



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 217

**PLACE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE (INHIBITEURS DES CHECKPOINTS)
DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS DE LA VESSIE NON
INFILTRANT LE MUSCLE**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Madame Jihane CHTIBA

Née le 17 Septembre 1996 à Khenifra

De l'Ecole Royale du Service de Sante Militaire de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Tumeur de vessie, échec de BCG, immunothérapie, Pembrolizumab

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed Ameer Professeur d'urologie	Président du jury
Monsieur Mohammed Alami Professeur d'urologie	Directeur de thèse
Monsieur Yassir Sbitti Professeur de Cancérologie	Juge
Monsieur Mohamed Oukabli Professeur d'anatomie pathologique	Juge
Monsieur Hachem EL Sayegh Professeur d'urologie	Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسِيرَى اللَّهِ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ
وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des](#)

[Orangers Rabat](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de](#)

[Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
[la FMPA](#)

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de](#)

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique –[Doyen de la FMPR](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilal
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal

Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir

l'UM6SS

Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de*

Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham

Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie *Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV*
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie pédiatrique

Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Traumatologie orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Médecine du Travail

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Mohammed Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie pédiatrique

Psychiatrie

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la</i>
<i>Coop.</i>	
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

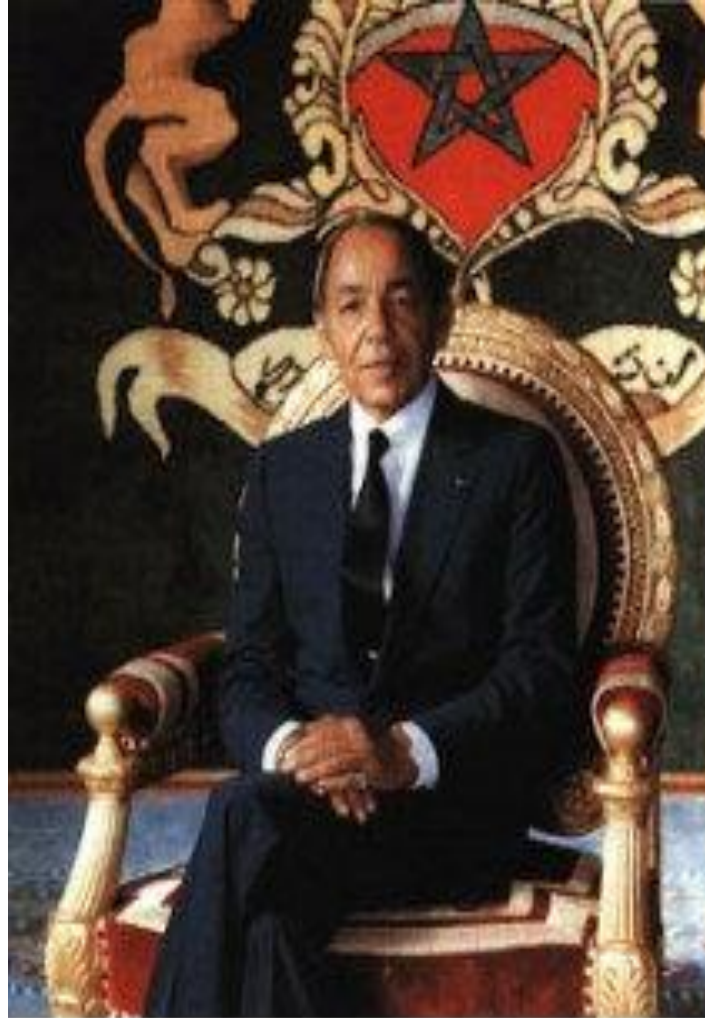
Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen

À

SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II



Que son âme repose en paix

À

*SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI,
Chef Suprême et Chef d'État-Major Général des Forces Armées Royales.
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale.*



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

À

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIÈRE

MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

À

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE

MOULAYRACHID



Que Dieu le protège



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Belkhir EL FAROUK

Inspecteur Général des Forces Armées Royales

et commandant la zone sud

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohammed ABBAR

Inspecteur du Service de Santé Militaire

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

El Mehdi ZBIR

Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V – Rabat

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Karim FILALI

Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.



A

L'ÉCOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE - RABAT

Je dédie ce travail à l'ensemble du personnel de l'ERSM

En témoignage de mon grand respect

Et ma profonde considération

Monsieur le Commandant de groupement

élèves officiers ERSM Mohamed BOUHAROU

À Monsieur L'Adjudant-Chef L. KERBAL :

CHEF SECRETARIAT GROUPEMENT

ÉLÈVES OFFICIERS DE L'ERSM

En reconnaissance de leur disponibilité et de leur générosité

à l'égard de l'ensemble des élèves officiers médecins.

Pour cela, je leur adresse mes vifs remerciements, pour leur

Contribution à la réussite de ce travail.

DEDICACES

Avant tout

Je tiens à remercier, ALLAH

Le Tout-Puissant et L'Omniscient, de m'avoir aidé et guidé dans ma vie vers le chemin de la réussite.

À ma très chère mère Lahmouz Fatima

Je voudrais prendre un moment pour t'exprimer ma gratitude et te remercier du fond du cœur pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu as été mon guide, mon soutien et ma source d'inspiration tout au long de ma vie.

Je suis tellement chanceuse d'avoir une mère aussi aimante, attentionnée et dévouée que toi. Tu as toujours été là pour moi, dans les bons moments comme dans les mauvais. Tu as fait des sacrifices incroyables pour moi, et je suis consciente de tout ce que tu as dû abandonner pour m'élever.

Je suis reconnaissante pour ton amour inconditionnel, ta patience infinie et ta sagesse inestimable. Tu as été mon rocher, ma lumière et ma boussole tout au long de ma vie. Tu as été une mère extraordinaire, et je suis honorée et fière d'être ta fille. Je te remercie du fond du cœur pour tout ce que tu as fait pour moi. Je t'aime plus que tout au monde.

À mon très cher père, Mohammed Chtiba,

je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude pour tout ce que tu as fait pour moi. Merci pour ton amour inconditionnel, pour les valeurs et l'enseignement que tu m'as transmis tout au long de ma vie. Merci pour tes prières et tes encouragements sans limites qui ont été une source d'inspiration pour moi. Je t'aime papa.

À mes deux frères adorés,

Haitam et Saad Eddine chtiba

je voudrais exprimer toute ma gratitude pour votre soutien constant tout au long de mes études. Votre présence, vos conseils avisés et votre amour inconditionnel m'ont permis de continuer à avancer dans les moments difficiles. Merci d'avoir été mes piliers de force, de m'avoir aidé à surmonter les obstacles, de m'avoir encouragé à poursuivre mes rêves et de m'avoir inspiré à devenir une meilleure personne. Vous êtes mes modèles de vie et je suis très reconnaissant de vous avoir comme frères.

Je vous aime

À mon cher mari

Je ne saurais trouver les mots justes pour exprimer toute la gratitude que j'ai pour toi. Tu as été mon pilier et mon ange gardien, toujours là pour me soutenir et m'encourager tout au long de cette aventure, même dans les moments les plus difficiles.

Tu es l'amour de ma vie et je suis tellement chanceuse de t'avoir à mes côtés. Tu m'as toujours aimée inconditionnellement et tu m'as acceptée telle que je suis.

Je souhaite exprimer toute ma reconnaissance pour ta patience, ta douceur, ta bienveillance et ta compréhension. Nous avons accompli tant de choses ensemble dont je suis si fière. Je tiens sincèrement à te remercier de tout ce que tu fais pour moi, pour notre famille et pour notre futur. Je t'aime infiniment.

À ma très chère amie Maryem Ismaili

je tenais à prendre le temps de t'écrire ces quelques lignes pour te remercier du fond du cœur pour tout ce que tu as fait pour moi. Tu es bien plus qu'une simple amie pour moi, tu es ma confidente, ma sœur de cœur, ma complice de toujours. Tu as été là pour moi dans les moments difficiles, tu m'as soutenue et encouragée à poursuivre mes rêves. Tu m'as fait rire et pleurer, tu m'as consolée et réconfortée, tu as partagé avec moi des moments inoubliables. Je suis reconnaissante pour ta présence dans ma vie, pour ton écoute, ta bienveillance et ta générosité. Tu es une personne extraordinaire et c'est un vrai bonheur de t'avoir dans ma vie.

Je t'aime très fort.

À ma chère amie Btissam Aliouate

Merci pour ton amour, ton amitié. Tu étais toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter. Merci pour les bons moments que nous avons passés ensemble, pour ton soutien et ta serviabilité. Que Dieu te protège et te procure joie et bonheur, et que notre amitié reste à jamais.

À ma chère Maryem ezzaher

je tiens à te remercier, pour ton amitié sincère et pour toutes les belles aventures que nous avons partagées.

Tu es une personne remarquable, innocente qui n'a pas changé au fil des années, Merci d'être une si merveilleuse amie. Merci pour tout ce que tu es

À toute la famille

Je dédie ce message à ma famille, pour vous témoigner ma reconnaissance sincère envers votre soutien constant, votre gentillesse et votre dévouement. Je vous souhaite de tout cœur une vie remplie de bonheur, de santé et de succès. Que notre lien familial reste solide et que nous restions toujours unis, prêts à nous épauler mutuellement aussi bien dans les périodes difficiles que dans les moments de joie.

À

chaque personne ayant contribué à mon développement, ce modeste travail est en votre honneur.

Louanges à Dieu le Clément le Tout-Puissant pour qu'il vous accorde tous, santé et longue vie.

REMERCIEMENTS

À notre maître et président de jury

Monsieur le Professeur A. AMEUR

Professeur d'UROLOGIE

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. Votre compétence, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité mon admiration. Veuillez accepter, cher maître, mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.

À notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur M. ALAMI

Professeur d'urologie

Vous m'avez toujours accueillie avec bienveillance et sympathie tout au long de ce travail. Votre disponibilité et votre modestie font de vous un encadrant sérieux et à grandes qualités humaines. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Y. SBITTI,

Professeur de CANCEROLOGIE.

Je vous remercie d'avoir accepté avec gentillesse de juger cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

À notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur H. EL SAYEGH,

Professeur d'UROLOGIE.

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury.

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de toute ma gratitude.

À notre maître et Juge de thèse

Monsieur le Professeur M. OUKABLI,

Professeur d'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Vous me faites le grand honneur de bien vouloir accepter de juger mon travail. Veillez

trouver ici le témoignage de mes sincères remerciements.

À notre maître et Co-rapporteur de thèse

Docteur O. JENDOZI

Professeur Assistant en urologie

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour vos conseils judicieux et les efforts que vous avez déployés pour m'aider à élaborer ce travail. Votre soutien indéfectible et votre expertise à toutes les étapes ont été d'une valeur inestimable. Je suis sincèrement reconnaissant(e) de votre gentillesse sans égal et je vous remercie pour vos efforts inlassables. Veillez accepter toute ma reconnaissance.

LISTE DES ABREVIATIONS

ECBU	: Examen cytobacteriologique des urines.
TVNIM	: Tumeur de vessie non infiltrant le muscle .
TVIM	: Tumeur de vessie infiltrante le muscle .
RTUV	: Une résection transurétrale de vessie.
BCG,	: Le Bacille de Calmette-Guerin
R.C.R.R	: Registre des cancers de rabat.
R. C.R.G.C.	: Registre des cancers du Grand Casablanca.
CIS	: Carcinome in situ (CIS).
URO-TDM	: Uro Tomodensitométrie.
IRM	: L'imagerie par résonance magnétique .
CCAFU	: Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie.
FISH	: La fluorescence in situ hybridization .
FDA	: Food and Drug Administration.
IPCI	: Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
GU ASCO	: GenitoUrinary American Society of Clinical Oncology
IBCG	: L'International Bladder Cancer Group (IBCG)
IPCI	: Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire
l'EAU 2023	: European Association of Urology 2023.

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : L'appareil génito-urinaire chez la femme.....	6
Figure 2 : L'appareil génito-urinaire chez l'homme	6
Figure 3 : Vascularisation artérielle et lymphatique de la vessie	9
Figure 4 : la vascularisation veineuse de la vessie	10
Figure 5 : Schéma en vue oblique de la répartition des chaînes ganglionnaires pelviennes autour des vaisseaux	11
Figure 6 : Innervation du bas appareil urinaire	13
Figure 7 : Coupe histologique montrant les couches de la paroi vésicale.....	15
Figure 8 : Correspondance du grade tumoral entre classification OMS 1973 et 2016.	24
Figure 9 : algorithme de prise en charge des TVNIM.....	27
Figure 10 : Image échographique d'une tumeur vésicale siégeant à la face postérieure de la vessie	33
Figure 11 : Image échographique d'une tumeur vésicale superficielle antéro-latérale gauche	34
Figure 12 : Image cystoscopique d'une tumeur papillaire.....	35
Figure 13 : Exemple d'une cartographie vésicale.....	36
Figure 14 : IRM pelvienne montrant un processus pariétal bourgeonnant de la paroi antéro-inférieure et latérale droite de la vessie (image HMIM).	47
Figure 15 : IRM pelvienne montrant l'épaississement pariétal étendu de la paroi antérieur et latérale droite de la vessie (image HMIM).....	50
Figure 16 : cystoscopie de contrôle montrant l'ancien lit de résection (image HMIM).	51
Figure 17 : IRM pelvienne montrant l'épaississement pariétal de la vessie (image HMIM). .	52
Figure 18 : URO scanner montrant l'épaississement tumoral de la paroi vésicale antérieure et antéro-inférieure gauche (IMAGE HMIMV)	57
Figure 19 : Photos montrants la toxicité cutanée grade 1 développée 03 mois après la fin des perfusions de PEMBROLIZUMAB. IMAGE HMIMV	60
Figure 20 : Figure montrant le modèle des mécanismes du BCG dans le cancer de la vessie.	75
Figure 21 : Algorithme de prise en charge des récurrences tumorales après traitement par BCG	89

Figure 22 : Principaux points de contrôle immunitaire impliqués dans l'anergie des lymphocytes T.....	93
Figure 23 : mécanismes d'actions des immunothérapies	93
Figure 24 : schéma montrant l'interaction entre la cellule présentatrice de l'antigène (APC), la lymphocyte T et la cellule tumorale.....	95
Figure 25 : mécanismes d'action des inhibiteurs de checkpoints (T regs : Regulatory T cells, TCR : T cell receptor, MHC : major histocompatibility complex).....	96
Figure 26 : Toxicité des inhibiteurs de checkpoints (GI : gastro-intestinal, irAE : immune related adverse event, PD-1 : programmed death 1)	97
Figure 27 : Cibles antigéniques potentielles dans les événements indésirables liés à l'immunité	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification TNM d2017 des tumeurs de la vessie	25
Tableau 2 : Stratification et traitements de TVNIM	27
Tableau 3 : Classification des tumeurs de vessie TVNIM et TVIM.....	29
Tableau 4 : conduite à tenir en fonction de la cytologie urinaire.....	37
Tableau 5 : éléments à mentionner dans le compte rendu d'une analyse de RTUV.....	39
Tableau 6 : Bilan d'extension des tumeurs vésicales.....	41
Tableau 7 : Tableau récapitulatif des 2 observations	61
Tableau 8 : Résultats de la cystoscopie associée à la RTUV chez le patient A.	65
Tableau 9 : Résultats de la cystoscopie associée à la RTUV chez le patient B.	66
Tableau 10 : Stratification et prise en charge des TVNIM à haut risque selon les recommandations du CCAFU 2022-2024.....	72
Tableau 11 : Les effets secondaires liés aux instillations de BCG.....	77
Tableau 12 : Classification et propositions de prise en charge des effets secondaires mineurs	79
Tableau 13 : prise en charge des recidives de TVNIM apres BCG	89
Tableau 14 : Tableau des différents anticorps approuvés par la FDA dans le traitement des cancers de vessie métastatiques ou localement avancés.	103
Tableau 15 : Tableau montrant les différentes études en cours sur l'efficacité et la sécurité des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires.....	103
Tableau 16 : Essais cliniques évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi des IPCI pour traiter les cancers urothéliaux de la vessie.....	105

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
RAPPEL ANATOMIQUE	4
I. Anatomie chirurgicale de la vessie :	5
A. Généralités :.....	5
B. Capacité :	5
C. Situation :.....	5
D. Rapports de la vessie :	7
E. Vascularisation de la vessie :.....	8
F. Rappel histologique :	14
ÉPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE VESSIE	16
A. Incidence :.....	17
B. Sexe :	17
C. Âge :	17
D. Les facteurs de risque :	17
1. Le tabagisme :	17
2. Les facteurs professionnels :	18
3. Bilharziose :.....	18
4. Infections urinaires chroniques :	18
5. Radiothérapie :	19
6. Facteurs de risque nutritionnels :	19
ANATOMOPATHOLOGIE	20
I. Les types histologiques des tumeurs de la vessie:.....	21
A. Carcinome urothélial:	21
B. Carcinome épidermoïde:.....	21
C. Adénocarcinome :.....	21
D. Autres types histologiques :.....	21
1. Tumeur de vessie non invasive :	22

2. Tumeur de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) :.....	22
3. Tumeur de vessie infiltrant le muscle (TVIM) :	22
II. Le grade tumoral :	23
III. Classification pTNM 2017 :	25
IV. Classification pronostique :	26
HISTOIRE NATURELLE ET PRONOSTIC :.....	28
DIAGNOSTIC POSITIF	30
I. Signes cliniques :.....	31
A. Signes cliniques locaux (communs à toutes les tumeurs).....	31
B. B-Signes cliniques évocateurs d'extension locorégionale ou à distance :	31
II. L'examen clinique :	32
A. Interrogatoire – Facteurs de risque :.....	32
B. Examen physique, urologique et général :.....	32
III. Les examens paracliniques :	33
A. l'échographie :	33
B. URO-TDM:	34
C. La cystoscopie :	35
D. La cytologie urinaire :.....	36
E. Résection transurétrale de la vessie (RTUV) :	37
IV. Bilan d'extension :	40
A. TVNIM:	40
B. TVIM:.....	40
C. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :	40
PATIENTS ET METHODES	42
I. Type d'étude :	43
II. Sélection des patients :	43

1. critères d'inclusion :	43
2. Critères d'exclusion :	43
3. La population d'étude :	43
III. Considérations éthiques :	44
IV. Collecte et analyse des données :	44
1. Méthodes de recherche :	44
OBSERVATIONS CLINIQUES.....	45
I. Observation (A) :	46
1. Identité du patient :	46
2. Motif de consultation :	46
3. Antécédents	46
4. histoire de la maladie :	46
5. Examen clinique :	46
6. Le bilan paraclinique :	46
6.1. Bilan Biologique :	46
6.2. Bilan Radiologique :	47
6.2.1. Échographie rénale et vésicale le 04/02/2020 :	47
6.2.2. IRM Pelvienne le 07/02/2020 :	47
7. Exploration cystoscopique +RTUV:	48
8. Anatomopathologie :12/03/2020	48
9. Bilan d'extension :	48
9.1. Scanner thoraco-abdomino-pelvien le 18/03/2020 :	48
10. Complément de RTUV à 1 mois 03/04/2020 :	48
11. Anatomopathologie 07/04/2020 :	48
12. Cystoscopie + RTUV à 3mois le 27/08/2020 :	49
13. IRM Pelvienne après 1 mois du traitement le 02/12/2020 :	50
14. Cystoscopie +RTUV à 1 mois du traitement le 04/01/2021 :	50
15. Surveillance clinique et biologique :	51
16. 16. IRM pelvienne de contrôle à 18 mois :	52

II. Observation (B) :	53
1. Identité du patient :	53
2. Motif de consultation :	53
3. Antécédents :	53
4. Histoire de la maladie :	53
5. L'examen clinique :	53
6. Bilan paraclinique :	54
6.1. Bilan Biologique :	54
6.2. Bilan Radiologique	54
6.2.1. Echographie réno-vésicale et prostatique le 04/01/2021:	54
6.2.2. IRM Pelvienne le 04/02/2021 :	54
6.3. Exploration cystoscopique + RTUV :	54
6.4. Anatomopathologie le 11/02/2021 :	55
6.5. Bilan d'extension le 15/03/2021 :	55
6.5.1. Scanner thoraco-abdomino-pelvien :	55
6.5.2. IRM Cérébrale :	55
6.6. RTUV complémentaire était programmée le 22/03/2021 :	55
6.7. Anatomopathologie le 27/03/2021:	55
7. Instillations intra-vésicales de BCG : SII-ONCO-BCG 26/04/2021:	56
8. Bilan de surveillance	56
8.1. TDM TAP C + à 3 mois le 13/09/2021:	56
8.2. TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRONS AU 18-FDG (TEP-TDM) a 3 mois le 19/10/2021 :	58
8.3. Cystoscopie + RTUV à 3 mois le 21/10/2021 :	58
8.4. Examen Anatomopathologique le 25/10/2021 :	58
9. Instillations intra-vésicales de GEMCITABINE et perfusion de PEMBROLIZUMAB:	59
10. Cystoscopie + RTUV à 1 mois du traitement 28/12/2021:	59
11. surveillance clinique et biologique :	59
RESULTATS	62

I. Caractéristique clinique :	63
A. Signes fonctionnels :	63
B. Signes physiques :	63
II. Les examens par aciniques :	63
A. Examens biologiques :	63
B. Échographie :	63
C. IRM Pelvienne :	64
D. Scanner-abdomino-pelvien :	64
E. Cystoscopie associée à la RTUV :	64
F. Etude anatomopathologique :	67
G. TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS :	67
III. Prise en charge thérapeutique :	68
IV. Evolution :	69
DISCUSSION	70
I. Prise en charge de TVNIM à haut risque selon les frecommandations du CCAFU 2022-2024.	71
II. Immunothérapie dans le cancer non musculo-invasif de la vessie :	73
A. BCG-thérapie :	73
1. Historique :	73
2. Définition :	74
3. Mécanisme d'action :	74
4. Contre-indications :	76
5. Effets indésirables :	77
6. Modalités thérapeutiques :	78
6.1. Traitement d'induction :	78
6.2. Traitement d'entretien :	79
6.3. Traitement des effets indésirables :	79
7. EFFICACITÉ DU TRAITEMENT PAR BCG	80

8. Facteurs prédictifs de réponse thérapeutique :	81
8.1. Facteurs cliniques et anatomopathologiques :	81
8.2. Facteurs immunitaires :	82
8.3. Facteurs biologiques :	83
9. Récidive d'une TVNIM à haut risque après échec du BCG : Définitions et options thérapeutiques :	84
9.1. Définition de L'IBCG et de LA GU ASCO :	84
9.2. Selon les recommandations de l'EAU 2023 :	85
9.3. Selon le CCAFU (2022-2024) :	87
9.3.1. Récidive précoce \leq 12 mois sous la forme de TVNIM de bas grade:	87
9.3.2. Récidive précoce \leq 12 mois sous la forme de TVNIM de haut grade (Patients non répondeurs au BCG) :	87
9.3.3. Récidive tardive $>$ 12 mois sous la forme d'une TVNIM de bas grade :	88
9.3.4. Récidive tardive $>$ 12 mois sous la forme d'une TVNIM de haut grade (Patients initialement répondeurs au BCG, mais récidivants) :	88
9.4. Discussion des options thérapeutiques :	90
B. Immunothérapie systémique : Nouvelle fenêtre dans le traitement des TVNIM :	92
1. Physiopathologie :	92
C. Voie de signalisation des checkpoints (Points de contrôle immunitaire) :	94
D. Voie de signalisation des CTLA-4:	96
E. Toxicité :	97
2. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire(IPCI) :	99
2.1. PEMBROLIZUMAB / Keytruda©	99
2.2. ATEZOLIZUMAB / Tecentriq©	101
2.3. NIVOLUMAB / Opdivo©	102
2.4. AVELUMAB / Bavencio©	102
2.5. Études en cours :	103
3. Expression de PD-L1 et réponse thérapeutique:	104
III. Immunothérapie dans les TVIM :	106

IV. Immunothérapie dans les TV métastatiques :	107
Conclusion.....	108
Résumés.....	111
Références	115

INTRODUCTION

Le cancer de vessie est le 7ème cancer au monde chez l'homme et le 17ème chez la femme avec une incidence de 17 et 6/100000 respectivement [1]. À l'échelle mondiale, on compte environ 550 000 nouveaux cas par an ; et environ 200 000 patients décédés par cancer de vessie en 2018 [2].

Le tabac, l'âge, le sexe et l'exposition à certains produits toxiques (fabrication de couleurs, de caoutchouc et de matières synthétiques) sont les principaux facteurs de risque du développement du cancer urothélial de la vessie [3].

L'hématurie macroscopique est le maître symptôme dans la très grande majorité des cas de tumeurs de la vessie. Par ailleurs, des signes irritatifs vésicaux, tels qu'une pollakiurie, une impériosité, des brûlures mictionnelles, sont moins fréquents (20 %), mais doivent également faire évoquer le diagnostic après avoir éliminé une infection urinaire (ECBU). Ainsi, la cystoscopie représente l'examen clé du diagnostic [4].

Dans 70 à 80 % des cas, il s'agit d'une tumeur de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM). La prise en charge thérapeutique repose sur un traitement conservateur par une résection trans-urétrale de vessie (RTUV) [5]. Selon le risque de récurrence et de progression de la tumeur, une surveillance ou un traitement adjuvant seront préconisés.

Malheureusement, 50%-70% des patients vont récidiver, et cette récurrence va infiltrer le muscle dans 10 à 30 % des cas justifiant un traitement radical par une cystectomie [5]. Pour éviter cette situation, une thérapie endo-vésicale (chimiothérapie ou immunothérapie) a été développée en complément de la RTUV [6].

Le Bacille de Calmette-Guérin (BCG) est connu du grand public comme le vaccin préventif de la tuberculose, représente la 1^{re} immunothérapie proposée en instillations endo-vésicales pour les TVNIM.

Malheureusement, les options de traitement actuelles après un traitement BCG infructueux sont limitées à la cystectomie radicale – le gold standard.

Compte tenu de la récente pénurie mondiale de BCG et de la morbidité élevée associée à la cystectomie radicale, il existe un besoin non satisfait de nouveaux traitements des TVNIM à haut risque.

Actuellement, des récentes découvertes sur les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (checkpoints inhibitors) ouvrent tout un nouveau chapitre sur le traitement des patients inaptes ou refusant de subir une cystectomie, offrant par conséquent des perspectives thérapeutiques, capables de révolutionner la prise en charge [3].

Dans notre étude, nous avons réalisé une analyse rétrospective des observations de 2 patients ayant bénéficié d'une immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (Pembrolizumab).

L'objectif de notre travail est de mettre en évidence l'intérêt et le résultat de ce traitement dans la prise en charge des TVNIM ne répondant pas au traitement par BCG-thérapie, en termes de contrôle carcinologique de la maladie, de tolérance du traitement et de ses effets indésirables.

RAPPEL ANATOMIQUE

I. Anatomie chirurgicale de la vessie :

A. Généralités :

La vessie est un réservoir musculaire recevant en continu l'urine terminale pour l'expulser à la miction. Il s'agit d'un organe en forme de pyramide inversée situé dans le bassin. Son sommet est dirigé vers le haut et l'avant, et son point le plus bas est l'urètre, qui permet l'évacuation de l'urine lors de la miction. Ses parois sont constituées d'un muscle lisse, détrusor. Il est recouvert sur sa face intérieure d'un épithélium transitionnel (stratifié), l'urothélium [7].

La forme de la vessie varie en fonction de sa distension : vide, elle a une forme grossièrement triangulaire, aplatie avec son sommet antéro-supérieur. En revanche, lorsqu'elle est pleine, la vessie devient ovoïde et peut se distendre jusqu'à atteindre le niveau de l'ombilic [8].

B. Capacité :

Chez l'adulte, la vessie a une capacité physiologique habituelle de stocker entre 300 et 600 ml d'urine lorsqu'elle est pleine. Au-delà, son remplissage est pathologique [7].

C. Situation :

La vessie occupe la quasi-totalité de la loge vésicale, située à la partie antérieure et médiane de la cavité pelvienne, elle est en position sous péritonéale sur le plancher pelvien, elle se situe immédiatement derrière la symphyse pubienne lorsqu'elle est vide, mais elle peut faire saillie dans l'abdomen lorsqu'elle est distendue en raison de la quantité d'urine qu'elle contient. Elle repose, chez l'homme, sur la prostate qui la sépare du plancher pelvien, et chez la femme, sur la face antéro-supérieure du vagin [5,9].

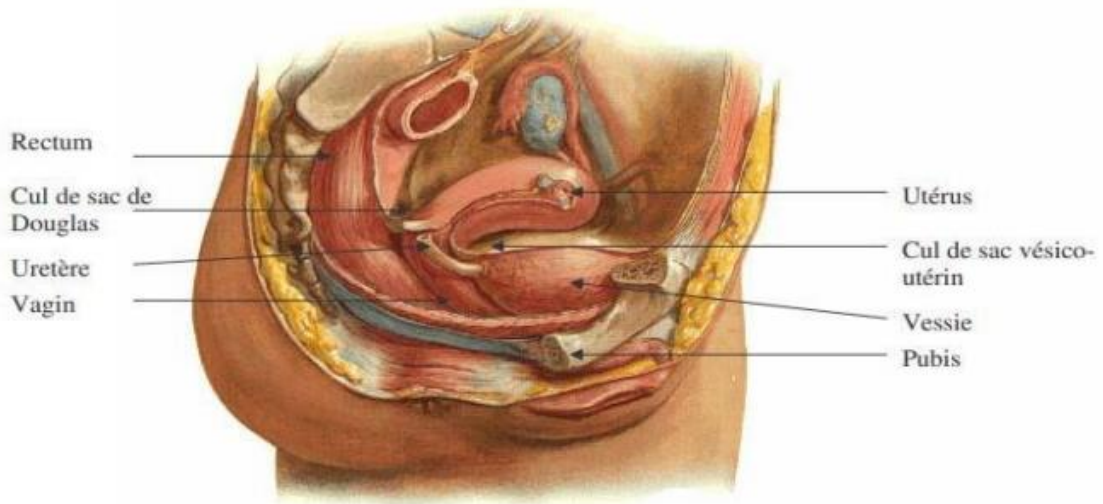


Figure 1 : L'appareil génito-urinaire chez la femme [10].

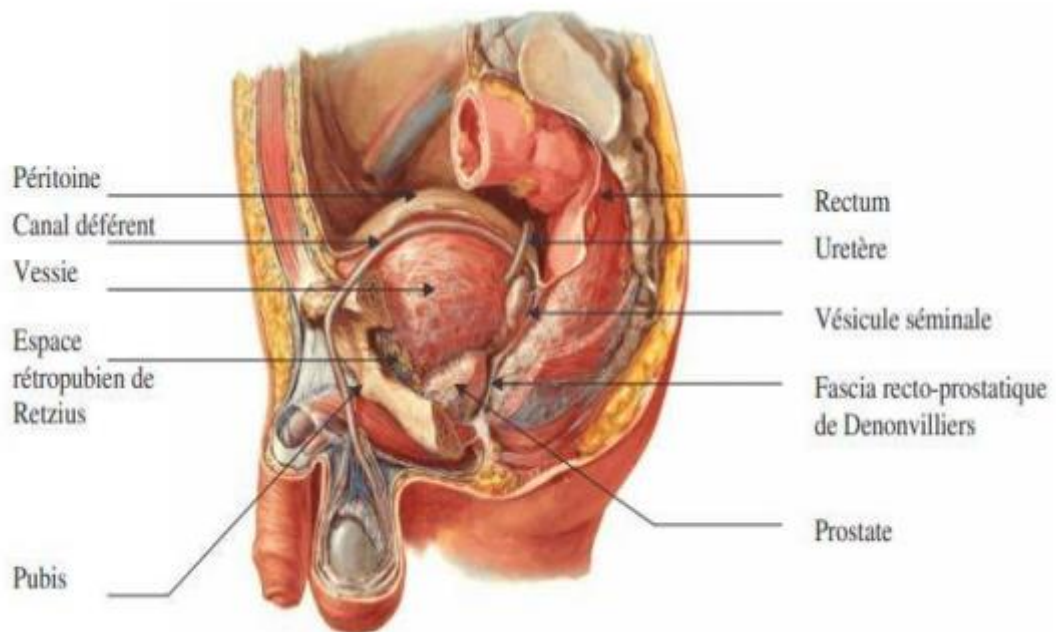


Figure 2 : L'appareil génito-urinaire chez l'homme [11].

D. Rapports de la vessie :

On distingue à vessie vide trois faces : supérieure, antéro-inférieure et postéro-inférieure ou base ; deux bords latéraux, un bord postérieur et 3 angles.

***Face supérieure :**

La vessie est recouverte de péritoine sur toute sa surface supérieure, qui est attachée à l'insertion ouraquienne. Cependant, le péritoine peut être détaché de la calotte vésicale à l'avant et sur les côtés. À l'arrière, il existe un espace facilement détachable entre le péritoine et la vessie [12].

***Face antéro-inférieure :**

Sa partie inférieure est attachée à la face postérieure du pubis par les ligaments pubo-vésicaux. L'aponévrose ombilico-prévésicale recouvre la face antérieure de la vessie, mais elle est faiblement attachée à elle par du tissu conjonctif lâche. En avant se trouve l'espace prévésical de RETZIUS contenant du tissu cellulo-graisseux lâche, la symphyse pubienne ferme cet espace en avant et en bas. Les vaisseaux et les nerfs obturateurs qui sortent de la cavité pelvienne pour rejoindre la face médiale de la cuisse sont en rapport avec la partie supérieure et latérale de la face antéro-inférieure de la vessie [12].

***Face postéro-inférieure :**

Chez l'homme :

Chez les hommes, la base fixe de la vessie (contrairement à la partie supérieure mobile en état de réplétion), est en relation avec la face supérieure de la prostate via un tissu cellulaire très vascularisé. À l'arrière, elle est en relation avec les vésicules séminales, les ampoules déférentielles et les uretères, qui s'insinuent entre la vessie et les vésicules séminales.

La partie supérieure de la base de la vessie est recouverte par le péritoine, qui se prolonge sur la partie supérieure des vésicules séminales pour former le cul-de-sac vésico-séminal. Ce cul-de-sac est constitué par le feuillet fibro-musculaire de l'aponévrose de DENONVILLIERS. La séreuse péritonéale se réfléchit en arrière sur la face antérieure du rectum pour former le cul-de-sac de Douglas [12].

Chez la femme :

La partie inférieure de la face postérieure de la vessie est liée au vagin par une couche de tissu conjonctif dense appelée fascia d'HALBAN.

Les deux tiers inférieurs de la base vésicale répondent à la face antérieure du vagin. Le tiers supérieur de la vessie répond à la partie supra-vaginale du col de l'utérus : le clivage y est facile et avasculaire [12].

E. Vascularisation de la vessie :

*** Vascularisation artérielle :**

La vascularisation artérielle de la vessie provient de l'artère iliaque interne (ou hypogastrique). La plupart de ses branches se situent au-dessus du plan du muscle élévateur de l'anus, formant ainsi le principal système artériel sus-lévatorien qui se compose de :

- a. Les artères destinées à la partie mobile de la vessie : artères ombilicales, tronc ombilico-vésiculo-déférentiel et vésiculo-déférentiel naissant le plus souvent d'un tronc commun qui forme la première collatérale antérieure de l'hypogastrique. L'artère vésiculo-déférentielle homologue de l'artère utérine chez la femme, passe au-dessus de l'uretère qu'elle croise en X pour atteindre les vésicules séminales et la face postérieure de la vessie.
- b. L'artère vésico-prostatique chez l'homme ou vésico-vaginale chez la femme irrigue la partie fixe [12].

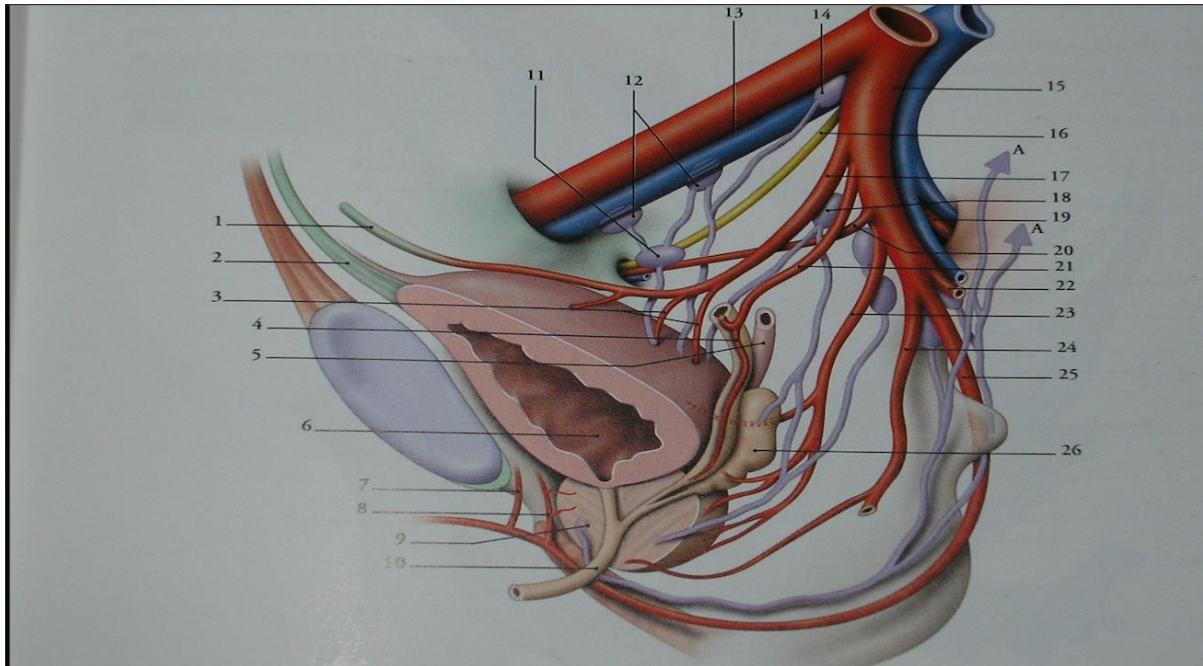


Figure 3 : Vascularisation artérielle et lymphatique de la vessie [13].

1. Ligament ombilical médial 2. Ligament ombilical médian 3. Artère vésicale supérieure 4. Conduit déférant 5. Urètre 6. Vessie 7. Artère retro symphysaire 8. Artère vésicale antérieure 9. prostate 10. Urètre 11. lymphonoeud obturateur 12. lymphonoeud iliaque 13. Artère vésicale iliaque externe 14. Lymphonoeud intermédiaire 15. Artère vésicale iliaque interne 16. Nerf obturateur 17. Artère ombilicale 18. Lymphonoeud iliaque interne 19. Artère vésicale lutéale 21. Artère du conduit déférant 22. Artère vésicale glutéale inférieure 23. Artère vésicale inférieure 24. Artère rectale moyenne 25. Artère pu dentale interne 26. Glandes séminales .

*** Vascularisation veineuse :**

Il existe un réseau intra-pariétale et péri-vésicale qui est drainé par :

- Les veines antérieures qui font partie du plexus de Santorini.
- Les veines latérales et postérieures qui se rejoignent au niveau du plexus latéro-prostatique avant de rejoindre la veine hypogastrique. Ces veines reçoivent également les veines vésiculo-déférentielles et urétérales.

Chez les femmes, les troncs latéraux vésicaux se connectent aux plexus latéro-vaginaux [14].

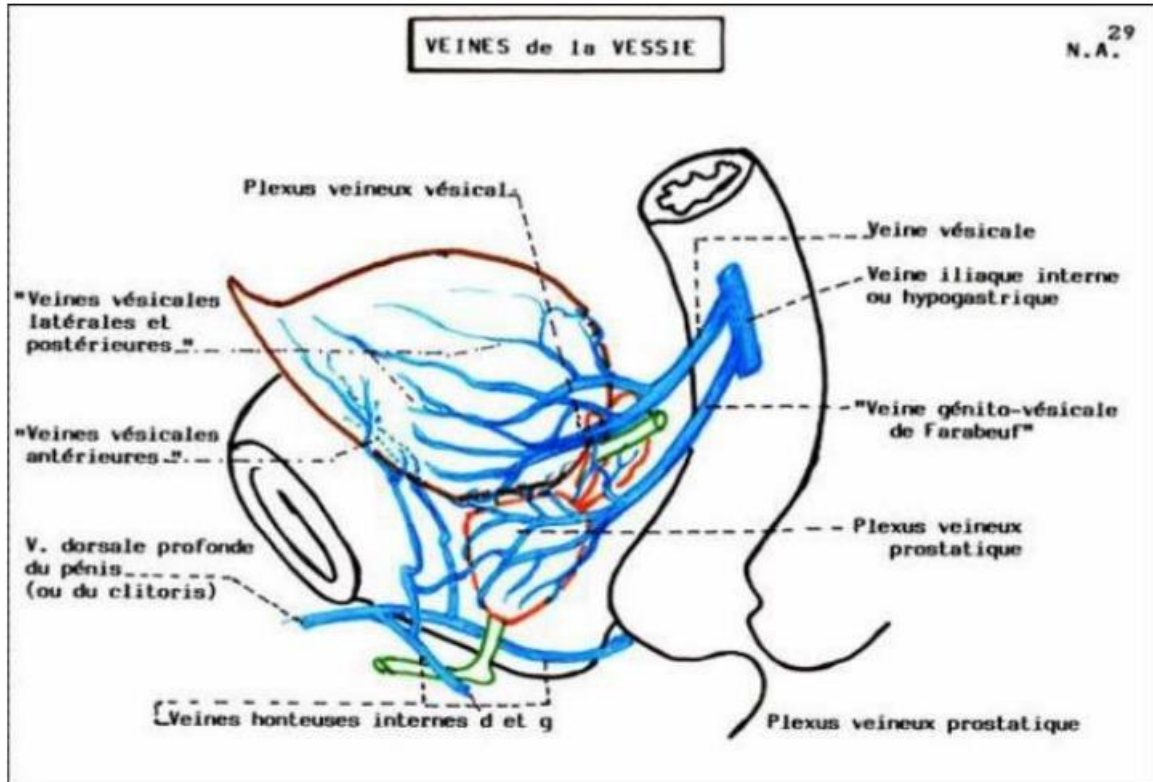


Figure 4 : la vascularisation veineuse de la vessie [8].

***Les lymphatiques :**

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

Il est crucial de comprendre les voies de drainage de la vessie, car cela est essentiel dans la stadification précise de la tumeur. En effet, la valeur thérapeutique du curage ganglionnaire étendu, voire même extensif, est désormais avérée [5].

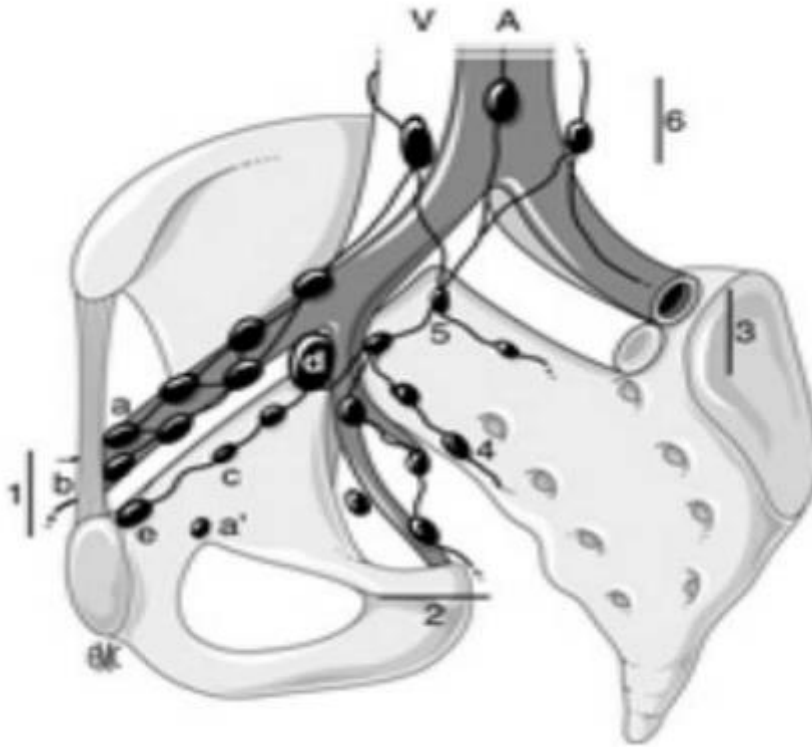


Figure 5 : Schéma en vue oblique de la répartition des chaînes ganglionnaires pelviennes autour des vaisseaux [15].

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

***L'innervation :**

L'innervation de la vessie est double et peut être classée en intrinsèque et extrinsèque.

- L'innervation intrinsèque se produit à travers des plexus situés à l'intérieur de la paroi musculaire de la vessie, également appelée détrusor.
- L'innervation extrinsèque est assurée par des fibres sympathiques et parasympathiques qui contrôlent de manière involontaire et inconsciente les contractions du détrusor.

Le contrôle encéphalique sensitif et moteur de la vessie est assuré par les voies médullaires, qui transmettent l'information jusqu'aux noyaux gris centraux et au cortex.

Ce processus complexe permet une régulation précise de la fonction vésicale et assure une miction efficace et contrôlée [8].

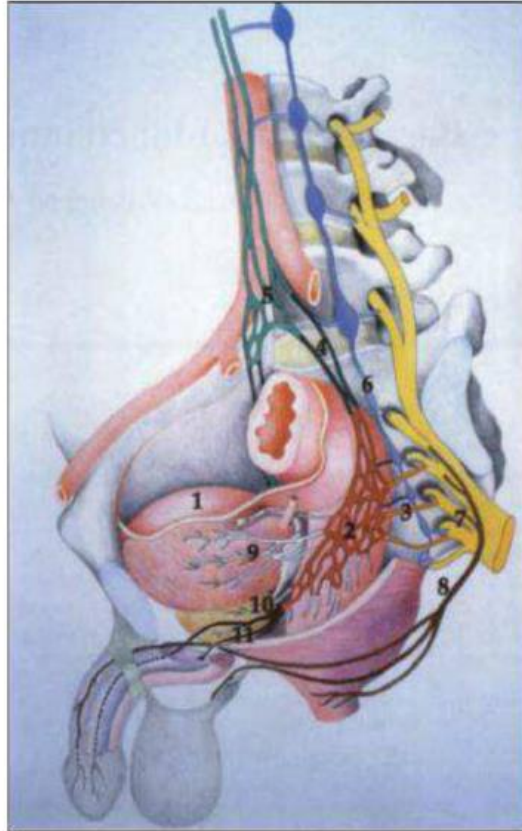


Figure 6 : Innervation du bas appareil urinaire [16].

1 vessie ; 2 plexus hypogastrique gauche (inférieur) ; 3 nerfs pelviens gauches ; 4 nerfs hypogastriques gauches ; 5 nerfs pré-sacrés ; 6 chaîne sympathique latéro- vertébrale ; 7 branche antérieure du 3^e nerf spinal sacré gauche ; 8 nerfs pudendal ; 9 efférences neurovégétatives vésicales gauches ; 10 efférences neurovégétatives prostatiques gauches ; 11 nerfs caverneux gauches.

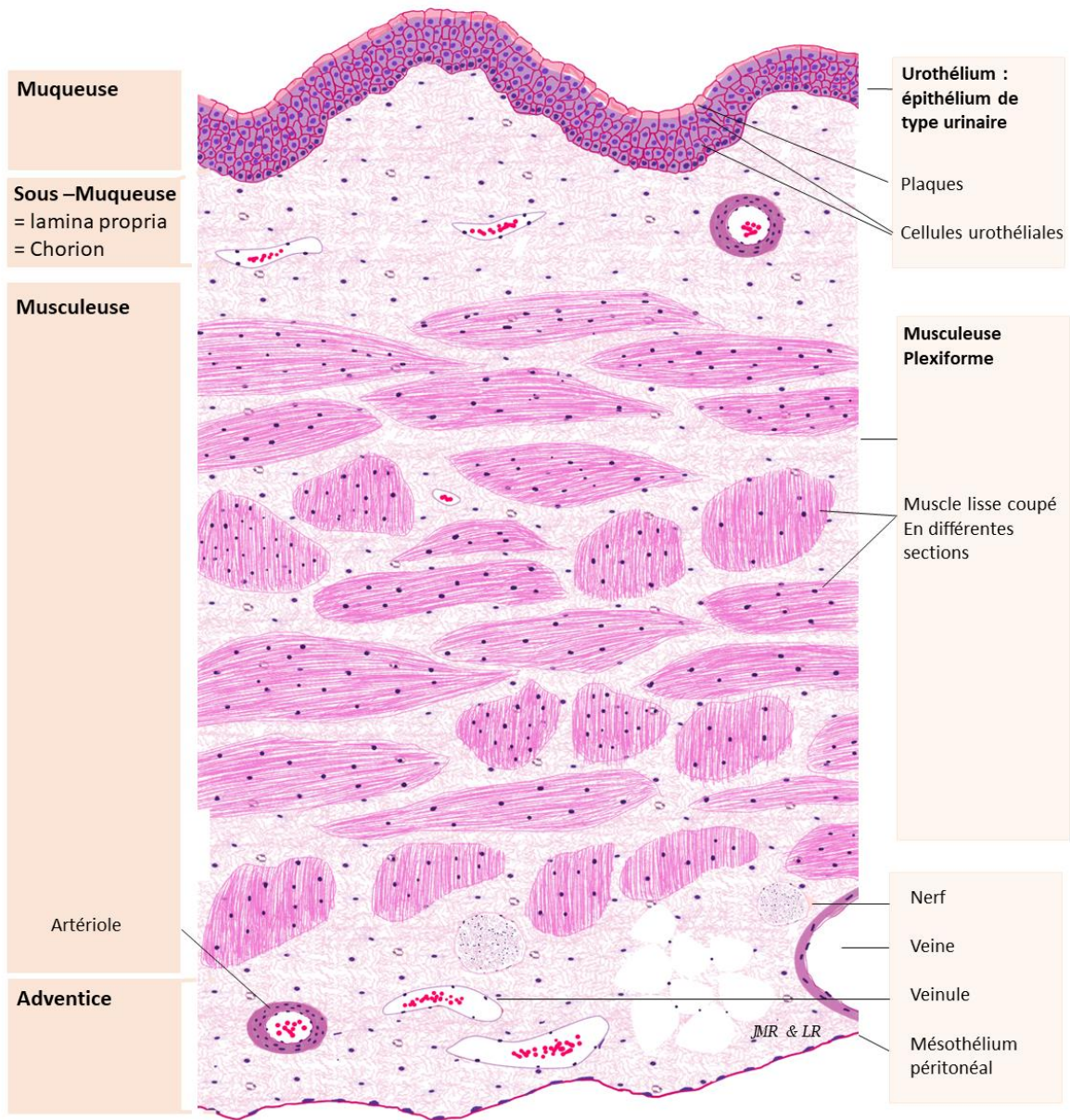
F. Rappel histologique :

La vessie est composée de trois tuniques séreuses, musculuse et muqueuse.

- La séreuse (adventice) couvre la face supérieure et partiellement les faces postérieures et latérales.
- La musculuse (détrusor) est formée par trois couches musculaires concentriques:
 - * Une couche superficielle de fibres longitudinales.
 - * Une couche plexiforme profonde.
 - * Une couche moyenne, circulaire, c'est la plus importante ; puisqu'elle constitue au niveau du col un épaississement annulaire : le sphincter du col vésical antagoniste du reste de la musculature vésicale.
- La muqueuse est rouge, lisse, composée d'un épithélium et d'un chorion. Elle est unie sauf au niveau du trigone où elle présente parfois quelques papilles.

L'épithélium est constitué d'une membrane basale fine, irrégulière et mal individualisée en microscopie optique [8].

Vessie Humaine



150 X Coloration HE

Figure 7 : Coupe histologique montrant les couches de la paroi vésicale [17].

ÉPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE VESSIE

A. Incidence :

Le cancer de vessie est le 7ème cancer au monde chez l'homme et le 17ème chez la femme avec une incidence de 17 et 6/100000 respectivement [1]. À l'échelle mondiale, on compte environ 550 000 nouveaux cas par an ; et environ 200 000 patients décédés par cancer de vessie en 2018 [2].

B. Sexe :

Il est plus fréquent chez l'homme [18,19]. Dix fois plus que chez la femme selon le R.C.R.R. [20], et dans **85,3%** des cas selon le R.C.R.G.C [21]. Mais l'incidence chez l'homme a connu une stabilisation récente, avec une légère augmentation chez la femme [22].

C. Âge :

En France, L'âge moyen du diagnostic est de 69 ans chez l'homme et de 71 ans chez la femme [23].

Le registre des cancers de Grand Casablanca a révélé que les taux spécifiques les plus élevés de cancer, en prenant en compte les deux sexes, ont été observés chez les personnes âgées de 75 ans et plus, suivies de la tranche d'âge comprise entre 70 et 74 ans, avec des taux de respectivement 46,8 et 41,1 pour 100 000 habitants [24].

D. Les facteurs de risque :

1. Le tabagisme :

La majorité des cancers de la vessie sont liés au tabac, puisqu'un tabagisme actif ou passif est retrouvé chez plus de 50% des hommes et environ 40% des femmes, présentant une tumeur vésicale [25].

Le risque de développer une tumeur de la vessie est environ trois fois plus important chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Les substances toxiques présentes dans la fumée du tabac sont éliminées dans les urines.

Elles endommagent les cellules urothéliales tapissant l'intérieur de la surface vésicale. Le risque est lié au nombre de cigarettes fumées chaque jour, au nombre d'années pendant lesquelles une personne a fumé, c'est-à-dire le nombre de paquets/an [25].

2. Les facteurs professionnels :

Après le tabagisme, l'exposition professionnelle est le deuxième facteur de risque le plus significatif. Les cas liés au travail représentaient 20 à 25% de tous les cas du cancer de vessie dans plusieurs séries et il est susceptible de se produire dans des professions où on utilise des colorants, des caoutchoucs, des textiles, des peintures, des cuirs et des produits chimiques [26].

3. Bilharziose :

L'infection chronique par les schistosomes est génératrice surtout de carcinome épidermoïde, mais peut également causer un carcinome urothélial à cellules transitionnelles. Son caractère pathologique a été mis en évidence en 1911 par Ferguson, qui constata la fréquence élevée des cancers vésicaux chez les Égyptiens porteurs de *Schistosoma haematobium* [27].

En effet, cette infection fait intervenir des phénomènes inflammatoires chroniques évoluant vers une fibrose calcifiante souvent associée à une métaplasie épidermoïde de l'épithélium, faisant ainsi le lit du cancer. Ceci est favorisé par la présence d'infections urinaires chroniques et l'exposition élevée aux nitrosamines [27].

4. Infections urinaires chroniques :

Le risque de survenue de carcinome urothélial de la vessie est multiplié par 3 chez les patients présentant des infections urinaires chroniques ou récidivantes, en particulier chez la femme, les patients porteurs de calculs vésicaux ou de cathéters à demeure [28].

5. Radiothérapie :

Une personne qui a reçu une radiothérapie à l'abdomen ou au bassin, ou une personne qui a survécu à une bombe atomique ou à un accident nucléaire, risque davantage d'être atteinte d'un cancer de la vessie [29].

6. Facteurs de risque nutritionnels :

De nombreuses substances ou métabolites présents dans certains aliments semblent avoir des propriétés cancérogènes. Dans ce cadre, on peut évoquer le café, les graisses et les édulcorants.

D'autres aliments semblent avoir un effet protecteur, tels que les caroténoïdes, la vitamine C et la vitamine A [30].

ANATOMOPATHOLOGIE

I. Les types histologiques des tumeurs de la vessie:

On distingue trois principaux types de tumeurs de la vessie :

A. Carcinome urothélial:

Les carcinomes urothéliaux, aussi appelé carcinome à cellules transitionnelles. Ils représentent 95% des cas de tumeurs de la vessie. Ce sont des tumeurs qui se développent à partir de l'épithélium de revêtement des voies excrétrices urinaires (urothélium) qui recouvre les voies excrétrices urinaires du haut et du bas appareil. Ces tumeurs peuvent présenter une différenciation épidermoïde ou adénocarcinomeuse [31].

B. Carcinome épidermoïde:

Les cellules squameuses se développent dans la muqueuse de la vessie en réponse à l'irritation et à l'inflammation. Au fil du temps, ces cellules peuvent devenir cancéreuses. Le carcinome épidermoïde représente environ 4 % de toutes les tumeurs de la vessie [31].

C. Adénocarcinome :

L'adénocarcinome représente environ 2 % de toutes les tumeurs de la vessie et se développe à partir de cellules glandulaires.

D. Autres types histologiques :

Il existe d'autres types moins courants de tumeurs de la vessie, notamment le sarcome de la vessie et le cancer de la vessie à petites cellules, entre autres. Les sarcomes de la vessie commencent souvent dans la graisse ou couches musculaires de la vessie. Le cancer de la vessie à petites cellules est un type rare de cancer de la vessie susceptible de se propager à d'autres parties du corps.

1. Tumeur de vessie non invasive :

La tumeur de la vessie non invasive comprend le carcinome papillaire non invasif et carcinome in situ (CIS).

- Le carcinome papillaire non invasif est une excroissance trouvée sur une petite section de tissu qui s'enlève facilement. C'est ce qu'on appelle le stade Ta.
- Le CIS est une tumeur qui se trouve sur ou près de la surface de la vessie (stade Tis) [31].

2. Tumeur de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) :

Il s'agit d'une tumeur de la vessie, non invasive pour le muscle, qui se développe dans la lamina propria mais pas dans le muscle [27]. Il s'agit d'une tumeur de la vessie, non invasive pour le muscle, qui se développe dans la lamina propria mais pas dans le muscle [31].

3. Tumeur de vessie infiltrant le muscle (TVIM) :

C'est une tumeur de la vessie envahissant les muscles qui peut se développer dans le muscle de la paroi de la vessie et parfois dans les couches graisseuses ou les tissus ou les organes environnants à l'extérieur de la vessie [31].

II. Le grade tumoral :

❖ Classification OMS 1973 :

Elle définit un score basé sur le degré d'anomalies nucléaires et cytoplasmiques.

On note 3 grades :

- **Grade 1 :** Les cellules cancéreuses ressemblent beaucoup aux cellules normales. Ils sont appelés bas grade ou bien différencié. Ils ont tendance à se développer lentement et restent généralement dans la muqueuse de la vessie.
- **Grade 2 :** Les cellules cancéreuses semblent anormales. Ils sont dits modérément différenciés. Elles sont plus susceptibles de se propager dans la couche musculaire plus profonde de la vessie ou de revenir après traitement .
- **Grade 3 :** Les cellules cancéreuses semblent très anormales. Elles sont appelées de haut grade ou mal différencié. Ils grandissent plus rapidement et sont plus susceptibles de revenir après le traitement ou se répandre dans la couche musculaire plus profonde de la vessie.

Le grade peut également être appelé bas grade ou haut grade[31].

❖ Classification OMS 2016 :

La classification OMS 2016 reste la référence actuelle pour le classement des tumeurs urothéliales. Celle-ci majore la proportion de carcinomes de haut grade par rapport à la classification OMS 1973 (Figure 8).

Selon la classification OMS 2016, les tumeurs sont classées en :

- Néoplasie de faible potentiel de malignité ;
- Bas grade (bon pronostic) ;
- Haut grade (mauvais pronostic). Le carcinome in situ et les TVIM sont toujours de haut grade [32].

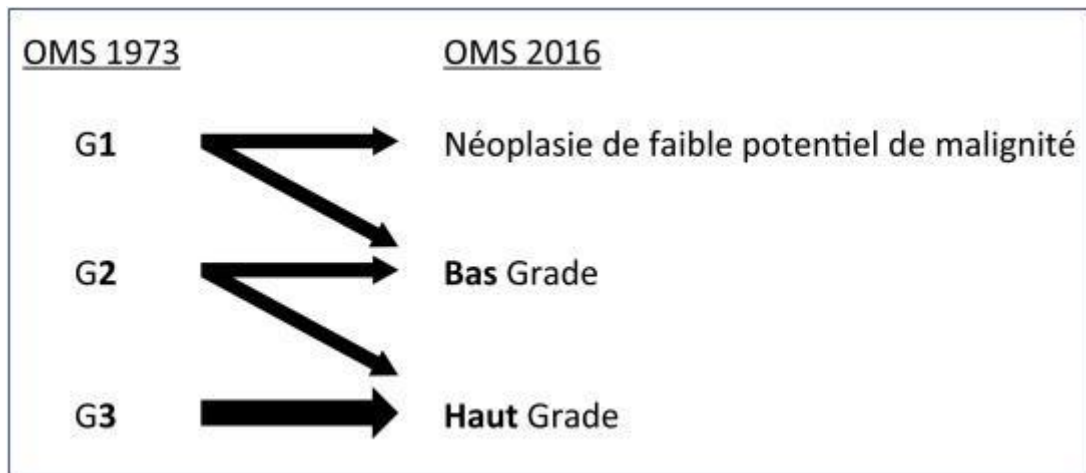


Figure 8 : Correspondance du grade tumoral entre classification OMS 1973 et 2016 [32].

III. Classification pTNM 2017 :

La dénomination TVNIM est utilisée pour les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle et celle de TVIM en cas d'infiltration tumorale du détrusor. La classification TNM 2017 fait référence (tableau 1)[33].

Tableau 1 : Classification TNM d2017 des tumeurs de la vessie [33].

Stade T	Description	Dénomination
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration de la lamina propria	TVNIM
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration - CIS	
pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration de la lamina propria mais sans infiltration du muscle	
pT2	Tumeur envahissant la musculature <i>pT2a</i> Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne) <i>pT2b</i> Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)	TVIM
pT3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical <i>pT3a</i> Atteinte microscopique <i>pT3b</i> Atteinte macroscopique (masse extravésicale)	
pT4	Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale	
	<i>T4a</i> Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus <i>T4b</i> 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 pré-sacré*)

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

* yp: y : stade réévalué après un traitement néo-adjuvant (chimiothérapie ou radiothérapie)

IV. Classification pronostique :

❖ Tumeurs de faible risque :

Il s'agit de tumeurs urothéliales pTa de bas grade, unilocales, de moins de 3 cm et sans antécédents de tumeur de vessie. Leur risque de récurrence et de progression sont faibles. Une surveillance régulière suffit, accompagnée d'un traitement endoscopique pour enlever la tumeur en cas de récurrence.

❖ Tumeurs de risque intermédiaire :

Ces tumeurs présentent un risque de récurrence élevé et un risque de progression faible. Le traitement recommandé est une chimiothérapie endovésicale ou une thérapie au BCG avec un entretien d'un an pour réduire le risque de récurrence .

❖ Tumeurs de haut risque :

Ces tumeurs ont au moins l'un des facteurs de risque suivants : stade pT1, grade élevé ou présence de CIS. Leur risque de récurrence et de progression est élevé. Le traitement recommandé est la BCG-thérapie avec un entretien de trois ans .

❖ Tumeurs de très haut risque :

Il s'agit de tumeurs agressives présentant un risque de progression précoce élevé (environ 20 %), soit en raison d'une probabilité d'éradication complète faible avant le traitement adjuvant, soit parce qu'elles sont très agressives ou présentent un risque élevé d'échec du traitement endovésical, ou encore en raison d'un risque d'envahissement ganglionnaire dès le stade pT1. Ces tumeurs peuvent être traitées par la BCG-thérapie ou une cystectomie de première intention après avoir discuté la morbidité de l'intervention avec le patient [34].

Tableau 2 : Stratification et traitements de TVNIM [33].

Risque	Critères	Traitement
Faible	Tumeur urothéliale pTa de bas grade, de moins de 3 cm, unifocale, sans antécédent de tumeur de vessie, incluant les tumeurs à faible potentiel de malignité	IPOP
Intermédiaire	Tumeur urothéliale pTa de bas grade qui ne présente aucun des critères de haut ou très haut risque	Instillations endovésicales - MMC ou épirubicine ou - BCG-thérapie avec entretien d'un an
Haut risque	Tumeur urothéliale présentant au moins un des critères suivants : - pT1 - haut grade (G3) - présence de CIS	Instillations endovésicales - BCG-thérapie avec entretien de 3 ans La tumeur doit avoir été reréséquée au moins une fois avec présence de détrusor
Très haut risque	- pT1G3 + CIS* - pT1G3 multifocal* - pT1G3 > 3 cm* - pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire* - pT1G3 de l'urètre prostatique - pT1 de formes anatomopathologiques agressives	- Proposer une cystectomie avec curage - Instillations endovésicales BCG-thérapie avec entretien de 3 ans La tumeur doit avoir été reréséquée au moins une fois avec présence de détrusor

* Ces tumeurs peuvent être reclassées à haut risque si la dernière re-réséction est < pT1 et que le muscle est vu. La cystectomie est alors optionnelle.

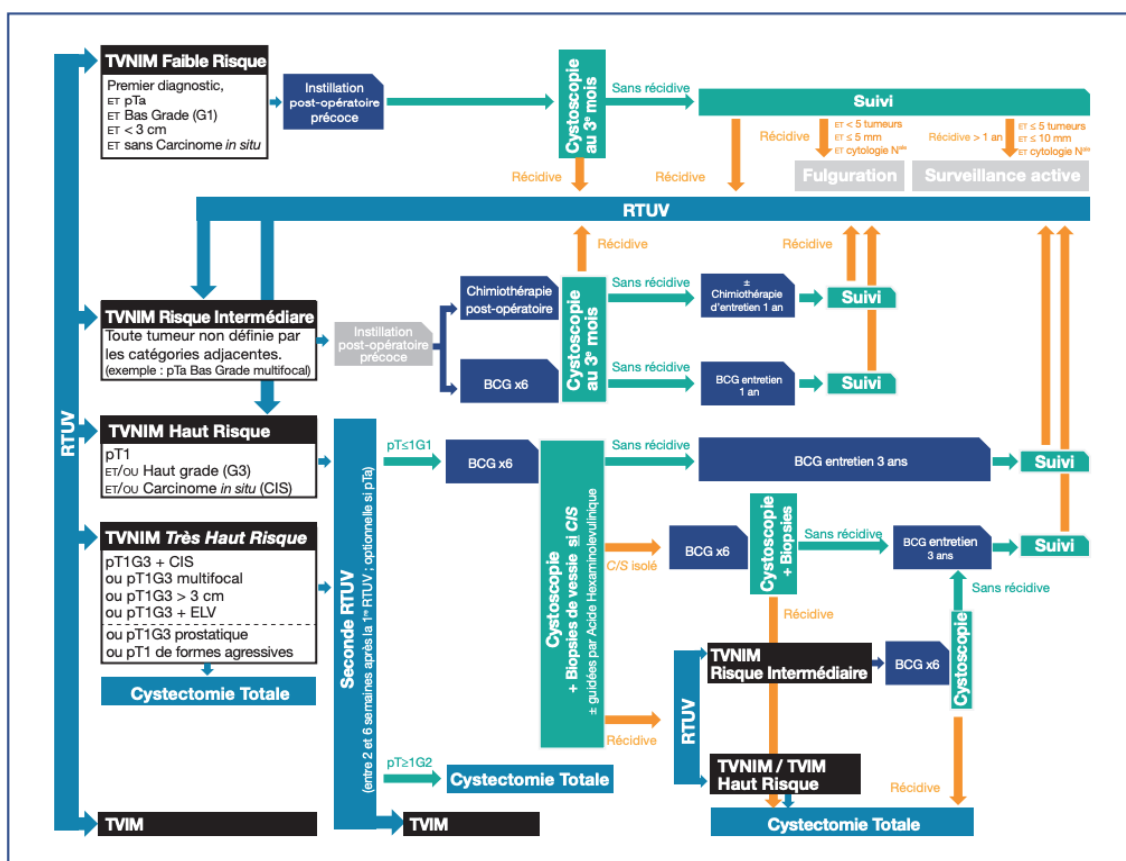


Figure 9 : algorithme de prise en charge des TVNIM [33].

HISTOIRE NATURELLE ET PRONOSTIC :

Les tumeurs urothéliales se différencient en deux groupes distincts :

Les tumeurs infiltrant le muscle (TVIM), et les tumeurs qui n'envahissent pas le muscle (TVNIM) anciennement appelées superficiel.

Les TVNIM sont les plus fréquentes et représentent 80% des cas de cancer de la vessie, dont 70% sont de bas grades d'architecture papillaire. Elles n'infiltrent pas le chorion (stade pTa). Certes ce profil histologique très rassurant, 60% (voire plus) de ces lésions peuvent récidiver dans un délai variable [35].

Les (TVIM) représentent 20-30% des tumeurs vésicales et sont généralement des carcinomes de haut grade avec des lésions associées de carcinome in situ. Elles présentent un risque élevé de micro-métastases, ce qui limite le taux de curabilité, même après des interventions étendues. La taille de la tumeur, la présence d'embolies et le stade sont des facteurs pronostiques importants pour les tumeurs à infiltration pariétale évoluée [35].

Tableau 3 : Classification des tumeurs de vessie TVNIM et TVIM [31].

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

DIAGNOSTIC POSITIF

Il repose sur l'examen clinique (l'interrogatoire et l'examen physique) et les examens complémentaires (qui confirment le diagnostic).

I. Signes cliniques :

A. Signes cliniques locaux (communs à toutes les tumeurs)

Le diagnostic est rarement fortuit, deux symptômes sont caractéristiques :

- L'hématurie macroscopique est le signe le plus courant (80%). Toute hématurie microscopique ou macroscopique doit faire rechercher une tumeur de la vessie (mais également des reins ou de l'uretère).
- Les signes irritatifs vésicaux tels que la pollakiurie, l'urgenterie et les brûlures mictionnelles sont moins fréquentes (20 %), mais doivent faire penser à la présence d'une tumeur si ces symptômes sont récents et persistent après l'élimination d'une infection urinaire (ECBU) [36].

B. B-Signes cliniques évocateurs d'extension locorégionale ou à distance :

Ces signes sont liés à l'extension tumorale au-delà des limites de la vessie :

- Extension locorégionale (pelvis et rétropéritone) :
 - Douleurs pelviennes ;
 - Douleurs lombaires en rapport avec une dilatation des cavités pyélocalicielles secondaire à une obstruction mécanique :
 - du méat urétéral par la tumeur ;
 - de l'uretère par une adénopathie iliaque ou lombo-aortique ;
- extension métastatique à distance :
 - altération de l'état général, amaigrissement, asthénie, anémie ;
 - signes pulmonaires liés à des métastases pulmonaires ;
 - douleurs osseuses liées à des métastases osseuses [36].

II. L'examen clinique :

A. Interrogatoire – Facteurs de risque :

- Recherche des facteurs de risque.
- Recherche de symptômes évocateurs d'envahissement locorégional ou à distance et date de début des symptômes [37].

B. Examen physique, urologique et général :

Pour rechercher des signes évoquant une invasion tumorale locorégionale et/ou métastatique à distance, plusieurs examens cliniques peuvent être pratiqués :

- Le toucher rectal est réalisé pour détecter une invasion pelvienne "blindage".
- La palpation abdominale et lombaire peut également être effectuée pour identifier une masse palpable dans la région hypogastrique ou des douleurs lombaires pouvant être liées à une obstruction urétérale.

Les signes en faveur d'un envahissement métastatique à distance :

- Adénopathies, notamment dans les régions susclaviculaires, ainsi que des signes d'anémie ou de dénutrition.
- La palpation des zones douloureuses osseuses peut également être réalisée pour préciser leur localisation [37].

III. Les examens paracliniques :

A. l'échographie :

L'échographie par voie sus-pubienne est considérée comme la première étape pour évaluer l'appareil urinaire (vessie et reins). Elle permet de déterminer le nombre de tumeurs, leur forme (végétante ou papillaire), leur base d'implantation (élargie ou étroite) et de rechercher un éventuel retentissement au niveau des orifices urétéraux et des voies d'excrétion. Un résultat négatif à l'échographie ne permet pas d'exclure le diagnostic et une cystoscopie doit être réalisée en cas de doute [8].

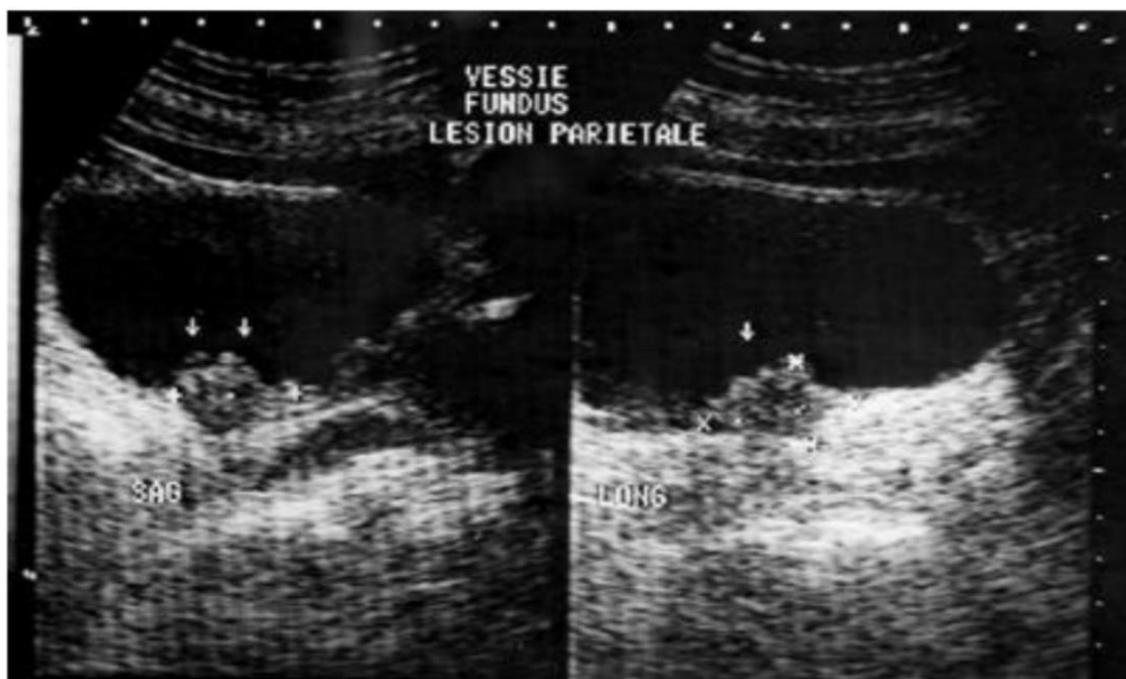


Figure 10 : Image échographique d'une tumeur vésicale siégeant à la face postérieure de la vessie[16].

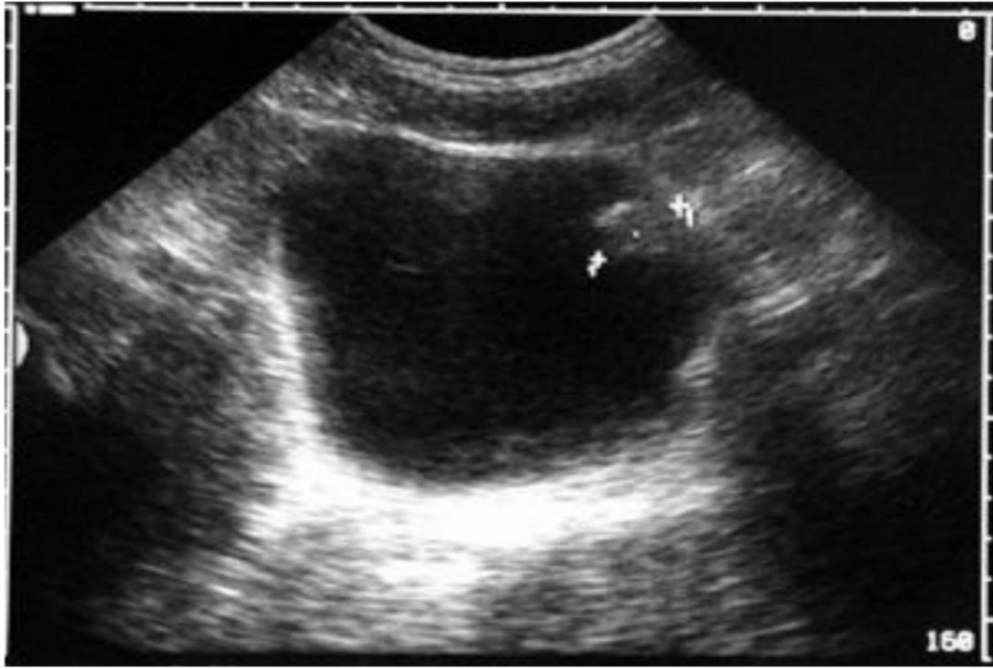


Figure 11 : Image échographique d'une tumeur vésicale superficielle antéro-latérale gauche [16].

B. URO-TDM:

L'uro-TDM (uro-scanner) est indiqué dans les bilans d'hématurie et ceux de tumeur urothéliale avérée présentant un risque d'atteinte des voies excrétrices supérieures :

- Localisation trigonelle],
- Cytologie de haut grade,
- Atteinte vésicale multifocale [38].

IL étudie l'ensemble de l'appareil urinaire par plusieurs acquisitions réalisées avant et après injection de produit de contraste et comporte obligatoirement une étude à la phase excrétoire de l'élimination du produit de contraste.

L'utilisation d'un protocole avec injection de furosemide (lasilix) et double injection de produit de contraste (salit bolus) est recommandée pour améliorer les performances de l'examen et diminuer l'irradiation des patients [39].

Les performances de l'uro-TDM pour la détection des lésions urothéliales vésicales varient selon les études avec des sensibilités de l'ordre de 64-95% et spécificités de l'ordre de 83-99% [40].

C. La cystoscopie :

La cystoscopie est un examen endoscopique réalisé sous anesthésie locale en consultation, souvent réalisé en cas de signe d'alerte.

Il est généralement réalisé avec un fibroscope souple, mais dans certains cas, une cystoscopie rigide peut être utilisée. Avant l'examen, la stérilité des urines est vérifiée par un ECBU.

L'objectif de cet examen est de visualiser et de décrire les lésions éventuelles de la vessie. Les résultats sont enregistrés sur un schéma de cartographie vésicale et permettent de préciser le nombre et la taille de la ou des tumeurs, leur localisation (notamment si elles sont proches des méats urétéraux ou du col vésical), leur aspect tumoral (sessile ou pédiculé, papillaire ou solide) ainsi que l'aspect de la muqueuse vésicale avoisinante (recherche de zones érythémateuses évocatrices de carcinome in situ) [33].

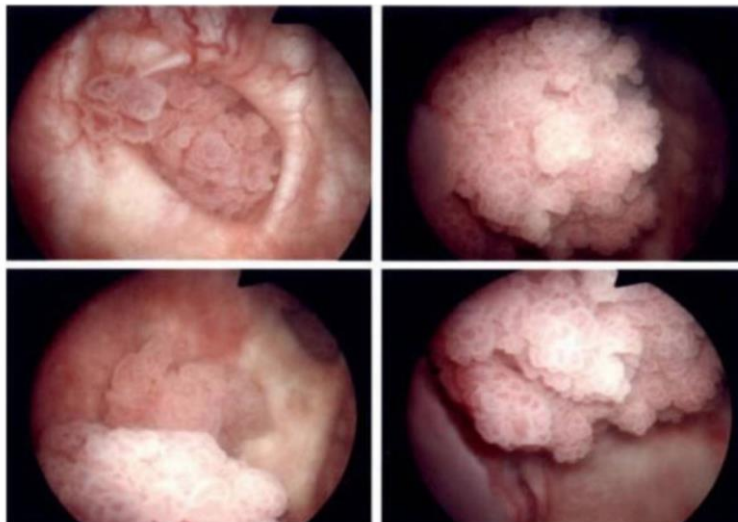


Figure 12 : Image cystoscopique d'une tumeur papillaire [16].

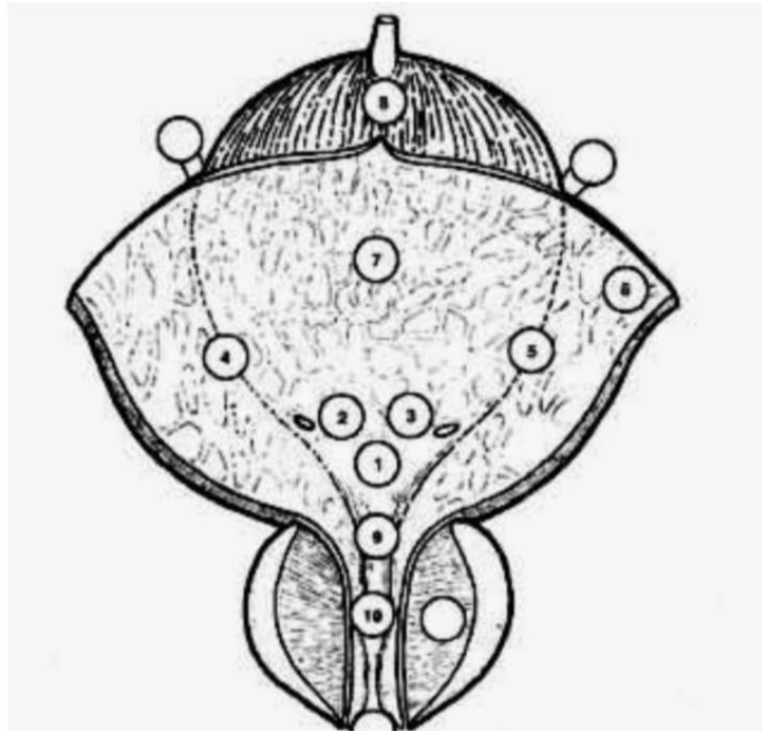


Figure 13 : Exemple d'une cartographie vésicale [41].

**1 = Trigone 2 = Right ureteral orifice 3 = Left ureteral orifice 4 = Right wall
 5 = Left wall 6 = Anterior wall 7 = Posterior wall 8 = Dome 9 = Neck 10 =
 Posterior urethra**

D. La cytologie urinaire :

La cytologie urinaire est un examen qui consiste à examiner au microscope un échantillon d'urine pour détecter la présence de cellules tumorales urothéliales. Toutefois, même si cet examen est normal, il ne permet pas d'exclure un diagnostic de carcinome urothélial et ne dispense pas de contrôles endoscopiques réguliers.

Si la cytologie urinaire est positive, cela indique une forte probabilité de présence d'une tumeur urothéliale qu'il convient de confirmer et de localiser dans les voies excrétrices urinaires. Si des atypies cellulaires ou un échantillon insuffisant sont observés lors de la première cytologie, un nouvel examen peut être demandé [36].

Tableau 4 : conduite à tenir en fonction de la cytologie urinaire [42].

Recommandations : conduite à tenir en fonction de la cytologie urinaire		Niveau
Résultat de la cytologie	Conduite à tenir	
Matériel non satisfaisant pour évaluation (préciser la cause)	Refaire pratiquer une cytologie urinaire dans des meilleures conditions	Faible
Cytologie négative (négative pour le carcinome urothélial de haut grade)	Pas de modification de la prise en charge	Faible
Présence de cellules urothéliales atypiques	Éliminer une cause (infection p.ex. polymavirus, inflammation) et refaire pratiquer une cytologie urinaire dans 6 mois	Faible
Présence de cellules urothéliales suspectes de carcinome urothélial de haut grade	Poursuite des investigations habituelles à la recherche d'une TV	Faible
Carcinome urothélial de haut grade		
Néoplasie urothéliale de bas grade		

E. Résection transurétrale de la vessie (RTUV) :

En cas de tumeur diagnostiquée endoscopiquement ou radiologiquement, une résection endovésicale, transurétrale, est programmée au bloc opératoire sous anesthésie générale ou locorégionale, après arrêt (ou relais) des anticoagulants et vérification de la stérilité des urines. La résection doit être complète et suffisamment profonde pour permettre une analyse du muscle vésical (le détrusor), sans perforer la vessie, tout en respectant les méats urétéraux s'ils ne sont pas envahis.

La RTUV permet le diagnostic anatomopathologique de certitude des lésions en précisant :

- Le type histologique
- Le stade et le grade tumoral,
- Selon l'envahissement ou non du muscle, les TVNIM et TVIM
- Évaluation du risque de récurrence ou de progression en cas de TVNIM.

La RTUV peut parfois être incomplète, en particulier si la tumeur est volumineuse ou si elle est située près du muscle de la vessie. Dans de tels cas, une seconde résection (appelée "de second look") est souvent recommandée environ 4 à 6 semaines après la première pour s'assurer que toutes les cellules tumorales ont été retirées [33].

Principes techniques et critères qualitatifs de la RTUV:

Le diagnostic de certitude de la TV dépend principalement l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée. Il est recommandé de réaliser un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) préalablement afin d'éliminer une infection urinaire.

- Une cartographie des lésions doit préciser le nombre de tumeurs, leur topographie par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile).
- La résection doit être complète et profonde (présence de faisceaux du détrusor). - L'absence de muscle sur les copeaux de résection est associée à un risque significativement plus élevé de la maladie résiduelle et de récurrence précoce en cas de tumeur pT1 et/ou de haut grade.

La RTUV doit être faite en monobloc, dans la mesure du possible, emportant le détrusor sous-jacent afin de permettre une analyse tumorale plus précise et d'améliorer la qualité de la résection, ce qui pourrait réduire le risque de récurrence tumorale.

- Les biopsies randomisées de la muqueuse optiquement saine n'ont pas d'intérêt démontré en routine, car la probabilité de détecter des lésions de CIS associé est très faible (<2%). Elles sont en revanche indiquées en cas de cytologie urinaire positive sans lésion visible, ou en cas de zones optiquement anormales évoquant un CIS.

La technique de résection de référence est l'électrocoagulation monopolaire. La résection par électrocoagulation bipolaire et l'énucléation au laser sont des alternatives techniques proposées [33].

Tableau 5 : éléments à mentionner dans le compte rendu d'une analyse de RTUV [42].

Matériel analysé	Nombre de copeaux, poids, taille % de copeaux tumoraux
Cytologie	Grade OMS 1973 et 2004
Histologie	Lamina propria : vu/infiltrée/autres (p.ex. granulomes épithélioïdes et géantocellulaires) Musculaire muqueuse : vu/infiltrée/autres Muscleuse : vu/infiltrée/autres Type tumeur/variant histologique Embole lymphovasculaire Autres lésions/lésion planes
Immunohistochimie	En fonction
Diagnostic/ Conclusion	pTNM 2017 (pT _a , pT ₁ ou pT \geq 2 ; il n'est pas possible de préciser pT _{2a} , pT _{2b} ou pT ₃ à partir de copeaux de RTUV)

IV. Bilan d'extension :

A. TVNIM:

Pour la tumeur vésicale elle-même, aucun bilan d'extension n'est nécessaire. Cependant, il est recommandé de réaliser une uroTDM (avec un temps tardif urinaire ou excrétoire) après avoir vérifié la fonction rénale (créatininémie), afin de rechercher une éventuelle localisation tumorale synchrone dans le haut appareil urinaire.

B. TVIM:

Pour évaluer l'extension d'une tumeur vésicale, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste et un temps tardif urinaire (ou excrétoire) est recommandée après vérification de la fonction rénale (créatininémie). La TDM permet d'évaluer l'éventuel retentissement de la tumeur sur le haut appareil urinaire, de rechercher une seconde localisation urothéliale. Elle évalue aussi l'extension locorégionale et à distance de la tumeur, comme l'envahissement de la graisse périvésicale ou des organes de voisinage, la recherche d'adénopathies pelviennes ou lombo-aortiques, ainsi que la recherche de métastases à distance [36].

C. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'imagerie par résonance magnétique urinaire (Uro-IRM) peut être une alternative intéressante à l'uro-TDM, surtout en cas de contre-indication à ce dernier. L'Uro-IRM permet d'étudier l'ensemble de l'appareil excrétoire urinaire et offre l'avantage de bénéficier de séquences d'imagerie fonctionnelle, notamment de diffusion (Diffusion Weighted Image (DWI)), qui améliorent significativement la performance de l'examen. La séquence de diffusion présente une sensibilité et une spécificité de 95% et 85% respectivement pour la détection des lésions vésicales. Au niveau vésical, l'IRM permet également d'évaluer le risque d'infiltration de la couche musculaire. Des recommandations ont été publiées en 2018 sous la dénomination "Vesicale Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS)" pour standardiser la réalisation, l'interprétation et les comptes-rendus d'IRM vésicale. Il est souhaitable de réaliser cette IRM vésicale multiparamétrique avant la résection afin d'optimiser l'évaluation de la maladie, si les

délais d'obtention de l'examen ne retardent pas la prise en charge du patient [33].

Les examens optionnels sont :

La scintigraphie osseuse, en cas de douleurs osseuses évocatrices à l'examen clinique, d'une anomalie osseuse au scanner ou de la présence de métastases pulmonaires.

Le scanner cérébral, en cas de troubles neurologiques [43].

Tableau 6 : Bilan d'extension des tumeurs vésicales.

	Bilan urothélial	Bilan locorégional	Bilan à distance
TVNIM	Uro-TDM (selon créatininémie)	Non	Non
TVIM	Uro-TDM (selon créatininémie)	TDM abdominopelvienne	TDM thoracique Si négative : STOP Si positive (ou point d'appel clinique) : TDM cérébrale, scintigraphie osseuse

PATIENTS ET METHODES

I. Type d'étude :

Nous avons mené une analyse rétrospective sur deux patients atteints de cancer de la vessie non infiltrant le muscle, de haut risque, n'ayant pas répondu au traitement par BCG-thérapie. Ces patients ont été diagnostiqués, pris en charge et suivis au sein de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V à Rabat.

II. Sélection des patients :

1. critères d'inclusion :

Aux fins de la présente étude, nous avons sélectionné des patients atteints de cancer de la vessie non infiltrant le muscle, ayant bénéficié initialement d'un traitement par Installation endovésicale de BCG-thérapie.

Devant la non-réponse au traitement et le désir de préserver le réservoir vésical, une immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (Pembrolizumab), a été administré au département d'urologie de l'Hôpital d'Instruction Militaire Mohammed V Rabat.

2. Critères d'exclusion :

- Patients atteints de cancer de vessie infiltrant le muscle.
- Patients présentant une métastase.
- Une insuffisance rénale quel que soit son stade.

3. La population d'étude :

Conformément aux critères susmentionnés, 2 dossiers médicaux ont été retenus pour notre étude.

III. Considérations éthiques :

Notre étude a été menée en stricte conformité avec les principes de base de la recherche médicale :

- Le principe de l'intérêt et du bénéfice de la recherche.
- Le principe de l'innocuité de la recherche.
- La confidentialité.

IV. Collecte et analyse des données :

La collecte des données a été faite par une recherche complète des observations médicales, des dossiers anatomopathologiques et des rapports radiologiques, disponibles dans les archives du Département d'urologie de l'Hôpital d'Instruction Militaire Mohammed V Rabat.

1. Méthodes de recherche :

Nous avons recherché et étudié les articles concernant la prise en charge du cancer de la vessie, en utilisant la bibliothèque de Pub Med, ACADEMIA, et Clinical Key. À l'aide de ces mots clés :

- ❖ Tumeur de la vessie non infiltrant le muscle (TVNIM)
- ❖ Diagnostic du cancer de la vessie.
- ❖ L'échec de BCG thérapie.
- ❖ L'immunothérapie dans le cancer de la vessie.

OBSERVATIONS CLINIQUES

I. Observation (A) :

1. Identité du patient :

Il s'agit de madame K.G âgé de 74 ans, originaire de Rabat et habitant la ville de Rabat, mariée et mère de 02 enfants, Mutualiste.

2. Motif de consultation :

hématurie macroscopique.

3. Antécédents

= 0

4. histoire de la maladie :

Remonte à 2 mois avant sa consultation par l'installation d'une hématurie macroscopique avec émission de caillots de sang, compliquée d'un épisode de rétention aiguë d'urines ayant nécessité la pose d'une sonde vésicale avec irrigation-lavage.

5. Examen clinique :

La patiente était en bon état général, apyrétique, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, L'examen de l'abdomen était sans particularité.

***Les touchers pelviens : sans anomalie.**

Le reste de l'examen physique était normal.

6. Le bilan paraclinique :

6.1. Bilan Biologique :

NFS: Hb :15,8 g/dl * Leucocyte : 14954/mm³ * Plaquette :388 Mille/mm³

Fonction Rénale : Créatinemie :10,1mg/l Urée :0,57 g/l

DFG:99 mL/min/1,73m².

ECBU: stérile

6.2. Bilan Radiologique :

6.2.1. Échographie rénale et vésicale le 04/02/2020 :

Montrait :

- Une Image suspecte de la paroi latérale droite de la vessie, préménopausée, mesurant 30x18mm, évoquant une tumeur urothéliale.
- Pas de dilatation des voies excrétrices supérieures.

6.2.2. IRM Pelvienne le 07/02/2020 :

- Processus pariétal bourgeonnant de la paroi antéro-inférieure et latérale droite de la vessie. Il mesure 15 mm d'épaisseur maximale, étendu sur environ 3 cm, classé T2N0Mx.
- Pas d'ADP pelvienne ou d'épanchement péritonéal.
- Pas de lésion osseuse suspecte.



Figure 14 : IRM pelvienne montrant un processus pariétal bourgeonnant de la paroi antéro-inférieure et latérale droite de la vessie (image HMIM).

Devant ce tableau clinique, une résection transurétrale était programmée le **04/03/2020** après une consultation préanesthésique.

7. Exploration cystoscopique +RTUV:

- Sous rachis anesthésie, l'exploration montrait une grosse lésion de la paroi antéro-latérale droite de la vessie prenant le col vésical à large base d'implantation mesurant 3 cm.
- La résection était complète et profonde.

8. Anatomopathologie :12/03/2020

- Carcinome urothélial infiltrant de hauts grades (G3 selon OMS 1973) stade pT1.
- Muscle vésical peu représenté, paraît non infiltré.
- **Cytologie urinaire** : paucicellulaire très discrètement inflammatoire sans cellule suspecte visible.

9. Bilan d'extension :

9.1. Scanner thoraco-abdomino-pelvien le 18/03/2020 :

- Masse tumorale bourgeonnante de la paroi antéro-inférieure et latérale droite de la vessie, sans signe d'envahissement.
- Pas de signe d'extension locorégionale ni à distance.

10. Complément de RTUV à 1 mois 03/04/2020 :

- Résection profonde et complète.

11. Anatomopathologie 07/04/2020 :

- Carcinome urothélial infiltrant de haut grade (G3 selon OMS 1973) stade pT1.
- Muscle vésical bien représenté, non infiltré.
- Pas d'emboles vasculaires.

Au total, il s'agit d'une tumeur de vessie non infiltrant le muscle, multifocale pT1 de haut grade sans infiltration du muscle vésicale ; nécessitant un traitement adjuvant par BCG TTT pendant 3 ans selon les recommandations.

Instillations intra-vésicales de BCG : SII-ONCO-BCG 04/05/2020 :

- Dose :120 mg,
- Protocole :
 - Traitement d'induction : Instillation intra-vésicale chaque semaine pendant 06 semaines.
 - Arrêt pdt 6 semaines, puis cystoscopie de contrôle : sans anomalies.
 - 02 instillations endovésicales : à raison d'une instillation par semaine pendant 2 semaines.

12. Cystoscopie + RTUV à 3mois le 27/08/2020 :

- Lésion trigonale de 1cm.
- Résection complète et profonde.
- Carcinome urothélial de haut grade infiltrant le chorion stade pT1.
- Muscle bien représenté et non infiltré.
- **La cytologie urinaire** : cytologie urinaire tumorale de haut grade.

Devant cette situation, le diagnostic de Tumeur réfractaire à la BCG thérapie était retenu, puisque la TVNIM persiste en mode haut grade 3ème mois.

Une Cystectomie radicale a été proposée à notre patient, vu le haut risque de progression et d'infiltration musculaire, mais le patient a refusé, souhaitant préserver son réservoir vésical.

Un Traitement par association Pembrolizumab/ Gemcitabine a été alors initié :

-Instillations intra-vésicales de GEMCITABINE et perfusion de PEMBROLIZUMAB:

- GEMCITABINE 2000mg, instillation intra-vésicale chaque 01 semaines pendant 02 mois (08 doses).
- PEMBROLIZUMAB 200 mg, en perfusion chaque 03 semaines, a raison de 03 injections.

13. IRM Pelvienne après 1 mois du traitement le 02/12/2020 :

- Persistance d'un épaissement pariétal du plancher vésical étendu à la paroi antérieure et latérale droite de signal intermédiaire en T2, rehaussé après injection, mesurant 10 mm d'épaisseur contre 15 mm sur l'ancien examen.
- Trois épaissements focaux muqueux en hypersignal T2, rehaussés après injection intéressant la paroi antéro-latérale droite (3,7x13mm); antéro-latéral gauche (3,7x20mm) et postéro-inferieur (9 mm).
- Processus tumoral vésical multifocal d'aspect stable.

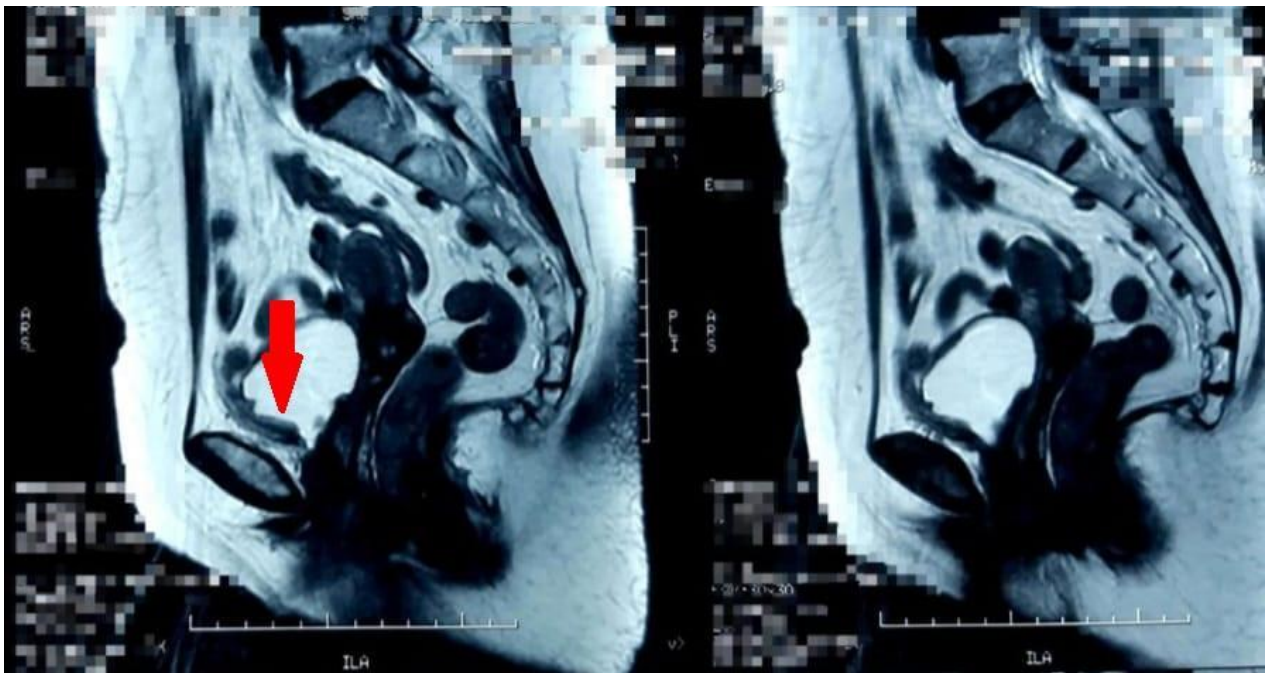


Figure 15 : IRM pelvienne montrant l'épaississement pariétal étendu de la paroi antérieure et latérale droite de la vessie (image HMIM).

14. Cystoscopie +RTUV à 1 mois du traitement le 04/01/2021 :

- Réalisée sous rachis anesthésie, en faveur d'une lésion cicatricielle trigone.
- Résection complète de la lésion.
- Anapath : cystite inflammatoire chronique.

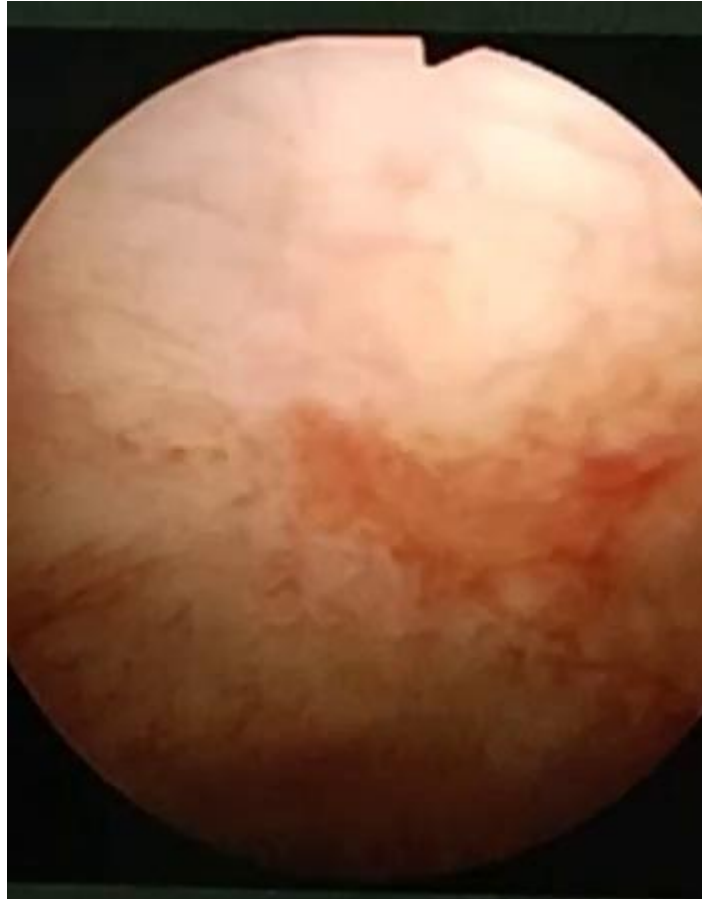


Figure 16 : cystoscopie de contrôle montrant l'ancien lit de résection (image HMIM).

15. Surveillance clinique et biologique :

Après la fin des perfusions du PEMBROLIZUMAB:

- Cytologie urinaire : bénigne.
- La NFS : Hb: 15,4 g/dl, leucocyte : 6430/mm³ CRP :3,27 mg/l
- ECBU : stérile.
- La F. rénale : normale

2 mois après la dernière perfusion de Pembrolizumab, la patiente a développé un effet secondaire de type neuropathie périphérique. Aucun autre effet indésirable n'a été noté.

Le suivi comprenait des cystoscopies de contrôle avec des cytologies urinaires à 3, 6, 9, 12, 15 et 18 mois, qui n'ont révélé aucune anomalie. La patiente a été cliniquement et biologiquement bien tolérée pendant toute la durée du suivi, qui s'étend sur 18 mois.

16. 16. IRM pelvienne de contrôle à 18 mois :

- Aspect IRM en faveur d'un épaissement pariétal vésical focal antero-postérieur latéralisé à droite, rehaussé de façon précoce et modéré après injection de Gadolinium avec un discret hypersignal de diffusion, mesurant 8 mm d'épaisseur et étendu sur 24 mm.
- Absence d'ADP pelvienne.



Figure 17 : IRM pelvienne montrant l'épaississement pariétal de la vessie (image HMIM).

II. Observation (B) :

1. Identité du patient :

Il s'agit de monsieur M.k âgé de 73 ans, originaire de Rabat et habitant la ville de Rabat, marié et père de 02 enfants, Mutualiste.

2. Motif de consultation :

Hématurie macroscopique.

3. Antécédents :

- ❖ HTA sous traitement depuis 2 ans, équilibrée sous monothérapie par inhibiteur calcique (AMEP®5 mg).
- ❖ Opéré à 2 reprises pour hernie inguinale gauche.

4. Histoire de la maladie :

Remonte à 1 mois par l'installation d'une hématurie macroscopique totale avec émission de caillots de sang, sans autres signes associés.

5. L'examen clinique :

Le patient était en bon état général, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. L'examen de l'abdomen était sans particularité.

- On note la présence d'une cicatrice de kélotomie inguinale gauche.
- Le toucher rectal montrait une prostate souple, augmentée de volume, sans induration ni asymétrie. Le sillon médian était bien individualisé.
- Le reste de l'examen physique était normal.

6. Bilan paraclinique :

6.1. Bilan Biologique :

- **NFS:** Hb : 13,3 g/dl ; Leucocyte : 12110/mm³ ;Plaquette : 352 Mille/mm³
- **Fonction Rénale :** Creatinine :13,1mg/l Urée:0,67 g/l DFG:98 mL/min/1,73m².
- **ECBU :** stérile

6.2. Bilan Radiologique

6.2.1. Echographie réno-vésicale et prostatique le 04/01/2021:

Montrait :

- Une image suspecte de la paroi postéro latérale gauche de la vessie, à large base d'implantation, faisant plus de 3 cm de grand axe.
- Il n'y avait pas de dilatation des cavités pyélocalicielles.

6.2.2. IRM Pelvienne le 04/02/2021 :

- Montrait l'existence d'une masse bourgeonnante aux dépens de la paroi postéro-latérale gauche de la vessie, mesurée à 40 x 35 mm, classée VI-RADS IV.
- Séquelles de chirurgie pour hernie inguinale gauche.
- Les organes de voisinage sont indemnes.

Devant ce tableau clinique, une résection transurétrale était programmée le 08/02/2021 après une consultation préanesthésique.

6.3. Exploration cystoscopique + RTUV :

- Sous rachis anesthésie, l'exploration montrait une tumeur rétro-trigonale de la paroi postero-latérale gauche faisant plus de 3 cm avec localisation multiples.
- La résection tumorale était profonde, mais incomplète.

6.4. Anato-pathologie le 11/02/2021 :

- Carcinome urothélial papillaire pTa de haut grade (OMS 2016), de grade G2 (OMS 1973).
- Muscle vu, non infiltré, sans embolie vasculaire ni engainement péri-nerveux.

6.5. Bilan d'extension le 15/03/2021 :

6.5.1. Scanner thoraco-abdomino-pelvien :

- Masse tumorale bourgeonnante de la paroi postéro-latérale gauche de la vessie englobant le méat urétéral gauche sans signe d'envahissement.
- Pas de signe d'extension locorégionale ni à distance.
- Discarthrose étagée aussi bien au niveau dorsal que lombaire.
- Opacité atelectasique de la base pulmonaire droite associée quelques troubles ventilatoires des deux lobes inférieures.

6.5.2. IRM Cérébrale :

- Réalisée devant la présence de vertiges et de troubles visuels.
- Pas de localisation secondaire intracérébrale.

6.6. RTUV complémentaire était programmée le 22/03/2021 :

- Réalisée sous rachis anesthésie, elle a montré des lésions tumorales multifocales sur la paroi latérale droite et gauche du col et la paroi postérieure de la vessie. La résection était complète et profonde.

6.7. Anato-pathologie le 27/03/2021:

- L'examen anatomopathologique montrait un carcinome urothélial papillaire pTa de haut grade (OMS 2016) avec présence d'un contingent minime de carcinome micro-papillaire, infiltrant le chorion muqueux.
- Muscle vu non envahi.
- Présence d'embolies vasculaires.

- Présence de nécrose tumorale.
- Absence d'engainement péri-nerveux.
- Absence de carcinome in situ (CIS).

Au total, il s'agit d'une tumeur de vessie non infiltrant le muscle, de haut risque, nécessitant un traitement adjuvant par BCG-hérapie pendant 3 ans selon les recommandations.

7. Instillations intra-vésicales de BCG : SII-ONCO-BCG 26/04/2021:

- Dose :120 mg,
- Protocole :
 - TRT d'induction : Instillation intra-vésicale chaque semaine pendant 06 semaines.
 - Arrêt pdt 6 semaines, puis cystoscopie de contrôle : sans anomalies
 - 03 instillations endovésicales : à raison d'une instillation par semaine pendant 3 semaines.

8. Bilan de surveillance

8.1. TDM TAP C + à 3 mois le 13/09/2021:

- Épaississement tumoral de la paroi vésicale antérieure et antéro-inférieure gauche avec infiltration du tissu graisseux périvésicale pouvant être classée T3b, N0, MX.
- Coupes thoraciques :
 - pneumopathie virale au SARS COV 2 avec consolidation linéaire postéro basale bilatérales associées à des lésions de fibrose focale sous pleurale d'origine séquellaire.

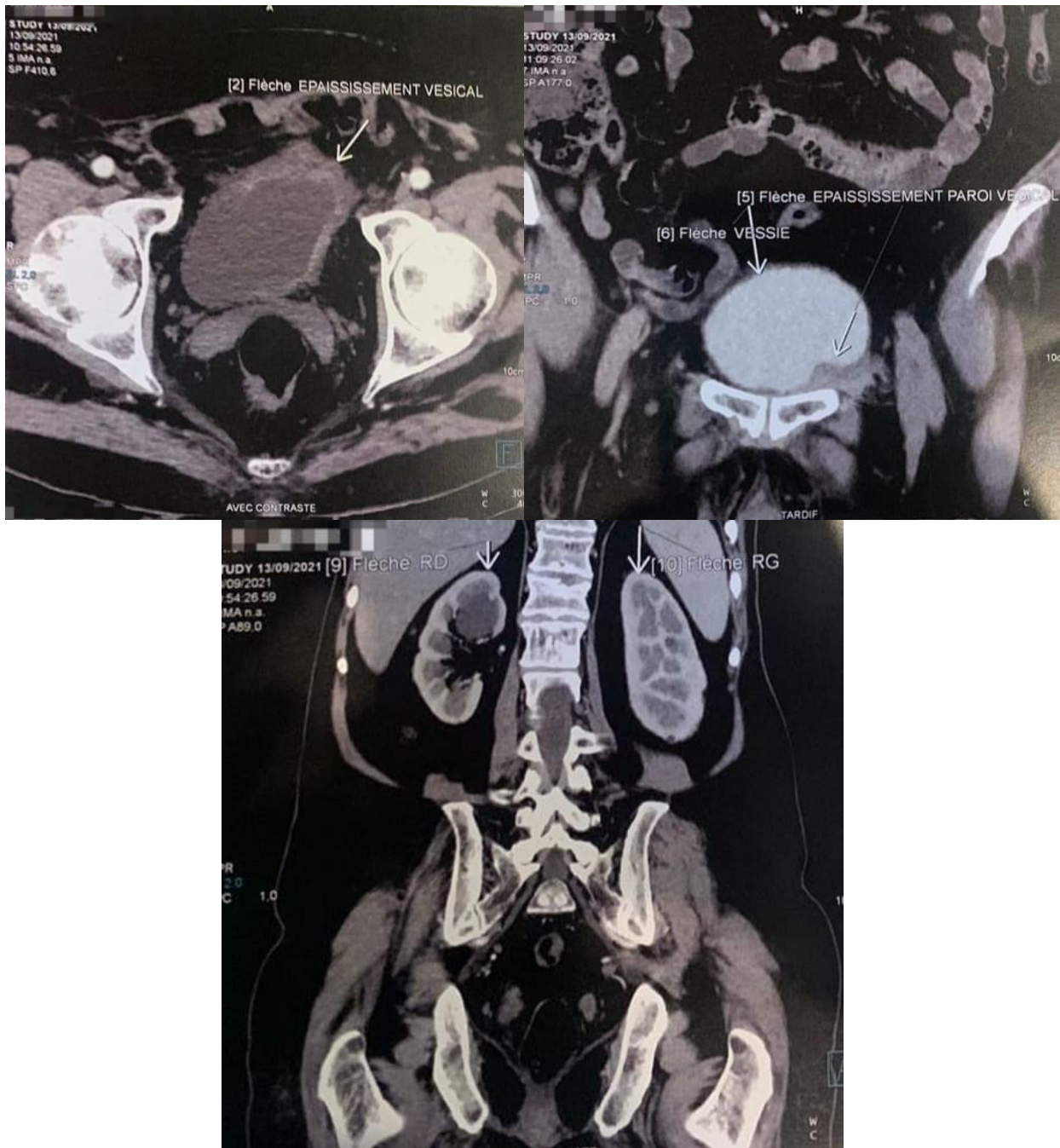


Figure 18 : URO scanner montrant l'épaississement tumoral de la paroi vésicale antérieure et antéro-inférieure gauche (IMAGE HMIMV) .

8.2. TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRONS AU 18-FDG (TEP-TDM) a 3 mois le 19/10/2021 :

- Épaississement tumoral de la paroi vésicale antérieure, dont l'intensité de l'hypermétabolisme ne peut être estimée avec précision (urine radioactive).
- Absence d'anomalies métaboliques suspectes, d'envahissement secondaire loco-régional ou à distance.

8.3. Cystoscopie + RTUV à 3 mois le 21/10/2021 :

- Tumeur bourgeonnante de la paroi vésicale antérieure et antéro-inférieure gauche.
- Résection complète et profonde .

8.4. Examen Anatomopathologique le 25/10/2021 :

Montrait toujours un carcinome urothélial papillaire **pTa de haut grade** (OMS 2016) non invasif.

- **Muscle peu représenté et non envahi.**
- Absence d'embolies lymphatiques ou d'engainement péri-nerveux.
 - o Absence de carcinome in situ (CIS).
 - o Absence de nécrose tumorale.

Devant cette situation, le diagnostic de Tumeur réfractaire à la BCG thérapie était retenu, puisque la TVNIM persiste en mode haut grade au 3ème mois.

Une Cystectomie radicale était proposée à notre patient, vu le haut risque de progression et d'infiltration musculaire , mais le patient a refusé , souhaitant préserver son réservoir vésical.

Un Traitement par association Pembrolizumab/ Gemcitabine était alors initié :

9. Instillations intra-vésicales de GEMCITABINE et perfusion de PEMBROLIZUMAB:

- GEMCITABINE 2000 mg, instillation intra-vésicale chaque 01 semaine pendant 02 mois (08 doses).
- PEMBROLIZUMAB 200 mg, en perfusion chaque 03 semaines, a raison de 03 injections.

10. Cystoscopie + RTUV à 1 mois du traitement 28/12/2021:

- L'exploration cystoscopique ne montrait pas de récurrence tumorale
- On procède à la résection de l'ancien lit tumoral dont l'examen histologique montrait une cystite chronique abrasive à prédominance fibreuse, avec présence de granulomes épithélio-giganto-cellulaires, sans nécrose caséuse (effet de la BCG thérapie).
- Absence de signes histologiques de malignité.

11. surveillance clinique et biologique :

À Trois mois après la fin des perfusions du PEMBROLIZUMAB:

- **La cytologie urinaire :** Dépourvue de cellules suspectes de malignité. Pas d'agents infectieux observé.
- **La NFS:** Hb: 16,1 g/dl Leucocyte : 8930/mm³ CRP :5,24 mg/l
- **ECBU :** présence de candida albicans
- **La F. rénale :** normale
- **PSA :** 4,12ng/ml

Le patient a développé une toxicité cutanée grade 1 (Figure 18). Aucun autre effet indésirable n'a été noté.



Figure 19 : Photos montrants la toxicité cutanée grade 1 développée 03 mois après la fin des perfusions de PEMBROLIZUMAB. IMAGE HMIMV

- Le reste du suivi consistait à la réalisation de cystoscopies de contrôle avec cytologies urinaires à 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 15 mois et 18 mois. Les résultats de tous ces examens étaient sans anomalies.
- Une bonne tolérance clinique et biologique durant tout le suivi, avec un recul de 18 mois.

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des 2 observations

	Patient A	Patient B
Age	74 ans	73 ans
Sexe	F	H
ANTCD	0	HTA HBP
Région	RABAT	RABAT
Mutuelle	FAR	CNOPS
Motif de consultation	Hématurie caillotante	Hématurie caillotante
Toucher rectal	NORMAL	Prostate souple, augmentée de volume
Échographie	masse tissulaire de la paroi latérale droite de la vessie Pré méatique	Tumeur de la paroi latérale et postéro latéral gauche de la vessie
Grade tumoral	carcinome urothelial infiltrant de haut grade stade pT1	carcinome urothelial pTa de haut grade
BCG	6 instillations, 1 chaque semaine, suivie après 1 mois de 2 autres doses a raison d'une dose par semaine	6 instillations, 1 chaque semaine, suivie après 1 mois de 3 autres doses a raison d'une dose par semaine
Gémcitabine	8 Instillation de 2000mg en intra-vésicale	8 Instillation de 2000mg en intra-vésicale
Pembrolizumab	3 injections de 200 mg en perfusion	3 injections de 200 mg en perfusion
Effets indésirables	Neuropathie périphérique	toxicité cutané Grade 1

RESULTATS

I. Caractéristique clinique :

A. Signes fonctionnels :

Dans les deux cas observés au sein de notre étude, les symptômes révélateurs étaient :

- L'hématurie totale avec des caillots intermittents ;
- La rétention aiguë d'urine a été le motif de révélation pour le patient A.
- Douleurs pelviennes.

B. Signes physiques :

Les données du toucher rectal ont été précisées. Il ne montrait pas d'extension postérieure. La base vésicale était souple.

L'examen abdomino-pelvien était sans particularité : pas de masse palpable ou adénopathies périphériques, Pas d'hépatomégalie.

Le reste examen était aussi sans particularité.

II. Les examens par aciniques :

A. Examens biologiques :

Le dosage de l'urée et de la créatinine était normal.

L'ECBU sans particularité en dehors de l'hématurie importante.

B. Échographie :

L'échographie rénale et vésicale à l'admission a objectivé :

- Une masse tissulaire de la paroi latérale droite de la vessie pré méatique mesurant 30 x18 cm évoquant une tumeur urothéliale chez patient A.
- Pour le patient B, elle est revenue en faveur :
- D'une image suspecte de la paroi latérale et postéro-latérale gauche de la vessie, à large base d'implantation, faisant plus de 3 cm de grand axe.

C. IRM Pelvienne :

- Chez le patient A, on a objectivé un processus pariétal bourgeonnant de la paroi antéro-inferieure et latérale droite de la vessie. Il mesure 15 mm d'épaisseur maximale, étendu sur environ 3 cm, classé T2N0Mx.
- En faveur d'une masse bourgeonnante aux dépens de la paroi latérale et postéro-latérale gauche de la vessie, mesurée à 40 x 35 mm, classée VI-RADS IV. chez le patient B.

D. Scanner-abdomino-pelvien :

Réalisé chez les deux patients :

- **Chez le patient A :** présence d'une masse tumorale bourgeonnante de la paroi antéro-inferieure et latérale droite de la vessie, sans signe d'envahissement. Pas de signe d'extension locorégionale ni à distance.
- **Chez le patient B :** présence d'une masse tumorale bourgeonnante de la paroi latérale et postéro latérale gauche de la vessie englobant le méat urétéral gauche sans signe d'extension locorégionale ni à distance.

E. Cystoscopie associée à la RTUV :

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

Tableau 8 : Résultats de la cystoscopie associée à la RTUV chez le patient A.

RTUV	Exploration	Anatomopathologie	Cytologie urinaire
Initiale	-Grosse lésion de la paroi antéro-latérale droite de la vessie prenant le col vésical à large base d'implantation faisant 3 cm. -Résection complète et profonde.	-Carcinome urothelial infiltrant de haut grade G3 selon OMS 1973, stade pT1. Non infiltrant le muscle	Paucicellulaire très discrètement, inflammatoire, sans cellules suspectes visibles.
Complément d'RTUV à 1 mois	-Lésions trigonale de 1cm au niveau de la paroi latérale droite à proximité du col. Le chorion sous-jacent est massivement infiltré. -Résection complète et profonde.	-Carcinome urothelial infiltrant de haut grade G3 selon OMS 1973, stade pT1. Non infiltrant le muscle. -Absence d'embolies vasculaires.	
3 mois après BCG	-Lésion trigonale de 1cm. -Résection complète et profonde.	-Carcinome urothelial de haut grade infiltrant le chorion stade pT1. Non infiltrant le muscle.	Présence de cellules tumorales.
1 mois après Pembrolizumab	-Lésion cicatricielle trigone de la paroi antéro-latérale gauche. -Résection complète de la lésion,	Cystite inflammatoire chronique. -Absence de signes histologiques de malignité.	Dépourvue de cellules suspectes de malignité.

Tableau 9 : Résultats de la cystoscopie associée à la RTUV chez le patient B.

RTUV	Exploration	Anatomopathologie	Cytologie urinaire
Initiale	-Tumeur retrotrigonal de la paroi latéral gauche > 3cm. -Résection incomplète et profonde.	-Carcinome urothelial papillaire pTa de haut grade (OMS 2016), de grade G2 (OMS 1973). Non infiltrant le muscle -Absence d'emboles vasculaires.	Présence de cellules tumorales.
Second look à 1 mois	-Lésions tumorales multifocales sur la paroi latérale droite et gauche du col et la paroi postérieure de la vessie. -Résection complète et profonde.	-Carcinome urothelial papillaire pTa de haut grade (OMS 2016). Non infiltrant le muscle. -Présence d'emboles vasculaires. -Présence de nécrose tumorale.	Présence de cellules tumorales,
3 mois après BCG	-Tumeur bourgeonnante de la paroi vésicale antérieure et antéro-inférieure gauche. -Résection complète et profonde.	-Carcinome urothelial papillaire pTa de haut grade (OMS 2016). Non infiltrant le muscle. -Absence d'emboles vasculaires. -Absence de nécrose tumorale.	Présence de cellules tumorales.
1 mois après Pembrolizumab	-Absence de récurrence cystoscopique. -Résection de l'ancien lit tumoral.	Cystite chronique abrasive à prédominance fibreuse, avec présence de granulome épithélio-giganto-cellulaire, sans nécrose caséuse. -Absence de signes histologiques de malignité.	Dépourvue de cellules suspectes de malignité.

Le suivi par cystoscopies et cytologie urinaire, à 3, 6, 9, 12, 15, et 18 mois, étaient sans anomalie chez les deux patients.

F. Etude anatomopathologique :

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

- Le carcinome urothélial est le type histologique retrouvé chez les deux patients.
- La différenciation tumorale cytologique selon la classification de l'OMS 2016 était de haut grade chez les deux patients.
- Le stade tumoral anatomopathologique pTa et pT1 concernait respectivement le patient <<A>> et le patient <>.

G. TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS :

L'examen a été réalisé chez les deux patients. Elle n'a révélé aucune anomalie métabolique indiquant une métastase régionale ou distante.

III. Prise en charge thérapeutique :

RTUV plus BCG-thérapie endovésicale:

Après la résection complète de la tumeur et un résultat anatomopathologique confirmant le risque élevé de la TVNIM chez les deux patients, il a été nécessaire de mettre en place un traitement adjuvant conformément aux recommandations, à savoir un traitement par BCG Thérapie pendant 3 ans.

- Le protocole a consisté en des instillations intra-vésicales de SII-ONCO-BCG à une dose de 120 mg.
- Le traitement d'induction a été administré par une instillation intra-vésicale chaque semaine pendant 6 semaines, suivie d'un arrêt de 6 semaines, puis d'une cystoscopie de contrôle.
- Puis les patients ont reçu des doses supplémentaires :
 - 2 instillations endovésicales, une par semaine pendant 2 semaines Pour le patient<<A>>.
 - 3 instillations endovésicales, une par semaine pendant 3 semaines Pour le patient <>.

● Pembrolizumab/Gemcitabine:

Devant l'échec précoce de la BCGThérapie, le risque élevé de progression vers l'infiltration musculaire et l'extension tumorale, le traitement par cystectomie radicale était proposé, mais nos patients avaient refusé le geste chirurgical, préférant une autre alternative pouvant préserver leur réservoir vésical.

Se basant sur un certain nombre d'essais clinique,

L'association Pembrolizumab/Gemcitabine était alors initié :

- Gemcitabine 2000 mg, instillation intra-vésicale chaque 01 semaine, a raison de 8 séances.
- Pembrolizumab 200 mg, en perfusion chaque 03 semaines, a raison de 03 injections.

IV. Evolution :

Le suivi par cystoscopies et cytologie urinaire, 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 15 mois et 18 mois, étaient sans anomalie chez les deux patients.

- Le patient <<A>> a présenté une neuropathie périphérique 2 mois après la fin des perfusions de pembrolizumab, tandis que le patient <> a développé une toxicité cutanée de grade 1 trois mois après la fin des perfusions de pembrolizumab.

DISCUSSION

I. Prise en charge de TVNIM à haut risque selon les recommandations du CCAFU 2022-2024

Les TVNIM de haut risque sont caractérisées par un stade pT1, un grade élevé ou la présence de CIS. Leur risque de récurrence et de progression est élevé. Le traitement adjuvant, après résection complète, est basé sur les instillations endovésicales de BCG pendant 3 ans en fonction de la tolérance du patient [44,45].

Les TVNIM de très haut risque présentent un risque élevé et précoce de progression (environ 20 %). Le risque d'échec du traitement endovésical et de l'envahissement ganglionnaire dès le stade pT1 est élevé.

Ces tumeurs inclus :

- pT1 Haut Grade + CIS,
- pT1 Haut Grade multifocal
- pT1 Haut Grade > 3cm
- pT1 Haut Grade + envahissement lympho-vasculaire
- pT1 Haut Grade de l'urètre prostatique
- pT1 de formes anatomopathologiques agressives

Les tumeurs de haut risque non réséquées ou persistantes après le traitement de première ligne (induction par BCG) sont également considérées comme de très haut risque. Dans ces cas, la cystectomie de première intention peut être proposée après une discussion de la morbidité de l'intervention avec le patient [46,47].

- ❖ Nos deux patients étudiés présentaient initialement un carcinome urothélial non infiltrant le muscle de **haut grade** :
- ❖ **pTaG2 de plus de 3 cm pour le patient <<A>>**.
- ❖ **pT1G3 de 3 cm pour le patient <>**.
- ❖ **Dans les deux cas, la tumeur est classée à haut risque, nécessitant un traitement adjuvant par BCG TTT pendant 3 ans selon les recommandations.**

Tableau 10 : Stratification et prise en charge des TVNIM à haut risque selon les recommandations du CCAFU 2022-2024 [48].

Risque	Critères	Traitement
Haut risque	Tumeur urothéliale présentant au moins un des critères suivants : - pT1 - haut grade (G3) - présence de CIS	Instillations endovesicales - BCG-thérapie avec entretien de 3 ans La tumeur doit avoir été ré-réséquée au moins une fois avec présence de détrusor
Très haut risque	- pT1G3 + CIS* - pT1G3 multifocal* - pT1G3 > 3 cm* - pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire* - pT1G3 de l'urètre prostatique - pT1 de formes anatomopathologiques agressives	- Proposer une cystectomie avec curage - Instillations endovésicales BCG-thérapie avec entretien de 3 ans La tumeur doit avoir été ré-réséquée au moins une fois avec présence de détrusor

* Ces tumeurs peuvent être reclassées à haut risque si la dernière re-réséction est < pT1 et que le muscle est vu. La cystectomie est alors optionnelle.

II. Immunothérapie dans le cancer non musculo-invasif de la vessie :

Le concept de l'immunothérapie dans le cancer de la vessie n'est pas récent [49], il a été d'abord élaboré par l'usage de la BCG-thérapie qui stimule l'action des lymphocytes (voie Th2) [50], mais il a fallu attendre trois décennies depuis son premier usage par Dr Alvaro Morales pour développer le nouveau concept de l'immunothérapie systémique dans les cancers de la vessie infiltrant le muscle et métastatique [49,51].

A. BCG-thérapie :

1. Historique :

Le BCG utilisé pour le traitement du cancer de la vessie est dérivé d'une souche de mycobactérium bovis découverte par Calmette et Guérin à l'institut Pasteur de Lille.

En 1929, Pearl avait constaté l'effet anti-tumoral des mycobactéries en remarquant que les patients atteints de tuberculose développaient moins de tumeurs malignes que la population générale [52].

Dans les années 1953, un chirurgien américain avait introduit l'utilisation d'extraits bactériens pour traiter les tumeurs, après avoir observé la régression d'un lymphosarcome chez un patient atteint d'érysipèle [53].

En 1966, Coe avait montré que la vessie pouvait être le siège de réactions d'hypersensibilité retardée, tout comme la peau [54].

En 1969, Mathé avait utilisé pour la première fois le BCG pour le traitement des leucémies aiguës [55].

Dans les années 70, le BCG a été utilisé pour traiter les mélanomes métastatiques.

En 1974, Zbar a prouvé l'effet anti-tumoral du BCG administré localement sur l'hépatocarcinome chez le cobaye [56].

En 1975, Bloomberg a démontré que les instillations endovésicales de BCG chez le chien étaient bien tolérées [57].

Toujours en 1975, Dekernion a rapporté le premier traitement d'une tumeur vésicale métastatique d'un mélanome par une thérapie locale au BCG [58].

En 1976, Morales et Martinez Pineiro ont utilisé une instillation endovésicale de BCG comme traitement prophylactique des tumeurs vésicales non invasives [59].

2. Définition :

La BCG-thérapie est un traitement immunothérapeutique utilisé dans le cancer de la vessie non-infiltrant le muscle à haut risque de récurrence ou de progression [60]. Elle consiste en l'administration intravésicale de la souche vivante atténuée du bacille de Calmette et Guérin (BCG), initialement utilisée pour la vaccination contre la tuberculose.

3. Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action précis de la BCG-thérapie n'est pas complètement compris, mais il est probablement multifactoriel et implique une réponse immunitaire locale et systémique. Lorsque le BCG est administré directement dans la vessie, elle peut activer les cellules immunitaires de la vessie, telles que les macrophages et les lymphocytes, qui libèrent des cytokines et d'autres molécules pour attaquer les cellules cancéreuses [61]. Cette réponse immunitaire peut également être renforcée par la libération de protéines de choc thermique (HSP) par les cellules cancéreuses en réponse à la BCG, qui peuvent agir comme des antigènes tumoraux pour stimuler la réponse immunitaire [62].

La BCG-thérapie peut également activer une réponse immunitaire systémique en stimulant les cellules immunitaires de la circulation sanguine. Des études ont montré que le BCG peut induire la production de cytokines telles que l'interleukine-2 (IL-2), l'interféron- γ (IFN- γ) et l'interleukine-12 (IL-12) par les lymphocytes T, qui peuvent stimuler les cellules immunitaires pour attaquer les cellules cancéreuses [63,64].

En outre, la BCG-thérapie peut également activer la réponse immunitaire adaptative, en induisant la formation de cellules T spécifiques à l'antigène qui peuvent reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses [65].

Le BCG se fixe aux cellules urothéliales par l'intermédiaire de la fibronectine et est internalisé par les cellules cancéreuses de la vessie par macropinocytose (**Fig. 20**)[66].

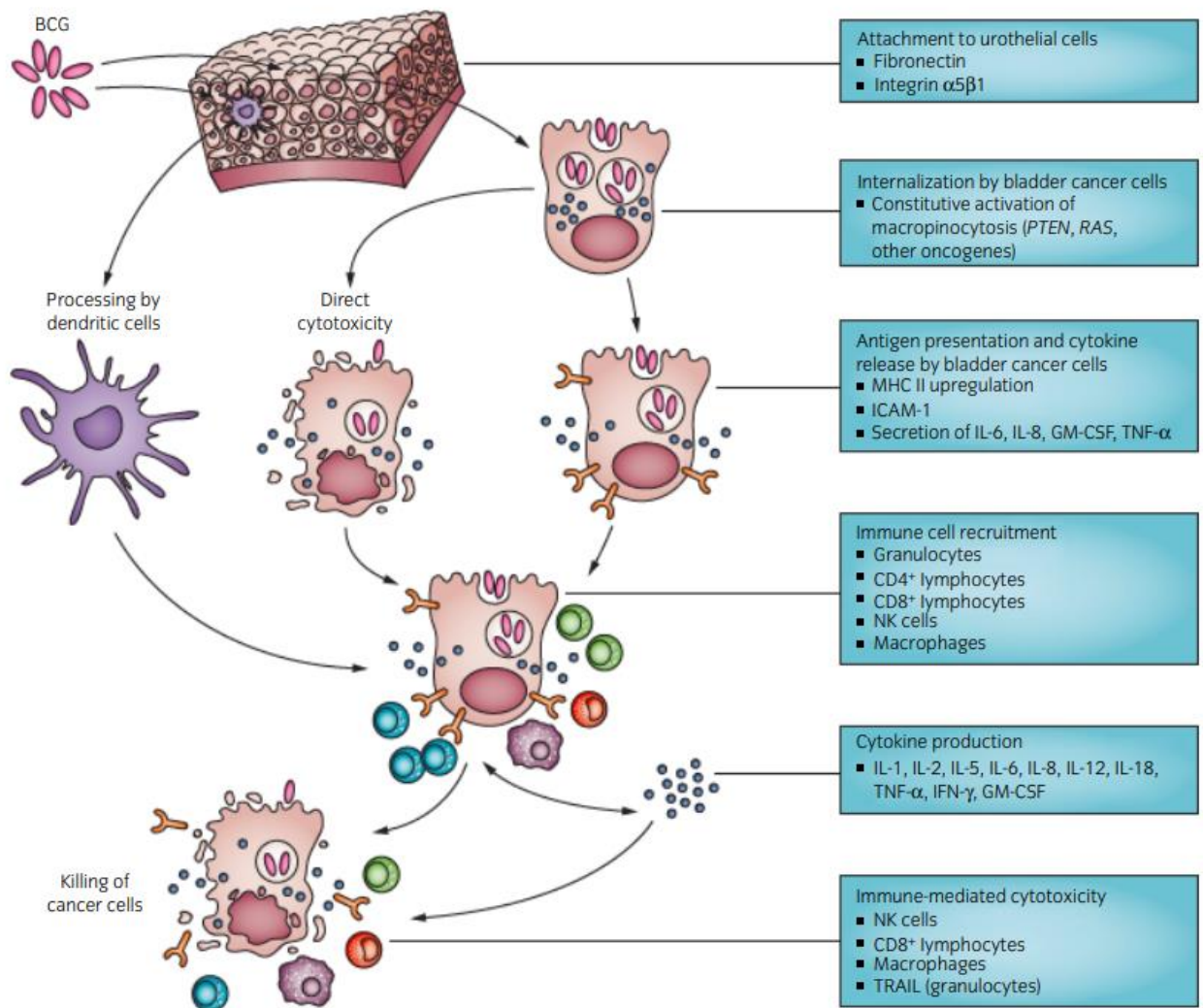


Figure 20 : Figure montrant le modèle des mécanismes du BCG dans le cancer de la vessie [66].

En conclusion, la BCG-thérapie pour le cancer de la vessie peut stimuler une réponse immunitaire locale et systémique contre les cellules cancéreuses de la vessie, ce qui peut aider à contrôler ou éliminer la maladie.

4. Contre-indications :

Les contre-indications à l'utilisation de la BCG-thérapie peuvent être formelles dans les cas suivants :

- Antécédent de réaction systémique au BCG,
- Déficit immunitaire sévère,
- Cystite radique
- Tuberculose active.

Les contre-indications relatives comprennent :

- La persistance d'effets secondaires liés à une instillation précédente au moment d'une nouvelle instillation,
- Une infection des voies urinaires symptomatique
- L'absence ou l'incertitude de l'intégrité de l'urothélium.

(Sondage traumatique, hématurie macroscopique, ou les 2 à 4 semaines qui suivent un geste sur le bas appareil urinaire).

Cependant, certaines études ont montré que l'utilisation de la BCG-thérapie était sans danger et efficace dans certains cas de radiothérapie de la région vésicale sans cystite radique, ou en cas de déficit immunitaire modéré (traitement immunosuppresseur, VIH avec charge virale bien contrôlée). Dans ces situations, des mesures prophylactiques maximales doivent être associées à la BCG-thérapie, et elles peuvent être ajustées en fonction de la tolérance observée [67].

Il est important de noter que l'hématurie microscopique, la leucocyturie et la bactériurie asymptomatique ne sont pas des contre-indications à l'utilisation de la BCG-thérapie et ne nécessitent pas de traitement [68].

Nos deux patients ne présentaient pas de contre-indication à l'utilisation de la BCG-thérapie.

5. Effets indésirables :

On distingue :

- Les effets secondaires mineurs pour lesquels la poursuite du BCG est possible sous réserve de la mise en place de mesures symptomatiques, prophylactique ou d'une interruption temporaire du BCG.
- Les effets-secondaires majeurs pour lesquels l'arrêt du BCG est le plus souvent définitif.

Outre l'interrogatoire, il est recommandé d'utiliser une check-list ou un auto-questionnaire avant chaque instillation pour l'évaluation des effets secondaires [33].

Tableau 11 : Les effets secondaires liés aux instillations de BCG [33].

Mineurs	Locaux (cystite) : <ul style="list-style-type: none">- Hyperactivité vésicale ;- Hématurie ;- Incontinence urinaire ;- Douleurs sus-pubiennes ;- Brûlures mictionnelles. Généraux (syndrome grippal) : <ul style="list-style-type: none">- Asthénie ;- Myalgie ;- Fièvre $< 38.5^{\circ} < 48h$.
Majeurs	<ul style="list-style-type: none">- Détresse respiratoire ou circulatoire.- Septicémie ou infection d'organe (prostate, poumon, épидидyme, testicule, rein, foie, articulation).- Insuffisance hépatique.- Réaction allergique (rash cutané, arthralgies).

Les effets secondaires majeurs correspondent aux effets secondaires de stade 4 de sévérité . Ils sont généralement secondaires à un passage systémique du BCG . La présence de symptômes faisant évoquer ces affections doit faire interrompre les instillations et envisager une hospitalisation et une prise en charge spécialisée. Le traitement comprend généralement un traitement par corticoïdes à forte dose et une antibiothérapie antituberculeuse. La persistance d'une hématurie ou de signes urinaires isolés résistants au traitement doit faire suspecter une récurrence tumorale ou une complication et envisager la réalisation d'une cystoscopie [33].

Lors du suivi, nos patients n'ont pas présenté d'effet indésirable lié à la BCG-thérapie, et ceci pendant et après la cure reçue.

6. Modalités thérapeutiques :

Après une résection transurétrale, le traitement par BCG est recommandé pour prévenir la récurrence du cancer de la vessie. Cependant, il ne sera administré qu'après la cicatrisation de la vessie, généralement 2 à 4 semaines après l'intervention chirurgicale et au plus tard dans les 6 semaines qui suivent, en l'absence de toute tumeur résiduelle [69].

Dans notre étude, les deux patients ont commencé la cure de BCG-thérapie, 4 semaines après la résection trans-urétrale.

Le traitement se compose de deux phases distinctes :

6.1. Traitement d'induction :

Comprend six instillations hebdomadaires de BCG, suivies d'une période d'attente de six semaines. Si aucune tumeur n'est détectée pendant cette période, une nouvelle série de trois instillations hebdomadaires sera administrée [69].

Dans notre étude, le traitement d'induction des deux patients comprenait 06 instillations intravésicale de BCG chaque semaine pendant 06 semaines, soit 01 instillation par semaine, suivie d'une période d'attente de 06 semaines. La cystoscopie de contrôle des deux patients était sans anomalie. Puis, les patients ont reçu des doses supplémentaires de BCG à raison de 03 instillations hebdomadaires pour le premier patient, et de 02 instillations hebdomadaires pour le deuxième patient.

6.2. Traitement d'entretien :

La seconde phase, appelée phase d'entretien, est recommandée pour tous les patients. Elle comprend trois instillations de BCG à 3, 6 et 12 mois après la résection trans-urétrale pour les tumeurs à risque intermédiaire (entretien d'un an), suivies de traitements tous les 6 mois jusqu'au 36e mois pour les tumeurs à risque élevé (entretien de trois ans). Cette approche a été largement utilisée pour prévenir la récurrence de la maladie et pour améliorer la survie à long terme des patients atteints d'un cancer de la vessie [69].

Dans notre étude, les deux patients n'ont reçu aucune dose d'entretien vu que la cystoscopie de suivi au 3ème mois montrait une récurrence de la tumeur. Devant cette situation, on a retenu le diagnostic de tumeur réfractaire à la BCG-thérapie, nécessitant la considération d'autres options thérapeutiques.

6.3. Traitement des effets indésirables :

Tableau 12 : Classification et propositions de prise en charge des effets secondaires mineurs [33].

Durée des effets secondaires	Sévérité	Traitement	Mesures symptomatiques/prophylactiques
> 2 h et < 48 h	Stade I	Poursuite du BCG Mesures symptomatiques	- AINS - Paracétamol
≥ 48 h et < 7 jours	Stade II	Poursuite du BCG Mesures prophylactiques	- Ofloxacine 200 mg à 6 h et 18 h - Réduction de dose à 1/3 - Temps de contact réduit à 1 h
≥ 7 jours ou suspicion d'infection	Stade III	Interruption du BCG ≥ 1 s Mesures thérapeutiques	- Ofloxacine 400 mg/j - Corticoïdes 0,5-1 mg/kg/j - Isoniazide et rifampicine

7. EFFICACITÉ DU TRAITEMENT PAR BCG

De nombreuses études ont été menées pour démontrer l'efficacité de la BCG thérapie dans la réduction du risque de récurrence des TVNIM de risque intermédiaire et élevé.

Le BCG -thérapie réduit le risque de récurrence des TVNIM de haut grade de 70 % par rapport à la résection transurétrale seule[70,71]. Pour le CIS, il a été démontré que le BCG permettait d'obtenir une réponse complète dans 70 à 90 % des cas[72,73,74]. Cependant, la récurrence à long terme peut atteindre 50 % avec un risque de progression. Pour les tumeurs multiples, volumineuses ou récidivante de bas grade Ta (risque intermédiaire), l'induction et l'entretien par le BCG peuvent réduire les récurrences de 24 % et 31 %, respectivement [75].

Le BCG d'entretien est la seule thérapie intravésicale qui montre une réduction de la progression tumorale avec un niveau de preuve 1 [76]. La méta-analyse de l'EORTC a montré une réduction de la progression de 27 % pour les groupes à risque intermédiaire et élevé, y compris les CIS et les tumeurs Ta [77].

Sylvester et al a comparé, dans une étude randomisée, l'efficacité de l'immunothérapie endovésicale par BCG (souche OncoTice) à celle de la chimiothérapie endovésicale à base d'épirubicine chez des patients atteints de TVNIM à risque élevé et intermédiaire. Le taux de récurrence était de 36,7% dans le groupe traité par BCG, contre 52,7% dans le groupe traité par épirubicine, (hazard ratio [HR] : 0,62 ; $p < 0,001$)[78].

Shang et al ont mené une méta-analyse comparant la BCG-thérapie et l'épirubicine chez 1111 patients atteints de TVNIM, Ta T1. Les résultats ont montré que 35,5% (195/549) dans le groupe BCG et 51,1% (289/562) dans le groupe épirubicine avait une récurrence tumorale. Pour la progression et les métastases à distance, il n'y avait pas de différence significative. Cependant, les effets secondaires de la BCG-thérapie étaient supérieures à ceux de l'épirubicine [79].

Une méta-analyse de 3 études randomisée contrôlée comportant 1289 patients ont comparé la survie sans progression de la maladie à 5 ans pour des patients traités par mitomycine C et la BCG-thérapie . L'analyse globale a révélé un bénéfice significatif de l'utilisation du BCG par rapport à la mitomycine C avec une ($p < 0,001$)[80].

Une étude rétrospective menée dans le service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès a également démontré l'efficacité de la BCG-thérapie. Parmi les 50 patients traités par RTUV+BCG thérapie, seuls 17 patients, soit 34%, ont connu une récurrence, comprenant 5 cas de tumeurs de stade pTa et 12 cas de stade pT1. En revanche, 33 patients, soit 66%, n'ont pas récidivé. La durée moyenne de suivi sans récurrence était de 20 mois [81].

Nos deux patients ont malheureusement récidivé après un suivi de 3 mois.

8. Facteurs prédictifs de réponse thérapeutique :

La BCGThérapie des TVNIM à haut risque reste un défi clinique, en raison de la variabilité des réponses thérapeutiques. Plusieurs facteurs ont été identifiés pour prédire la réponse thérapeutique de la BCG-thérapie, incluant des facteurs cliniques, anatomopathologiques, immunitaires, et des facteurs biologiques.

8.1. Facteurs cliniques et anatomopathologiques :

Selon les recommandations de l'Association européenne d'urologie, facteurs sont utilisés pour déterminer le risque de récurrence et de progression de la maladie, et pour décider de la nécessité d'une BCG-thérapie adjuvante après la RTUV [82].

Les facteurs cliniques et anatomopathologiques sont des éléments clés pour prédire la réponse à la BCG-thérapie dans le traitement des TVNIM à haut risque. Ils permettent de déterminer le risque de récurrence et de progression de la maladie, ainsi que la nécessité d'une BCG-thérapie adjuvante après la RTUV. La prise en compte de ces facteurs est essentielle pour personnaliser le traitement et optimiser les résultats thérapeutiques.

Parmi ces facteurs, on peut citer :

- L'âge du patient,
- Le stade et le grade de la tumeur,
- La présence de carcinome in situ (CIS),
- La récurrence de la tumeur après une résection trans-urétrale de la vessie (RTUV).

Plusieurs études ont également mis en évidence l'importance de l'évaluation histologique de la tumeur pour prédire la réponse à la BCG-thérapie. En particulier, la présence de cellules tumorales de haut grade, la fréquence des mitoses, la présence d'un infiltrat inflammatoire et la proportion de CIS [83,84].

D'autres études ont montré que l'utilisation de la fluorescence par hybridation in situ (FISH) pour détecter les anomalies chromosomiques dans les cellules tumorales peut également aider à prédire la réponse à la BCG-thérapie [85].

8.2. Facteurs immunitaires :

La BCG-thérapie induit une réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale, qui peut éliminer les cellules tumorales restantes après la résection trans-urétrale de la vessie et ainsi prévenir la récurrence tumorale.

Les facteurs immunitaires sont des éléments clés pour prédire la réponse thérapeutique de la BCG-thérapie dans le traitement TVNIM à haut risque. Les biomarqueurs d'activité immunitaire, tels que les cytokines, les cellules immunitaires, ainsi que les profils immunitaires spécifiques, peuvent être utilisés pour prédire la réponse à la BCG-thérapie et personnaliser le traitement pour chaque patient.

Plusieurs études ont montré que la réponse immunitaire à la BCG-thérapie est associée à la survie sans récurrence et à la survie globale des patients atteints de cancer de la vessie. Les biomarqueurs et les cellules immunitaires ont été étudiés pour prédire la réponse à la BCG-thérapie. Par exemple, le taux de cytokines pro-inflammatoires, tels que l'interleukine-2 (IL-2), l'interféron- γ (IFN- γ) et le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), ont été associés à une réponse favorable à la BCG-thérapie [86]. D'autres études ont montré que la proportion de cellules T CD4+ et CD8+ infiltrant le tissu tumoral peut également prédire la réponse à la BCG-thérapie [87].

Davantage des recherches sont nécessaires pour identifier les marqueurs immunitaires les plus précis pour prédire la réponse à la BCG-thérapie [88].

Il est important de noter que la réponse immunitaire à la BCG-thérapie peut varier considérablement d'un patient à l'autre en raison de la complexité de la réponse immunitaire de chaque individu. Des recherches récentes ont identifié des profils immunitaires spécifiques associés à une réponse à la BCG-thérapie. Des études ont montré que la signature génétique de la réponse immunitaire à la BCG-thérapie peut être utilisée pour prédire la réponse à cette thérapie [89].

8.3. Facteurs biologiques :

Les facteurs biologiques, tels que les mutations de certaines protéines, l'expression de marqueurs tumoraux et les modifications de l'expression de certains gènes, peuvent jouer un rôle crucial dans la prédiction de la réponse thérapeutique à la BCG-thérapie dans le traitement TVNIM à haut risque.

Plusieurs études ont montré que les mutations de la protéine de liaison aux microtubules 1B (MAP1B) et de la protéine kinase B (AKT) sont associées à une résistance à la BCG-thérapie [90, 91].

En effet, ces mutations ont été associées à une diminution de l'apoptose des cellules cancéreuses et à une augmentation de la prolifération cellulaire, ce qui peut favoriser la progression tumorale malgré le traitement.

Par ailleurs, l'expression de marqueurs tumoraux spécifiques, tels que le récepteur de l'EGF (EGFR) et la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), a également été associée à une réponse thérapeutique réduite à la BCG-thérapie [92, 93]. En effet, l'expression élevée de ces marqueurs tumoraux est associée à une agressivité tumorale accrue et à une augmentation de la résistance à la BCG- thérapie.

Enfin, les modifications de l'expression de certains gènes impliqués dans la réponse immunitaire, tels que les gènes de la famille des interleukines (IL-6, IL-8, IL-10), ont également été associées à une réponse réduite à la BCG-thérapie [94, 95]. Ces gènes régulent l'inflammation et la réponse immunitaire, et leur expression peut altérer l'efficacité de la réponse immunitaire à la BCG-thérapie.

9. Récidive d'une TVNIM à haut risque après échec du BCG : Définitions et options thérapeutiques :

Les sociétés savantes d'urologie définissent diverses situations cliniques qui constituent des échecs dans le traitement par instillations de BCG.

9.1. Définition de L'IBCG et de LA GU ASCO :

Les patients qui échouent pendant ou après la BCG-thérapie nécessitent des stratégies de traitement alternatives. La définition de l'échec de BCG est essentielle pour évaluer le pronostic de la maladie.

L'échec de la BCG-thérapie, selon l'International Bladder Cancer Group (IBCG), peut être classé en quatre sous-groupes en fonction du moment et de la nature de la récurrence et comprend:

- Intolérance au BCG,
- BCG réfractaire,
- BCG rechute,
- BCG non réceptif.

Le terme "BCG intolérant" est utilisé lorsqu'un patient doit interrompre le traitement en raison d'effets indésirables [96,97].

Même si le terme réfractaire a disparu des dernières recommandations du CCAFU de 2016, pour l'IBCG et la GU ASCO, un patient est considéré comme réfractaire au BCG en cas de présence de tumeur de haut grade 6 mois après le début du traitement d'induction ou de présence d'une progression en stade ou en grade à 3 mois après le début du traitement. La rechute est définie comme une récurrence tumorale à plus de six mois après la dernière exposition au traitement. Ils définissent un groupe de patients non répondeurs au BCG, incluant les patients réfractaires au BCG et les patients présentant une récurrence à moins de 6 mois après la dernière exposition au BCG. Ce groupe de patients non répondeurs à un moins bon pronostic que les patients réfractaires seuls [98].

Le terme "BCG rechute" indique la réapparition du cancer après avoir atteint un état sans maladie après 6 mois de BCG thérapie . Le sous-groupe "BCG réfractaire" comprend

généralement des patients ayant un pronostic plus mauvais que le sous-groupe "BCG rechute" ; cependant, "BCG rechute" dans les 6 mois suivant la dernière exposition au BCG montre un pronostic similaire à celui du sous-groupe "BCG réfractaire"[96]. Harry W et AL montré Dans une étude prospective que la survie des patients appartenant au sous-groupe "BCG réfractaire" était défavorable que celle des patients du sous-groupe "BCG rechute" [99].

En d'autres termes, comme il existe différentes définitions de l'échec de BCG, le pronostic diffère en fonction de la définition de l'échec de BCG [100].

Pour cette raison, l'IBCG et le GenitoUrinary American Society of Clinical Oncology (GU ASCO) ont annoncé une nouvelle définition combinée pour le sous-groupe le plus agressif de l'échec de BCG, à savoir le sous-groupe "BCG non réceptif". Selon leur définition, l'absence de réponse au BCG est définie par la présence d'une maladie persistante de haut grade ou d'une récurrence de la maladie dans les 6 mois suivant la réception d'au moins deux cycles d'instillation intravésicale de BCG, après au moins 5 des 6 doses d'induction et au moins 2 des 3 doses d'entretien, ou d'une maladie de stade T1 de haut grade lors de la première évaluation après l'induction du BCG seul après au moins 5 des 6 doses d'induction. Le sous-groupe des patients atteints de TVNIM non réceptifs au BCG comprend spécifiquement des patients présentant un risque élevé de progression pour lesquels une thérapie supplémentaire au BCG est impossible [101]. Cette nouvelle catégorie est importante pour identifier ce qui définit réellement l'échec de la thérapie au BCG, ce qui nécessite des stratégies de traitement optimales après l'arrêt de l'immunothérapie au BCG.

9.2. Selon les recommandations de l'EAU 2023 :

L'Échec de la BCG-thérapie intravésicale est définie selon Plusieurs catégories :

a) TVNIM réfractaire au BCG : "BCG réfractaire"

Ce sont les tumeurs ne répondant pas du tout au BCG. On les retrouve dans les situations suivantes :

- T1G3 présente à 3 mois
- Ta G3 présente après 3 mois et/ou à 6 mois, après réinduction ou premier traitement d'entretien

- CIS (sans tumeur papillaire concomitante) est présent à 3 mois et persiste à 6 mois après la réinduction ou le premier traitement d'entretien. Si les patients atteints de CIS se présentent à 3 mois, une cure supplémentaire de BCG peut obtenir une réponse complète dans > 50 % des cas
- Si une tumeur de haut grade qui apparaît pendant le traitement d'entretien par le BCG [102].

b) TVNIM avec rechute après BCG-thérapie : “BCG rechute”

Ce sont les TVNIM qui récidive sous la forme de tumeur de haut grade (G3) après la fin du traitement d'entretien par le BCG, malgré une réponse initiale.

c) Tumeur ne répondant pas au BCG:

Ce sont toutes les tumeurs réfractaires au BCG et celles qui développent une récurrence T1/Ta HG dans les 6 mois suivant la fin d'une exposition adéquate au BCG ou développent un CIS dans les 12 mois suivant la fin d'une exposition adéquate au BCG.

d) Intolérance au BCG:

Effets secondaires graves qui empêchent une nouvelle instillation de BCG avant la fin du traitement

Les définitions ont été élaborées en consultation avec la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, en particulier pour promouvoir les essais à un seul bras afin de fournir des preuves d'efficacité thérapeutique. La récurrence sans HG après le BCG n'est pas considérée comme un échec du BCG [102].

Les patients atteints d'une TVNIM ne répondant pas au BCG ont peu de chance de répondre à un traitement ultérieur par le BCG. La cystectomie radicale est donc l'option standard et préférée. Actuellement, plusieurs stratégies de préservation de la vessie sont à l'étude, telles que les thérapies intravésicales cytotoxiques, l'immunothérapie intravésicale, l'immunothérapie systémique ou la thérapie génique [102].

9.3. Selon le CCAFU (2022-2024) :

9.3.1. Récidive précoce \leq 12 mois sous la forme de TVNIM de bas grade:

Une récidive de bas grade ne constitue pas un échec du traitement au BCG. Dans de tels cas, il est recommandé d'envisager un traitement par instillation endovésicale, tel que le BCG ou la chimiothérapie.

9.3.2. Récidive précoce \leq 12 mois sous la forme de TVNIM de haut grade (Patients non répondeurs au BCG) :

Il est important de noter que face à une récidive précoce de haut grade, le traitement conservateur n'est pas recommandé.

Des études ont démontré qu'une récidive de haut grade (pTa, pT1) survenue 3 mois après un traitement d'induction par BCG présente un risque de récidive de 62% à 12 mois, ainsi qu'un risque de progression de 17%.

La cystectomie totale avec curage ganglionnaire étendu est considérée comme le traitement de choix dans ces situations, offrant une survie à 5 ans comprise entre 80 et 90%. Il est important que cette intervention chirurgicale soit réalisée dans les trois mois suivant le diagnostic de la récidive.

Les traitements conservateurs tels que les instillations endovésicales ou la thermochemiothérapie endovésicale peuvent être envisagés comme alternatives en cas de refus ou d'inéligibilité à la chirurgie radicale. Cependant, il est important de noter que ces options ont des résultats oncologiques inférieurs.

De plus, face à ce type de récidive, il est recommandé de discuter avec le patient de la possibilité de participer à un essai clinique portant sur des thérapies innovantes telles que l'immunothérapie, la thérapie génique ou la chimiothérapie endovésicale .

9.3.3. Récidive tardive >12 mois sous la forme d'une TVNIM de bas grade :

En cas de récidive tardive de bas grade, il est important de noter que cela n'est pas considéré comme un échec du traitement au BCG. Il est possible d'envisager un nouveau cycle d'instillations endovésicales de BCG ou une chimiothérapie.

9.3.4. Récidive tardive > 12 mois sous la forme d'une TVNIM de haut grade (Patients initialement répondeurs au BCG, mais récidivants) :

Les instillations endovésicales de BCG peuvent être proposées, si une résection transurétrale de vessie de second look ne révèle pas de tumeur ou seulement des lésions de bas grade. En cas de récidive de haut grade, une cystectomie totale, avec curage ganglionnaire étendu, reste le traitement de référence.

Pour les patients qui refusent ou ne sont pas éligibles à la chirurgie radicale, la thermochimiothérapie endovésicale peut être envisagée, mais avec des résultats oncologiques inférieurs [48].

Tableau 13 : prise en charge des récives de TVNIM apres BCG [48].

Recommandations prise en charge des récives de TVNIM après BCG			Grade
Délai récive après la dernière instillation de BCG	Grade de la récive	Traitements recommandés	
Précoce <12 mois	Bas Grade	Instillations BCG ou chimiothérapie endovésicales	Faible
	Haut Grade	Cystectomie ou Inclusion essai clinique	Fort
Tardive >12 mois	Bas Grade	Instillations BCG ou chimiothérapie endovésicales	Faible
	Haut Grade	RTV second look et, en l'absence de lésion de haut grade, Instillations BCG ou Cystectomie	Faible

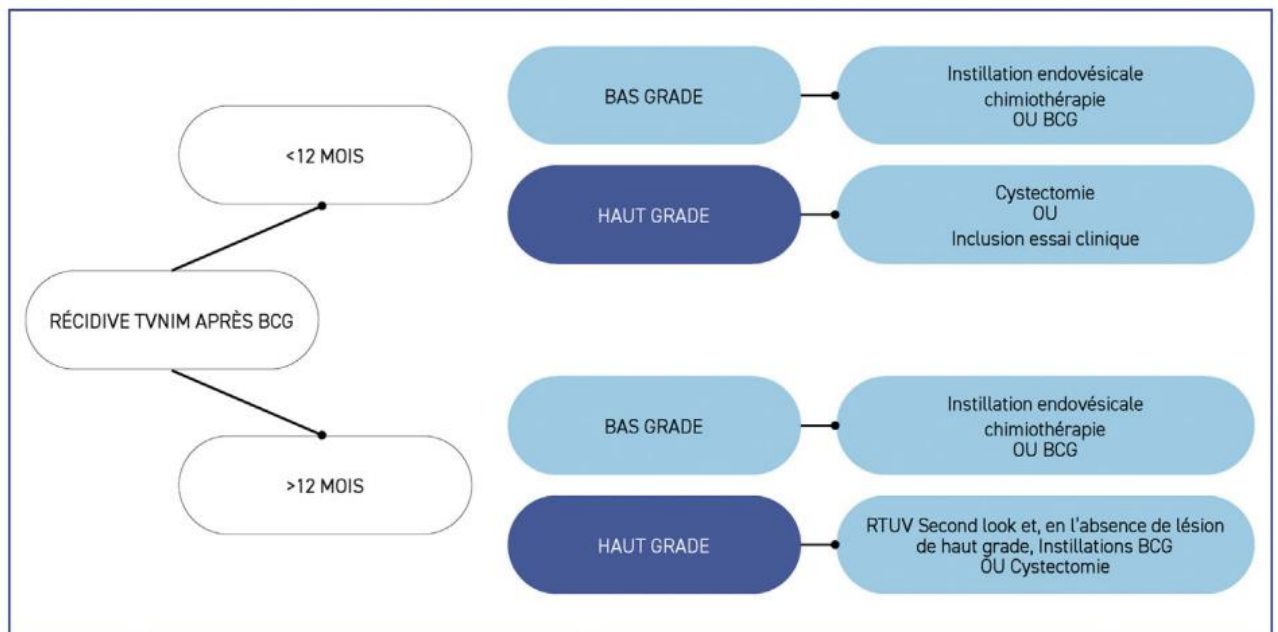


Figure 21 : Algorithme de prise en charge des récives tumorales après traitement par BCG [48].

Dans notre étude, l'échec de la BCG-thérapie chez les deux patients peut être classé dans la catégorie des tumeurs réfractaires au BCG, vu la persistance de la tumeur lors de la première cystoscopie de suivi au 3ème mois.

9.4. Discussion des options thérapeutiques :

La cystectomie radicale est l'option standard et préférée chez les patients ne répondant pas au BCG vu qu'une réponse à une BCG-thérapie ultérieure est peu probable [102] la cystectomie radicale précoce après échec du BCG présente un meilleur résultat en termes de survie qu'une cystectomie tardive [103,104]. Le risque de progression de la TVNIM vers une TVIM est une preuve qui soutient les bénéfices de la cystectomie radicale chez les patients ayant échoué à la BCG-thérapie au [105]. Cependant, les risques et les avantages de la cystectomie doivent être soigneusement considérés et équilibrés, en raison de la forte morbidité et mortalité liées à ce traitement [106,107].

Actuellement, plusieurs stratégies de préservation de la vessie sont à l'étude telle que les thérapies intravésicales cytotoxiques, la chimio-thermothérapie intravésicale, la chimiothérapie intravésicale électromotrice, l'immunothérapie intravésicale, l'immunothérapie systémique ou la thérapie génique [108].

Dans notre étude, les deux patients ont refusé la cystectomie radicale et voulaient préserver leur réservoir vésical.

Concernant la radiothérapie, **Harland SJ** et al rapportent le plus grand essai randomisé réalisé chez 210 patients atteints de TVNIM pT1G3 ; recrutés pendant 11 ans. La conclusion des auteurs est qu'il n'existe aucune preuve que la radiothérapie soit meilleure qu'un traitement plus conservateur, notamment les instillations de BCG ou de mitomycine C [109].

La chimiothérapie intravésicale est une option thérapeutique chez des patients ne pouvant pas tolérer une cystectomie radicale. La valrubicine est le seul agent chimiothérapeutique approuvé pour le traitement des patients ayant échoué à la BCG-Thérapie et présentant un carcinome in situ étendu. Cependant, les taux de réponse sans maladie à 6 mois et 12 mois sont inférieurs à 21 % et 16% respectivement [96,110].

Récemment, la chimiothérapie intravésicale à base de gemcitabine et de docétaxel a démontré une efficacité dans cette option [111]. Une étude préliminaire de phase III a montré que la gemcitabine intravésicale a une meilleure efficacité que la mitomycine C intravésicale dans un contexte de résistance au BCG [112]. Une autre étude a rapporté que le taux de récurrence à la

gemcitabine intravésicale est inférieur à celui après une induction secondaire de BCG, (52% VS 87,5% respectivement) [113].

MELISSA et AL ont montré dans un essai randomisé des résultats oncologiques prometteur concernant le docétaxel intravésicale s avec un taux de réponse complète de 56 % dans les 6 semaines suivant le traitement d'induction [114]. De plus, les résultats de suivi ont démontré que les résultats à long terme du docétaxel intravésicale sont bons, avec 69 % des patients ayant évité une cystectomie à 2 ans [115].

La combinaison de la chimiothérapie intravésicale avec d'autres stratégies thérapeutiques attire l'attention ces dernières années. La combinaison la plus fréquente est l'administration séquentielle de Gemcitabine/Mitomycine C [116,117] ou de gemcitabine/docétaxel [118,119]. Les deux thérapies combinées montrent des résultats prometteurs dans le contexte d'un échec de la BCG-thérapie. Cependant, les résultats oncologiques de la chimiothérapie intravésicale sont inférieurs à ceux de la cystectomie radicale. Des stratégies de traitement plus fiables sont donc nécessaires.

L'avènement récent des inhibiteurs de point de contrôle immunitaires, tels que les anticorps anti-PD-1 et PDL1, semble représenter une avancée significative pour élargir l'arsenal thérapeutique contre le carcinome urothélial.

Le refus total de la cystectomie radicale exprimé par les deux patients nous a poussé à leur proposer ce type de traitement, notamment l'anti-PD-1 représenté par le Pembrolizumab.

B. Immunothérapie systémique : Nouvelle fenêtre dans le traitement des TVNIM :

1. Physiopathologie :

La réponse immunitaire est un phénomène complexe. Les checkpoints ou points de contrôle immunitaire (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4), Programmed death 1/ ligand1 (PD-1/PD-L1), Lymphocyte-Activation Gene 3 (LAG-3)). Sont des molécules qui interviennent dans l'équilibre entre la stimulation et l'inhibition du système immunitaire, ce qui permet le bon fonctionnement de celui-ci [49].

À travers ces checkpoints, chaque individu possède une réponse antitumorale intrinsèque.

Cet équilibre est perturbé dans le cancer où l'inhibition du système immunitaire favorise la progression tumorale. La cellule tumorale utilise des moyens qui permettent de court-circuiter le système immunitaire pour ne pas être repéré par l'immunité (**Tolérance**) d'une part et pour induire une apoptose des lymphocytes T (**molécule immunosuppressive**) d'autre part [49,120,121].

Les cellules tumorales inhibent la réponse immunitaire en exprimant à leur surface une protéine appelée PD-L1 qui va interagir avec son récepteur PD-1 présent à la surface des lymphocytes T ce qui permet de freiner la réponse immunitaire [120].

En plus de cette voie, d'autres molécules vont intervenir pour « éteindre » cette immunité, tel que le système CTLA4/CD80-86 (**Fig. 22**)[120].

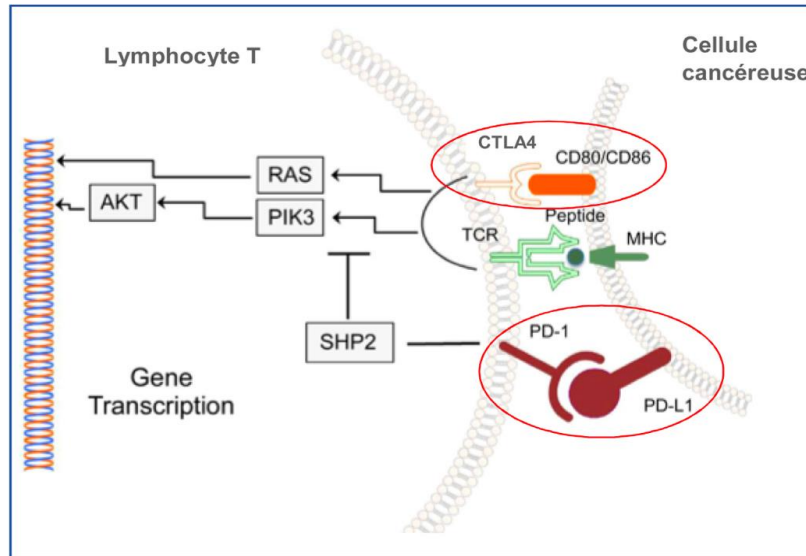


Figure 22 : Principaux points de contrôle immunitaire impliqués dans l’anergie des lymphocytes T [120].

L’intérêt de l’immunothérapie est de bloquer les molécules inhibitrices exprimées par les cellules tumorales, ce qui permet de réactiver le système immunitaire.

Les anciennes immunothérapies, notamment dans le cancer du rein métastatique, avaient une action non spécifique en stimulant les cytokines (interleukine et interferon) [120]. Depuis 10 ans, l’immunothérapie a reconnu une révolution importante (B), il s’agit essentiellement d’anticorps ciblant les points de contrôles immunitaires (voie PD-1 et PD-L1) (Fig. 23)[120].

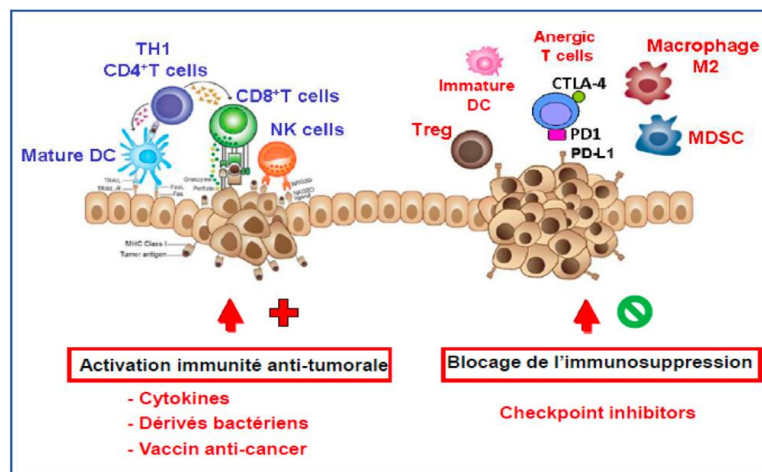


Figure 23 : mécanismes d’actions des immunothérapies [120].

C. Voie de signalisation des checkpoints (Points de contrôle immunitaire) :

Les checkpoints peuvent être stimulants ou inhibants [122].

Les cellules tumorales utilisent ces points de contrôle pour se protéger contre les attaques du système immunitaire. La thérapie par inhibiteurs de checkpoint bloque ces points de contrôle, rétablissant ainsi le fonctionnement du système immunitaire [123].

L'un de ces récepteurs de point de contrôle immunitaire est la protéine transmembranaire de mort cellulaire programmée 1 (PDCD1, PD-1 ; également connue sous le nom de CD279) et son ligand, PD-1 ligand 1 (PD-L1, CD274). PD-1 (programmed cell death 1) est une protéine exprimée à la surface des cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T. Elle est activée par ses ligands PD-L1 et PD-L2 exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes comme les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules B. l'interaction du PD-1 avec ses ligands diminue l'activation lymphocytaire [124,125] ce qui conduit à l'inhibition de la réponse immunitaire. Cette voie représente le principal mécanisme de l'échappement tumoral en exprimant les PD-L1 [126, 127, 128] soit après stimulation par les cytokines pro-inflammatoire, soit consécutivement du fait de mutations de PTEN ou de PIK3CA.

PD-L1 est un régulateur clé de l'activité des cellules T [129,130] L'augmentation de l'expression des PD-L1 sur la surface des cellules cancéreuses inhibe les réponses des lymphocytes T contre les cellules tumorales. Les anticorps qui se lient à PD-1 ou PD-L1 bloquent cette interaction et permettent aux lymphocytes T d'attaquer la tumeur (fig 24)[131].

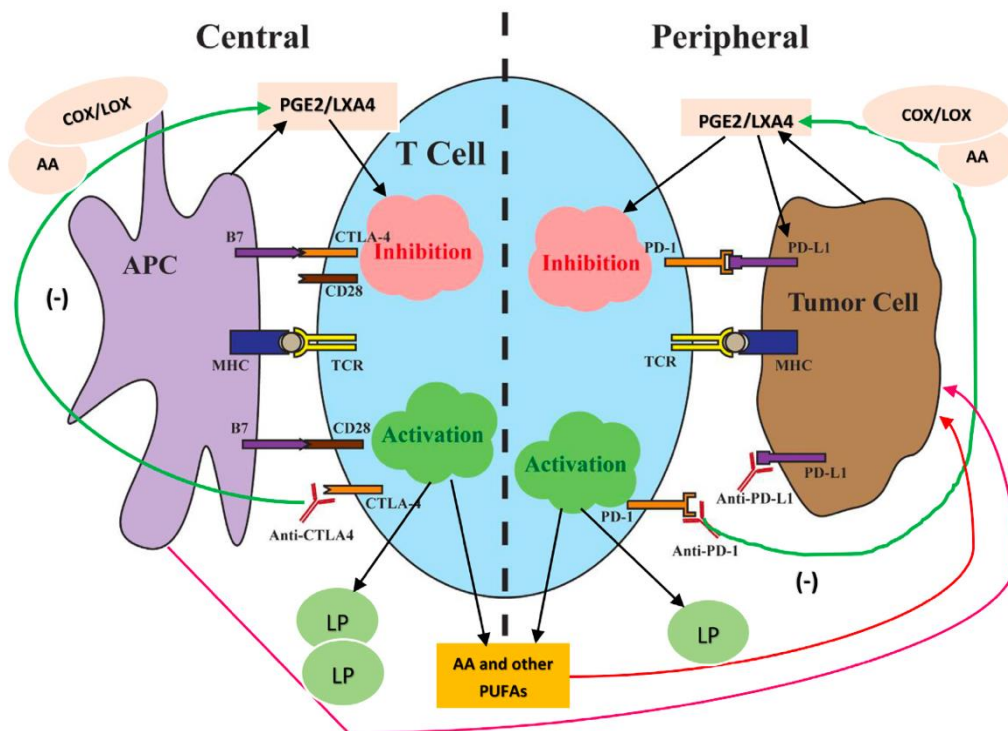


Figure 24 : schéma montrant l'interaction entre la cellule présentatrice de l'antigène (APC), la lymphocyte T et la cellule tumorale [131].

Le développement récent et réussi des inhibiteurs des « check- point immunitaires » a montré l'intérêt thérapeutique d'augmenter la réponse immunitaire antitumorale locale. Actuellement, ces molécules représentent l'un des nouveaux traitements les plus séduisants en oncologie [132,133]. Aujourd'hui, plusieurs anticorps anti PD-1 ont déjà l'AMM dans plusieurs indications [134] tel que : le pembrolizumab, anticorps IgG4 humanisé, et le nivolumab, anticorps IgG4 complètement humain, l'atezolizumab, anticorps humanisé de type IgG1 anti-PD-L1, d'autres sont en cours d'évaluations : l'avelumab [135] et le durvalumab [120,136], deux anticorps monoclonaux humains IgG1.

Ces inhibiteurs des « checkpoints » induisent des réponses tumorales en réactivant les TILs (lymphocytes infiltrant les tumeurs (tumor-infiltrating lymphocytes), en particulier les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques [134].

Parmi les deux ligands connus de PD-1, PD-L1 est le mieux caractérisé, et son expression à la surface de la cellule tumorale et/ou immunitaire a été associée à la réponse aux anticorps monoclonaux [132,137,138,139].

D. Voie de signalisation des CTLA-4:

CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), également connue sous le nom de CD152 (cluster of differentiation 152), est un récepteur protéique qui diminue la réponse immunitaire [140,141]. CTLA4 est exprimé dans les cellules T régulatrices et sa synthèse est augmentée dans les cellules T conventionnelles après l'activation [122].

Il permet une action « off » du système immunitaire lorsqu'il est lié à CD80 ou CD86 à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, y compris les cellules cancéreuses [122].

La thérapie anti-CTLA-4, en association avec d'autres médicaments, est utile pour suspendre la croissance des cellules cancéreuses [142].

Mais Il est bien établi que les patients traités par les inhibiteurs de checkpoint (en particulier par des anticorps anti CTLA-4), ou par une combinaison d'anticorps bloquant le point de contrôle, présentent un risque élevé de développer des effets indésirables liés à l'immunité, tels que des réactions auto-immunes dermatologiques, gastro-intestinales, endocriniennes ou hépatiques (voir Fig.25)[143,144].

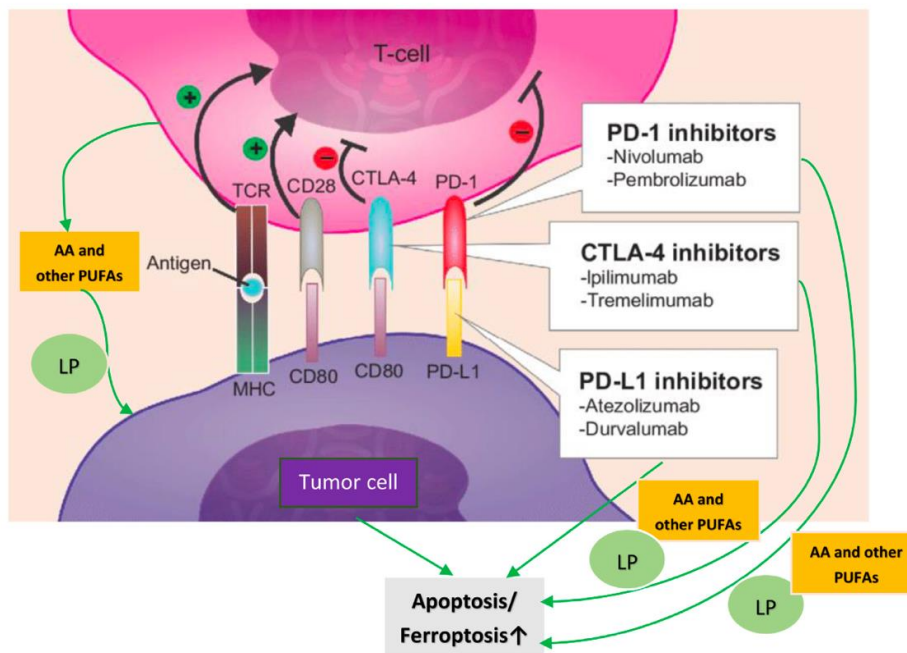


Figure 25 : mécanismes d'action des inhibiteurs de checkpoints (T regs : Regulatory T cells, TCR : T cell receptor, MHC : major histocompatibility complex) [143].

E. Toxicité :

La toxicité des inhibiteurs de points de contrôle peuvent affecter n'importe quel organe. Cependant, la peau, le tractus gastro-intestinal, le foie et les poumons sont les plus touchés (**figure 26**).

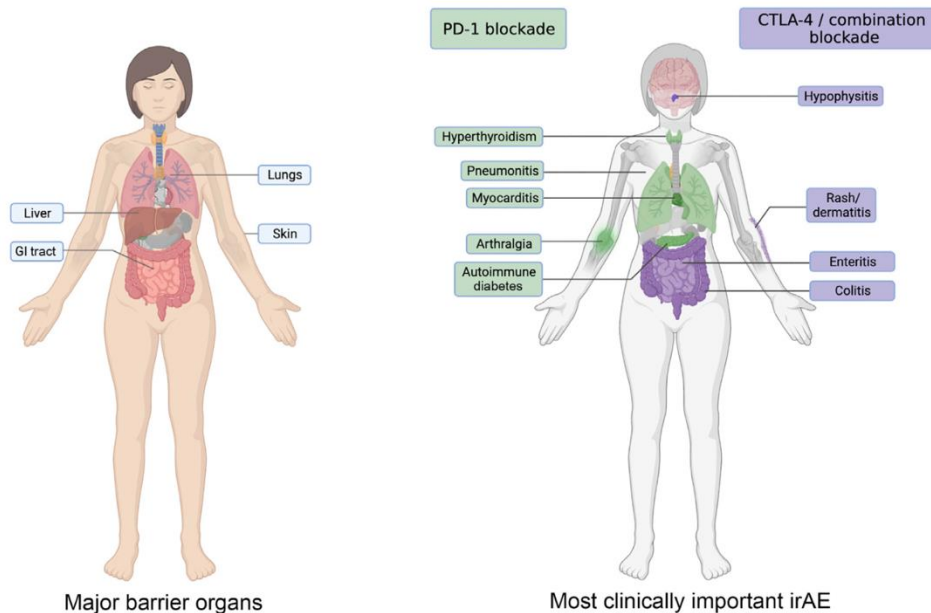


Figure 26 : Toxicité des inhibiteurs de checkpoints (GI : gastro-intestinal, irAE : immune related adverse event, PD-1 : programmed death 1)

Bien que la plupart de ces toxicités soient légères, les toxicités sévères dans l'un de ces organes peuvent mettre en jeu le pronostic vital [145].

La colite est la toxicité grave la plus fréquente des inhibiteurs de points de contrôle actuels. Environ 20 % des patients sous anti PD-1 développent une inflammation légère gastro-intestinale, et 2 à 5 % développent une inflammation plus grave. Avec les inhibiteurs de CTLA-4, l'inflammation gastro-intestinale survient chez près de 40 % des patients, 10 à 15 % d'entre eux développant une maladie grave [146,147].

Les toxicités dermatologiques sont encore plus fréquentes et touchent la grande majorité des patients traités par les inhibiteurs de points de contrôle. La plupart de ces toxicités sont légères et répondent aux traitements topiques, bien que des toxicités sévères puissent survenir [148,149].

Le fait que les organes barrières soient si souvent impliqués suggère que les cibles antigéniques de la réponse immunitaire pourraient être le microbiome du corps humain, bien que cela n'ait pas encore été démontré (**Figure 6**).

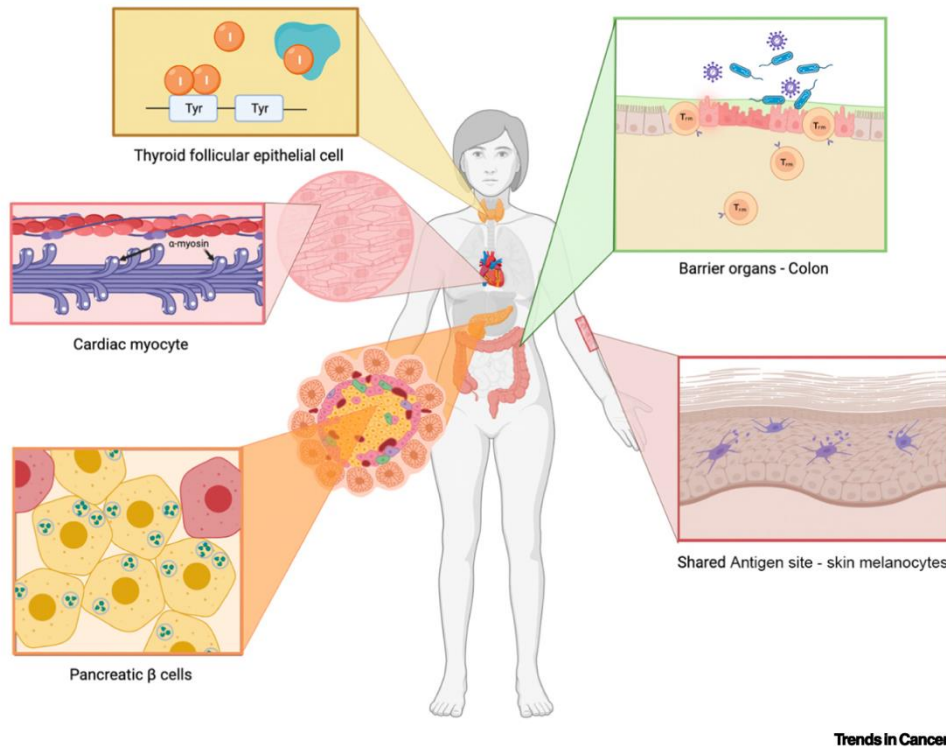


Figure 3. Potential antigenic targets in immune-related adverse events. The barrier organs (gastrointestinal tract and liver, lungs, and skin) contain a large quantity of microbial and environmental antigens. Endocrine organs such as the thyroid and pancreas produce a variety of specialized proteins. The heart, skin, and skeletal muscle express tissue-restricted proteins, which in the case of melanocyte antigens may be shared with melanoma.

Figure 27 : Cibles antigéniques potentielles dans les événements indésirables liés à l'immunité [149].

Le système immunitaire adaptatif se développe grâce à un processus complexe de sélection qui élimine la plupart des cellules T et B auto-réactives à haute affinité [150]. Cependant, les cellules immunitaires qui reconnaissent les protéines microbiennes et environnementales inoffensives sont régulées exclusivement par des mécanismes de tolérance périphérique tels que les voies CTLA-4 et PD-1/PD-L1.

Les toxicités endocriniennes sont également fréquentes avec le traitement par inhibiteur des checkpoints. Une thyroïdite cliniquement significative survient chez 8 % des patients sous anti PD-1, et une hypophysite chez 6 % des patients sous inhibiteur CTLA-4 en monothérapie [151]. D'autres toxicités endocriniennes, notamment le diabète auto-immun et l'insuffisance surrénalienne sont rares, mais il est extrêmement important de les reconnaître, car elles peuvent engager le pronostic vital [151].

La toxicité cardiaque, bien qu'elle soit rare, mais elle a été rapportée [152.153].

2. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire(IPCI) :

2.1. PEMBROLIZUMAB / Keytruda©

Le Pembrolizumab est un anticorps anti-PD-1 développé par le laboratoire Merck. L'essai randomisé de phase III KEYNOTE-045[154]. A comparé l'efficacité de Pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines) à celle de Docetaxel, Paclitaxel ou Vinflunine en deuxième ligne de traitement chez 542 patients atteints d'un cancer urothélial avancé qui ont récidivé ou progressé après une chimiothérapie à base de platine . Les résultats ont montré que la survie globale médiane dans le groupe Pembrolizumab était significativement meilleure que dans le groupe chimiothérapie, avec 10,3 mois contre 7,4 mois respectivement. De même, le taux de réponse était plus élevé dans le groupe anticorps que dans le groupe chimiothérapie, avec des taux de réponse de 21,1% et 11,4% respectivement. Le total des événements indésirables liés au traitement était inférieur dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe chimiothérapie (60,9 % contre 90,2 %) ; il y a également eu moins d'événements de grade 3, 4 ou 5 dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe chimiothérapie (15,0 % contre 49,4 %). La qualité de vie des patients traités par immunothérapie était meilleure par rapport à la chimiothérapie. Les effets indésirables auto-immuns propres à ce traitement (colite, endocrinopathie, pneumopathie) nécessitent une prise en charge spécifique. Il s'agit du premier anticorps ayant montré un avantage en termes de survie globale comparé à la chimiothérapie.

En mai 2017, le Pembrolizumab a été approuvé par la FDA en deuxième ligne pour les patients qui ont progressé après une première ligne de chimiothérapie, mais également en première ligne chez les patients inéligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine.

L'essai KEYNOTE-057 a été conçu pour étudier l'innocuité et l'efficacité de la monothérapie par pembrolizumab chez les patients atteints de TVNIM Haut risque ne répondant pas au BCG (selon la FDA) qui n'étaient pas éligibles ou ont refusé de subir une Cystectomie .

➤ **[155] Protocole de l'essai :**

101 patients atteints d'un carcinome in situ de la vessie ne répondant pas au BCG, avec ou sans tumeurs papillaires, qui n'étaient pas éligibles ou ont refusé une cystectomie radicale (cohorte A) ont été recrutés dans des sites de 14 pays entre Décembre 2015 et avril 2018.

Les patients ont reçu du pembrolizumab à raison de 200 mg toutes les 3 semaines pendant 24 mois maximum ou jusqu'à ce que la persistance, la récurrence ou la progression de la maladie soit confirmée au niveau central, ou jusqu'à une toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse clinique complète, défini comme l'absence de cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire à haut risque ou de maladie évolutive, évalué par cystoscopie et cytologie urinaire environ 3 mois après la première dose de pembrolizumab.

➤ **[155] Résultats :**

Efficacité :

Le suivi médian était de 36,4 mois.

Le pembrolizumab a donné une réponse complète à 3 mois chez 41 % des patients. La durée médiane de la réponse complète était de 16,2 mois, avec 46 % des réponses durant ≥ 12 mois.

Tolérance

Parmi les 101 patients inclus dans l'analyse de sécurité, des événements indésirables liés au traitement de tout grade sont survenus chez 67 (66 %) et étaient de grade 3 ou 4 chez 13 (13 %) ;

Les auteurs ont conclu que : « La monothérapie au pembrolizumab était tolérable et a montré une activité antitumorale prometteuse chez les patients atteints d'un cancer de la vessie non invasif musculaire ne répondant pas au BCG qui ont refusé ou n'étaient pas éligibles pour une cystectomie radicale et devraient être considérés comme une option valide de traitement non chirurgical dans cette population difficile à traiter.

Dans notre étude, les deux patients ont été traités par une association Pembrolizumab en perfusion/Gemcitabine en instillation intra-vésicale. La cystoscopie à 1 mois du traitement est revenue normale et n'a montré aucune récurrence cystoscopique ni de signe histologique de malignité. La cytologie urinaire a été dépourvue de cellules suspectes de malignité.

Le suivi a été marqué par la réalisation de cystoscopies de contrôle avec cytologies urinaires à 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 15 mois et 18 mois; tous revenus sans anomalies. Les deux patients avaient présenté une bonne tolérance clinique et biologique durant tout le suivi, avec un recul de 18 mois.

À Noter que les deux patients ont présenté un effet indésirable quelques mois après le traitement. Un patient a présenté une toxicité cutanée de grade I, sous forme de lésions hyperpigmentées au niveau du visage et des mains, actuellement en cours de traitement par un dermatologue. Tandis que l'autre patient avait présenté une neuropathie périphérique qui a disparu après l'arrêt du traitement.

2.2. ATEZOLIZUMAB / Tecentriq©

En 2014, une première étude de phase I (NCT01375842) a évalué la sécurité et l'efficacité de l'Atezolizumab chez 67 patients atteints de carcinome urothélial métastatique [156]. Les patients présentant une forte expression de PD-L1 (définie comme > 5%) ont montré un taux de réponse de 43%, contre 11% pour ceux présentant une faible expression de PD-L1. Le traitement a été bien toléré, avec des effets indésirables de tout grade chez 57% des patients. Dans l'étude IMvigor 210 (NCT02108652), l'Atezolizumab a été administré en deuxième ligne de traitement chez 310 patients, avec un taux de réponse de 15% et une médiane de survie globale de 7,9 mois [157]. L'Atezolizumab a été approuvé par la FDA en mai 2016 pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique chez les patients ayant progressé après ou pendant une chimiothérapie à base de sels de platine. Il a également été étudié en première ligne chez les patients non éligibles à la chimiothérapie par Cisplatine, avec un taux de réponse objective de 23%. Les résultats de l'étude IMvigor 130 sont en attente pour évaluer l'efficacité de l'Atezolizumab en monothérapie ou associé à la chimiothérapie en première ligne. Enfin, les résultats préliminaires de l'étude de phase III IMvigor 211 ont montré une absence de supériorité de l'Atezolizumab par rapport à la chimiothérapie en termes de survie

globale chez les patients en échec de chimiothérapie de première ligne par Cisplatine. Les résultats définitifs sont en attente [157,158].

2.3. NIVOLUMAB / Opdivo©

Le Nivolumab, un anticorps monoclonal anti PD-1 conçu par Bristol-Myers Squibb. Il a été évalué en tant que traitement de deuxième ligne après échec de la chimiothérapie. Deux essais ont été menés pour évaluer son efficacité : l'étude multicentrique de phase I/II CheckMate 032, dans laquelle 78 patients ont reçu le traitement tous les quinze jours en monothérapie, a montré un taux de réponse de 24,4%. Le traitement a été interrompu chez 3% des patients en raison d'effets secondaires graves tels qu'une thrombocytopenie ou une pneumonie. La médiane de survie globale était de 9,7 mois [159]. Dans le deuxième essai, CheckMate 275, qui est toujours en cours, 265 patients ont été traités et le taux de réponse était de 19,6%, avec 17% de réponses partielles et 2% de réponses totales. Le traitement a été arrêté chez 5% des patients en raison d'effets secondaires [160]. Sur la base de ces résultats encourageants, la FDA a approuvé le Nivolumab pour une utilisation en deuxième ligne de traitement après une chimiothérapie en février 2017.

2.4. AVELUMAB / Bavencio©

Le laboratoire Pfizer a développé l'anticorps monoclonal anti PD-L1, l'Avelumab, et a mené une étude de phase I pour évaluer son efficacité et sa sécurité. Les résultats de cette étude ont été publiés en juillet 2017 et ont montré que, sur un total de 44 patients suivis pendant 16 mois, 8 (18,2%) ont répondu au traitement. Les effets secondaires du traitement étaient bien tolérés, seuls 6,8% des patients ayant présenté des effets indésirables de grade 3 ou 4. Il est à noter que parmi les 8 patients répondeurs, 7 avaient une tumeur PD-L1 positive [161].

Tableau 14 : Tableau des différents anticorps approuvés par la FDA dans le traitement des cancers de vessie métastatiques ou localement avancés.

Immunothérapie	Phase	Taux de réponse	Médiane de survie (mois)	Survie sans progression (mois)	EI sévères	Approuvé
Atezolizumab	II	15%	7.9	2.1	16%	1e et 2e ligne
Nivolumab	II	19.6%	8.7	2.0	5%	2e ligne
Pembrolizumab	III	21.1%	10.3	2.1	15%	1e et 2e ligne
Durvalumab	I/II	31%	non évaluée	non évaluée	4.9%	2e ligne
Avelumab	I	18.2%	13.7	11.6	6.8%	2e ligne

2.5. Études en cours :

Tableau 15 : Tableau montrant les différentes études en cours sur l'efficacité et la sécurité des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires.

	Etude	Phase	Traitement
Première ligne	DANUBE	III	Durvalumab vs Durvalumab + Tremelimumab vs Chimiothérapie
	IMvigor 130	III	Carboplatine ou Cisplatine/Gemcitabine + Atezolizumab ou placebo
	KEYNOTE 361	III	Pembrolizumab vs Pembrolizumab + Gemcitabine + Cisplatine/carboplatine
Entretien	JAVELIN 100	III	Avelumab vs traitement palliatif
Deuxième ligne	IMvigor 211	III	Atezolizumab vs chimiothérapie
	Checkmate 032	I/II	Nivolumab vs Nivolumab + Ipilimumab

3. Expression de PD-L1 et réponse thérapeutique:

Devant l'efficacité et la bonne tolérance de certains traitements, la question centrale reste de trouver un marqueur pronostic permettant de comprendre pourquoi certains patients ne répondent pas au traitement. L'utilisation de l'expression de PD-L1 en tant que seul facteur pronostic ou prédictif est controversée dans la littérature. En effet, bien que certains cancers répondent bien aux traitements anti-PD-L1, il existe une grande variabilité dans l'expression de PD-L1 selon le type de cancer. Par exemple, le mélanome et le cancer du poumon non à petites cellules ont tendance à présenter une expression élevée de PD-L1, tandis que le cancer colorectal et le sarcome ont une expression plus faible. De plus, parmi les patients ne présentant pas d'expression de PD-L1, il existe des patients qui répondent bien au traitement anti-PD-L1 malgré une absence d'expression de PD-L1. Par exemple, dans le cas de l'Atezolizumab, environ 11% des patients qui ne présentent pas d'expression de PD-L1 répondent au traitement. De même, pour le mélanome, environ 20% des patients PD-L1 négatifs répondent au traitement. Dans le cas spécifique de l'Atezolizumab pour les tumeurs de vessie métastatiques, il existe une corrélation significative entre la réponse tumorale et l'expression de PD-L1 par les cellules du stroma péri-tumoral (43% pour le groupe PD-L1+ vs 11%). Il n'a pas été possible de démontrer cette association pour l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales [156,162]. Les auteurs suggèrent qu'il pourrait être possible de prédire la réponse au traitement en évaluant le statut de PD-L1 de l'infiltrat inflammatoire péri-tumoral. En revanche, il a été constaté que la réponse thérapeutique au Nivolumab n'est pas affectée par l'expression de PD-L1 par la tumeur.

Pour les patients ayant une expression de PD-L1 inférieure à 1%, le taux de réponse au traitement était de 16,1[160]. Par ailleurs, des études ont montré que les patients présentant une expression élevée de PD-L1 par les cellules inflammatoires du stroma avaient une meilleure survie globale que les patients présentant une expression négative de PD-L1 : la survie était de 23 mois contre 12 mois pour le groupe PD-L1 négatif [163].

Tableau 16 : Essais cliniques évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi des IPCI pour traiter les cancers urothéliaux de la vessie.

Type de cancer de la vessie	Nom de l'anticorps (nom commercial)	Cible	Description	Numéro clinicaltrial.gov
TVNMI	Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	Patients réfractaires à la thérapie au BCG	NCT02625961 (phase II)
TVNMI	Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	Voies intraveineuse ou intravésicale chez des patients à risque intermédiaire de récurrence	NCT03167151 (phase I/II)
TVNMI	Atézolizumab (Tecentriq)	PD-L1	Atézolizumab seul ou en combinaison avec le traitement BCG	NCT02792192 (phase Ib/II)
TVNMI	Atézolizumab (Tecentriq)	PD-L1	Patients réfractaires à la thérapie au BCG	NCT02844816 (phase II)
TVNMI	Durvalumab (Imfinzi)	PD-L1	Patients avec CIS, réfractaires à la thérapie au BCG	NCT02901548 (phase II)
TVMI	Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	Pembrolizumab en traitement néoadjuvant avec gemcitabine et cisplatine	NCT02690558 (phase II)
TVMI	Atézolizumab (Tecentriq)	PD-L1	Atézolizumab traitement néoadjuvant, patients non éligibles pour une chimiothérapie	NCT02662309 (phase II)
TVMI	Nivolumab (Opdivo) et urélumab	PD-1, CTLA-4	Nivolumab et urélumab en traitement néoadjuvant, patients non éligibles pour une chimiothérapie	NCT02845323 (phase II)
TVMI	Nivolumab (Opdivo)	PD-1	Nivolumab en traitement adjuvant vs placebo	NCT02632409 (phase III)
TVMI	Atézolizumab (Tecentriq)	PD-L1	Atézolizumab en traitement adjuvant comparativement à l'observation (tumeur PD-L1+)	NCT02450331 (phase III)
TVMI	Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	Patients refusant ou inéligibles à la cystectomie, pembrolizumab avec radiothérapie	NCT02662062 (phase II)
Métastatique	Avélumab (Bavencio)	PD-L1	Cancer avancé localement ou métastatique, atézolizumab comme traitement de maintenance vs meilleurs soins de soutien	NCT02603432 (phase III)
Métastatique (première ligne de traitement)	Durvalumab (Imfinzi) et/ou trémélimumab	PD-L1, CTLA-4	Métastase non opérable, durvalumab avec ou sans trémélimumab vs chimiothérapie	NCT02516241 (phase III)
Métastatique (première ligne de traitement)	Pembrolizumab (Keytruda)	PD-1	Métastase non opérable, pembrolizumab avec ou sans chimiothérapie vs chimiothérapie	NCT02853305 (phase III)
Métastatique (première ligne de traitement)	Nivolumab (Opdivo) et Ipilimumab (Yervoy)	PD-1, CTLA-4	Métastase non opérable, nivolumab et ipilimumab vs chimiothérapie	NCT03036098 (phase III)
Métastatique (première ligne de traitement)	Atézolizumab (Tecentriq)	PD-L1	Métastase non opérable, atézolizumab avec chimiothérapie vs chimiothérapie seule	NCT02807636 (phase III)
Métastatique (seconde ligne de traitement)	Atézolizumab (Tecentriq)	PD-L1	Cancer avancé localement ou métastatique après l'échec d'une chimiothérapie au platine, atézolizumab vs chimiothérapie	NCT02302807 (phase III)

PD-1 : Programmed-Cell Death Protein-1; PD-L1 : Programmed-Cell Death Ligand-1 ; CTLA-4 : Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4 ; TVNMI : tumeur vésicale à un stade non-musculo-invasif ; TVMI : tumeur vésicale ayant envahi le muscle détroisor ; CIS: carcinome in situ.

III. Immunothérapie dans les TVIM :

Les patients souffrant de tumeurs vésicales muscle-invasives (TVIM) sont généralement traités par cystectomie radicale, et l'ajout d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine semble améliorer la survie de manière significative. Cependant, certains patients ne sont pas éligibles à cette chimiothérapie en raison de leur fonction rénale diminuée, d'un état général altéré ou d'un âge avancé. Dans ce contexte, l'immunothérapie apparaît comme une alternative très prometteuse à la chimiothérapie. Les études cliniques en cours ont pour objectif de tester les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) en tant que traitement néoadjuvant chez les patients inéligibles à une chimiothérapie, ou en combinaison avec celle-ci, ou encore en combinaison avec une radiothérapie chez les patients qui ne sont pas éligibles pour une cystectomie. Aucun traitement adjuvant n'est actuellement recommandé dans la prise en charge des TVIM. La chimiothérapie à base de cisplatine est réservée à un groupe restreint de patients qui ont bien récupéré après la chirurgie. Les IPCI pourraient donc avoir leur place dans ce contexte. Par exemple, le Nivolumab, un anticorps anti-PD-1, est comparé à un placebo dans une étude randomisée en double aveugle (NCT02632409) chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie curative. De même, l'Atézolizumab est comparé à une observation sans traitement après chirurgie curative dans une étude randomisée multicentrique (NCT02450331) [164].

IV. Immunothérapie dans les TV métastatiques :

La première ligne de traitement actuellement pour les patients atteints d'un cancer de la vessie métastatique est la chimiothérapie à base de cisplatine, mais environ 50 % des patients ne sont pas éligibles à cette thérapie en raison d'un mauvais état général. En cas d'inéligibilité à la chimiothérapie à base de cisplatine, une option de deuxième ligne pourrait être une chimiothérapie utilisant une combinaison de carboplatine et de gemcitabine, bien que cette option présente une efficacité moindre et une survie estimée de 8 à 12 mois.

Les premières indications de l'immunothérapie étaient en 2ème ligne métastatique après échec des sels de platine [165]. Puis indiqué en 1ère ligne métastatique chez des patients non éligible à la chimiothérapie, chez les patients exprimant le PD-L1 (11B). Et puis récemment, l'immunothérapie a été évaluée en néoadjuvant à la cystectomie [166].

Enfin, l'immunothérapie arrive à des stades plus précoces de la maladie, avec plusieurs essais en cours dans les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle, notamment à haut risque ou réfractaires au BCG [120].

Balar et ses collègues ont récemment publié les premiers résultats sur l'efficacité et la sécurité de l'atézolizumab en tant que traitement de première ligne chez les patients inéligibles à la chimiothérapie à base de cisplatine. La survie moyenne était de 15,9 mois et seulement 8 % des patients ont dû arrêter le traitement en raison de sa toxicité, Le pourcentage de patients devant arrêter le traitement en raison de sa toxicité était nettement inférieur à celui observé chez les patients bénéficiant d'une chimiothérapie à base de carboplatine/gemcitabine où 21 % d'entre eux doivent interrompre la thérapie. L'étude a permis l'approbation de l'atézolizumab comme traitement de première ligne par la FDA au printemps 2017 chez les patients inéligibles pour une chimiothérapie à base de cisplatine. En cas de progression de la maladie pendant ou après la chimiothérapie à base de cisplatine, plusieurs IPCI ont déjà été approuvés comme deuxième ligne de traitement. En effet, le taux de réponse pour la deuxième ligne de traitement par chimiothérapie de vinflunine est seulement de 9 % comparé aux 15-20 % pour les IPCI. La réponse au traitement était souvent dépendante du taux d'expression de PD-L1 par la tumeur [164].

CONCLUSION

Le traitement standard pour les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle vésical de haut risque est la résection transurétrale de la vessie complétée souvent par un traitement adjuvant.

Le traitement par BCG-thérapie a montré son efficacité à travers plusieurs études. Le risque élevé de récurrence ou de progression tumorale par échec de la BCG-thérapie, nécessite la considération d'autres options thérapeutiques.

L'immunothérapie par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est une approche thérapeutique ciblant les protéines responsables de l'inhibition du système immunitaire et permettent ainsi aux cellules immunitaires de mieux reconnaître et détruire les cellules tumorales. Cette nouvelle option thérapeutique offre un espoir aux patients qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas la thérapie au BCG, et peut améliorer leur espérance de vie ainsi que leur qualité de vie en prévenant la cystectomie radicale.

Les résultats des essais cliniques ont montré que le pembrolizumab peut entraîner des taux de réponse élevés et durables chez les patients atteints de TVNIM résistantes au BCG.

Nos deux patients représentent une situation favorable et heureuse dans cette situation. Le recul est de plus de 18 mois. Malheureusement l'accès à ce type de traitement reste difficile à cause du coût extrêmement exorbitant.

Le traitement standard pour les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle vésical de haut risque est la résection transurétrale de la vessie complétée souvent par un traitement adjuvant.

Le traitement par BCG thérapie a montré son efficacité à travers plusieurs études. Le risque élevé de récurrence ou de progression tumorale par échec de la même de la BCG-thérapie, nécessite la considération d'autres options thérapeutiques.

La cystectomie radicale était l'option thérapeutique standard après récurrence tumorale sous forme de TVNIM de risque élevé et échec de la BCG-thérapie.

L'immunothérapie par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est une approche thérapeutique ciblant les protéines responsables de l'inhibition du système immunitaire et permettent ainsi aux cellules immunitaires de mieux reconnaître et détruire les cellules tumorales. Cette nouvelle option thérapeutique offre un espoir aux patients qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas la BCG-thérapie, et peut améliorer leur espérance de vie ainsi que leur

qualité de vie en permettant d'éviter la cystectomie radicale chez un pourcentage significatif de patients.

Les résultats des essais cliniques ont montré que le pembrolizumab peut entraîner des taux de réponse élevés et durables chez les patients atteints de TVNIM résistantes au BCG. Ceci a été confirmé par les 2 observations avec une recule de 18 mois. Il est important de noter que le pembrolizumab est une thérapie relativement coûteuse, ce qui peut limiter son accessibilité pour certains patients. Il est donc essentiel que des efforts continuent d'être déployés pour améliorer l'accessibilité et la disponibilité de ce traitement, tout en continuant à en évaluer l'efficacité à long terme, ainsi des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle du pembrolizumab dans le traitement des tumeurs de la vessie et pour identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier de cette thérapie.

RESUMES

RÉSUMÉ

Titre : Place des inhibiteurs des checkpoints immunitaires dans le traitement des TVNIM

Auteur : Jihane CHTIBA

Mots clés : Tumeur de vessie, échec de BCG, immunothérapie, Pembrolizumab

Le cancer de vessie est le 7^{ème} cancer au monde chez l'homme et le 17^{ème} chez la femme avec une incidence de 17 et 6/100000 respectivement. Dans 70% des cas il s'agit de tumeurs n'infiltrants pas le muscle vésical, dont le traitement standard est la résection transurétrale de la vessie, suivie souvent d'une thérapie endovésicale : la BCG-thérapie.

Néanmoins, il existe souvent des cas de récurrence ou progression de la maladie même après une cure complète de BCG, ce qui nécessite d'envisager d'autres options thérapeutiques.

L'immunothérapie par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est une approche thérapeutique qui offre un nouvel espoir aux patients qui ne répondent pas ou ne tolèrent pas la thérapie par BCG, et permet ainsi d'éviter la cystectomie radicale chez les patients souhaitant préserver leur réservoir vésical.

En particulier, il a été démontré que l'utilisation de Pembrolizumab peut entraîner des taux de réponse élevés et durables chez les patients atteints de tumeurs de vessie non infiltrantes le muscle de haut risque et réfractaires au BCG. Ceci est confirmé par nos deux observations qui ont montré une bonne réponse sans récurrence cystoscopique ou histologique avec un recul de 18 mois, au prix d'effets secondaires mineurs bien gérés et tolérés par les patients.

Cependant, le coût de ce traitement peut limiter son accessibilité. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre son rôle et identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier de cette thérapie.

SUMMARY

Title: Place of immune checkpoint inhibitors in the treatment of NMIBC

Author: Jihane CHTIBA

Keywords: Bladder tumor, BCG failure, immunotherapy, Pembrolizumab

Bladder cancer is the 7th most common cancer in men and the 17th most common cancer in women with an incidence of 17 and 6/100000 respectively. In 70% of cases, it concerns non-muscle-invasive bladder tumors, with the standard treatment being transurethral resection of the bladder, often followed by an endovesical therapy: BCG therapy.

However, there are often cases of recurrence or progression of the disease even after a full course of BCG, which requires consideration of other treatment options.

Immune checkpoint inhibitor immunotherapy is a therapeutic approach that offers new hope to patients who do not respond to or tolerate BCG therapy, and thus can avoid radical cystectomy for patients wishing to preserve their bladder reservoir.

In particular, it has been shown that the use of Pembrolizumab can result in high and durable response rates in patients with high-risk, BCG-refractory non-muscle-invasive bladder tumors. This is confirmed by our two observations that showed a good

response without cystoscopic or histological recurrence at 18 months follow-up, with minor side effects that were well managed and tolerated by the patients.

However, the cost of this treatment may limit its accessibility. Further studies are needed to better understand its role and to identify the patients most likely to benefit from this therapy.

ملخص

العنوان: مكان مثبتبات نقاط التفتيش المناعية في علاج أورام المثانة غير الارتشاحية للعضلة

المؤلف: جيهان شطبية

الكلمات المفتاحية: ورم المثانة ، فشل بسج ، العلاج المناعي ، بيمبروليزوماب

سرطان المثانة هو السرطان السابع في العالم عند الرجال و 17 عند النساء بنسبة حدوث 17 و 100000/6 على التوالي في 70 ٪ من الحالات ، نتحدث عن أورام غير إرتشاحية للعضلة ، والعلاج القياسي هو استئصال المثانة عبر الإحليل ، و غالبا ما يتبعه علاج داخل المثانة: علاج بسج ومع ذلك ، غالبا ما تكون هناك حالات تكرار أو تطور المرض حتى بعد دورة كاملة من بسج ، الأمر الذي يتطلب النظر في خيارات علاجية أخرى

العلاج المناعي بمثبات نقاط التفتيش المناعية هو نهج علاجي يوفر أملا جديدا للمرضى الذين لا يستجيبون أو لا يتحملون علاج بسج ، وبالتالي يصبح من الممكن تفادي استئصال المثانة الجذري لدى المرضى الذين يرغبون في الحفاظ على خزان المثانة

وقد ثبت أن استخدام بيمبروليزوماب يؤدي إلى معدلات استجابة عالية وطويلة الأمد عند المرضى الذين يعانون من أورام المثانة غير الارتشاحية للعضلة، عالية الخطورة و مقاومة ل بسج. وهذا ما تؤكد ملاحظتنا التي أظهرت استجابة جيدة دون تكرار عند تنظير المثانة أو التحليل النسيجي و ذلك خلال مدة 18 شهرا ، على حساب الآثار الجانبية الطفيفة التي تمت إدارتها و تحملها بشكل جيد من قبل المرضى ومع ذلك ، فإن تكلفة هذا العلاج قد تحد من إمكانية الوصول إليه. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لفهم دوره بشكل أفضل وتحديد المرضى الذين من المرجح أن يستفيدوا من هذا العلاج

REFERENCES

- [1] Shouki N Bazarbashi, Haya J Azouz, Amal H Abu Sabaa, Ali H Aljubran, Ahmad M Alzahrani, Mohammed F Alotaibi. Recurrence and progression in nonmuscle invasive transitional cell carcinoma of urinary bladder treated with intravesical Bacillus Calmette–Guerin: A single center experience and analysis of prognostic factors. *Urol Ann.* 2016 Jul-Sep ; 8(3) : 333–337.
- [2] Richters, A., Aben, K. K. H., & Kiemeny, L. A. L. M. (2019). The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World Journal of Urology.* doi:10.1007/s00345-019-02984-4.
- [3] Immunothérapie : une révolution dans la prise en charge du cancer de la vessie ? Drs SOPHIE MC ADAM a LAURENT DERRÉ a Pr PATRICE JICHLINSKI a et Dr ILARIA LUCCA a *Rev Med Suisse* 2017 ; 13 : 2074-8.
- [4] Pfister C, Rouprêt M, Wallerand H, Davin J-L, Quintens H, Guy L, et al. : Recommandations du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (AFU) : Recommandations en oncurologie 2010 : Tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2010 ; 20(Suppl. 4) : S255–74.
- [5] Institut national du cancer. : Guide - Affection de longue durée. Cancer de la vessie Mai 2010.
- [6] Arends T, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, Moskovitz B, van der Heijden A, Witjes A. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non–Muscle-invasive Bladder Cancer. *European urology* 2016 ; 6612; No. of Pages 7.
- [7] Baldini G, Bagry H, Aprikian A, Carli F. « Postoperative urinary retention: anesthetic and perioperative considerations » [archive] *Anesthesiology* 2009;110(5):1139-57. PMID 19352147 [archive] DOI 10.1097/ALN.0b013e31819f7aea.
- [8] CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS DE VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE ,THESE N*38 année 2019, par madame bouchra mAatof médecin interne du chu med vi marrakech.

- [9] Boucher A. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle ; Tome4 L'abdomen, la région rétro- péritonéale, le petit bassin, le périnée.
- [10] NETTER ATLAS OF HUMAN ANATOMY 5 EDITION PLANCHE 342.
- [11] NETTER ATLAS OF HUMAN ANATOMY 5 EDITION PLANCHE 346.
- [13] FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
Année universitaire 2007- 2008 ETUDE CLINIQUE DES TUMEURS DE VESSIE DANS
LE SERVICE D'UROLOGIE DU CHU DU POINT « G » A PROPOS DE 40 CAS
Présentée et soutenue le 09/01/2009 Devant le jury de la faculté de Médecine de Pharmacie
et d'OdontoStomatologie Par M. NOUMOU MALLE Pour obtenir le Grade de Docteur en
Médecine.
- [14] Rouviere H.
Anatomie humaine: descriptive topographique et fonctionnelle, A. Delmas 1975, tome 2 P542)
38 2019 THESE.
- [15] Mise au point Imagerie des aires ganglionnaires pelviennes Pelvic lymph nodes imaging
C. Roy Service de radiologie B, Nouvel hôpital Civil, hôpitaux universitaires de
Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg, France.
- [16] NOUVEAUX MARQUEURS DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES DANS LES
TUMEURS DE VESSIE NON-INFILTRANTES DU MUSCLE. / TERFAÏ Amal
M1372019
- [17] [https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-
vessie/traitements/le-instillations-vesicales.html/](https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-vessie/traitements/le-instillations-vesicales.html/).
- [18] Johansson S. L., Cohen S. M. Epidemiology and etiology of bladder cancer. Semin. Surg.
Oncol., 1997.
- [19] Desgrandchamps F. Epidémiologie des tumeurs épithéliales de vessie. EMC, Nephro-Uro.,
1995.
- [20]Registre des cancers de rabat. 2009-2012.

- [21] Registre des cancers du Grand Casablanca. RCRGC 2008-2012, Edition 2016
- [22] Engholm G, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with kidney or urinary bladder cancer in the Nordic countries 1964-2003 and followed up to the end of 2006. *Acta Oncologica*, 2010.
- [23] Irani J. Epidémiologie du cancer de vessie. *Progrès en Urologie* (2003), 13, 1207- 1208 EMC, 1993, 25-372-A-IO, 14p.
- [24] Irani J. Epidémiologie du cancer de vessie. *Progrès en Urologie* (2003), 13, 1207- 1208 EMC, 1993, 25-372-A-IO, 14p.
- [25] Johansson, Cohen S.M. Epidemiology and etiology of bladder cancer; *Semin surg oncol*, 1997, 13: 291-298
- [26] Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002 Nov-Dec;10 (6):311-22.
- [27] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-de-la-vessie/les-facteurs-derisque>.
- [28] Kantor, Hartge P. Urinary tract infection and risk of bladder cancer; *Am J Epidemiol*, 1984, 119: 510-5.
- [29] Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pedersen D, Prior P, Neal F, Karjalainen S, Bell J et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer*, 1995, 63: 1-6.
- [30] La Vecchia C, Negri E. Nutrition and bladder cancer. *Cancer Causes Control* 1996, 7: 95-100.
- [31] Bladder cancer, *Medical Independent*. Issue 24; Volume 12; pp-23-24. October 2021. Theresa Lowry Lehnen University of Surrey]
- [32] M. Rouprêt, Y. Neuzillet, G. Pignot, E. Compérat, F. Audenet, N. Houédé, S. Larré, A. Masson-Lecomte, P. Colin, S. Brunelle, E. Xylinas, M. Roumiguié, A. Méjean RECOMMANDATIONS FRANÇAISES DU COMITÉ DE CANCÉROLOGIE DE L'AFU – ACTUALISATION 2018–2020 : TUMEURS DE LA VESSIE. *Prog Urol*, 2018,

- [33] Actualisation 2020–2022 des recommandations françaises du Comité de cancérologie de l’AFU – Éditorial Update 2020–2022 of French ccAFU guidelines – Editorial A. Méjean*
Hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP), 20, rue Leblanc, 75015, Paris, France
- [34] M. Rouprêt, G. Pignot, A. Masson-Lecomte, E. Compérat, F. Audenet, M. Roumiguié, N. Houédé, S. Larré, S. Brunelle, E. Xylinas, Y. Neuzillet, A. Méjean. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l’AFU – actualisation 2020-2022 : tumeurs de la vessie
- [35] C. MAZEROLLES. Histoire naturelle des tumeurs de vessie. Progrès en Urologie (2005), 15 : 1065-1066.]
- [36] Rouprêt M, Neuzillet Y, Pignot G, Compérat E, Audenet F, Houédé N, Larré S, Masson-Lecomte A, Colin P, Brunelle S, Xylinas E, Roumiguié M, Méjean A. French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Bladder cancer. Prog Urol. 2019 Sep 20;28(S1):R48-R80. doi: 10.1016/j.purol.2019.01.006.)
- [37] Haute Autorité de Santé et Institut National du Cancer. Guide-Affection Longue Durée - Cancer de la vessie. Mai 2010.
- [38] Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. [Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011]. Prog Urol 2015;25(9):536-42.
- [39] Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. [CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer]. Prog Urol 2013;23:S69-101.
- [40] Nyberg T, Govindasami K, Leslie G, Dadaev T, Bancroft E, Ni Raghallaigh H, et al. Homeobox B13 G84E Mutation and Prostate &DQFHU5LVN(XU8URO
- [41]. Neuzillet, Y., et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. Urol Oncol, 2014. 32: 1135.
- [42]. :French ccAFU guidelines-update 2020-2022 : bladder cancer ;Recommandations

françaises du comité de cancérologie de l'AFU-Actualisation 2020-2022 : tumeur de la vessie]

- [43]. Recommandation de la Haute Autorité de santé (HAS) - Institut national du cancer. Guide - Affection de longue durée. Cancer de la vessie ; Mai 2010. http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_969326/fr/ald-n-30-cancer-de-la-vessie
- [44] Roupret M, Neuzillet Y, Pignot G, Comperat E, Audenet F, Houede N, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018-2020 : tumeurs de la vessie [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Bladder cancer]. *Prog Urol* 2019;28(S1):R48-R80.
- [45] Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63(3):462-72.
- [46] Gontero P, Sylvester R, Pisano F, Joniau S, Vander Eeck K, Serretta V, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol* 2015;67(1):74-82.
- [47] Ge P, Wang L, Lu M, Mao L, Li W, Wen R, et al. Oncological Outcome of Primary and Secondary Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8(1):7543.
- [48] French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: Non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) Y. Neuzillet a,*, B. Pradère b, E. Xylinas c, Y. Allory d, F. Audenet e, Y. Lortiof, A. Masson-Lecomte g, M. Roumiguié h, T. Seiseni, O. Traxer j, P. Leoni, M. Roupreti
- [49] Thibault C, Immunothérapie dans les carcinomes urothéliaux, *Bull Cancer* 2018; 105:

- [50] Sharma P, Old LJ, Allison JP. Immunotherapeutic strategies for high-risk bladder cancer. *Semin Oncol* 2007;34:165—72.
- [51] Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette- Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116:180-3.
- [52].Pearl R. Cancer and tuberculosis. *Am J Hyg*, 1929; 9:97.
- [53]..Coley-Nauts H, Fowler G.A and Bogatko F.H. A review of the influence of bacterial infection and of bacterial products (Coley toxins) on malignant tumors in man. *Acta Med Scan.*1953 ; 276: 5-14.
- [54]. Coe JE and Feldman JD. Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in the guinea-pig bladder. *Immunol* .1966; 10: 127-136.
- [55] Mathe G, Amiel J, Schwarzenberg L, Schneider M, Catton A,Schlumberger J.R, Hayat M and Vassal F. Acute immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 1969; 10: 679-699 .
- [56] Zbar B and Rapp HJ. Immunotherapy of guinea pig cancer with BCG.*Cancer* 1974: 1532-1540.
- [57] Bloomberg SD, Brosman SA, Hausman MS, Cohen A and Battenberg JD. The effect of BCG on the dog bladder. *Invest Urol* 1975; 12: 423-427.
- [58] Dekernion J.B, Golub S H, Gupta R.K, Silverstein M and Morton D.L.Successful transurethral intralesional BCG therapy of a bladder melanoma.*Cancer*, 1975; 35: 1662-1667
- [59] Morales A, Eidinger D and Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976 Aug; : 180–183.
- [60]. Kamat AM, Sylvester RJ, Böhle A et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2016;34(16):1935-1944.

- [61] Morales A. BCG immunotherapy for bladder cancer: what is it and how does it work? HealthTalk. 2019. <https://healthtalk.unchealthcare.org/bcg-immunotherapy-for-bladder-cancer-what-is-it-and-how-does-it-work/>. Accessed February 20, 2023.
- [62] Heat Shock Proteins in Cancer Immunotherapy Jugal Kishore Das 1 , Xiaofang Xiong 1, Xingcong Ren 2 , Jin-Ming Yang 2 , Jianxun Song 1 PMID: 31885572 PMCID: PMC6927063 DOI: 10.1155/2019/3267207
- [63] Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer Andreas Böhle 1, Sven Brandau PMID: 12913751 DOI: 10.1097/01.ju.0000073852.24341.4a
- [64] Zlotta AR, Fleshner NE, Jewett MA. The management of BCG failure in non- muscle-invasive bladder cancer: an update. *Can Urol Assoc J.* 2009;3
- [65] Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer D L Lamm 1, P M van der Meijden, A Morales, S A Brosman, W J Catalona, H W Herr, M S Soloway, A Steg, F M Debruyne PMID:1538436 DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37316-0
- [66] Intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation in non-muscle-invasive bladder cancer: A review Manmeet Saluja 1 , Peter Gilling 2 PMID: 28741703 DOI: 10.1111/iju.13410
- [67] Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Coloby P, Rebillard X, et al. Recommandations du comité de cancérologie de l'Asso- ciation française d'urologie (CC-AFU) pour la bonne pratique des instillations endovesicales de BCG et de mytomycine C dans le traitement des tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle (TVNIM) [Guidelines for good practice of intravesical instillations of BCG and mitomycin C from the French national cancer committee (CC-AFU) for non-muscle invasive bladder cancer]. *Prog Urol* 2012;22(15):920-31.
- [68] Poletajew S, Zapata P, Radziszewski P. Safety and Efficacy of Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Presenting with Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review. *Urol Int* 2017;99(1):1-5.

- [69] Roupret M, Neuzillet Y, Pignot G, Comperat E, Audenet F, Houede N, et al. Recommandations francaises du Comite de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018-2020 : tumeurs de la vessie [French ccAFU guidelines - Update 2018-2020: Bladder cancer]. *Prog Urol* 2019;28(S1):R48-R80.
- [70] Malmstrom PU, Sylvester RJ, Crawford DE et al. An individual patient data meta- analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guerin for non-muscleinvasive bladder cancer. *Eur. Urol.* 2009; 56: 247–56
- [71] Iley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Fish RG, Mason M. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; CD001986
- [72] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD et al. Maintenance Bacillus Calmette- Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J. Urol.* 2000; 163: 1124–9
- [73] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus CalmetteGuerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J. Urol.* 2005; 174: 86–91
- [74] Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcomes of Bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int. J. Urol.* 2008; 15: 309–13.
- [75] All MC, Chang SS, Dalbagni G et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J. Urol.* 2007; 178: 2314–30.
- [76] CUA guidelines on the management of non-muscle invasive bladder cancer Wassim Kassouf 1, Samer L Traboulsi 1, Girish S Kulkarni 2, Rodney H Breau 3, Alexandre Zlotta 2, Andrew Fairey 4, Alan So 5, Louis Lacombe 6, Ricardo Rendon 7, Armen G Aprikian 1, D Robert Siemens 8, Jonathan I Izawa 9, Peter Black 5 PMID: 26664503 PMCID: PMC4662433 DOI: 10.5489/cuaj.3320

- [77] Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J. Urol.* 2002; 168: 1964–70
- [78] Sylvester, R.J., et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2010. 57: 766.
- [79] Pan Feng Shang, Joey Kwong, Zhi Ping Wang, Jinhui Tian, Lei Jiang, KeHu Yang, Zhong Jin Yue, Jun Qiang Tian. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011.
- [80] Jiang SJ, Ye LY, Meng FH. Comparison of intravesical bacillus Calmette-Guerin and mitomycin C administration for non-muscle invasive bladder cancer: A meta-analysis
- [81] Thèse numéro 206/16, Mlle. BACHA Sana, EFFICACITE DE LA BCG THERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS NON INFILTRANTS LE MUSCLE DE LA VESSIE (A PROPOS DE 50 CAS), FMPF
- [82] Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017;71(3):447-461. doi:10.1016/j.eururo.2016.05.041
- [83] Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guérin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol.* 2008;179(1):53-56. doi:10.1016/j.juro.2007.08.145
- [84] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. Bacillus Calmette-Guérin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2005;174(1):86-91. doi:10.1097/01.ju.0000162058.17246.98
- [85] Kamat AM, Dickstein RJ, Messetti F, et al. Use of fluorescence in situ hybridization to predict response to bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer: results of a

- prospective trial. *J Urol*. 2012;187(3):862-867. doi:10.1016/j.juro.2011.10.150
- [86] Jean-Jacques PATARD, François GUILLÉ, Bernard LOBEL, Clément Claude ABBOU, Dominique CHOPIN; *Progrès en Urologie* (1998), 8, 415-421 Etat actuel des connaissances sur les mécanismes d'action du B.C.G.
- [87] Chiong E, Lee IL, Dadhania V, et al. T-cell infiltrate and outcome following bacillus Calmette-Guérin in high-grade bladder cancer. *Int J Urol*. 2012;19(9):827-834. doi:10.1111/j.1442-2042.2012.03034.x
- [88] Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guérin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol*. 2008;179(1):53-56. doi:10.1016/j.juro.2007.08.145
- [89] Fontana D, Zugazagoitia J, Rava M, et al. Immunogenomic profiling determines responses to combined PARP and PD-1 inhibition in ovarian cancer. *Nat Commun*. 2021;12(1):890. doi:10.1038/s41467-021-21102-1
- [90] Toren P, Kim S, Cordonnier T, et al. The microtubule-associated protein MAP1B is involved in local translation of the M-sec/IQSec1 RhoGEF mRNA and regulates dendrite development of cortical neurons. *J Neurosci*. 2016;36(23):6087-6098. doi:10.1523/JNEUROSCI.3317-15.2016
- [91] Han JH, Lee YS, Hong SH, et al. Akt/mTOR pathway is a viable therapeutic target in high-risk superficial bladder cancer. *Cancer Lett*. 2016;375(1):134-140. doi:10.1016/j.canlet.2016.02.006
- [92] Zhang C, Wang Z, Wang X, et al. Predictive and prognostic value of EGFR, VEGF, and COX-2 in stage Ta/T1 bladder cancer. *Urol Oncol*. 2013;31(8):1629-1636. doi:10.1016/j.urolonc.2012.05.020
- [93] Das S, Bryan RT, Watters AD, et al. Aberrant cyclooxygenase isozyme expression in human transitional cell carcinoma of the bladder. *Clin Cancer Res*. 2004;10(20):6935-6941. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-0522
- [94] Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective. *Nat Rev Urol*. 2014;11(3):153-162.

doi:10.1038/nrurol.2014.15

- [95] Miyake M, Fujimoto K, Anai S, et al. Clinical significance of interleukin-6 measurement in voided urine samples for patients with bladder cancer. *World J Urol.* 2012;30(6):853-858. doi:10.1007/s00345-012-0851-3
- [96] Kamat AM, Colombel M, Sundi D, et al. BCG- unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the IBCG. *Nat Rev Urol* 2017;14:244-55.
- [97] Babjuk M, Burger M, Comperat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle- invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol* 2019;76:639-
- [98] Clinical trial design for the development of new therapies for nonmuscle-invasive bladder cancer: report of a Food and Drug Administration and American Urological Association public workshop Jonathan P Jarow 1, Seth P Lerner 2, Paul G Kluetz 3, Ke Liu 4, Rajeshwari Sridhara 5, Dean Bajorin 6, Sam Chang 7, Colin P N Dinney 8, Susan Groshen 9, Ronald A Morton 10, Michael O'Donnell 11, Diane Zipursky Quale 12, Mark Schoenberg 13, John Seigne 14, Bhadrasain Vikram 15 PMID: 24332121 DOI: 10.1016/j.urology.2013.10.030
- [99] Herr HW, Milan TN, Dalbagni G. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective cohort outcomes study. *Urol Oncol* 2015;33:108.e1-
- [100] Kamat AM, Sylvester RJ, Böhle A, et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle- Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol* 2016;34:1935-4
- [101] Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, et al. Bladder cancer. *Lancet* 2016;388:2796 [102] EAU GUIDELINES 2023 EAU-Guidelines-on-Non-muscle-Invasive-Bladder- Cancer-2023_2023-03-10-101110_jued PAGE 35-36
- [103] Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166:1296
- [104] Huguet J, Crego M, Sabaté S, et al. Cystectomy in patients with high risk superficial

- bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol* 2005;48:53-9; discussion 59.
- [105] Tilki D, Reich Om Svatek RS, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy: an international study of 243 patients. *J Urol* 2010;183:1757-63.
- [106] Leow JJ, Reese SW, Jiang W, et al. Propensity-matched comparison of morbidity and costs of open and robot-assisted radical cystectomies: a contemporary population- based analysis in the United States. *Eur Urol* 2014;66:569-76.
- [107] Stimson CJ, Chang SS, Barocas DA, et al. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *J Urol* 2010;184:1296-300.
- [108] EAU GUIDELINES 2023 EAU-Guidelines-on-Non-muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2023_2023-03-10-101110_jued PAGE 35-36
- [109] Harland SJ, Kynaston H, Grigor K, et al. A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2007;178:807-13; discussion 813.
- [110] Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD, et al. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette- Guérin. *Urol Oncol* 2013;31:1635-42.
- [111] Peyton CC, Chipollini J, Azizi M, et al. Updates on the use of intravesical therapies for non-muscle invasive bladder cancer: how, when and what. *World J Urol* 2019;37:2017-29.
- [112] Shipley WU, Rose MA, Perrone TL, et al. Full-dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma: clinical and histological factors prognostic of improved survival. *J Urol* 1985;134:679-83.
- [113] Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette- Guérin after initial bacilli Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010;116:1893-900.

- [114] Laudano MA, Barlow LJ, Murphy AM, et al. Long-term clinical outcomes of a phase I trial of intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *Urology* 2010;75:134-7. [115] Barlow LJ, McKiernan JM, Benson MC, et al. Long-term survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent nonmuscle invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Urol* 2013;189:834-9.
- [116] Lightfoot AJ, Breyer BN, Rosevear HM, et al. Multi- institutional analysis of sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2014;32:35.e15-9.
- [117] Cockerill PA, Knoedler JJ, Frank I, et al. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2016;117:456-62.
- [118] Velaer KN, Steinberg RL, Thomas LJ, et al. Experience with Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel as Salvage Therapy for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Curr Urol Rep* 2016;17:38.
- [119] Milbar N, Kates M, Chappidi MR, et al. Oncological Outcomes of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer* 2017;3:293-303.
- [120] G. Pignota, N. Houede. Immunotherapy in urology: Concept and results, *Progrès en urologie* (2019) 29, 922—928
- [121] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3(11):991—8.
- [122] Undurti N. Das, Bioactive lipids as modulators of immune check point inhibitors, *Medical Hypotheses* 135 (2020) 109473
- [123] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252–64.
- [124] Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, Wunderlich JR, Dudley ME, et al. Tumor

- antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood* 2009;114(8): 1537–44.
- [125] Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2008;8(6):467–77.
- [126] Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, et al. Tumor-associated B7- H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002;8(8):793–800.
- [127] Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD- L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(19):12293–97.
- [128] Reiss KA, Forde PM, Brahmer JR. Harnessing the power of the immune system via blockade of PD-1 and PD-L1: a promising new anticancer strategy. *Immunotherapy* 2014;6(4):459–75.
- [129] Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7–1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 2007;27:111–22.
- [130] Karwacz K, Bricogne C, MacDonald D, Arce F, Bennett CL, Collins M, et al. PD- L1 co-stimulation contributes to ligand-induced T cell receptor down-modulation on CD8+ T cells. *EMBO Mol Med* 2011;3:581–92.
- [131] Syn NL, Teng MWL, Mok TSK, Soo RA. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol* 2017;18:e731–41.
- [132] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, et al. Safety and activity of anti- PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2455–65.
- [133] Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515(7528):558–62.

- [134] Audrey Monneur , Anthony Gonçalves , François Bertucci. Expression de PD-L1 et inhibiteurs de la voie PD-1/PD-L1 dans le cancer du sein. *Bull Cancer* 2018; 105: 263–274
- [135] Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1374–85.
- [136] Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune check-point inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3119–25.
- [137] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443–54.
- [138] Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune micro-environment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20(19):5064–74.
- [139] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515(7528):568–71.
- [140] Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science* 1995;270:985–8.
- [141] Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994;1:405–13.
- [142] Dranoff G. Immunotherapy at large: Balancing tumor immunity and inflammatory pathology. *Nat Med* 2013;19:1100–1.
- [143] Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med* 1995;182:459–65.

- [144] Liossis SN, Sfikakis PP, Tsokos GC. Immune cell signaling aberrations in human lupus. *Immunol Res* 1998;18:27–39.
- [145] Wang, D.Y. et al. (2018) Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 4, 1721–1728
- [146] Dougan, M. (2017) Checkpoint blockade toxicity and immune homeostasis in the gastrointestinal tract. *Front. Immunol.* 8, 1547
- [147] Larkin, J. et al. (2015) Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 373, 23–34
- [148] Phillips, G.S. et al. (2019) Treatment outcomes of immune-related cutaneous adverse events. *J. Clin. Oncol.* 37, 2746–2758
- [149] Jfri, A. et al. (2022) Prevalence of inverse psoriasis subtype with immune checkpoint inhibitors. *Immunother. Adv.* 2, Itac016
- [151] de Filette, J. et al. (2019) A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Horm. Metab. Res.* 51, 145–156
- [152] Wang, D.Y. et al. (2018) Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 4, 1721–1728
- [153] Johnson, D.B. et al. (2016) Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N. Engl. J. Med.* 375, 1749–1755
- [154] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Mai Y, Poehlein CH, Perini RF, Bajorin DF; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as SecondLine Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 Mar 16;376(11):1015- 1026.
- [155] Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study Journal Title: *The Lancet Oncology* Prof Arjun V Balar, MD et al.

- [156] Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, Bellmunt J, Burris HA, Petrylak DP, Teng SL, Shen X, Boyd Z, Hegde PS, Chen DS, Vogelzang NJ. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014 Nov 27;515(7528):558-62.
- [157] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, Dawson N, O'Donnell PH, Balmanoukian A, Loriot Y, Srinivas S, Retz MM, Grivas P, Joseph RW, Galsky MD, Fleming MT, Petrylak DP, Perez-Gracia JL, Burris HA, Castellano D, Canil C, Bellmunt J, Bajorin D, Nickles D, Bourgon R, Frampton GM, Cui N, Mariathasan S, Abidoye O, Fine GD, Dreicer R. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1909-20.
- [158] Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, Loriot Y, Necchi A, Hoffman-Censits J, Perez-Gracia JL, Dawson NA, van der Heijden MS, Dreicer R, Srinivas S, Retz MM, Joseph RW, Drakaki A, Vaishampayan UN, Sridhar SS, Quinn DI, Durán I, Shaffer DR, Eigl BJ, Grivas PD, Yu EY, Li S, Kadel EE 3rd, Boyd Z, Bourgon R, Hegde PS, Mariathasan S, Thåström A, Abidoye OO, Fine GD, Bajorin DF; IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):67-76.
- [159] Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, Pillai RN, Ott PA, de Braud F, Morse M, Le DT, Jaeger D, Chan E, Harbison C, Lin CS, Tschaka M, Azrilevich A, Rosenberg JE. - Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase ½ trial. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1590-1598.
- [160] Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JÁ, Pal S, Ohyama C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after

- platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):312- 322.
- [161] Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, Patel MR, Wang D, Kelly K, Mega AE, Britten CD, Ravaud A, Mita AC, Safran H, Stinchcombe TE, Srdanov M, Gelb AB, Schlichting M, Chin K, Gulley JL. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. *J Clin Oncol.* 2017 Jul 1;35(19):2117-2124.
- [162] Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, Sosman JA, McDermott DF, Powderly JD, Gettinger SN, Kohrt HE, Horn L, Lawrence DP, Rost S, Leabman M, Xiao Y, Mokatrín A, Koeppen H, Hegde PS, Mellman I, Chen DS, Hodi FS. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014 Nov 27;515(7528):563-7.
- [163] Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, Fay AP, Callea M, Leow JJ, Taplin ME, Choueiri TK, Hodi FS, Freeman GJ, Signoretti S. Association of PD-L1 expression on tumorinfiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma.- *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):812-7.
- [164] Immunothérapie : une révolution dans la prise en charge du cancer de la vessie ? Drs SOPHIE MC ADAM a, LAURENT DERRÉ a, Pr PATRICE JICHLINSKI a et Dr ILARIA LUCCA a *Rev Med Suisse* 2017 ; 13 : 2074-8
- [165] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, KEYNOTE-045 Investi- gators, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11): 1015—26.
- [166] Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as neoad- juvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): an open-label, single-arm, phase II study. *J Clin Oncol* 2018, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.01148> [JCO1801148 (Epub ahead of print)].

Serment d'Hippocrate

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

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 217

مكان مثبتات نقاط التفتيش المناعية في علاج أورام المثانة غير الارتشاحية للعضلة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرفه

السيدة جيهان شطبية

المزادة في : 17 شتنبر 1996 بخنيفرة

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: ورم المثانة ، فشل بسج ، العلاج المناعي ، بيمبروليزوماب

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة	السيد أحمد عمور أستاذ في علم أمراض المسالك البولية
مدير الأطروحة	السيد محمد علمي أستاذ في علم أمراض المسالك البولية
عضو	السيد ياسر السبيتي أستاذ في علم الأورام
عضو	السيد محمد أوقبلي أستاذ في التشريح الدقيق
عضو	السيد هاشم الصايغ أستاذ في علم أمراض المسالك البولية