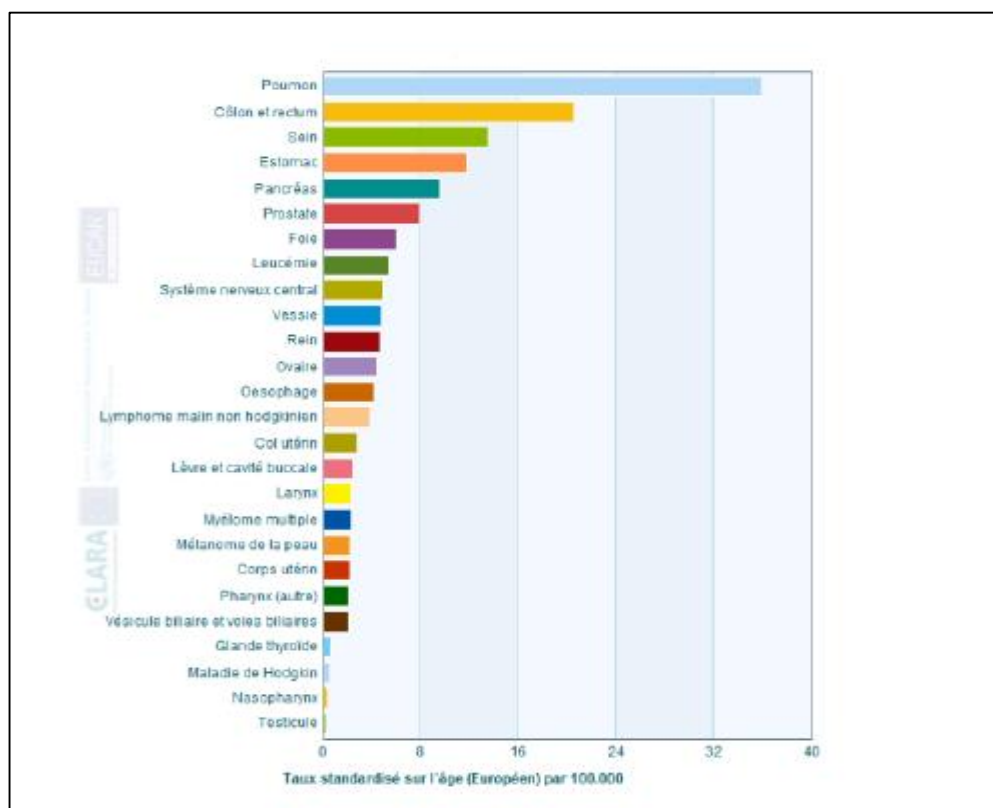


Figure 40 : Estimation de la mortalité des cancers en Europe chez les 2 sexes en 2008 [158]

Dans notre série plusieurs patients étaient perdu de vue ce qui ne nous permet pas de préciser le taux de mortalité chez nos malades.

1- 4 Les variations géographiques :

La comparaison des taux d'incidence des tumeurs vésicales dans le monde rend évidente l'influence de l'environnement et du comportement. Une étude française sur la répartition géographique des tumeurs de vessie montre que, contrairement aux autres cancers urologiques pour lesquels existe un gradient nord-sud, la tumeur de vessie est le seul cancer pour lequel on observe une sur-incidence et une surmortalité dans le sud de France [159].

L'incidence est plus élevée dans les pays industrialisés et dans ces mêmes pays les taux sont plus élevés en milieu urbain.

Aux Etats-Unis, l'incidence des tumeurs de vessie est presque deux fois plus importante chez la population blanche que celle noire [160].

Dans les pays où la Bilharziose sévit à l'état endémique, leur incidence est beaucoup plus élevée (10 fois plus fréquente en Egypte où 35 % des décès par cancer sont d'origine vésicale).

1-5 Caractéristiques épidémiologiques des patients :

1-5-1 l'Age :

En France, L'incidence en fonction de l'âge augmente de façon très importante à partir de 40 ans. L'âge moyen du diagnostic est de 69 ans chez l'homme et de 71 ans chez la femme [161].

Chez les hommes 95% des cas sont diagnostiqués après l'âge de 47 ans et 65% des cas après 65 ans.

Chez les femmes 95% sont diagnostiqués à 53 ans et 76% des cas après 65 ans [162].

La moyenne d'âge est presque la même dans toute les série avec un âge moyen de 61.5 ans dans notre série ,63 ans dans la série du CHU de TIZI-OUZOU en Algérie et 61.2 ans dans la série du CHU MOHAMED VI de Marrakech.

Nos résultats sont proches des résultats de Benchchekroun et al. [163], Horstmann et al. qui rapportent un âge moyen de découverte variant entre 59 et 62 ans. Cet âge plus avancé de nos patients contraste avec l'âge plus jeune des séries Africaines ou Diao et al. [164] et Koffi et al. [165] 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.

Dans notre série la tranche d'âge la plus touchée est celle entre [60-80] ans avec 23.8% des cas, notre résultat est proche du résultat du CHU de TIZI-OUZOU en

Algérie dont les tranches d'âge les plus touchées sont particulièrement les [60- 69] ans et [70-79] ans, soit respectivement 30% et 27.5 % des cas, par contre dans la série du CHU MOHAMED VI de Marrakech la tranche d'âge la plus touchée est inférieure aux deux séries, située ainsi entre [50-69] ans.

Tableau 9 : Moyenne d'âge de cancer de la vessie selon la littérature

Auteurs	Moyens d'âge	Extremes (Ans)
DIAO [10]	45,5	12-86
KOFFI [11]	49,9	22-95
BENCHEKROUN [12]	59,0	25-85
RANTOMALALA [13]	52,0	34-73
NIANG [14]	51,0	32-83
HORSTMANN [15]	62,0	20-93
RISHMANN [19]	62,0	42-82
BEN SALAM [20]	59,0	29-83
ZHANG [17]	61,9	20-90

1-5-2 Le sexe :

Le cancer de la vessie est un cancer plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Chez la femme il est plus rare et de survenu plus tardive, l'augmentation de son incidence serait expliquée par la consommation du tabac. Cet accroissement est plus net depuis 1993 [166].

Une prédominance masculine était présente dans toutes les séries avec 88.8% des hommes dans notre série, 95.1% dans la série du CHU de TIZI-OUZOU en Algérie et 87.3% dans la série du CHU MOHAMED VI de Marrakech.

Ceci est en partie en rapport avec la forte exposition de la population masculine au tabagisme et aux produits professionnels liés à la genèse des cancers de vessie.

Le sexe ratio (H/F) de notre série qui est à 7.91 est proche de celui de la série du CHU MOHAMED VI de Marrakech calculé à 7 mais largement inférieur à celui de la série du CHU de TIZI-OUZOU en Algérie qui est à 19. Nos résultats sont identiques à ceux de Benchekroun et al. [163] (7,3) mais différent de ceux de Diao et al. [164] (1,25), Koffi et al. [165] (2), et de Rantomalala et al. [167] (1,81). Cette différence s'explique par l'endémie de la Bilharziose qui reste le principal facteur cancérigène dans les pays Africains.

Tableau 10 :Sex-ratio du cancer de la vessie dans la littérature

Auteurs	Sex-ratio
DIAO [10]	1,25
KOFFI [11]	2,00
BENCHEKROUN [12]	7,30
RANTOMALALA [13]	1,81
NIANG [14]	3,00
HORSTMANN [15]	2,20
AUDUREAU [16]	5,00
ZHANG [17]	5,00

1-5-3 Facteurs de risques :

A/ Le tabagisme :

Le tabagisme actif est le facteur de risque le plus clairement démontré en matière de cancérogenèse vésicale et serait responsable de 25 à 75% des cancers de vessie dans les pays industrialisés, notamment de par le fait que la fumée de tabac contient de nombreux cancérogènes vésicaux avérés tels que des amines aromatiques (4 amino-biphényle, β -naphtylamine, orthotoluidine), des métabolites des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ou encore des nitrosamines.

Le risque de développer un cancer de vessie chez un individu non-fumeur serait 2 à 6 fois moindre que le risque chez un fumeur [168] [169] [170]. Quel que

soit le sexe, pour toute personne ayant fumé au moins 6 mois, on note une augmentation significative du risque de développer un cancer de vessie au-delà de 10 cigarettes fumées par jour (odds ratio à 1.6 [IC95 : 1.2-2.1]) et pour une durée au moins égale à 10 ans (odds ratio à 1.5 [IC95 : 1.1-1.9]) [168].

En 2006, Bjerregaard [171] a également publié les résultats d'une étude européenne réalisée auprès de 429 906 personnes, parmi lesquelles 633 ont développé une tumeur vésicale. Ici encore a été mis en évidence un risque accru de cancer de vessie à la fois chez les fumeurs actifs (3.96 [IC95 : 3.07-5.09]) et anciens fumeurs (2.25 [IC95 : 1.74-2.91]) comparativement aux non-fumeurs. Cette étude mettait aussi en exergue l'augmentation du risque avec la durée de tabagisme et l'intensité chez les fumeurs actifs ; ce risque décroît avec un âge tardif au début du tabagisme et avec l'augmentation de la durée de sevrage.

Nous pouvons également citer les travaux de Clavel [172] qui a mis en évidence, de la même manière que les autres études, une augmentation du risque de cancer de vessie avec la durée du tabagisme et avec l'intensité du tabagisme au quotidien. Cependant, il s'est aussi attaché à démontrer qu'il existait une association significative entre ces 2 facteurs puisque le risque n'augmentait avec la consommation moyenne de cigarettes qu'au-delà d'une période de tabagisme de 20 ans. De même, il existait un effet du type de tabac, le risque décroissant plus rapidement après sevrage chez les fumeurs de tabac brun par exemple.

Par ailleurs, il existe des divergences quant à l'influence du sexe sur l'augmentation de ce risque, certaines études démontrant que celle-ci semble être la même pour les 2 sexes [173], d'autres s'attachant à démontrer que le risque est plus important chez la femme à des niveaux d'exposition similaires [168] [170]. Ce risque décroît à l'arrêt du tabac pour être sensiblement égal à celui d'un individu

non-fumeur après 15 ans [173], cette décroissance suivant le même modèle quel que soit le sexe des individus [170].

Le tabagisme passif, qu'il soit environnemental ou professionnel, n'a quant à lui pas fait la preuve d'un surrisque de cancer de la vessie [174] [175] ; nous pouvons noter cependant que les sujets ayant subi un tabagisme passif au cours de leur enfance ont un risque accru de développer un cancer de vessie à l'âge adulte [171].

Dans notre série : Le tabagisme reste le premier facteur de risque plus particulièrement le tabagisme actif présent chez 60.3% des cas, dont deux femmes, notre résultat est proche de celui de la série du CHU MOHAMED IV de Marrakech dont le pourcentage du tabagisme actif était de 62.7% sans aucune femme, et supérieur à celui du CHU de Tizi-Ouzou en Algérie où le tabagisme présente 37% des cas.

B/ Facteurs industriels :

L'origine professionnelle des cancers de vessie a été évoquée dès 1895 par Rehn, qui a décrit la survenue de cancers de vessie dans l'industrie des colorants, secteur où le composé incriminé était la benzidine [176].

La vessie est le site ciblé par de nombreux agents ou procédés industriels connus pour leur pouvoir cancérigène certain chez l'homme.

Selon les auteurs, les causes professionnelles seraient responsables de 5 à 25% de cas de cancers de la vessie.

La vessie est le deuxième site pour l'incidence des cancers professionnels aux Etats-Unis comme en Grande-Bretagne après le poumon. Certains carcinogènes chimiques sont clairement associés au risque de développement des tumeurs de la vessie. Les agents incriminés sont essentiellement les amines

aromatiques (naphtylamine, benzidine, 4-aminobiphényl classés dans le groupe 1 des cancérigènes certains du CIRC), ou des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).

La tumeur peut apparaître 15 à 40 ans après l'exposition initiale.

Les professions exposées sont essentiellement celles qui ont trait à :

- Ø Fabrication des amines aromatiques (L'industrie de production des colorants, synthétiques, des insecticides, industrie pharmaceutique) [177] ;
- Ø Dératiseurs et manipulateurs d'insecticides [178] ;
- Ø L'industrie textile ;
- Ø L'industrie de synthèse chimique et pharmaceutique ;
- Ø L'industrie de caoutchouc et plastique ;
- Ø La fabrication des câbles ;
- Ø Les fonderies de fonte et d'acier ;
- Ø La fabrication d'aluminium utilisant le procédé dit à l'anode continu et Métallurgie ;
- Ø Dératiseurs et manipulateurs d'insecticides [178] ;
- Ø Industrie du cuir [179] ;
- Ø Industrie et utilisation des produits capillaires [179] ;
- Ø Utilisation des révélateurs dans l'industrie photographique [180] ;
- Ø Imprimeurs [181] ;
- Ø Employés des hauts fourneaux [182] ;
- Ø Industrie du gaz [182] ;
- Ø Fabrication de noir de charbon [183] ;
- Ø Industrie du pétrole [183] ;
- Ø Les camionneurs, chauffeurs de bus et taxis du fait de l'exposition aux gaz d'échappement [184,179] ;

- Ø Industrie du papier des cordages et des prothèses dentaires en raison de l'emploi de divers colorants et solvants [185] ;
- Ø Vernisseurs et les coiffeurs [182] ;

D'autres agents ont été impliqués comme carcinogènes vésicaux, le Nitrosamine, le cyclophosphamide et la phénacétine (les solvants chlorés, les huiles minérales et les fluides de coupe, les gaz d'échappement et les pesticides). L'exposition à l'arsenic dans l'eau de boisson pourrait aussi augmenter le risque de cancer vésical.

Dans notre série_: l'origine professionnelle est retrouvée chez 2.8 %des cas dont 01 peintre,01 ouvrier dans une usine de textile,01 ouvrier dans une usine de sandale,01 ouvrier dans une usine de production de colorants et 01 ouvrier dans une usine de production de matières en silicone. La seule profession à risque qui a été retrouvée dans la série du CHU MOHAMED VI de Marrakech était la peinture chez 1.1 % des cas.

L'origine professionnelle est relativement plus présente dans la série du CHU de Tizi-Ouzou en Algérie qui retrouve 8% des cas sont des peintres de profession, 7,50% de mécaniciens.

La peinture reste alors parmi les origines professionnelles les plus fréquentes dans toutes les séries.

C/ Facteurs infectieux :

Ø La Bilharziose urinaire :

La bilharziose urinaire est une pathologie liée à l'eau. Selon l'OMS, plus de 207 millions de personnes sont infectées dans le monde, parmi lesquelles 85% vivent en Afrique.

On estime que dans le monde, plus de 700 millions de personnes sont exposées à l'infestation dans 74 pays d'endémie [186]. Au Mali, des études menées par l'INRSP estimaient à environ 2,5 millions le nombre de personnes infestées par la bilharziose urinaire, c'est-à-dire un individu sur quatre [187]. La bilharziose urinaire prédispose au cancer de la vessie de type épidermoïde. Ce type de cancer de la vessie est rare et ne représente que 3% des carcinomes de la vessie [188].

Dans les zones d'endémie de la bilharziose, ce taux atteint 75% [189].

Au Maroc, la prévalence du carcinome épidermoïde est de 45,45% [190].

Dans notre série aucun cas de bilharziose n'a été retrouvé, notre résultat est identique à celui de la série du CHU de Tizi-Ouzou en Algérie et proche de celui de la série du CHU MOHAMED VI de Marrakech avec 0.6% des cas.

Ø Les infections chroniques des voies urinaires :

La présence de calculs vésicaux, ou d'une sonde à demeure pendant une durée prolongée favorise la survenue de cancer de la vessie. 2 à 10 % des patients paraplégiques sondés à demeure, pendant une longue période, développent les cancers de la vessie qui sont dans 80% des cas un carcinome épidermoïde [191].

Ces infections bactériennes chroniques entraînent une production de nitrate par les bactéries, qui peuvent alors se transformer en nitrites puis en nitrosamines,

et en conséquence on aura une augmentation de la prolifération cellulaire, et ainsi plus de possibilités pour les erreurs génétiques spontanées.

Dans notre série on note la présence de 1.9 % des cas de lithiase vésicale, 1.4% des cas d'infection chronique, 1.4 %, cas de RAU et 0.5 % cas de sonde à demeure, contrairement à la série du CHU MOHAMED VI de Marrakech où on note seulement la présence de 0,8% des cas de cystite chronique et aucun cas de lithiase vésicale ou RAU ou sonde à demeure.

D/ Facteurs iatrogènes :

La consommation massive et chronique d'antalgiques à base de phénacétine [192-34], ou encore les chimiothérapies composées de chlornaphazine [193] ou de cyclophosphamide [194,195] notamment ainsi que la radiothérapie pelvienne [196,197,198] sont des facteurs favorisant la survenue d'une tumeur vésicale.

De même, le sondage à demeure chez les patients présentant une vessie neurologique notamment peut constituer un facteur de risque [199].

Dans notre série on note 01 cas de vessie neurologique soit 0.5% des cas. Aucun cas n'a été retrouvé dans les séries du CHU de Tizi-Ouzou en Algérie et dans la série du CHU MOHAMED VI de Marrakech.

E/ Autres facteurs :

Ø Facteurs alimentaires :

L'arsenic est classé dans le groupe 1 de l'IARC (agent cancérigène pour l'homme) [200] ; sa présence dans l'eau de boisson augmenterait significativement le risque de cancer de la vessie pour une ingestion supérieure à 80 µg/jour [201].

Par ailleurs, les édulcorants artificiels comme l'aspartame ont été initialement évoqués comme facteurs de risques de cancer de la vessie mais l'IARC les a

déclassés en 1999, passant de la classe 2B à la classe 3 (agent inclassable quant à sa cancérogénicité).

Plus anecdotiquement, la consommation de certaines herbes chinoises amaigrissantes contenant de l'acide aristolochique a également été évoquée comme facteur de risque de développer un cancer de la vessie [202,203].

Concernant la consommation de café, il n'existe actuellement aucun élément probant permettant de mettre en cause une consommation excessive de café selon certaines études [204], tandis que d'autres s'attachent à démontrer qu'il existe une augmentation du risque de cancer de vessie chez les consommateurs de café n'ayant jamais fumé par comparaison aux consommateurs de café présentant un tabagisme actif [205,206].

Ø Irradiation pelvienne :

Les femmes traitées par radiothérapie pour les cancers gynécologiques ont un risque de développer un cancer de la vessie 2 à 4 fois supérieur aux femmes traitées par chirurgie seule. Ce risque est également augmenté pour les patients aux antécédents d'irradiation pelvienne pour cancer du rectum ou de la prostate.

Aucune prédisposition familiale n'a pour le moment été démontrée dans le cancer de la vessie.

Aucun cas d'irradiation pelvienne n'a été retrouvé dans notre série et celle du CHU MOHAMED VI de Marrakech. Un seul cas a été enregistré dans la série du CHU TIZI-OUZOU en Algérie.

Ø Susceptibilité génétique :

La susceptibilité individuelle face au risque de cancer de la vessie est mise en évidence au niveau de gènes impliqués dans le métabolisme des substances exogènes, notamment au niveau de l'enzyme N-Acétyltransférase (NAT) qui

présente un polymorphisme responsable de variabilité quant à sa vitesse d'action. En effet, il a été démontré qu'un individu présentant un profil « acétyleur lent » présente un excès de risque de cancer de vessie [207] et que ce risque est maximal lors de l'association de ce profil avec la présence du phénotype cytochrome P450 1A2 (CYP1A2), avec une augmentation significative de 40% du risque de cancer de vessie [208].

D'autres études mentionnent également le rôle des Glutathion-S-Transférases dans la susceptibilité de développer un cancer de la vessie [209,210].

Par ailleurs, il a été évoqué notamment par Hemminki en 2003 que la descendance des personnes ayant eu un cancer de vessie présente un risque 70 à 80% plus élevé que la population générale de présenter la même pathologie [211].

1-6 Anatomopathologie :

1-6-1 Aspect macroscopique :

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

On doit obligatoirement préciser les caractères suivants :

- Ø L'aspect : Papillaire, bourgeonnant, ulcéré, ulcéro-bourgeonnant ou infiltrant;
- Ø Le siège.
- Ø La taille.
- Ø L'uni ou la multi-focalité.
- Ø Le nombre.
- Ø La base d'implantation : plus la base est large plus le risque d'infiltration est important.

1-6-2 Le type histologique :

Sur le plan histologique se distinguent différents types de cancers de vessie que nous allons énumérer ci-après.

Ø Les tumeurs épithéliales, qui représentent plus de 90% des tumeurs vésicales et se distinguent en sous-types :

ü Les tumeurs à cellules transitionnelles, également appelées carcinomes urothéliaux ou para-malpighiens (75 à 90% des tumeurs épithéliales), qui se caractérisent par leur grade et leur stade et qui sont des carcinomes papillaires dans plus de 60% des cas ;

ü Les carcinomes épidermoïdes (5%), le plus fréquemment en lien avec des antécédents de bilharziose urinaire, de sondage à demeure ou encore de lithiases vésicales ;

ü Les adénocarcinomes (1%) ;

ü Les carcinomes indifférenciés.

Ø Les tumeurs non épithéliales, rarement : sarcomes et lymphomes

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

Dans notre série le carcinome transitionnel était de loin le type histologique le plus fréquent il a été retrouvé chez 96% des cas, 3% des cas de carcinomes épidermoïdes était aussi observé, et 1% des cas d'adénocarcinomes. Nos résultats concordent avec ceux du CHU de Tizi-Ouzou en Algérie où le type histologique est dominé par le carcinome urothélial (96 %), suivi par le carcinome épidermoïde (3%) et à moindre degré par l'adénocarcinome (0.5 %) et le sarcome (0.5%), et celui de la série du CHU MOHAMED VI de Marrakech où le carcinome transitionnel est de loin le plus fréquent (95,1%), l'épidermoïde (2,8%) et l'adénocarcinome (0,8%) sont faiblement retrouvés, le même constat était fait dans les séries de Benchekroun et

al. [163] qui rapportent aussi une prédominance du carcinome transitionnel (90,8%). Contrairement aux séries Africaines où le type histologique le plus fréquent était le carcinome épidermoïde [164, 212].

En résumé nous constatons que le type histologique des tumeurs de vessie dépend du facteur étiologique [213].

Tableau 11 : Types histologiques des tumeurs de vessie selon la littérature

Type histologique Auteurs	Carcinome urothélial	Carcinome épidermoïde	ADK	Sarcome	LMNH
B. DIAO [10] Sénégal	42,5%	50,7%	3,9%	2,8%	
K. AMEGBOR [11] TOGO	55,17%	37,93%	1 cas		1 cas
H. RANTOMALALA [13] Madagascar	61,29%	19,35%	19,35%		
M. SOW [130] Cameroun	15,15%	42,42%	40,61%	1 cas	1 cas
A. BENCHEKROUN [12] Maroc	90,8%	7,5%	1,9%		

1-6-3 Le stade tumoral :

Dans notre série les tumeurs superficielles (CIS, pTa, pT1) prédominent avec 64%des tumeurs de vessie,36 % des tumeurs sont infiltrantes (pT2, pT3, pT4), nos résultats sont proches de ceux de la série du CHU MOHAMED VI de Marrakech où 71% sont des tumeurs superficielles, alors que 29% étaient des tumeurs infiltrantes, et ceux de la série du CHU TIZI-OUZOU en Algérie 62.3 %des tumeurs sont superficielles et 37.7% des tumeurs sont infiltrantes Ce qui concorde aussi avec les données de la littérature [163,214,215].

Dans notre série le stade pTa présente 27% des tumeurs ,37% des cas sont de stades pT1 et 36% des tumeurs sont $\geq$ pt2, nos résultats sont concordants avec ceux de l'Algérie ou le stade pTis était chez 3% des cas, pTa était retrouvé chez 22% des cas, le stade pT1 chez 37.3% des cas et $\geq$ pT2 chez 37.7 % des cas et aussi avec

ceux de la série du CHU MOHAMED VI de Marrakech où le stade pTa présentait 32% des cas, le pT1 chez 39 % des cas et 29% des cas sont $\geq$ pT2, aucun cas de pTis n'a été retrouvé.

Pour nos patients cystéctomisés nous ne disposons pas de l'état d'envahissement ganglionnaire ni du type de dérivation urinaire.

17% de nos malades étaient métastatiques, notre résultat est largement supérieur à celui de la série du CHU TIZI-OUZOU en Algérie et du CHU MOHAMED VI de Marrakech qui sont respectivement de 2 % et 3.1% des malades ont été à un stade de métastase.

1-6-4 Le grade tumoral :

Dans notre série ,le Grade 2 prédomine avec 55% des cas suivi du Grade 3 qui est présent dans 31% des cas ,le Grade 1 vient en dernier lieu avec 14% des cas, nos résultats concordent avec ceux de la série du CHU MOHAMED VI de Marrakech où le grade 2 prédomine dans 55.6% des cas, suivi du grade 3 dans 28.6 %des cas et le grade 1 dans 16% des cas et aussi avec ceux de la série du CHU TIZI-OUZOU en Algérie où Le grade 2 est le grade dominant avec 52.3 % des cas , le Grade 3 était retrouvé chez 32.5% des cas , le Grade 1 chez 15.2% des cas.

1-6-5 Classification TNM :

Classification TNM 2010 des tumeurs de la vessie

T Tumeur primitive

Le suffixe « m » doit être ajouté à la catégorie T appropriée pour indiquer l'existence des tumeurs multiples. Le suffixe « is » peut être ajouté à toute catégorie T pour indiquer l'existence de carcinome *in situ* associé.

- Tx Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 Pas de signe de tumeur primitive
- Ta Carcinome de type papillaire non infiltrant
- Tis Carcinome *in situ* : *flat tumor*
- T1 Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial
- T2 Tumeur envahissant la musculature
 - pT2a Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne)
 - pT2b Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)
- T3 Tumeur envahissant le tissu péri-vésical
 - pT3a Atteinte microscopique
 - pT3b Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)
- T4 Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale
 - T4a Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus
 - T4b Paroi pelvienne ou paroi abdominale

N Ganglions lymphatiques régionaux

- Nx Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N0 Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N1 Atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)
- N2 Atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)
- N3 Atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s)

M Métastases à distance

- M0 Absence de métastase à distance
- M1 Métastase(s) à distance

1-7 Les facteurs pronostiques :

Différents facteurs pronostiques ont été étudié et sont actuellement proposés afin de définir les groupes à risques différents, guidant ainsi l'urologue dans la conduite à tenir et la prise en charge des tumeurs de vessie.

1-7-1 Les facteurs pronostiques généraux :

On cite parmi les facteurs de mauvais pronostiques généraux [216]:

- L'âge avancé du malade au-delà de 70 ans, Bien que les tumeurs infiltrantes chez le jeune de moins de 40 ans sont particulièrement agressives avec un potentiel évolutif rapide [217].
- L'altération de l'état général.
- L'existence de pathologies associées : du système cardiovasculaire respiratoire ou hématopoïétique.
- La persistance de l'exposition à l'un des facteurs de risque qui expose aux récurrences.

1-7-2 Les facteurs liés à la tumeur :

Ø Aspect de la tumeur :

Cette corrélation serait liée au degré d'infiltration tumoral, les tumeurs papillaires sont généralement moins infiltrantes que les tumeurs solides. Elle serait également liée au grade puisque les tumeurs solides sont de grade III dans 70% des cas.

L'importance pronostique péjorative du caractère solide de la tumeur se confirme en termes de survie [218].

Ø La taille de la tumeur infiltrante :

Elle est connue pour amener une élévation du risque de récurrences, surtout si elle apparaît plus grosse ou égale à 3 cm [219].

Ø La localisation de la tumeur :

L'envahissement des méats urétéraux avec hydronéphrose et retentissant sur la fonction rénale est souvent le témoin d'un degré d'infiltration important qui est un facteur de mauvais pronostic [220].

Ø Stade de la tumeur :

ü Au stade de tumeur n'infiltrant pas le muscle :

- le risque principal est la récurrence locale après traitement ;
- le risque secondaire est la progression vers l'infiltration en profondeur : 4% pour les PTa, mais 30% pour les tumeurs PT1 ;
- la survie spécifique est d'environ 80% à 5 ans, 70% à 10 ans.

ü Au stade de tumeur infiltrant le muscle :

- le risque essentiel est le décès par cancer généralisé ;
- la survie spécifique après traitement est d'environ :
 - * 70% à 5 ans et de 50% à 10 ans pour les tumeurs infiltrant le muscle vésical ;
 - * 30% à 5 ans et de 20% à 10 ans pour les tumeurs atteignant et dépassant la graisse périvésicale ;
- l'envahissement ganglionnaire et l'extension métastatique à distance sont deux facteurs pronostiques essentiels.

La médiane de survie spécifique globale est de 1 an en cas d'envahissement ganglionnaire, contre 9,3 ans en absence d'envahissement ganglionnaire.

Ø Grade cellulaire :

La détermination du grade permet une estimation de la récurrence, de la progression tumorale mais aussi de la survie.

ü Risque de récurrence superficielle à 3 ans :

- 50% pour les grades I ;
- 59% pour les grades II ;
- 80% pour les grades III.

ü Risque de progression d'une tumeur superficielle vers l'infiltration profonde a 3 ans :

- 2% pour les tumeurs grade I ;
- 11% pour les tumeurs grades II ;
- 45% pour les tumeurs grades III.

Pour la plupart des patients, la progression est constatée moins de 24 mois après la résection endoscopique initiale.

ü Survie des patients ayant une tumeur de vessie infiltrant le muscle :

La médiane de survie après cystectomie est de 11,8 ans pour une tumeur bien différenciée contre 4,5 ans pour une tumeur indifférenciée.

ü A part le carcinome in situ (CIS) :

Ce n'est un facteur de mauvais pronostic que s'il est associé à une tumeur de vessie. En effet, le CIS primitif ne progresse que dans 7% des cas. A l'opposé, en cas de CIS associé à une autre tumeur de vessie, le risque de décès par cancer est de 45%.

Tableau 12 : Risque évolutif des tumeurs superficielles de la vessie

Risques évolutifs	Tumeurs superficielles	Progression Suivi de 5 ans	Décès par cancer vésical Suivi de 10 ans
Groupe 1 à faible risque	pTa G1 unique pTa G1-G2 non-récurrent à 3 mois	7,1%	4,3%
Groupe 2 à risque intermédiaire	pTa G2 multifocal pTa multi-récurrent pTa G3 pT1 G2 unique	17,4%	12,8%
Groupe 3 à risque élevé	pT1 G3 pTis diffus pT1 multifocal pT1 récurrent à 6 mois	46,6%	36,1%

Ø Multifocalité :

Le risque de récurrence est d'autant plus important que la tumeur est multifocale [221]. La fréquence des récurrences varie selon les statistiques de 18% à 60% pour une tumeur unique et atteint 40% à 90% en cas de tumeur multiple [222]. La taille de la tumeur est corrélée avec le stade et le risque de progression vers une infiltration musculaire : ce risque de progression est de 35 % pour une tumeur de plus de 5 cm et de 9% pour une tumeur de plus petite taille.

Ø Le délai d'apparition et l'emplacement de la récurrence :

Suite à la résection ils semblent être des facteurs importants. Un délai de trois mois avant récurrence s'avère être une frontière vraisemblable pour distinguer les tumeurs à fort potentiel de récurrences de celles qui présentent moins de risques [223].

L'emplacement de la récurrence, au même endroit que la tumeur primitive (résection initiale incomplète ?) ou dans une zone qui était jugée normale lors de la première résection (anomalies muqueuses microscopiques préalables? présence de dysplasie?), [224], est aussi un facteur qui influence le pronostic.

La présence de dysplasie expose à un risque significatif de progression vers un pTis (15 à 19 %) survenant en moyenne deux années et demie après le diagnostic initial. Il est donc recommandé de surveiller les dysplasies urothéliales à très long terme par cystoscopie et biopsie. [225].

Ø L'invasion vasculaire :

Elle augmente le risque de progression, car elle peut faire craindre l'apparition rapide de métastases ganglionnaires régionales ou à distance [226].

Ø Les différentes variantes histologiques :

Elles peuvent influencer le pronostic, certains types histologiques étant réputés plus malins. [Carcinome épidermoïde, Adénocarcinome, Carcinome sarcomatoïde, Tumeurs urothéliales]. Pour les tumeurs infiltrantes, les paramètres morphologiques liés au pronostic tiennent compte du stade, du grade, du modèle de croissance (solide ou diffus), de la taille des tumeurs, de l'aneuploïdie, de l'hydronéphrose, de l'invasion vasculaire et lymphatique. On distingue 3 groupes à risque de récurrence pour les tumeurs urothéliales non envahissant le muscle [227].

1-7-3 Les facteurs biologiques et antigéniques :

La croissance et la prolifération des cellules cancéreuses sont en partie médiées par la modulation des récepteurs de surface cellulaire par le passage de facteurs de croissance et d'hormones.

L'épidermal growth factor-receptor(EGF-R) s'exprime plus volontiers dans les tumeurs de haut grade et les tumeurs profondes. Leur pronostic s'en trouve alors aggravé [228].

Certains antigènes associés aux tumeurs ont montré leur intérêt dans la détermination pronostique des tumeurs profondes, Les antigènes T43 et T138 ont été définis par FRADET comme des antigènes de progression cancéreuse.

D'autres anticorps sont en cours d'évaluation tels que G4 et E7 qui reconnaissent une glycoprotéine d 200 KDA dont l'épitope serait plutôt présent à la surface des cellules des tumeurs de haut grade [216].

Le dosage du TPA dans les urines retrouve un taux élevé dans 74% des cas de tumeurs profondes contre 15% des tumeurs superficielles. On attribue à ce marqueur un rôle éventuel dans le contrôle thérapeutique. Sa détection dans les urines se fait par test ELISA [229].

1-7-4 L'étude ADN nucléaire :

La détermination du contenu en ADN ou ploïdie est un facteur essentiel dans la récurrence et l'infiltration. Elle s'étudie en cytométrie en flux ou par marquage immunochimique de certaines protéines associées à la prolifération tel KI-67 qui est un antigène nucléaire exprimé à toutes les phases du cycle dans la cellule en prolifération.

La survie et l'envahissement ganglionnaire sont directement corrélés à la ploïdie et au pourcentage de cellules en phase de réplication.

L'aneuploïdie est plus fréquente dans les tumeurs de haut grade et profondes. C'est donc un facteur pronostique péjoratif [216].

1-8 Evolution après traitements :

1-8-1 Tumeurs n'infiltrant pas le muscle :

En cas de tumeurs superficielles, le taux de survie à 5 ans après traitement (par résection endoscopique et ou instillations intra vésicales) atteint 80 à 90%. Le taux de réponse après BCG est de 70 à 100% en cas de carcinome IN SITU, et de 80 à 90% en cas de tumeurs superficielles. Les patients ayant un carcinome IN SITU qui répond au traitement par le BCG ont un risque de progression à 5 ans d'environ 20%, tandis que les patients avec une réponse incomplète ont un risque de progression d'environ 95%.

1-8-2 - TUMEURS INFILTRANTES

Le taux de survie à 5 ans après cystectomie est de 40 à 70% en cas de tumeurs infiltrantes T2; et de 15 à 40% en cas de tumeurs infiltrantes T3; 5% en cas de tumeurs infiltrantes T4.

Dans notre série nos malades sont perdus de vue ce qui nous ne permet pas de poursuivre leur évolution.

CONCLUSION

Le cancer vésical est une pathologie fréquente, il occupe le deuxième rang des cancers de l'appareil urinaire après celui de la prostate. Il est plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

Le tabagisme représente le chef de file des carcinogènes au Maroc.

Les causes professionnelles seraient responsables de 5 à 25% de cas de cancers de la vessie.

Le carcinome transitionnel est le type histologique le plus fréquent au Maroc.

On distingue 2 types : les tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle (pTis,pTa,pT1)et les tumeurs vésicales infiltrant le muscle (pT2,pT3,pT4).Il est généralement admis que 70 % des nouveaux cas de tumeur de vessie sont diagnostiqués au stade non infiltrant (50 % pTa, 20 % pT1).

Pour les TVNIM de stade pTa et de bas grade le pronostic est favorable . Les TVNIM de haut grade (G3) et de stade élevé (pT1), ou le carcinome in situ (pTis) ainsi que les TVIM sont de plus mauvais pronostic.

Devant le risque accru que représente le tabagisme, une politique nationale de lutte anti-tabagique qui commence par l'abstention et l'éducation de la population en la sensibilisant aux méfaits du tabac s'impose.

RESUMES

Résumé

Introduction :

Les tumeurs de la vessie occupent le deuxième rang des cancers de l'appareil urinaire après celui de la prostate et représentent 4,4% pour 100.000 habitants de l'ensemble des cancers dans le monde.

Le tabagisme reste le facteur de risque le plus incriminé dans la survenue de ces tumeurs.

Le carcinome transitionnel est la forme la plus fréquente des cancers de vessie

On distingue classiquement 2 types : les tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) et les tumeurs vésicales infiltrant le muscle (TVIM).

Objectifs :

L'intérêt de cette étude est de mieux connaître ses particularités épidémiologiques, les facteurs de risque susceptibles d'intervenir dans la genèse de ce type de cancer, et finalement le profil anatomopathologique de cette pathologie.

Matériels et méthodes :

Nous rapportons notre expérience à travers une série rétrospective comportant 214 cas de tumeurs de vessie colligées au service d'Urologie du CHU HASSAN II de FES entre 2011 et 2014.

Résultats :

L'âge moyen de nos malades était de 61,5 ans, avec un sex-ratio de 8 hommes pour 1 femme.

Les facteurs de risque les plus incriminés étaient : le tabagisme surtout chez le sexe masculin retrouvé dans 60,3% des cas dans notre série, l'exposition professionnelle, les facteurs irritatifs (la cystite chronique la lithiase vésicale).

Le type histologique le plus fréquent était le carcinome transitionnel avec 96.3% des cas, les tumeurs n'infiltrant pas le muscle prédominant avec 64% des cas et le Grade 2 reste le grade dominant avec 55% des cas.

Conclusion :

Le cancer vésical est une pathologie fréquente. Son pronostic dépend de la précocité du diagnostic. Le tabagisme représente le chef de file des carcinogènes au Maroc ce qui impose une politique nationale de lutte anti-tabagique.

Abstract

Introduction:

The bladder tumors are the second most common cancer of the urinary tract after the prostate one, and represent 4.4% per 100,000 of all cancers worldwide. Tobacco remains the most incriminated risk factor of these tumors. Urothelial carcinoma is the most prevalent form of bladder cancer, for which we can describe two classic types: Muscle-invasive bladder tumors (MIBT) and muscle non-invasive bladder tumors (MNIBT).

Objectives:

This study has an interest in knowing more about the epidemiological specificities of bladder cancer, further the risk factors implicated in its development and finally its pathological features profile.

Materials and methods:

We report our experience through a retrospective study with a series of 214 cases of bladder tumors collected at the Urology Department of the university hospital HASSAN II of FEZ, from January 2011 to October 2014.

Results:

The average age of our patients was 61.5 years with a sex ratio of 8 men/1 woman. The most incriminated risk factors were : Smoking, especially in the male sex found in 60.3% of cases in our series, occupational exposure, the irritative factors (chronic cystitis, bladder stones). The most frequent histological type was transitional cell carcinoma with 96.3% of cases. The tumors that do not infiltrate the muscle predominate with 64% and the ones Graded as 2, remains the most frequent with 55% of cases.

Conclusion:

Bladder cancer is a common health condition. The prognosis depends on early diagnosis. Tobacco addiction represents the carcinogens-leader in Morocco. Thereby, a national anti-smoking policy seems to be primordial.

مطى

مقدمة

تعتبر امالمثانة هي ثاني كثر و اع السواطى وعاءا فيالمسالطوب ولاية بعد الو وستك حيتتمثل 4.4% لكل 100,000 من جميع حالات السوطان فيمى عنحا العالم ولاز اللتدخين كوعامل خطو فيحد وشذا الأورام .
يعتولذ وعالنسيحي الاكثوي وعاء و سوطالخلا لالانتقالية
هناك وعان من سوطانالمثانة: سوطان وناخو اق عض للمثانة وسوطانم ناخو اق عض للمثانة

الأهفل

الخن من هه الو اسف و:
واسفبا ذية لمض السوطان بمفايهطالو امالمسؤ ولة عش أته وكتك لاليل و انبالتشويديله.

المواد والطق

نستوض في هه الو اسف لإستعداد يعم وعكم ونة من 214 حالة ملل و المالمثانة، تجمعهه لى مسته قسم حواطامسالك
الب و ليقالمستشفى الجامعي الحسن الثاني في فليدين 2011 و 2014

النتائج

متوسط السن لى الموضى كانه و 61,5 سنة، سوج لناغالبية واضحة لى جنس الكور بنسبة جنرتسا وي8 و كلف وامل
الخطورة الاكثوانتشل ا هيالتدخين ديشتمجيه له لى 60,3% من الحاث خطة عندالوجال، التضالمهني الو وامل
التهديج يالها بالمثالظمز من، جد و المالمثانة).
الذ وعالنسيحي الاكثوي وعاءكانه و سوطالخلا لالانتقالية بنسبة 96.3% من الحاث
الذ والعمه يمنه وذ وع السوطان وناخو اق عض للمثانة ب64%
وتعتو الوجة 2 هي سلا ندة بنسبة 55%

خاتمة

سوطانالمثانة يعتو موضليا نعايعتمه لى التشخيص المبكر. يشكلالتدخين العامل لى نيسي قى و ين هه السوطانالمغوب
و النيطط لبس ياسةوطذية لحمنه.

BIBLIOGRAPHIE

1- C. Hill, F. Doyon, A. Mousannif

Évolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006

Institut de Veille Sanitaire (INVS) (2009), pp. 183–188.

2- R.J. Sylvester, A.P. van der Meijden, W. Oosterlinck, J.A. Witjes, C. Bouffoux, L. Denis, *et al.*

Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials

Eur Urol, 49 (3) (2006), pp. 466–475

3- A.M. D'Souza, K.S. Pohar, T. Arif, S. Geyer, D.L. Zynger

Retrospective analysis of survival in muscle-invasive bladder cancer:

impact of pT classification, node status, lymphovascular invasion, and

neoadjuvant chemotherapy

Virchows Arch, 461 (4) (2012), pp. 467–474

4- Boucher A. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle ; Tome 4 L'abdomen, la région rétro-péritonéale, le petit bassin, le périnée.

5- Stenzl A, Witjes JA, Cowan NC, De Santis M, Ebret T, Mersburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Guidelines on bladder cancer muscle invasive and metastatic. European association of Urology 2011

6- Rouvière H. Précis d'anatomie et de dissection, Edition MASSON.

7- Benoit G, Giulliano F. Anatomie chirurgicale et voies d'abord de la vessie

techniques. EMC techniques chirurgicales — urologie-gynécologie. 41160, 1991, 9p. — Editions

8- NETTER planches d'anatomie.

- 9- Cukier C. Extension lymphatique dans les cancers urologiques. Editions MASSON 1990.
- 10- Delmas V, Durand X, Doccon-Gibod L. Bases anatomiques du curage lymphonodal dans le cancer de la prostate. *Progrès en urologie* (2004), 14 ; 252-254.
- 11- Mazerolles C, Vieillefond A, Sibony M, Molinie V. Variantes histologiques des tumeurs urothéliales et autres tumeurs de la vessie. *Pathologies des voies urinaires excrétrices* (2008), P (85 - 108).
- 12- Alcides Chaux, M.D., Johns Hopkins University School of Medicine (see Reviewers page), bladder Normal histology; Revised: 12 June 2011, last major update April 2011
Copyright: (c) 2003-2011, PathologyOutlines.com, Inc.
- 13- Castillo-Martin M, Domingo-Domenech J, Karni-Schmidt O, Matos T, Cordon-Cardo C. Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. *Urol Oncol* 2010;28:401–8.
- 14- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315–22.
- 15- Forbes SA, Bindal N, Bamford S, Cole C, Kok CY, Beare D, et al. COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer): mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. *Nucleic Acids Res* 2011;39:D945–50. <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>.
- 16- Salinas-Sánchez AS, Lorenzo-Romero JG, Giménez-Bachs JM, Sánchez-Sánchez F, Donate-Moreno MJ, Rubio-Del-Campo A, et al. Implications of p53 gene mutations on patient survival in transitional cell carcinoma of the bladder: a long-term study. *Urol Oncol* 2008;26(6):620–6.
- 17- Sjödal G, Lauss M, Gudjonsson S, Liedberg F, Halldén C, Chebil G, et al. A systematic study of gene mutations in urothelial carcinoma; inactivating mutations in TSC2 and PIK3R1. *PLoS One* 2011;6(4):e18583.
- 18- Gui Y, Guo G, Huang Y, Hu X, Tang A, Gao S, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet* 2011;43:875–8.

- 19- Ross JS, Wang K, Al-Rohil RN, Nazeer T, Sheehan CE, Otto GA, et al. Advanced urothelial carcinoma: next-generation sequencing reveals diverse genomic alterations and targets of therapy. *Mod Pathol* 2014;27(2):271–80.
- 20- Platt FM, Hurst CD, Taylor CF, Gregory WM, Harnden P, Knowles MA. Spectrum of phosphatidylinositol 3-kinase pathway gene alterations in bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(19):6008–17.
- 21- Guo G, Sun X, Chen C, Wu S, Huang P, Li Z, et al. Whole-genome and whole-exome sequencing of bladder cancer identifies frequent alterations in genes involved in sister chromatid cohesion and segregation. *Nat Genet* 2013;45(12):1459–63.
- 22- Solomon DA, Kim JS, Bondaruk J, Shariat SF, Wang ZF, Elkahloun AG, et al. Frequent truncating mutations of STAG2 in bladder cancer. *Nat Genet* 2013;45(12):1428–30.
- 23- Laé M, Couturier J, Oudard S, Radvanyi F, Beuzeboc P, Vieillefond A. Assessing HER2 gene amplification as a potential target for therapy in invasive urothelial bladder cancer with a standardized methodology: results in 1005 patients. *Ann Oncol* 2010; 21:815–9.
- 24- Knowles MA. Role of FGFR3 in urothelial cell carcinoma: biomarker and potential therapeutic target. *World J Urol* 2007;25(6):581–93.
- 25- Van Rhijn BW, van der Kwast TH, Liu L, Fleshner NE, Bostrom PJ, Vis AN, et al. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. *J Urol* 2012;187(1): 310–4.
- 26- Rebouissou S, Hérault A, Letouzé E, Neuzillet Y, Laplanche A, Ofualuka K, et al. CDKN2A homozygous deletion is associated with muscle invasion in FGFR3-mutated urothelial bladder carcinoma. *J Pathol* 2012;227(3): 315–24.
- 27- Olagui GS, Pignot G, Rouquette A, Vieillefond A, Amsellem-Ouazana D, de Longchamps NB, et al. Tumeurs du haut appareil urinaire et syndrome de Lynch : doit-on proposer un dépistage systématique ? *Bull Cancer* 2014; 101(2):144–50.

- 28- Tang KW, Alaei-Mahabadi B, Samuelsson T, Lindh M, Larsson E. The landscape of viral expression and host gene fusion and adaptation in human cancer. *Nat Commun* 2013; 4:2513.
- 29- Reinert T, Modin C, Castano FM, Lamy P, Wojdacz TK, Hansen LL, et al. Comprehensive genome methylation analysis in bladder cancer: identification and validation of novel methylated genes and application of these as urinary tumor markers. *Clin Cancer Res* 2011;17:5582–92.
- 30- Dudzic E, Goepel JR, Catto JW. Global epigenetic profiling in bladder cancer. *Epigenomics* 2011;3(1):35–45.
- 31- Coulange C, Enlin S, cancer de la vessie ; édition Jhon Libbey, Paris 2003
- 32- Culty T, Lebre T, Housset M. les tumeurs de vessie : point de vue des cliniciens. *Pathologies des voies urinaires excrétrices* (2008), p 23-32.
- 33- Renaudin K, Moreau A, Buzelin F. Définitions et classifications des tumeurs infiltrantes de la vessie. *Progrès en urologie* (2002), 12 N° 5 : 773- 779.
- 34- Molin V. embryologie et histologie normale de la vessie. *Pathologie des voies urinaires excrétrices*. Edition Elsevier Masson 2008. p33-40.
- 35- Lebre T. Tumeurs vésicales. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0610, 1999, 5 p
- 36- Billery C, Sibony M. Tumeurs superficielles de la vessie. *Prog Urol* 2001; 11(5): 807-818.
- 37- Billault C., Rouprêt M. Tumeurs urothéliales de la vessie et de la voie excrétrice urinaire
- 38- Torti F.M. and Lum B.L., Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy *Cancer*, 1987. 59(3 Suppl): 613-616.

39- <http://urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2010/v20sS4/S1166708710700439/main.pdf>

40-Cheng, L., Cheville, J. C., Neumann, R. M. et al.: Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. American Journal of Surgical Pathology, 23: 443, 1999

41- <http://www.urofrance.org/nc/medecins/base-urofrance/article/html/tumeurs-urotheliales-lesions-urotheliales-pseudoneoplasiques-et-preneoplasiques-de-la-vessie.html>

42-Lamm, D. L.: Carcinoma in situ. Urol Clin North Am, 19: 499, 1992

43- <http://www.urofrance.org/nc/medecins/base-urofrance/article/html/tumeurs-urotheliales-lesions-urotheliales-pseudoneoplasiques-et-preneoplasiques-de-la-vessie.html>

44-Billerey C, Sibony M, Gattegno B, Chopin D. Anatomie pathologique des tumeurs superficielles de la vessie. Prog Urol 2001;11(5):805-863.

45- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. 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;24(1):165-175.

46 - Renaudin K, Moreau A, Buzelin F. Définition et classification des tumeurs infiltrantes de vessie. Progrès en urologie (2002), 12 NZS : 773-779.

47-Sibony M, Molinie V, Mazerolles C, Vieillefond A. Les tumeurs urothéliales. Historique des classifications, lésions papillaires, planes et infiltrantes. Pathologie des voies urinaires excrétrices (2008), P (53 - 83).

48- Moreau A, Renaudin K, Buzelin F. Anatomie pathologie des tumeurs non épithéliales infiltrantes de la vessie. Progrès en urologie (2002), 12, NZS, 805-817.

49- Mazerolles C, Molinie V, Vieillefond A. prise en charge des biopsies vésicales, des résections et des pièces de cystectomies. pathologie des voies urinaires excrétrices (2008), P (41 52).

50-Uffer M, Jichklinski P. Image en fluorescence en endoscopie : contribution dans la prise en charge des tumeurs de vessie ; Rev Med Suisse 2010 , E : 2352-2354.

51-Camilo A, Thomas P. Méméto de pathologie. Editions Vernazobres-grégo (2ème édition 2006) : p 278-280.

52-Hertig A, Conort P. Urologie : Internat-Nouveau programme. Editions Heures de France 1991 (Paris) : p 101

53-Lapray J-F, Veyret C, Dubernard P. Imagerie de la vessie et de la dynamique pelvienne de la femme. Ed Masson. 2008. chap.4.

54- Young RH, Eble JN. Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder. Hum Pathol 1991; 22(10):948-65.

55-<http://www.medespace.com/basic/vessie.htm>.

56-Billery C, Sibony M. Tumeurs superficielles de la vessie. Prog. Urol 2001 ; 11(5) : 807-818.

57- H Rouviere. Anatomie humaine : descriptive topographique et fonctionnelle, A. Delmas 1975, tome 2 P542.

58-Renaudin K, Moreau A, Buzelin F. Anatomie pathologique des tumeurs épithéliales infiltrantes de la vessie. Prog Urol, 2002; 12(5): 787-802.

59- . Billerey C, Martin L, Bittard H, Adessi GL,Carbillet JP. The nested variant of urothelial carcinoma of urinary bladder: report of five cases and review of literature. J UrolPathol 1999; 11:89-100.

- 60-Drew PA, Furman J, Civantos F, Murphy WM. The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. *Mod Pathol* 1996;9(10):989-994.
- 61- Paz A, Rath-Wolfson L, Lask D, Koren R, Mames A, Mukamel E, Gal R. The clinical and histological features of transitional cell carcinoma of the bladder with microcysts: analysis of 12 cases. *Br J Urol* 1997; 79 (5):722-725.
- 62-Amin MB, Ro JY, El-Sharkawy T, Lee KM, Troncoso P, Silva EG, Ordonez NG, Ayala AG. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994;18(12):1224-1232.
- 63- Johansson SL, Borghede G, Holmang S. Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases. *J Urol* 1999; 161(6):1798-1802.
- 64- Foschini MP, Pilato F, D'Aversa C, Scrapellini F, Cristofori E, Zuccoli E, Montironi R. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: report of five cases. *J Urol Pathol* 1997; 6:139-152.
- 65- Torenbeek R, Blomjous CE, De Bruin PC, Newling DW, Meijer CJ. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. Clinicopathologic analysis of 18 cases with immunohistochemical and electron microscopic finding. *Am J Surg Pathol* 1994;18(3):241-249.
- 66-Serio G, Zampatti C, Ceppi M. Spindle and giant cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological light microscopic and immunohistochemical study. *Br J Urol* 1995; 75(2):167-172.
- 67-Molinie V, Pouchot J, Vinceneux P, Barge J. Osteoclastoma-like giant cell tumor of the renal pelvis associated with papillary transitional cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121(2):162-166.

68-Zukerberg LR, Armin AR, Pisharodi L, Young RH. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with osteoclast type giant cells: a report of two cases and review of the literature. *Histopathology* 1990;17(5):407-411.

69-Bastacky S, Dhir R, Nangia AK, Brufsky A, Bahnson RR, Becich MJ. Choriocarcinomatous differentiation in a high-grade urothelial carcinoma of the urinary bladder. *J Urol Pathol* 1997; 6:223-247.

70- Rundle JS, Hart AJ, McGeorge A, Smith JS, Malcom AJ, Smith PM. Squamous cell carcinoma of bladder. A review of 114 patients. *Br J Urol* 1982;54(5):522-526.

71-Serretta V, Pomara G, Piazza F, Gange E. Pure squamous cell carcinoma of the bladder in western countries. Report on 19 consecutive cases. *Eur Urol* 2000; 37(1):85-89.

72-Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Urinary bladder carcinoma with a neoplastic squamous component: a mapping study of 31 cases. *Histopathology* 1992; 21(2):135-141.

73-Walther M, O'Brien DP, Birch HW. Condylomata acuminata and verrucous carcinoma of the bladder: case report and literature review. *J Urol* 1986;135(2):362-365.

74-Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Ordonez NG. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer* 1991; 67(8):2165-2172.

75-Cheng L, Montironi R, Bostwick DG. Villous adenoma of the urinary tract: a report of 23 cases, including 8 with coexistent adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(7):764-771.

- 76-Torenbeek R, Koot RA, Blomjous CE, De Bruin PC, Newling DW, Meijer CJ. Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder. *Histopathology* 1996; 28(1):33-40.
- 77-Young RH, Scully RE. Clear cell adenocarcinoma of the bladder and urethra. A report of three cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985; 9(11):816-826.
- 78-Drew PA, Murphy WM, Civantos F, Speights VO. The histogenesis of clear cell adenocarcinoma of the lower urinary tract. Case series and review of the literature. *Hum Pathol* 1996; 27(3):248-252.
- 79-Trias I, Algaba F, Condom E, Espanol I, Segui J, Orsola I, Villavicencio H, Garcia Delmuro X. Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol* 2001; 39(1):85-90.
- 80- Angulo JC, Lopez JL, Sanchez-Chapado M, Sakr W, Montie JE, Pontes EJ, Redman B, Fleherty L, Grignon DJ. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A report of two cases with complete remission and a comprehensive literature review with emphasis on therapeutic decisions. *J Urol Pathol* 1996;5:1-19.
- 81- Haute Autorité de Santé et Institut National du Cancer. Guide-Affection Longue Durée Cancer de la vessie. Mai 2010.
- 82- Mazerolles C. L'histoire naturelle des cancers de la vessie. *Prog Urol* 2005 ;15 : 1065-1066.
- 83- Gillion N. Cystoprostatectomie radicale laparoscopique : évolution de la technique et expérience du centre Henri Mondor. Thèse de médecine de Paris 2009.
- 84- TEILLAC P.
Tumeurs de vessie : diagnostic, formes cliniques, marqueurs .
EMC : Nephro-Uro 1995, 18-243-A-30.

85-CABANNE F., PAGÈS A., BILLEREY C., OPPERMAN A., et C A R B I L L E T J . P., Pathologie génitale masculine - Urologie. 1993, Masson: Paris.

86-Rischmann P

Diagnostic des tumeurs de la vessie la revue du praticien 2002 52 • R 2-35

87-DAVIES A H., CRANSTON D.

Detection of recurrent bladder tumor bt transrectal and abdominal

Ultrasound compared with cystoscopy.

Br. J.Urol, 1989, 64 (4): 409-411.

88-ITZCHAK Y., SINGER D., FISCHELOVITCH Y.

Ultrasonographic assessment of bladder tumours .

J Urol., 1981, 126: 31-33.

89-VALLANCIEN G.,VEILLON B.,CHARTON M.

Can transabdominal ultrasonography of the bladder replace cystoscopy in the follow-up of superficial bladder tumors?

J.Urol 1986; 136 (1) p: 32-34.

90-Defilippo N. P., Fortunato R. P., Mellinz H.z:

Intravenous urography: important adjuvant for diagnosis of bladder tumor.

Br. J. Urol. 1984: 502-505.

91-CUMMINGS K B., BARONE J G. and WARD W S.

Diagnosis and staging of bladder cancer.

Urol Clin North Am,1992,19:455-65.

92-Anderson EM, Murphy R, Rennie AT, Cowan NC. Multidetector

computed tomography urography (MDCTU) for

diagnosing urothelial malignancy. Clin Radiol 2007;62:

324—32.

93-Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 2, upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1488—93.

94-BARENTSZ J.O., RUIJS S.H. and STRIJK S.P.
The role of MR imaging in carcinoma of the urinary bladder.
AJR Am J Roentgenol, 1993,160:937-47.

95-BARENTSZ J.O., WITJES J.A. and RUIJS J.H.
What is new in bladder cancer imaging.*Urol clin north am*, 1997,24:583-602.

96- KIM B., SEMELKA R.C., ASCHER S.M., CHALPIN D.B., CARROLL P.R. and HRICAK H.
Bladder tumor staging : comparaison of contrast – enhanced CT, T1- and T2- weighted MR imaging, dynamic gadolinium – enhanced imaging, and late gadolinium –enhanced imaging.
Radiology, 1994, 193 : 239-45.

97-JO R D A N A . M ., WE I N G A R T E N J ., and MU R P H Y W. M ., Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted from histologic grading? *Cancer*, 1987. 60(11): 2766-2774.

98-DESAI S., LIM S.D., JIMENEZ R.E., CHUN T., KEANE T.E., MCKENNEY J.K., ZAVALA-POMPA A., COHEN C., YOUNG R.H., and AMIN M.B., Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia
Mod Pathol, 2000. 13(12): 1315-1323.

99-Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al.
Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies.*2010;57:595-606*.

100- Bordier B, Mazerolles C, Malavaud B. Photodynamic diagnosis in nonmuscle- invasive bladder cancer. EURUROL 2010;Suppl. 9:411 8.

101- ALSHEIKH A., MOHAMEDALI Z., JONES E., MASTERSON J., and GILKS C.B., Comparison of the WHO/ISUP classification and cytokeratin 20 expression in predicting the behavior of low-grade papillary urothelial tumors. World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Mod Pathol, 2001. 14(4): 267-272.

102- DESAI S., LIM S.D., JIMENEZ R.E., CHUN T., KEANE T.E., MCKENNEY J.K., ZAVALA-POMPA A., COHEN C., YOUNG R.H., and AMIN M.B., Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia Mod Pathol, 2000. 13(12): 1315-1323.

103- Cauberg EC, de Bruin DM, Faber DJ, van Leeuwen TG, de la Rosette JJ, de Reijke TM. A new generation of optical diagnostics for bladder cancer: technology, diagnostic accuracy, and future applications. Eururool 2009;56:287 96.

104- Cauberg EC, Kloen S, Visser M, de la Rosette JJ, Babjuk M, Soukup V, et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of nonmuscle- invasive bladder cancer. Urology 2010;76:658 63.

105- Cauberg EC, de Bruin DM, Faber DJ, van Leeuwen TG, de la Rosette JJ, de Reijke TM. A new generation of optical diagnostics for bladder cancer: technology, diagnostic accuracy, and future applications. eururool2009;56:287 96

106- Cauberg EC, de Bruin DM, Faber DJ, van Leeuwen TG, de la Rosette JJ, de Reijke TM. A new generation of optical diagnostics for bladder cancer: technology, diagnostic accuracy, and future applications. eururool2009;56:287 96.

107-Rao AR, Hanchanale V, Javle P, Karim O, Motiwala H. Spectroscopic view of life and work of the Nobel Laureate Sir C.V. Raman. *J endourol* 2007;21:8 11

108-Crow P, Uff JS, Farmer JA, Wright MP, Stone N. The use of Raman spectroscopy to identify and characterize transitional cell carcinoma in vitro *BJU INT.* 2004;93:1232 6.

109-Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, 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.

110-TORTI F.M. and LUM B.L., Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy *Cancer*, 1987. 59(3 Suppl): 613-616.

111-JIMENEZ R.E., KEANE T.E., HARDY H.T., and AMIN M.B., pT1 urothelial carcinoma of the bladder: criteria for diagnosis, pitfalls, and clinical implications *Adv Anat Pathol*, 2000. 7(1): 13-25.

112-STEG A., ALLOUCH G., and DESLIGNIERES S., [The risk factors of bladder tumors stage "A". Description of a new parameter] *Sem Hop*, 1980. 56(15-16): 738-743.

113-HASUI Y., OSADA Y., KITADA S., and NISHI S., Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer *Urology*, 1994. 43(6): 782- 786.

114-HOLMANG S., HEDELIN H., ANDERSTROM C., HOLMBERG E., and JOHANSSON S.L., The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study *J Urol*, 1997. 157(3): 800-803; discussion 804.

115- HASUI Y., OSADA Y., KITADA S., and NISHI S., Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer *Urology*, 1994. 43(6): 782-786.

116-BERNARDINI S., BILLEREY C., MARTIN M., ADESSI G.L., WALLERAND H., and BITTARD H.,

The predictive value of muscularis mucosae invasion and p53 over expression on progression of stage T1 bladder carcinoma J Urol, 2001. 165(1): 42-46; discussion 46.

117-MALKOWICZ. S.B.

The application of human complement factor H-related protein (BTA TRAK) in monitoring patients with bladder cancer.

Urol Clin North Am, 2000, 27: 67-73.

118-MIYANAGA N., AKAZA H., KAMEYAMA S., HACHIYA T., OZONO S., KURODA M., KOGA H. and KOISO K.

Significance of the BTA test in bladder cancer: a multicenter trial. BTA Study Group Japan.

Int J Urol, 1997, 4: 557-60.

119-SAROSDY M.F.

The use of the BTA Test in the detection of persistent or recurrent transitional-cell cancer of the bladder.

World J Urol, 1997. 15(2): p. 103-6.

120-MIYANAGA N., AKAZA H., ISHIKAWA S., OHTANI M., NOGUCHI R., KAWAI K., KOISO K., KOBAYASHI M., KOYAMA A. and TAKAHASHI T.

Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer.

Eur Urol , 1997, 31: 163-8.

121-STAMPFER D.S., CARPINITO G.A., RODRIGUEZ-VILLAN –UEVA J., WILLSEY L.W., DINNEY C.P., GROSSDAN H.B., DRITSCHKE H.A. and Mc DOUGAL W.S.

Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol, 1998, 159 : 394-8.

122-JOHNSTON B., MORALES A., EMERSON L. and LUNDIE M.

Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of care tests.

J Urol, 1997, 158: 2098-101.

123-Mc CABE R.P., LAMM D.L., HASPEL M.V., POMATO N., SMITH K.O.,

THOMPSON E. and HANNA M.G.JR.

A diagnostic-pronostic test for bladder cancer using a monoclonal antibodybased enzyme-linked immunoassay for detection of urinary fibrin (ogen) degradation products.

Cancer Res, 1984, 44: 5886-93.

124-EWING R., TATE G.M. and HETHERINGTON J.W.

Urinary fibrin / fibrinogen degradation products in transitional cell carcinoma of the bladder.

Br J Urol, 1987, 59: 53-8.

125-WAJSMAN Z., WILLIAMS P.D., GRECO J. and MURPHY G.P.

Further study of fibrinogen degradation products in bladder cancer detection.

Urology, 1978,12:659-61.

126-MIAN C., PYCHA A., WIENER H., HAITEL A., LOODE M. and MARBERGER M. Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract.

J Urol., 1999,16: 1486-9.

127-RIGHI E., ROSSI G., FERRARI G., DOTTI A., DE GAETANI C., FERRARI P. and TRENTINI G.P.

Does p53 immunostaining improve diagnostic accuracy in urine cytology?

Diagn Cytopathol, 1997. 17(6): p. 436-9.

128-Fahmy N, Aprilian A, Tanguay S, Mahmud SM, Al- Otaibi M, Jeyaganth

S, et al. Practice patterns and recurrence after partial

cystectomy for bladder cancer. World J Urol 2010;28:419-23.

129- Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 2, upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1488—93.

130- Park SB, Kim JK, Lee HJ, Choi HJ, Cho KS. Hematuria: portal venous phase multidetector row CT of the bladder-a prospective study. *Radiology* 2007;245:798—805.

131- Takahashi N, Kawashima A, Glockner JF, Hartman RP, Leibovich BC, Brau AC, et al. Small (< 2-cm) upper tract urothelial carcinoma: evaluation with gadolinium-enhanced three-dimensional spoiled gradient-recalled echo MR urography. *Radiology* 2008;247:451—7.

132- Tekes A, Kamel I, Imam K, Szarf G, Schoenberg M, Nasir K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:121—7.

133- Torabi M, Aquino SL, Harisinghani MG. Current concepts in lymph node imaging. *J Nucl Med* 2004;45:1509—18.

134- Vinnicombe SJ, Norman AR, Nicolson V, Husband JE. Normal pelvic lymph nodes: evaluation with CT after bipedal lymphangiography. *Radiology* 1995;194:349—55.

135- Eble J. World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press, 2004.

136- May M, Brookman- Amissah S, Roigas J, Hartmann A, Storkel S, Kristiansen G, et al. Prognostic Accuracy of Individual Uropathologists in Noninvasive Urinary Bladder Carcinoma: A Multicentre Study Comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. *Eur Urol* 2010;57:850-8.

137-Streeper NM, Simons CM, Konety BR, Muirhead DM, Williams

RD, O'Donnell MA, et al. The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer. BJU Int 2009;103:475-93.

138-Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Chauvet B, Colombel M, Davin JL,

Laurent G, Lebre T, Maidenber M, Mazerolles C, Pfister C, Roupret M, Roy

C, Rozet F, Saint F, Theodore C. Recommandation AFU 2007 pour les tumeurs urothéliales. Prog Urol 2007; 17(6): p. 1065-98.

139-Lebre T. Non muscle invasive bladder cancer (NMIBC): when to perform cystectomy? Prog Urol, 2008. 18(Suppl 8): p. S111-4.

140-Leissner J, G.M., Abol-Enein H, Thüroff JW, Franzaring L, Fisch M, Schulze H, Managadze G, Allhoff EP, el-Baz MA, Kastendieck H, Buhtz P, Kropf S, Hohenfellner R, Wolf HK. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. J Urol 2004;171(1): p. 139-44.

141-Stein JP, Skinner DG. The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer. Urol Clin North Am 2005; 32(2): p. 187-97.

142-Gillion N. Cystoprostatectomie radicale laparoscopique : évolution de la technique et expérience du centre Henri Mondor. Thèse de médecine de Paris 2009.

143-Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J (2013). Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer, 132(5):1133-1145.

144-X. Rébillard, P. Grosclaude, N. Leone, M. Velten, G. Coureau, A. Villers, J. Irani, T. Lebre T, J. Rigaud, C. Pfister, J.-J. Patard, P. Richaud, L. Salomon, P. Coloby, M. Soulié, Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012. Progrès en Urologie Volume 23, numéro S2 pages 57-65 (novembre 2013).

145-Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer. 2010; 46(4):765-781.

146-Drabo B. Place des lésions bilharziennes dans la pathologie de la voie excrétrice et chirurgie de l'urètre bilharzien dans le service d'urologie de l'hôpital du point G. A propos de 20 cas Thèse de médecine : Bamako Mali 87-M-11.

147-[http://www.urinaire.com/fonction de la vessie](http://www.urinaire.com/fonction%20de%20la%20vessie).

148-Diao B, Amath T, Fall B, Fall P.A, Diémé M.J, Steevy N.N, Ndoye A.K, Ba M, Mendes V, Diagne B.A. Les cancers de la vessie au Sénégal : particularités épidémiologiques, cliniques et histologiques. Prog Urol 2008 ; 18(7) : 445-448.

149-Duverniet Battesti F. Le cancer en Côte d'Ivoire : étude statistique portant sur 816 cas confirmés histologiquement en 3 ans. Thèse médecine, Abidjan 1970.

150-Ochicha O,Alhassan S, Mohammed AZ, Edino ST, Nwokedi EE. Bladder cancer in Kano: a histological review. West Afr J Med 2003; 22:202-204.

151-El Mawla N.G, El Bolkainy M.N, Khaled H.M. Bladder cancer in Africa: Update. Semin Oncol 2001; 28:174-178.

152-Plan pour la lutte contre le cancer en Tunisie (2015 – 2019). Rapport Février 2015

153-Association Lalla Salma de lutte contre le cancer ; « Registre des cancers de la région du Grand Casablanca : 2005, 2006 et 2007 », 2012, p.23.

154-Registre des cancers de rabat 2006-2008 : édition 2012

155-REGISTRE DES CANCERS DE la Région Du GRAND Casablanca. Années : 2005-2006- 2007 ; édition 2012.

156-Manuel de cancérologie clinique de la société marocaine de cancérologie : GLOBOCAN fast stats 2008.

157-Hill C, Doyon F, Mousannif A. Evolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006. Institut de veille sanitaire 2009.

158-Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Comber H, Bray F. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Disponible à partir de l'URL : <http://eco.iarc.fr> - consulté le 18/09/12.

159-oulange C. et Rossi D'Epidémiologie et diagnostic des Tumeurs de vessie
La Revue du Praticien. 1997, 47. pp. 369-373

160-Benoît G., Moukarzel M., Veillefond A., Dipalma M., Jardin A. :
Tumeurs de vessie.

161-J. Irani. Epidémiologie du cancer de vessie
Progrès en Urologie (2003), 13, 1207-1208EMC, 1993 , 25-372-A-IO, 14 p.

162-ABOUTAIEB R., DAKIR M., SARRF I., MOUSSAOUI A., BENNANI S., MRINI M., et al.
Les tumeurs de vessie chez le sujet jeune.
Prog. Urol., 1998 Feb., 8 (1) : 43-6

163-A. Benchekroun, H.A. El Alj , H. Essayegh, A. Iken, Y. Nouini, A. Lachkar, et al.
Tumeurs infiltrantes de vessie : étude rétrospective à propos de 225 cas
Annales d'urologie. 2003 ; 37 :279-283

164-B. Diao, T. Amath, B. Fall, P.A. Fall, M.J. Diémé, N.N. Steevy, et al.

Les cancers de vessie au Sénégal: particularités épidémiologiques, cliniques et histologiques.

Progrès en urologie (2008) ; 18: 445-448

165-A. Koffi; T. Kodjo; D. Tchou; M. A. Abdel-Kadre; N.K. Gado

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

166-Brennan .The contribution of cigarette smoking to Bladder cancer in women (Pooled European in data)

Cancer causes and control. 2001; 12: 411-417

167-H.Y.H. Rantomalala, A.F. Rakototiana, H.N. Rakoto-Ratsimba, H. Rambel, N. Razafimanjato, J.F.

Kapisy

Les cancers de la vessie vus au CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona

Revue Tropicale de Chirurgie 1 (2007) 74-76

168-Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez -Abente G, Tzonou A, Chang -Claude J, Bolm -Audorff U, Jöckel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. Int J Cancer. 2000 Apr 15;86(2):289-94.

169-Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. Eur J Cancer Prev. 2001 Feb;10(1):7-14.

170 -Castelao JE, Yuan J-M, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS, Ross RK, Yu MC. Gender- and smoking related bladder cancer risk. JNCI. 2001 Apr 4; 93(7):538-45.

- 171-Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjonneland A, Overvad K, Clavel Chapelon F, Nagel G, Chang-Claude J, Bergmann MM, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Oikonomou E, Berrino F, Palli D, Yumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PHM, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny L, Gram IT, Braaten T, Lund E, Gonzalez CA, Berglund G, Allen N, Roddam A, Bingham S, Riboli E. Tobacco smoke and bladder cancer $\dot{R}$ in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2006 Nov 15;119(10):2412-6.
- 172-Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer*. 1989 Oct 15;44(4):605-10.
- 173-IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Volume 83. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon: IARC 2004.
- 174- Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, Malats N, Real FX, Garcia-Closas M, Serra C, Carrato A, Garcia-Closas R, Sala M, Lloreta J, Tardon A, Rothman N, Silverman DT. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jul;15(7):1348-54.
- 175-Murta-Nascimento C, Schmitz-Drager BJ, Zeegers MP, Steineck G, Kogevinas M, Real FX, Malats N. Epidemiology of urinary bladder cancer : from tumor development to patients death. *World J Urol*. 2007;25(3) : 285-95.
- 176-Rehn L. Blasengeschwuelste bei Fuchsin-Arbeiten. *Arch Klin Chir*.1895;50:588-600.
- 177- Commission européenne. Document de référence sur les meilleures techniques disponibles - industrie textile. Juillet 2003
- 178- Directive 84/364/CEE de 1988 relative à l'interdiction de certaines amines aromatiques et de leurs sels.
- 179-Viscoli CM., Lachs MS, Horwitz RI. Bladder cancer and coffee drinking: a summary of case-control research. *Lancet*. 1993 Jun 5;341(8858):1432-7.

180-Directive 2002/61/CE du 19 Juillet 2002 relative à la limitation de vente et d'emploi de colorants azoïques dans les cuirs et textiles(JO du 11 Septembre 2002).

181-Ducos P. Nitrosamines et expositions professionnelles. Cahier de Notes Documentaires. INRS.1983; ND1418-111-83.

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

183-Fan TY, Morrison J, Rounbehler DP, Ross R, Fine DH, Miles W. N-nitrosodiethanolamine in synthetic cutting fluids: a part-per-hundred impurity.Science.1977; 196(4285):70-1.

184-Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable et de l'Energie. Avis du Conseil Supérieur de la prévention des risques technologiques sur le projet d'arrêté modifiant l'arrêté du 31 Août 2009 relatif aux prescriptions générales applicables aux installations classées pour la protection de l'environnement soumises à déclaration sous la rubrique n°2345 relative à l'utilisation de solvants pour le nettoyage à sec et le traitement des textiles ou des vêtements R Adopté le 26 Juin 2012.

185-IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Volume 63. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon : IARC 1997.

186-<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/fr/index.html>.

187-Unesdoc.unesco.org/images/0014/001472/147267f.pdf.

188-amilo A, Thomas P. Méméto de pathologie. Editions Vernazobres-grégo (2ème édition 2006) : p 278-280.

189- El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. Cancer 1981;48(12):2643-2648.

- 190-Ammani A, En-Nouali H, Janane A, Chafiki J, Sossa J, Albouzidi A, Ameur A, Abbar M, Ghadouane M. Tumeurs non urothéliales de la vessie (à propos de 15 cas). J Maroc Urol ; 12 : 16-25.
- 191-Puppo P, Perachino M, Ricciotti G, Bozzo W, Gallucci M, Carmignani G. Laparoscopically assisted transvaginal radical cystectomy. Eur Urol, 1995; 27(1): p. 80-4.
- 192-Johansson S, Wahlqvist L. Tumours of urinary bladder and ureter associated with abuse of phenacetin-containing analgesics. Acta Pathol Microbiol Scand A. 1977 Nov;85(6):768-774.
- 193-Thiede T, Christensen BC. Bladder tumours induced by chlornaphazine. Acta Med Scand. 1969;185(1-2):133-7.
- 194-Pearson RM, Soloway RS. Does cyclophosphamide induce bladder cancer? Urology. 1978 May;11(5):437-47.
- 195-Vlaovic P, Jewett MA. Cyclophosphamide-induced bladder cancer. Can J Urol.1999 Apr;6(2):745-8.
- 196-Boorjian S, Cowan JE, Konety BR, Du Chane J, Tewari A, Carroll PR - Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor Investigators. Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. J Urol. 2007 Mar;177(3):883-7.
- 197-Moon K, Stukenborg G, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. Cancer.2006 Sep 1;107(5): 991-8.
- 198-Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. Cancer.2000 Jan 15;88(2):398-406.

- 199-Parra J, Drouin S, Comperat E, Misraï V, Van Glabeke E, Richard F, Denys P, Chartier-Kastler E, Rouprêt M. Cancers de la vessie chez les patients neurologiques : analyse d'une série monocentrique. *Prog. Urol.* 2007 Nov; 17(7): 1333-6.
- 200-Straif K, Benbrahim-Tallaa, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V. A review of human carcinogens Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 2009 May. 10(5), 453-45.
- 201-Lamm SH, Engel A, Penn CA, Chen R. Arsenic cancer risk confounder in Southwest Taiwan data set. *Environ Health Perspect.* 2006;114(7):1077-82.
- 202-Arlt VM, Stiborova M, Schmeiser HH. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. *Mutagenesis.* 2002 Jul;17(4): 265-277.
- 203-Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). 2000 Jun 8;342(23):1686-92.
- 204-Viscoli CM., Lachs MS, Horwitz RI. Bladder cancer and coffee drinking: a summary of case-control research. *Lancet.* 1993 Jun 5;341(8858):1432-7.
- 205- Clavel J, Cordier S. Coffee consumption and bladder cancer risk. *Int J Cancer.* 1991 Jan 21;47(2):207-12.
- 206-Woolcott CG, King WD, Marrett LD. Coffee and tea consumption and cancers of the bladder, colon and rectum. *Eur J Cancer Prevention.* 2002;11(2):137-45.
- 207-Marcus PM, Vineis P, Rothman N. NAT2 slow acetylation and bladder cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies conducted in the general population. *Pharmacogenetics.* 2000;10(2):115-22.

- 208-Tao L, Xiang YB, Chan KK, Wang R, Gao YT, Yu MC, Yuan JM. Cytochrome P450 1A2 phenotype and bladder cancer risk: the Shanghai bladder cancer study. *Int J Cancer*. 2012; 130:1174-83.
- 209- Song DK, Xing DL, Zhang LR, Li ZX, Liu J, Qiao BP. Association of NAT2, GSTM1, GSTT1, CYP2A6, and CYP2A13 gene polymorphisms with susceptibility and clinicopathologic characteristics of bladder cancer in Central China. *Cancer Detect Prev*. 2009;32:416-23.
- 210- Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, Tardon A, Serra C, Carrato A, Garcia-Closas R, Lloreta J, Castano-Vinyals G, Yeager M, Welch R, Chanock S, Chatterjee N, Wacholder S, Samanic C, Tora M, Fernandez F, Real FX, Rothman N. NAT2 slow acetylation and GSTM1 null genotypes increase bladder cancer risk: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet*. 2005 August 20;366 (9486):649-59.
- 211-Hemminki K, Li X. Familial risk of cancer by site and histopathology. *Int J Cancer*. 2003; 103:105-9.
- 212- M. SOW, B. NKÉGOUM, J.-L. ESSAME OYONO, GAROUA, A. NZOKOU
Aspects épidémiologiques et histopathologiques des tumeurs urogénitales au Cameroun
Progrès en Urologie (2006), 16, 36-39
- 213-REHN L.
Ueber blasentumoren bei fuchsinarbeitern.
Arch. Kind. Chir., 1895, 50 : 588.
- 214-CUSSENOT O., RAVERY V.
Classification, facteurs pronostiques des tumeurs épithéliales de la vessie.
EMC, Nephro-Urologie, 1995, 18 -243-A20 : 5p.
- 215-H.Z. Zhang, C.f. Wang, J.j. Sun, B.-h. Yu
A Combined Clinicopathologic Analysis of 658 Urothelial Carcinoma Cases of Urinary Bladder
Chin Med Sci J 2012; 27(1):24-28

216-Cussenot O., Ravery V..

Classifications et facteurs pronostiques des tumeurs épithéliales de la vessie.

EMC, Néphro.-uro., 1995, 18-243-A-20, 5p.

217-Abbou C.C., Tamby E., Patard J.J. : Tumeurs de vessie infiltrantes

Oncologica, 1995, N II, PP 3-7.

218-Durdux C. et al:

Prognostic factors of infiltrating bladder tumors.

Cancer radiothé., 1998 sep-oct, 2(5), pp.491 -499.

219-Herr HW. Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients. World J Urol 1997; 15(2): 84-8 .

220-<http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14318/P0412009.pdf?sequence=1>

221-KIEMENEY L.A., WITJES J.A., HEIJBOEK R.P., VERBEEK A.L., and DEBRUYNE F.M.,

Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer J Urol, 1993. 150(1): 60-64

222- KIEMENEY N.M., AHMED S., FLANAGAN M.J., FRABLE W., CORDERM . P., HAFERMAN N

M . D ., and HAWKINS I . R ., Superficial bladder cancer: progression and recurrence J Urol, 1983. 130(6): 1083-1086.

223- Kurth K, Denis L, Sylvester R, de PM. The natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer. EORTC GU Group. Prog Clin Biol Res 1992; 378: 1-7.

224- Herr HW. Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients. World J Urol 1997; 15(2): 84-8 . .

225-Cheng L., Cheville J.C., Neumann R.M. and Bostwick D.G., Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. Am J Surg Pathol, 1999. 23(4): p. 443-7

226-Lopez JI, Angulo JC. The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. Histopathology 1995; 27(1): 27-33.

227- <http://www.oncologik.fr/index.php/Interregion:Vessie>

228-BILLEREY C., BOCCON-GIBOD L., et le CCAFU., Etude des variations inter-pathologistes dans l'évaluation du grade et du stade des tumeurs vésicales. Analyse par 12 pathologistes de 110 tumeurs classées initialement pT1. Prog Urol, 1996. 6: 49-57.

229-Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. Urol Clin North Am 2000; 27(1): 1-13, vii.