



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°124/21

**INSTILLATIONS ENDOVESICALES DANS LE TRAITEMENT
DES TUMEURS DE LA VESSIE NON INFILTRANT
LE MUSCLE (TVNIMs)
(à propos de 100 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/03/2021

PAR

Mme. ECHATBI ZINEB

Neé le 06 Mars 1995 à Midelt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Instillation endovésicale – BCG thérapie – Tumeur de vessie non infiltrant le muscle

JURY

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

M. TAZI MOHAMMED FADL RAPPORTEUR
Professeur d'Urologie

M. MELLAS SOUFIANE.....

M. EL AMMARI JALAL EDDINE.....

M. AHSAINI MUSTAPHA.....

Professeur agrégé d'Urologie

JUGES



Plan

Liste des figures :	6
Liste des tableaux :	10
Liste des abréviations :	12
Introduction:	14
Objectifs de l'étude	17
Revue de littérature	19
I. Rappelle histologique et anatomique :	20
1. Rappelle anatomique :	20
2. Rappelle histologique :	28
II. Epidémiologie DESCRIPTIVE :	33
III. Facteurs de risque des tumeurs de vessie:	36
1. Les facteurs environnementaux :	36
2. Les facteurs infectieux	37
3. Les vessies neurologiques :	38
4. Les facteurs iatrogènes :	38
5. Les facteurs constitutionnels :	39
6. Le sexe et la race :	40
7. L'âge :	40
IV. Anatomopathologie des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle :	41
1. Aspect Macroscopique : {25} {26}	42
2. Aspect Microscopique :	43
V. Diagnostic Des Tumeurs De La Vessie Non Infiltrant Le Muscle(TVNIM) :	61
1. Diagnostic clinique :	61
2. Diagnostic paraclinique :	62
3. Diagnostic histologique :	75
VI. Evolution– pronostic :	77
1. L'évolution :	77
2. Facteurs et classification pronostiques :	79

VII. Traitement des TVNIM :	85
1. Buts du traitement :	85
2. Moyens :	85
3. Traitement adjuvant par instillations endovésicales :	90
4. Prise en charge des cas d'échec du traitement endovésical :	122
5. Cystectomie radicale pour les TVNIM:	125
6. Les Indications thérapeutiques des TVNIM :	126
7. Le suivi des TVNIM :	130
Matériels et méthodes	133
I. Type et population de l'étude :	134
II. L'objectif de l'étude:	134
III. Recueil des informations :	134
IV. Fiche d'exploitation :	136
V. Saisie et analyse statique des données.	138
Résultats:	139
I. Répartition du sexe :	140
II. Répartition selon l'âge :	141
III. Répartition selon les facteurs de risque :	142
1. La répartition en fonction des facteurs de risque :	142
2. Intoxication tabagique :	143
IV. Les données cliniques:	144
1. Les comorbidités :	144
2. Motif de consultation:	145
3. Examen physique :	146
V. Données paracliniques :	147
1. Bilan biologique :	147
2. Bilan radiologique et cystoscopie :	148
VI. RTUV et anatomopathologie :	150

1. Le type histologique :.....	150
2. Stade tumoral :	151
3. Grade histologique :	152
4. Nombre de patients ayant bénéficié d'une Re-RTUV :.....	153
5. Répartition des patients selon le groupe de risque :.....	153
VII. Les instillations endovésicales :.....	155
1. BCG thérapie ou immunothérapie endovésicale :.....	155
a. Le délai des instillations après RTUV :	155
b. Produit et dose utilisée :	155
c. Cystoscopie pré-thérapeutique :	156
d. Le bilan pré-thérapeutique :	156
e. Protocoles des instillations :	156
2. Chimiothérapie endovésicale :.....	158
VIII. L'évolution :.....	159
1. Cystoscopie de contrôle :.....	159
2. La cytologie urinaire :	159
IX. Autres thérapeutiques envisagées :.....	160
DISCUSSION.....	162
I. L'âge moyen des patients :.....	165
II. Fréquence selon le sexe :	167
III. Intoxication tabagique :	168
IV. Données cliniques :.....	169
1. Circonstance de découverte :	169
2. Examen physique :.....	170
V. Données paracliniques :.....	171
1. Biologique :	171
2. Imagerie :	172
VI. Caractéristiques de la tumeur initiale :.....	173

1. Aspect macroscopique :	173
2. Aspect microscopique :	174
VII. RE-RTUV :	177
VIII. La BCG thérapie :	181
IX. L'évolution:.....	183
1. La récurrence :	185
2. La progression :	190
Conclusion	193
RESUME	196
Bibliographie:	210

Liste des figures :

Figure 1:Anatomie de la vessie chez l'homme (Gray's atlas of anatomie–RL Drake)-----	20
Figure 2: Coupe sagittale du pelvis montrant la situation et les rapports de la vessie chez l'homme {2} -----	22
Figure 3:Coupe sagittale du pelvis montrant la situation et les rapports de la vessie chez la femme {2} -----	23
Figure 4:Vascularisation artérielle de la vessie chez l'homme {3}-----	24
Figure 5: vascularisation veineuse de la vessie chez l'homme {4} -----	25
Figure 6: Innervation du bas appareil urinaire {4} -----	27
Figure 7: Structure de la vessie.-----	28
Figure 8:Représentation schématique de l'urothélium vésical {6} -----	29
Figure 9:Urothélium normal {7}. -----	30
Figure 10:Coupe histologique de la paroi vésicale en microscopie optique {8}. -----	32
Figure 11:Distribution (%) des cancers à Rabat selon la localisation chez la femme (RECRAB 2008) {227}. -----	35
Figure 12:Principales localisations des cancers chez l'homme selon le registre du grand Casablanca (RCRC 2005–2007) {227} -----	35
Figure 13:Principales localisations des cancers chez la femme selon le registre du grand Casablanca (RCRC 2005–2007) {227}.-----	35
Figure 14:Distribution (%) des cancers à Rabat selon la localisation chez l'homme (RECRAB 2008) {227}. -----	35
Figure 15: carcinome urothélial de grade 3 avec foyer de métaplasie glandulaire représentée par des cellules bordant des cavités remplies de mucus.{29} -----	46
Figure 16:carcinome urothélial comportant une zone de métaplasie epidermoide.{29} -----	46
Figure 17:tumeur urothélial de G1 creusée de petites cavités pseudo glandulaires {29}-----	47
Figure 18:Carcinome urothélial a type de nids composé de petits groupements cellulaires infiltrant le chorion et simulant des nids de von Brunn.{29}-----	49
Figure 19:carcinome urothélial a type de nids , formé d'ilots de cellules très bien différenciées qui peuvent être difficile à distinguer de cellules normales appartenant à des nids de von Brunn. e. Carcinome urothélial micropapillaire infiltrant {29}-----	49
Figure 20:Carcinome urothélial micropapillaire : petits amas muriformes ou en pseudorosettes paraissant développés dans des espaces vides.{29} -----	50

Figure 21: Carcinome urothélial plasmocytoïde composé de petites cellules isolées à noyau excentré hyperchromatique et ressemblant à des plasmocytes. {29}	51
Figure 22: Carcinome à cellules géantes de type ostéoclastique. {29}	53
Figure 23: Représentation schématisée des différents stades des tumeurs vésicales {24}	55
Figure 24: Représentation schématisée des stades pT selon la classification pTNM {229}	57
Figure 25: Comparaison des grades entre 1973 –2004 {30}	60
Figure 26: Image échographique d'une tumeur vésicale siégeant à la face postérieure de la vessie.	63
Figure 27: Image échographique d'une tumeur vésicale superficielle antérolatérale gauche.	64
Figure 28: Vue cystoscopique d'une tumeur de vessie d'allure superficielle papillaire à frange fine <15 mm.	65
Figure 29: Image cystoscopique d'une tumeur papillaire.	66
Figure 30: Exemple d'une cartographie vésicale {46}. 1 = Trigone 5 = Left wall 9 = Neck 2 = Right ureteral orifice 6 = Anterior wall 10 = Posterior urethra 3 = Left ureteral orifice 7 = Posterior wall 4 = Right wall 8 = Dome {198}	66
Figure 31: Détection de plaques de lésions planes en lumière bleue {51}	68
Figure 32: Détection d'une tumeur papillaire de vessie à la cystoscopie en lumière blanche (A,C) et en imagerie à bande étroite (B,D). {53}	70
Figure 33: Recommandation: RTUV primodiagnostique {78}	76
Figure 34: Schéma représentant la technique de RTUV	88
Figure 35: La Doxorubicine (D-rubicin®).	97
Figure 36: Schématisation du mode d'action du BCG. {163}	109
Figure 37: Effets secondaires liés aux instillations de BCG. {78}	116
Figure 38: Immucyst® 81 mg (Aventis Pasteur).	117
Figure 39: SII-Onco-BCG® Serum Institute Of India LDT (Disponible au Maroc).	117
Figure 40: Recommandations pour les instillations endovésicales de mitomycine C et de BCG thérapie {175}	121
Figure 41: Les catégories d'échec thérapeutique après BCG thérapie endovésicale selon l'EAU 2016 {198}	122
Figure 42: Catégories d'échecs après BCG thérapie selon l'AFU 2013 {200}	123
Figure 43: Stratification et traitement des TVNIM {78}	128
Figure 44: Traitement adjuvant à la RTUV {94}	129

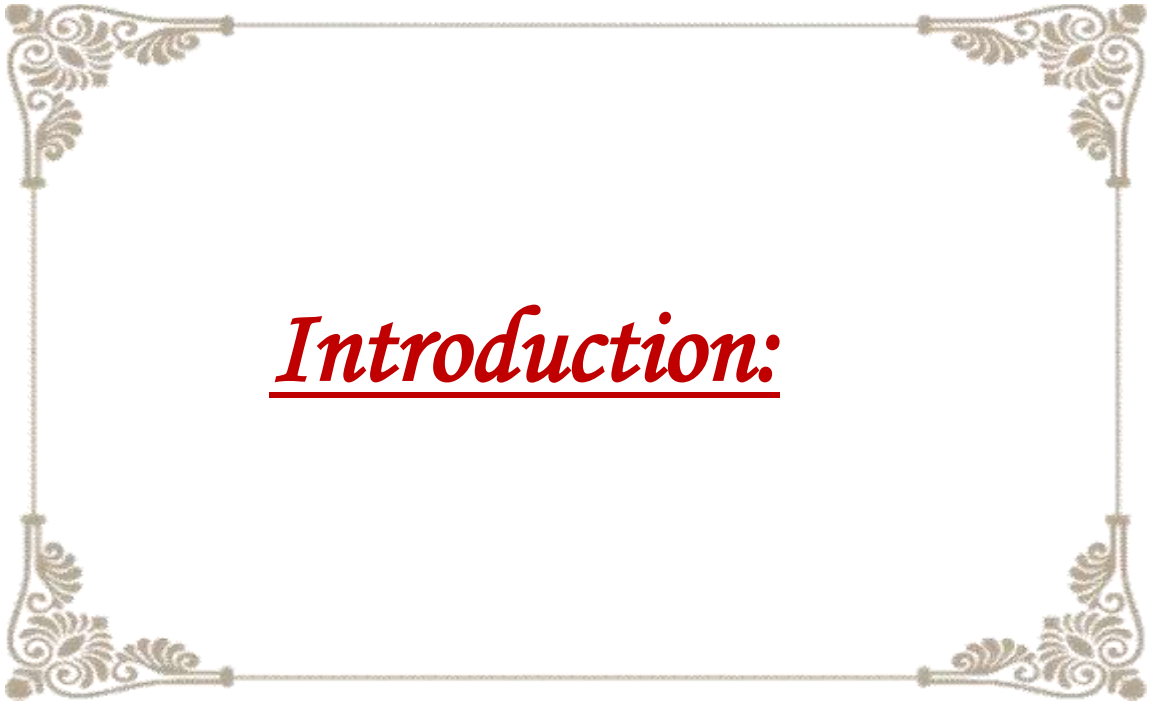
Figure 45:Les modalités du suivi des TVNIM {224} -----	132
Figure 46:Calendrier de traitement endovésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque {78} -----	132
Figure 47:Répartition selon le sexe -----	140
Figure 48:Répartition des patients selon l'âge -----	141
Figure 49:Répartition des patients selon les FDR. -----	142
Figure 50:Prévalence du tabagisme -----	143
Figure 51:Répartition des patients selon les antécédents -----	144
Figure 52:Motif de consultation -----	145
Figure 53:aspect de la tumeur -----	148
Figure 54:Taille de la tumeur -----	149
Figure 55: Nombre de la tumeur -----	150
Figure 56:stade tumoral dans notre série -----	151
Figure 57:le grade histologique -----	152
Figure 58:Nombre de patients ayant bénéficié d'une Re-RTUV. -----	153
Figure 59:Répartition des patients selon le groupe de risque. -----	155
Figure 60:les effets secondaires dans notre série -----	157
Figure 61:Poster de l'Association française d'urologie résumant les bonnes pratiques des instillations endovésicales de BCG disponible sur www.urofrance.org . {170} -----	158
Figure 62:les résultats de la cystoscopie de contrôle -----	159
Figure 63:Algorithme thérapeutique des TVNIM{78}. -----	164
Figure 64:L'âge moyen selon les différentes séries -----	166
Figure 65:Le sexe ratio selon les différentes séries -----	168
Figure 66:Répartition du stade tumoral dans les différentes séries. -----	174
Figure 67:Répartition du grade cytologique dans les différentes séries -----	175
Figure 68:comparaison du groupe du risque de différentes séries. -----	176
Figure 69:Table de calcul du score de risque de récurrence et de progression selon{199} -----	186
Figure 70:comparaison le taux de récurrence dans les différentes séries. -----	190
Figure 71:les différentes études comparant les taux de progression. -----	191

Liste des tableaux:

Tableau 1:Classification TNM 2010 cancer de vessie.	56
Tableau 2:Résumé des principaux marqueurs moléculaires.	73
Tableau 3:Tables de l'EORTC pour la prédiction de la récurrence et de la progression des tumeurs n'envahissant pas le muscle	83
Tableau 4:Classification des TVNIM selon le risque de récurrence.....	84
Tableau 5:Les principaux effets indésirables du BCG et leur prise en charge.....	114
Tableau 6:Répartition des patients selon le sexe	140
Tableau 7:Répartition des patients selon l'âge.....	141
Tableau 8:tabagisme chez les patients étudiés	143
Tableau 9: Répartition des patients selon les antécédents	144
Tableau 10:stade tumoral dans notre série.....	151
Tableau 11:l'estimation du risque de récurrence et de progression selon les caractéristiques tumoraux	154
Tableau 12:les alternatives thérapeutiques et ses raisons	161
Tableau 13:L'âge moyen selon les différentes séries	165
Tableau 14:Le sexe ratio selon les différentes séries	167
Tableau 15:Comparaison entre le pourcentage du tabagisme dans différentes séries	169
Tableau 16:Répartition des stades de la tumeur retrouvée à la deuxième résection.	178
Tableau 17:Proportion de deuxième résection ayant retrouvé de la tumeur chez des patients classés T1 à la résection initiale	179
Tableau 18:Protocole de surveillance adopté pour nos patients au service d'urologie	184
Tableau 19:les différentes études comparant les taux de récurrence	189

Liste des abréviations :

%	: Pourcentage.
TVNIM	: Tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle.
TVIM	: Tumeur de vessie infiltrant le muscle.
CIS	: Carcinome in situ.
Ctrl Fibro	: cystoscopie de contrôle pour le suivi carcinologique
CPT	: Cysto-prostatectomie totale
RAS	: rien à signaler
REV	: résection endoscopique de vessie.
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer.
RTUV	: Résection transurétrale de la vessie.
RCTH	: radio-chimiothérapie
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin.
EAU	: Association européenne d'urologie.
CCAFU	: Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie.
LMP-T	: Tumeur urothéliale papillaire de bas potentiel de malignité.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
ISUP	: International society of urological pathology.
PDD	: Diagnostic photodynamique.
IPOP	: Instillation Postopératoire Précoce.
NBI	: Narrow Band Imaging.
CUETO	: Spanish Urological Club for Oncological Treatment.
SSR	: Survie sans récidence.
RTUP	: Résection transurétrale de la prostate.
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire.
MMC	: Mitomycine C.
AUA	: Association américaine d'urologie.
SWOG	: Southwest Oncology Group.
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines.



Introduction:

Les tumeurs urothéliales représentent les tumeurs les plus fréquentes des tumeurs de la vessie, Elles constituent la 11^{ème} cause de cancer dans le monde et le 2^{ème} cancer urologique après le cancer de la prostate. Avec plus de 357 000 nouveaux cas estimés et un nombre de décès estimé à 145 000 dans le monde.

Les tumeurs de type urothélial représentent 95% des TV. Selon l'infiltration du muscle vésicale (détrusor), elles sont classées en deux catégories :

- Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM). {70%}
- Les tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM). {30%}

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) représentent la majorité des tumeurs de vessie (70% à 80%). Elles englobent plusieurs entités, On distingue les lésions planes (CIS) ; les tumeurs limitées à la muqueuse (Ta) et les tumeurs atteignant le chorion sans dépasser la lamina propria (T1).

Le tabac et certains agents industriels sont les principaux facteurs responsables de leur induction.

Le tableau clinique est dominé par l'hématurie et les signes d'irritation vésicale.

La paraclinique fait appel à l'échographie, la cystoscopie avec résection transurétrale de la vessie et une étude anatomopathologique permettent de poser le diagnostic histologique. Parmi ces tumeurs, 60% à 70% vont **récidiver** et 10% à 20% vont **progresser** vers des tumeurs qui envahissent le muscle en devenant potentiellement métastatiques.

L'ensemble de ces données était à l'origine de l'indication sélective d'une seconde résection endoscopique avec une seconde lecture anatomopathologique 4 à 8 semaines après la 1^{ère} dans les TVNIM de haut grade, les tumeurs T1, les tumeurs multifocales, les tumeurs avec résection incomplète, et en cas d'absence de muscle sur la pièce initiale ; permettant d'obtenir une restadification anatomopathologique de la tumeur, et ainsi proposer le traitement adapté.

Une résection transurétrale de la tumeur de vessie (RTUV), macroscopiquement complète et profonde, est toujours la première étape diagnostique et thérapeutique d'une TVNIM. La prise en charge thérapeutique adjuvante dépendra de l'histologie et du risque estimé de récurrence et de progression tumorale.

Les instillations endovésicales adjuvantes, de chimiothérapie ou d'immunothérapie (BCG), sont actuellement le traitement de référence dans les TVNIM à risque intermédiaire ou élevé. Pour les TVNIM à faible risque, une instillation postopératoire précoce (IPOP), en l'absence de contre-indication (Perforation vésicale ou hémostasie mal contrôlée), est considérée comme le traitement standard et aucun autre traitement ne devrait être proposé à ces patients en l'absence de récurrence tumorale.



Objectifs de l'étude

- L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'efficacité de l'instillation endovésicale de BCG dans la prévention de la récurrence et de la progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle à risque intermédiaire ou élevé.
- Analyser les facteurs prédictifs de l'échec de la BCG thérapie dans la prévention de la récurrence et de la progression des TVNIM à risque élevé ou intermédiaire.
- Comparer les résultats en matière de récurrence, progression et guérison des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle.

Revue de littérature

I. Rappel histologique et anatomique :

1. Rappel anatomique :

La vessie est un réservoir musculo-muqueux destiné à contenir l'urine dans l'intervalle des mictions, la vessie représente l'organe le plus antérieur de l'excavation pelvi-sous péritonéale. Elle se situe en arrière de la symphyse pubienne, dans la cavité pelvienne. Extérieurement, on la divise en 3 faces : supérieure, antéro-inférieure et postéro-inférieure. De l'intérieur, on distingue 3 orifices : l'orifice urétral (col de la vessie), antérieur et médian, et les orifices urétéraux. Ces trois orifices délimitent une zone triangulaire : le trigone vésical.

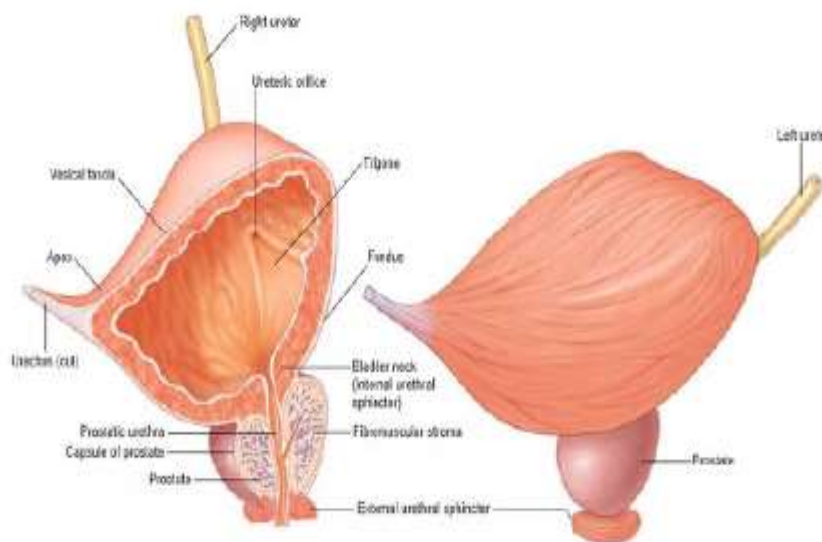


Figure 1: Anatomie de la vessie chez l'homme (Gray's atlas of anatomy–RL Drake)

a. Rapports de la vessie :

i. Face supérieure :

La face supérieure de la vessie, est tapissée sur toute sa surface par le péritoine qui lui adhère au niveau de l'insertion ouraquienne, il se laisse décoller de la calotte vésicale au-devant de cette insertion et latéralement. En arrière, il existe un espace facilement décollable entre péritoine et vessie {1}.

ii. Face antéro-inférieure :

La partie inférieure de la face antéro-inférieure de la vessie est accolée à la face postérieure du pubis par les ligaments pubo-vésicaux. La face postérieure de l'aponévrose ombilico-prévésicale recouvre la face antérieure de la vessie, elle lui est faiblement unie par du tissu conjonctif lâche. En avant on trouve l'espace prévésical de RETZUIS contenant du tissu cellulo-graisseux lâche, la symphyse pubienne ferme cet espace en avant et en bas. La partie supérieure et latérale de la face antéro-inférieure est en rapport avec les vaisseaux et les nerfs obturateurs qui vont sortir de la cavité pelvienne pour aborder la face médiale de la cuisse. {1}

iii. Face postéro-inférieure :

➤ Chez l'homme :

La base fixe de la vessie (par opposition à la partie supérieure mobile en état de réplétion) est en rapport avec la face supérieure de la prostate par l'intermédiaire d'un tissu cellulaire très vascularisé, en arrière avec les vésicules séminales, les ampoules déférentielles et les uretères qui s'insinuent entre vessie et vésicules séminales.

La partie supérieure de la base de la vessie tapissée par le péritoine qui retombe sur la partie supérieure des vésicules séminales formant le cul de sac vésico-séminale (feuillet fibromusculaire 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. {1}

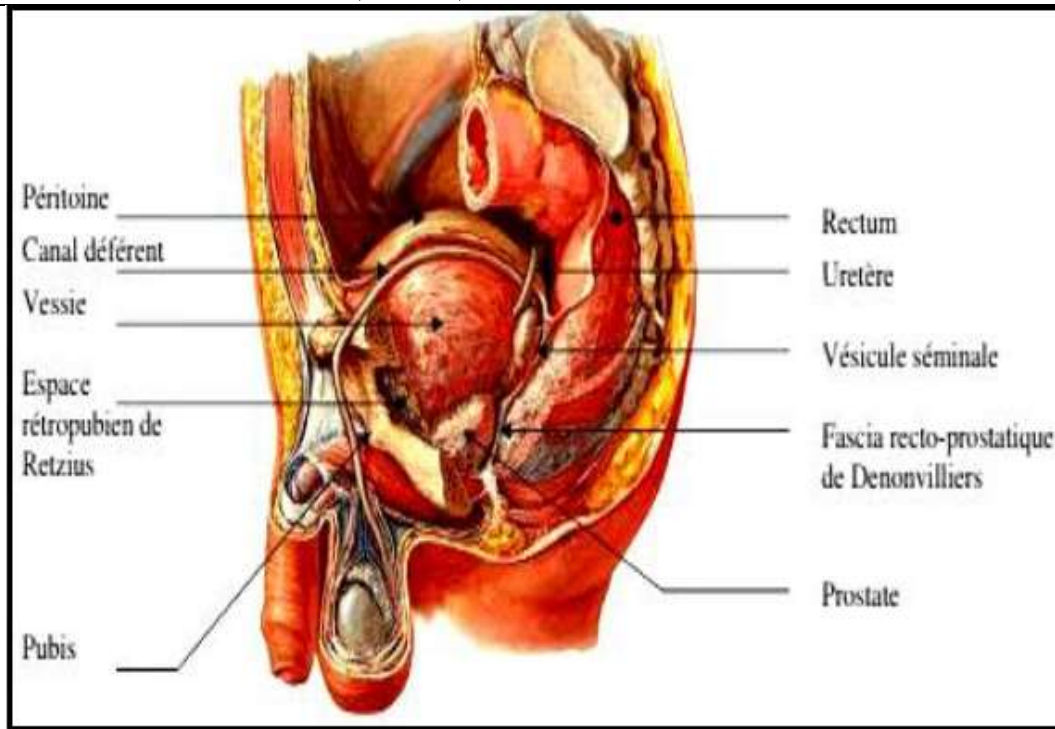


Figure 2: Coupe sagittale du pelvis montrant la situation et les rapports de la vessie
chez l'homme {2}

➤ **Chez la femme :**

La partie basse de cette face postérieure est unie par une lame de tissu conjonctif dense adhérente au vagin (fascia d'HALBAN). Les deux tiers inférieurs de la base vésicale répondent à la face antérieure du vagin. Le tiers supérieur de la vessie répond à la partie supra-vaginale du col de l'utérus : le clivage y est facile et avasculaire. {1}

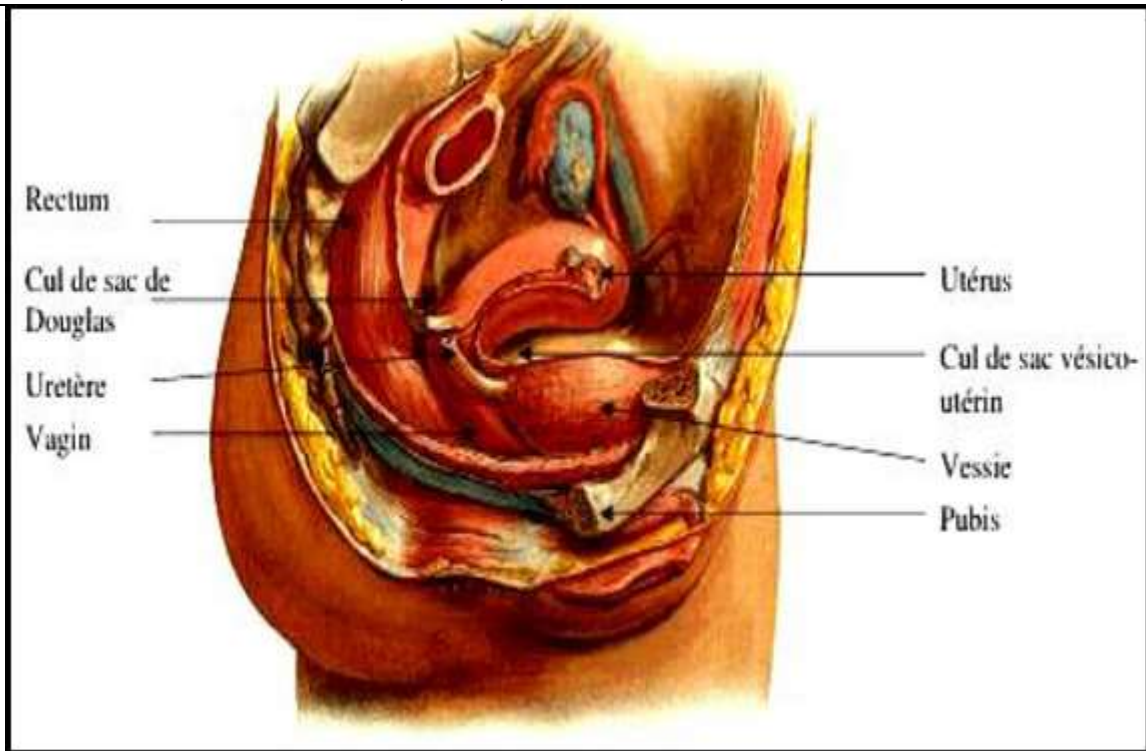


Figure 3: Coupe sagittale du pelvis montrant la situation et les rapports de la vessie
chez la femme {2}

b. Vascularisation de la vessie :

i. Vascularisation artérielle :

La vascularisation artérielle est issue de l'artère iliaque interne (Hypogastrique). La plupart des branches de cette artère cheminent au-dessus du plan du releveur de l'anus formant le système sus-lévatorien principal qui comprend :

- 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.

- L'artère vesico-prostatique chez l'homme ou vésico-vaginale chez la femme irrigue la partie fixe. {1}

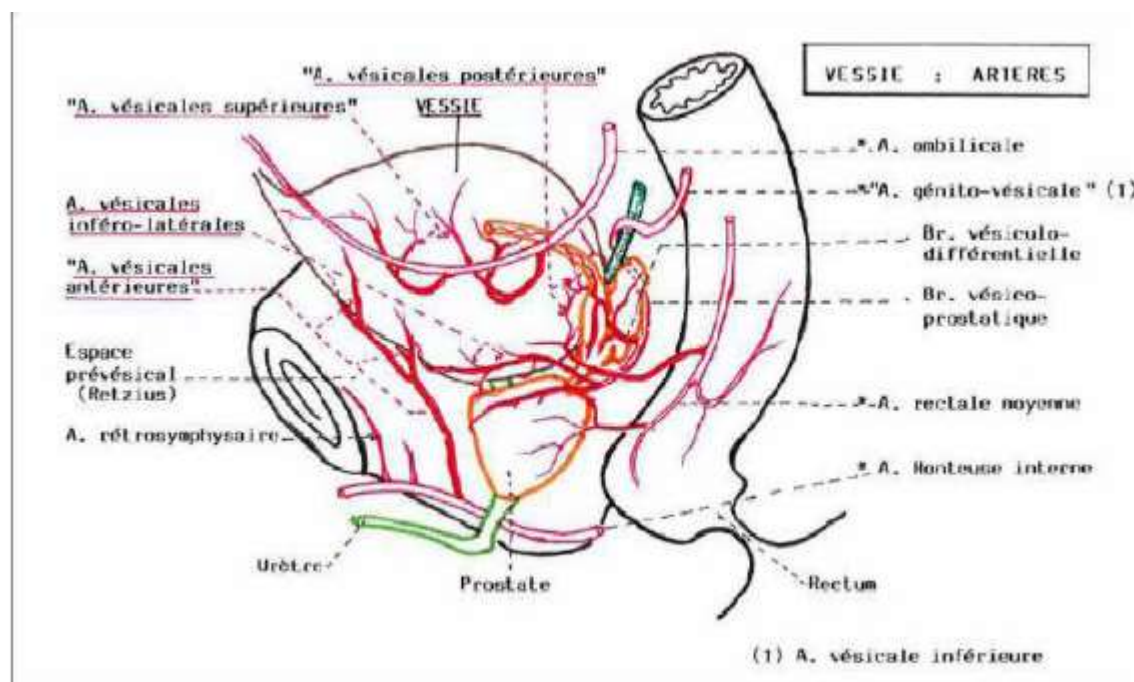


Figure 4:Vascularisation artérielle de la vessie chez l'homme {3}

ii. Vascularisation veineuse :

Les veines de la face antérieure de la vessie sont au nombre de deux, elles descendent verticalement vers le col vésical, ménageant entre elles une zone avasculaire ou la vessie peut être incisée verticalement. Elles se glissent entre les deux ligaments pubo-vésicaux pour rejoindre le plexus veineux pré-prostatique de SANTORINI.

Les veines latéro-vésicales, qui constituent les voies de drainage principales de la vessie, sont contenus dans les ailerons vésico-prostatiques. Elles se drainent dans deux courants principaux : un courant supérieur (supra levatorien) qui vient en avant du plexus prèprostatique sous les ligaments pubovésicaux, et un courant inférieure (infra- levatorien) qui contourne le bord inférieur du muscle releveur de l'anوس pour passer sous celui-ci et former une des origines de la veine honteuse interne. En arrière, ces courants veineux latéraux (supra et infra-levatorien) convergent pour

former la veine hypogastrique : le courant supra-levatorien rejoindra le tronc antérieur de la veine hypogastrique, le courant infra-levatorien (veine honteuse interne) se jettera dans le tronc postérieur (ischio-honteux) de la veine hypogastrique.

Le plexus prèprostatique de SANTORINI clé du drainage veineux de la Région Cervico prostatique, est le principal obstacle vasculaire de la cystoprostatectomie radicale. Ce plexus a schématiquement la forme d'un losange, il réalise un réseau veineux recevant en avant sous le pubis la veine dorsale profonde de la verge, en arrière et en haut les veines antérieures de la vessie, en arrière et en bas les veines antérieures de la prostate. Il émet latéralement au-dessus du plan des releveurs de l'anus les veines latéro-vésico-prostatiques accolées par l'aponévrose pelvienne sur la face latérale de la prostate, et audessous du plan des releveurs de l'anus les veines honteuses internes. Le seul plan de clivage avasculaire se situe en arrière de cette structure sur la face antérieure de l'urètre membraneux. {1}

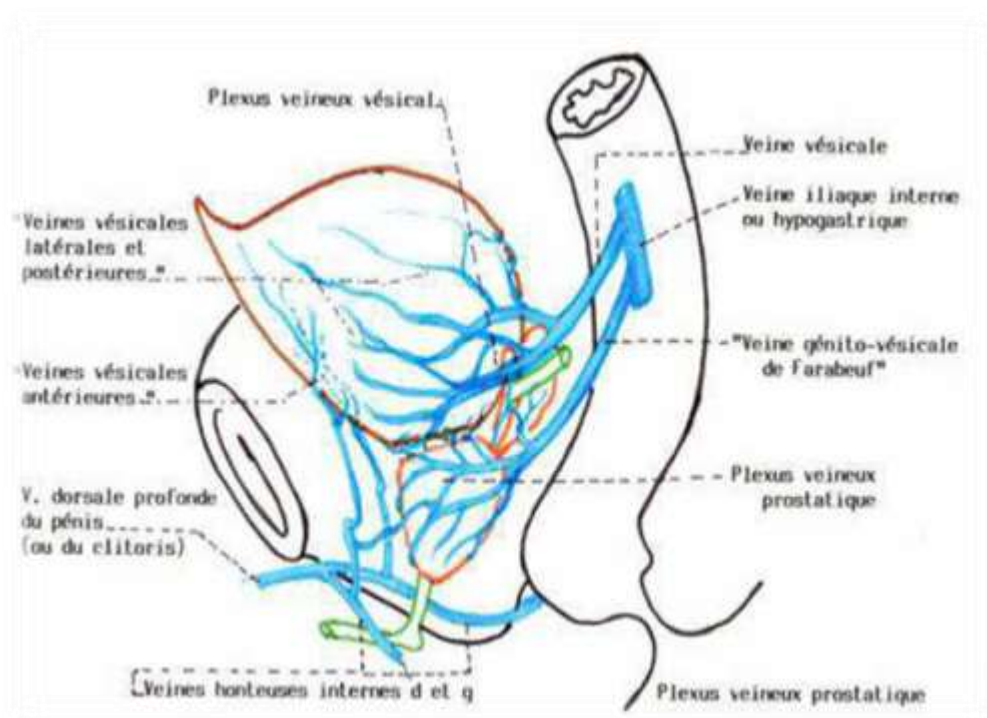


Figure 5: vascularisation veineuse de la vessie chez l'homme {4}

iii. Vascularisation lymphatique :

La schématisation de la vascularisation lymphatique suit ce plan:

Des réseaux d'origine sous muqueux et musculaires collectent la lymphe au profit d'un réseau profond. A partir du réseau péri-vésical, des tubes collecteurs suivent des trajets divers pour aboutir aux ganglions régionaux:

- ✓ Les lymphatiques de la paroi antérieure et de la calotte vont se jeter dans les ganglions iliaques externes.
- ✓ Ceux de la paroi postérieure se rendent aux ganglions de la bifurcation de l'hypogastrique.
- ✓ Ceux du trigone émergent en dedans des canaux déférents, et gagnent les ganglions du groupe iliaque externe, essentiellement à la chaîne interne et moyenne. {1}

iv. Innervation :

Il est difficile de systématiser les nerfs, pourtant tous naissent ou concourent à une formation pelvienne nettement individualisée : le ganglion hypogastrique.

Le bord postérieur de ce ganglion reçoit les fibres afférentes dont il est commode de séparer classiquement en deux contingents anatomiques et fonctionnels:

- ✓ L'un fait des fibres sympathiques.
- ✓ L'autre constitué de fibres parasympathiques : constitue les nerfs érecteurs D'ECKARDTS, venant du plexus honteux constituant une lame quadrilatère et plexiforme. Cette lame nerveuse se dirige vers la face postérieure de la vessie, en avant du rectum. Ce plexus est en rapport avec le bord latéral des vésicules séminales qu'il croise à 0,5cm en moyenne. C'est à ce niveau que l'on peut léser ces nerfs lors d'une cystoprostectomie.

Pour préserver les nerfs de l'érection, il faut que la dissection suit la face externe des vésicules séminales, et que les vaisseaux des ailerons soient sectionnés à leur contact.

Les faisceaux neuro-vasculaires du plexus pelvien destinés au corps caverneux, longent aussi la capsule de la prostate sans y être incorporés, pas plus que dans le fascia de DENONVILLIERS. Identifiés et préservés, ils permettent de maintenir dans un bon nombre de cas l'activité sexuelle des patients. {1}

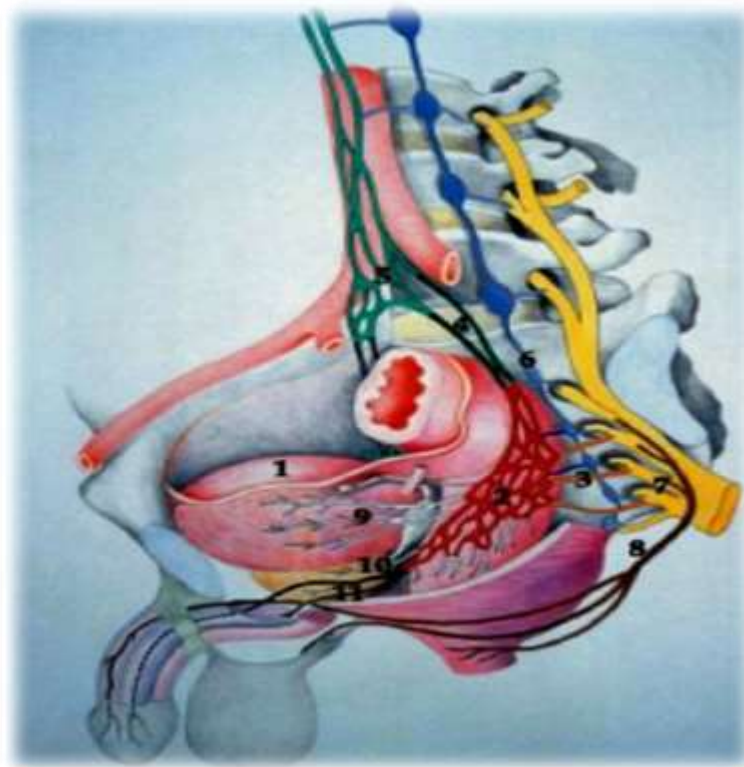


Figure 6: Innervation du bas appareil urinaire {4}

1 vessie ; 2 plexus hypogastrique gauche (inferieur) 3 nerfs pelviens gauches ; 4 nerfs hypogastriques gauches ; 5 nerfs pré sacrés ; 6 chaine sympathique latéro vertébrale ; 7 branche antérieure du 3ème nerf spinal sacré gauche ; 8 nerf pudental ; 9 efférentes neurovégétatives vésicales gauches ; 10 éfférences neurovégétatifs prostatiques gauches ; 11 nerfs caverneux gauches. {4}

2. Rappelle histologique :

Dans la paroi vésicale on trouve 3 plans de dedans en dehors :

- Une muqueuse composée d'un épithélium de type transitionnel et d'un chorion.
- Un plan musculaire constitué de 3 couches.
- L'adventice couverte d'une séreuse à la partie supérieure de la vessie. {5}

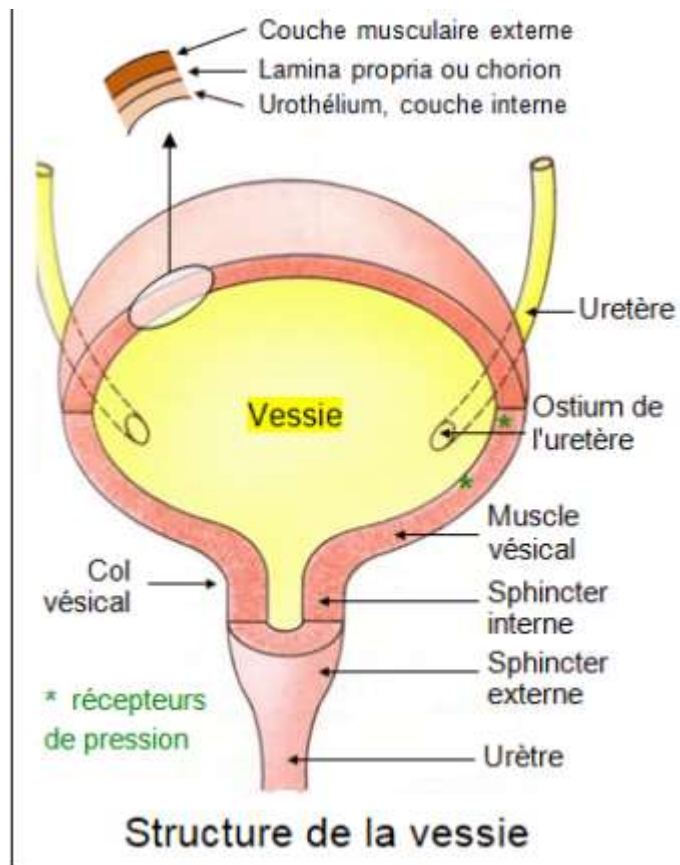


Figure 7: Structure de la vessie.

c. L'urothélium :

L'urothélium est l'épithélium qui tapisse l'ensemble des voies urinaires. Au microscope optique, il apparaît stratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou en distension. L'urothélium repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou lamina propria qui sépare l'urothélium du muscle détroisorien. On décrit 3 couches de cellules urothéliales (figure 8, 9):

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

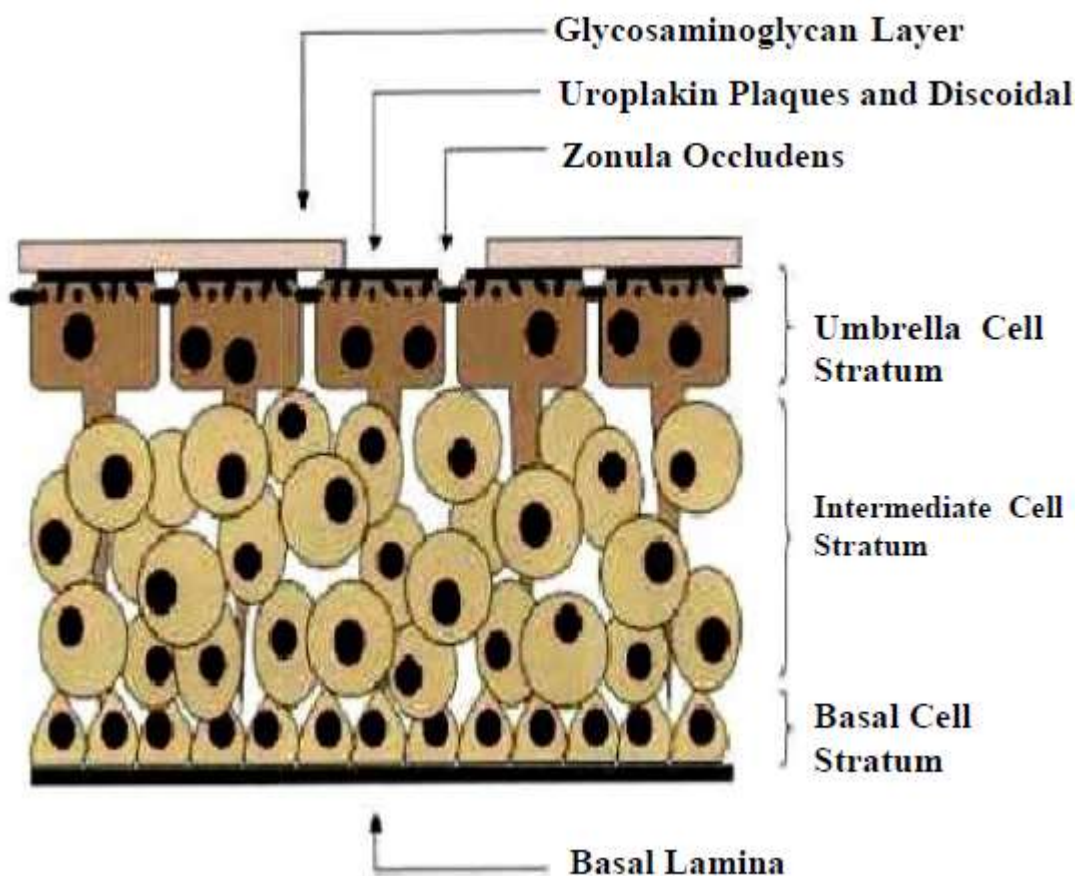


Figure 8: Représentation schématique de l'urothélium vésical {6}

Au sein de l'assise basale, il existe des cellules neuroendocrines mises en évidence par les marqueurs immuno-histo-chimiques (chromogranine A et synaptophysine), soulignant ainsi le rôle supposé de l'urothélium dans la physiologie sensorielle vésicale. {6}

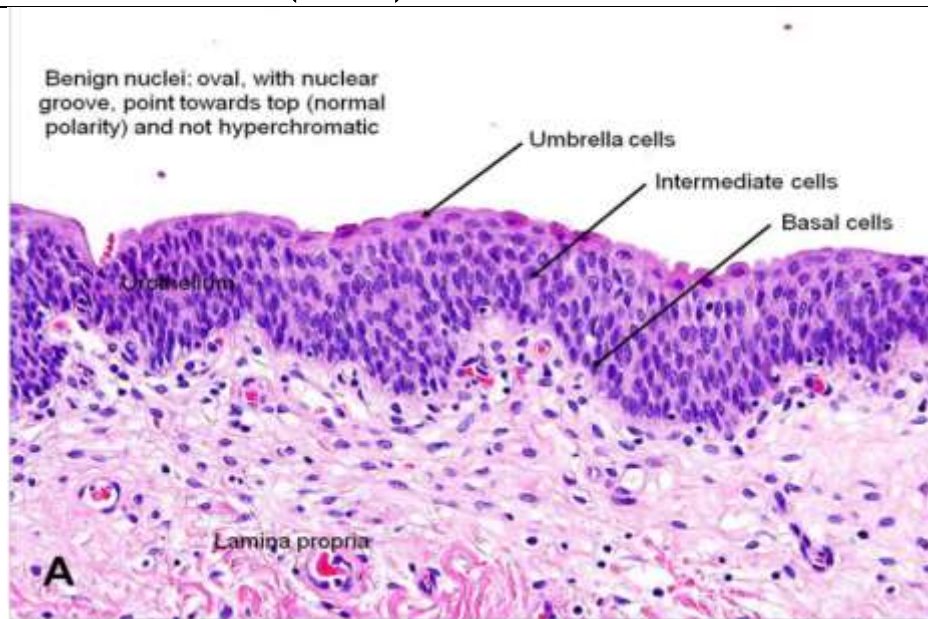


Figure 9:Urothélium normal {7}.

d. Le chorion ou lamina propria :

Il est constitué d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous-jacent, d'une épaisseur d'environ 1,4 mm, Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme {6}.

Il comporte deux parties : l'une superficielle, l'autre profonde, qui sont séparées par la musculaire muqueuse ou muscularis mucosae située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculaire propre. Cette musculaire muqueuse se présente comme une mince couche de cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus.

Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince. Il est parcouru de filets nerveux et de myofibroblastes.{8}

e. Le plan musculaire (détrusor) :

Le détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Au niveau du trigone, la musculature résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche longitudinale de l'uretère intra-mural et du muscle détrusor. Le col vésical est formé par la contribution de muscle lisse provenant du trigone, du détrusor et de l'urètre. {6}

f. L'adventice:

Elle est composée de tissu adipeux, couvrant le plan musculaire et est tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale. La paroi de la vessie est richement innervée par des fibres d'origine sympathique et parasympathique, possédant des effets antagonistes. {6}

Des cellules ganglionnaires adrénérgiques et cholinérgiques existent au niveau de la vessie et au niveau de la jonction urétéro-vésicale. Les fibres nerveuses innervent les différentes couches musculaires et également la muqueuse. {6}

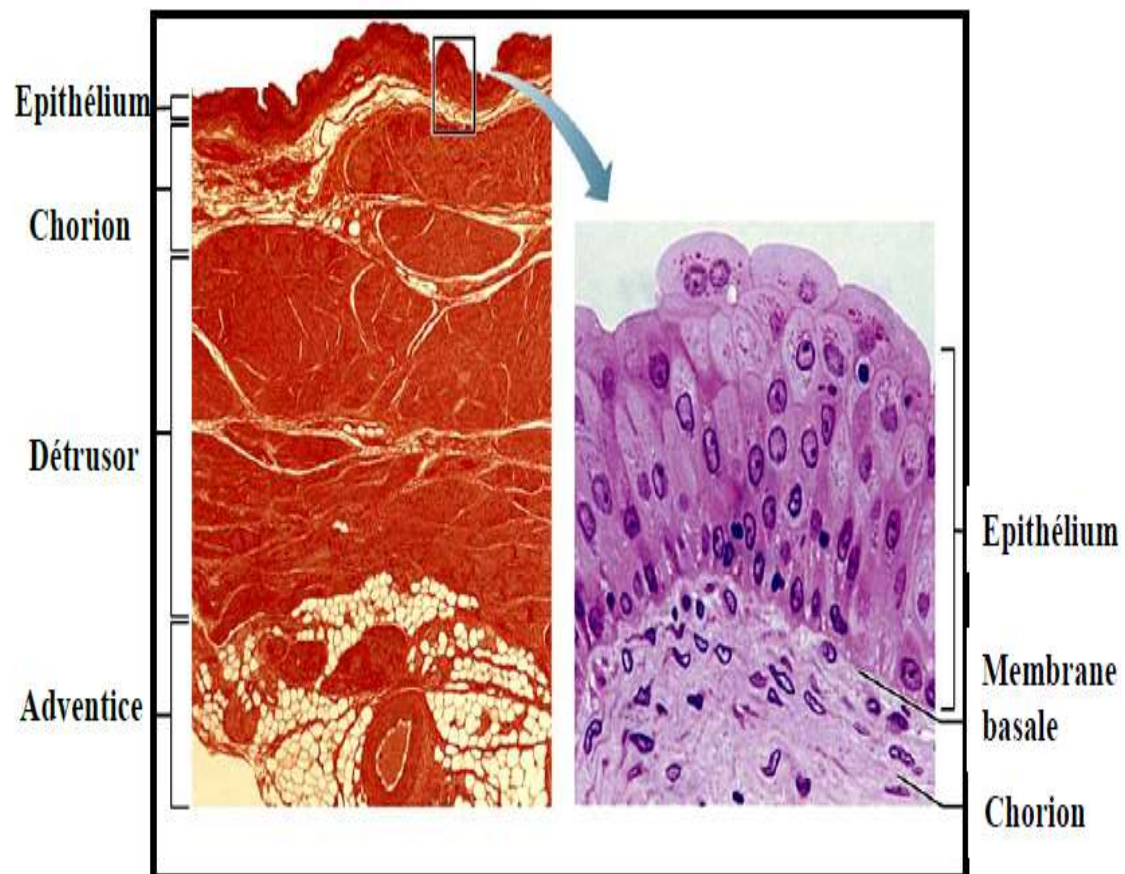


Figure 10: Coupe histologique de la paroi vésicale en microscopie optique {8}.

II. Epidémiologie DESCRIPTIVE :

Une TV est diagnostiquée ou traitée dans le monde chez 2,7 millions de personnes chaque année et elles apparaissent après 60 ans dans la majorité des cas. {78}

En Europe, l'incidence la plus élevée a été rapporté en Belgique (31 chez les hommes et 6,2 chez les femmes) et la plus faible en Finlande (18,1 chez les hommes et 4.3 femmes). {228}

En France, 10 700 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2000. L'incidence de ce cancer occupe, le sixième rang des cancers et vient au deuxième rang des cancers de l'appareil urogénital après celui de la prostate, et il représente 3,5 % des décès par cancer. {227}

Au Maroc, Les données sur les tumeurs de la vessie au Maroc sont rares. Il n'existe aucune étude épidémiologique de la population ou de la pratique clinique chez les urologues jusqu'à aujourd'hui.

Selon le registre des cancers de Rabat (2006–2008) (figure 1.2), le cancer de la vessie occupe le 3ème rang par ordre de fréquence chez les hommes, avec une incidence 11 fois plus élevée que chez les femmes {227}.

Par contre, selon le registre des cancers du grand Casablanca (2005–2007) (figure 3.4), le cancer de la vessie représente le 4ème cancer chez l'homme. Chez la femme, il a été classé parmi les autres localisations occupant ainsi le 20ème rang {227}.

Toujours au Maroc, la moyenne d'âge du cancer de vessie chez les femmes est de 65,5 ans, et de 64,7 ans pour les hommes, avec près de 10% des patients sont âgés de moins de 50 ans {227}.

Les tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle vésical (TVNIM) représentent environ 80 % des nouveaux cas et la majorité (60 %) sont des carcinomes

papillaires (pTa). Les types pT1 (tumeurs papillaires envahissant la *lamina propria*) et Tis (Carcinome in situ [CIS]) représente 30 et 10 % des cas, respectivement. Si le pronostic vital n'est pas immédiatement menacé dans les TVNIM (taux de survie à cinq ans compris entre 80 et 90 %), il n'en reste pas moins que les risques de récurrence (60 à 70 %) et de progression (10 à 20 %) ont conduit à l'instauration d'un traitement conservateur qui, outre la résection endoscopique, comprend des instillations endovésicales de mitomycine C (chimiothérapie endovésicale) ou de BCG (immunothérapie endovésicale). Le choix du traitement endovésical se fait en fonction de l'anatomopathologie de la tumeur réséquée permettant de classer le patient dans un groupe à risque.

La prévention des TV repose sur la lutte active contre son principal facteur de risque, l'intoxication tabagique. La sédentarité, le syndrome métabolique et de sapsports hydriques supérieur à 2 litres/jour ont également été associés à une augmentation du risque de TV. {78}

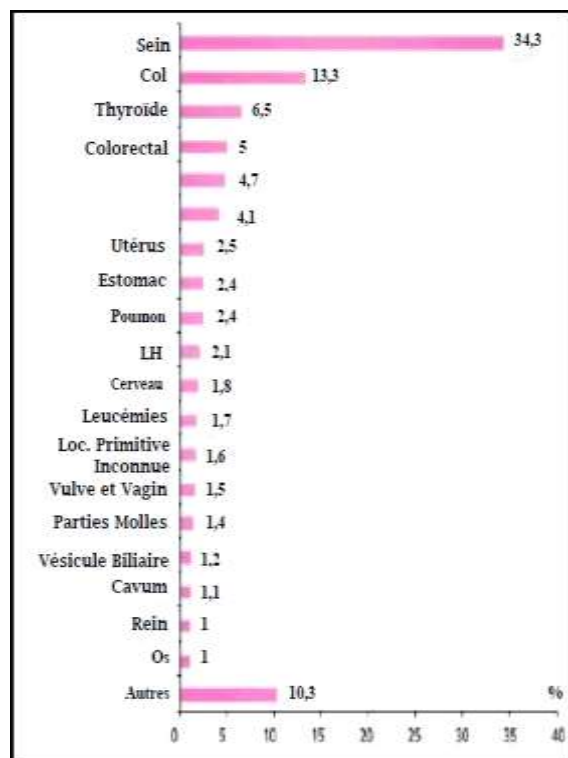


Figure 11: Distribution (%) des cancers à Rabat selon la localisation chez la femme (RECRAB 2008) {227}.

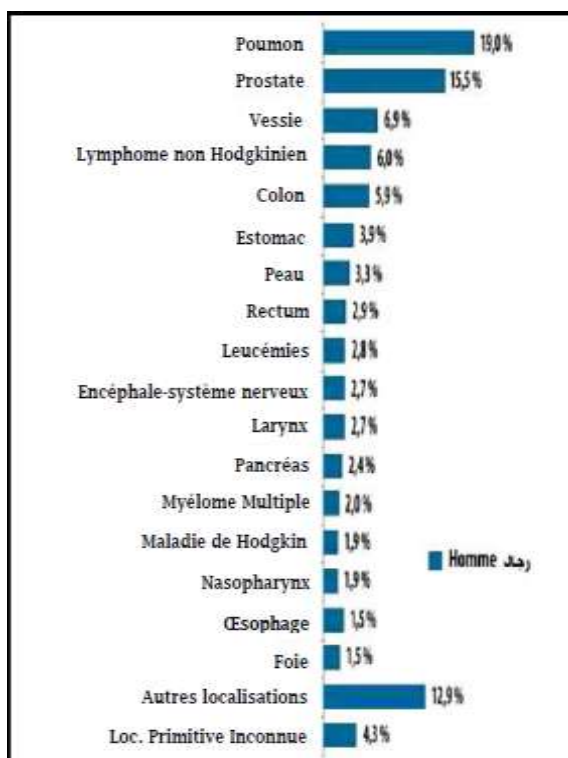


Figure 12: Principales localisations des cancers chez l'homme selon le registre du grand Casablanca (RCRC 2005-2007) {227}

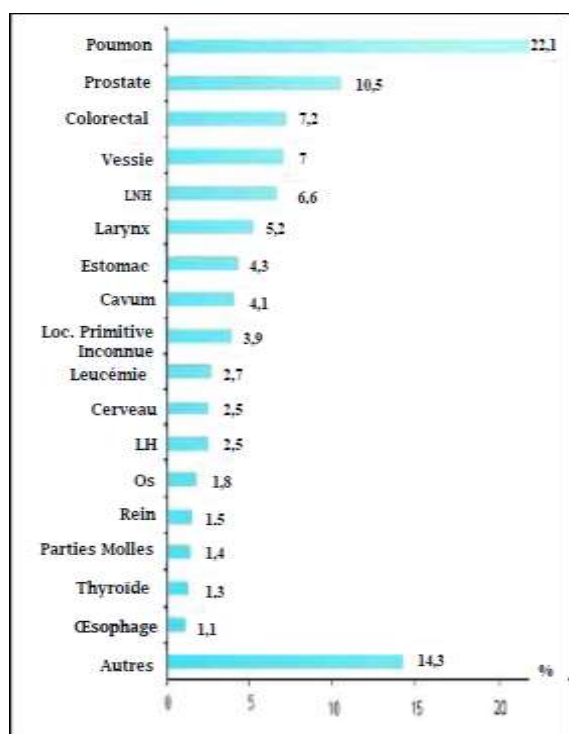


Figure 13: Principales localisations des cancers chez la femme selon le registre du grand Casablanca (RCRC 2005-2007) {227}.

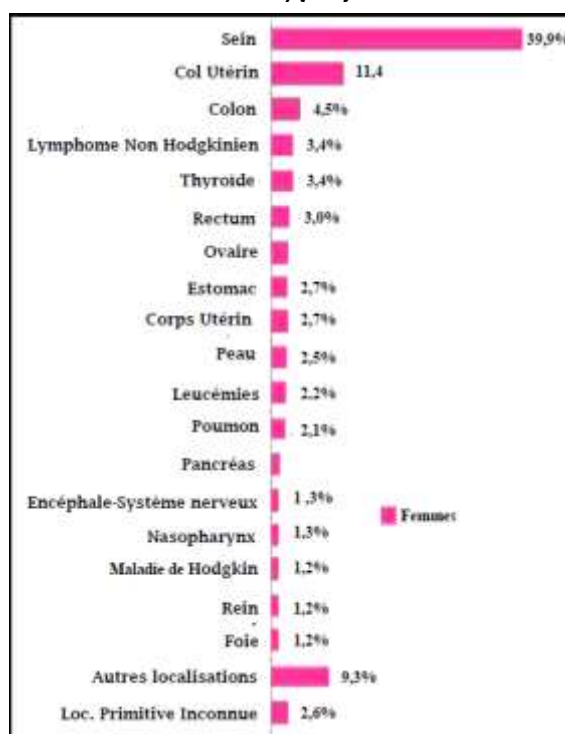


Figure 14: Distribution (%) des cancers à Rabat selon la localisation chez l'homme (RECRAB 2008) {227}.

III. Facteurs de risque des tumeurs de vessie:

1. Les facteurs environnementaux :

Au sens large, l'environnement comprend tous les éléments extérieurs à l'individu. La paroi interne de la vessie est en contact avec l'urine qui contient parfois certaines substances toxiques, susceptibles de favoriser l'apparition d'une tumeur.

g. Le tabac:

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. {9}

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 et à l'âge auquel elle a commencé à fumer. {9}

h. L'exposition professionnelle à des substances chimiques:

Les tumeurs de vessie sont maintenant reconnues comme étant des maladies professionnelles. Plusieurs substances toxiques sont associées à un risque accru de survenue d'une tumeur de vessie. Les amines aromatiques et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont les plus retrouvées. {9}

i. Les amines aromatiques :

Composés chimiques utilisés dans la fabrication des cosmétiques, des produits pharmaceutiques, des pesticides, des matières plastiques dans l'industrie du caoutchouc et que l'on retrouve dans le tabac. L'exposition professionnelle aux amines aromatiques provoquerait 5% des cancers de vessie. Le tabac reste la principale source d'exposition. {10}

ii. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) :

Composés chimiques toxiques qui proviennent de la combustion incomplète de matières organiques diverses, comme les carburants ou le tabac. La contamination peut se faire au niveau de l'alimentation si des HAP s'accumulent sur les végétaux ou dans la viande et le poisson ou encore lors de la cuisson au charbon de bois. La seconde source d'exposition aux HAP est l'air ambiant, principalement par la fumée du tabac et les gaz d'échappement des véhicules. Les professions exposées aux HAP sont : les fonderies d'acier et de fonte, la métallurgie, les revêtements de route, les revêtements de tuyaux, le traitement du bois

iii. Les nitrosamines :

Les secteurs d'activité exposant aux nitrosamines sont très variés comme l'industrie du caoutchouc, tannage du cuir, coiffure, industrie alimentaire, construction automobile, centrales nucléaires... {10}

2. Les facteurs infectieux

i. La bilharziose :

L'infection chronique par les schistosomes est génératrice surtout de carcinomes 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 schistosome haematobium.

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.{10}

j. Les 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. {11}

k. Les infections virales :

Le rôle de plusieurs virus : rétrovirus, adénovirus, herpès virus, papillomavirus a été suggéré dans la carcinogénèse vésicale. En effet le DNA viral a été largement détecté dans les tumeurs de vessie. {12}

3. Les vessies neurologiques :

Les cancers de la vessie chez les patients neurologiques ont une incidence assez proche de celle de la population générale. En revanche, les vessies neurologiques sont responsables de carcinomes épidermoïde invasifs d'emblée, nécessitant des traitements agressifs. {13}

4. Les facteurs iatrogènes :

l. Les antalgiques :

La chlormaphazine et la phénacétine peuvent être incriminées dans la genèse de tumeur vésicale. {14} Le paracétamol peut en être responsable également à des doses hépato et myélotoxiques, ce qui est très supérieur aux posologies utilisées en pratique courante. {15}

m. La chimiothérapie anticancéreuse :

La chimiothérapie à base de cyclophosphamide ifosfamide, utilisé depuis plus de 40ans, serait responsable de cancer de la vessie. Le thiothépa et le mephala peuvent être incriminés aussi. {16}

n. La 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. {17}

o. Les facteurs de risque nutritionnels :

De nombreuses substances ou métabolites présentes dans certains aliments semblent avoir des propriétés cancérigènes. 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. {18}

5. Les facteurs constitutionnels :

Les prédispositions génétiques sont décrites devant la tendance de certains malades des groupes HLA A9, B5, et BW4 à développer des cancers de la vessie en réponse à des stimuli environnementaux {19}. Les individus acétyleurs lents ont un pouvoir réduit de détoxification des métabolites N-hydroxylés des amines aromatiques par les N-acétyltransférases (NAT1 et NAT2). Par conséquent, ils ont un risque accru d'apparition de tumeur vésicale {20, 21}.

Le déficit de l'activité enzymatique de la Glutathion-S-transférase M1 (GSTM1), qui détoxifie les hydrocarbures aromatiques polycycliques, est associé à un risque élevé de tumeur de vessie en particulier chez les fumeurs. {20, 21}

A noter que le gène p53 est un anti oncogène qui peut subir une délétion ou une mutation à l'origine d'une prolifération tumorale. De même, on peut assister à une perte d'hétérozygotie totale ou partielle du chromosome 9, notamment du bras long. {19}

6. Le sexe et la race :

Selon les études épidémiologiques, l'homme est atteint 5 fois plus que la femme de tumeurs de vessie. La population blanche urbaine semble développer 2fois plus de cancer de vessie que la population noire afro américaine. {22}

7. L'âge :

Plus de 50% des tumeurs de vessie sont diagnostiquées entre 50 et 80 ans. L'âge moyen de découverte est de 69 ans chez l'homme et 71 ans chez la femme. Elles sont rares avant 50 ans, et exceptionnelle chez les sujets jeunes. {19}

IV. Anatomopathologie des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle :

On définit les tumeurs de la vessie selon leur type **histologique**, leur **grade** et leur **stade**.

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

- ✓ **Les tumeurs à cellules transitionnelles** : également appelées carcinomes urothéliaux ou para-malpighiens (75 à 90% des tumeurs épithéliales), qui se caractérisent par leur grade et leur stade et qui sont des carcinomes papillaires dans plus de 60% des cas.
- ✓ **Les carcinomes épidermoïdes (5%)** : le plus fréquemment en lien avec des antécédents de bilharziose urinaire, de sondage à demeure ou encore de lithiases vésicales.
- ✓ **Les adénocarcinomes (1%)**.
- ✓ **Les carcinomes indifférenciés** : Les tumeurs non épithéliales, rarement : sarcomes et lymphomes Les tumeurs secondaires (localisations secondaires de cancers du rectum, de l'ovaire ou encore de la prostate notamment). Il convient aujourd'hui de différencier deux types de tumeurs de vessie, les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVINM), et les tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM). Les TVINM ET TVIM sont issues de la nouvelle nomenclature définie par le comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie de 2008.{24}

1. Aspect Macroscopique : {25} {26}

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

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

p. Tumeurs papillaires de développement exophytique :

Elles s'extériorisent dans la cavité vésicale et comportent :

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

q. Tumeurs non papillaires ou solides :

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

r. Tumeurs non papillaires et non infiltrantes :

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

2. Aspect Microscopique :

L'étude microscopiques se base sur 3 paramètres qui sont le type cellulaire, le degré de différenciation, l'importance des atypies cellulaire.

On s'intéressera dans cette partie à :

- ✓ L'histologie cellulaire
- ✓ Le stade tumoral
- ✓ Le grade cellulaire

s. L'histologie cellulaire :

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

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

Autres types histologiques (1 à 5%) :

- ✓ Léiomyosarcome
- ✓ Rhabdomyosarcome
- ✓ Lymphome,
- ✓ Carcinome neuro-endocrine.

Les associations entre différents types histologiques sont possibles : 20% des carcinomes à cellules transitionnelles contiennent des foyers de différenciation épidermoïde et 7% de différenciation glandulaire {27–28}

Les tumeurs de type urothélial sont susceptibles de présenter des aspects morphologiques particuliers qui les distinguent de la forme classique. Ces aspects originaux définissent ce qu'il est convenu d'appeler les « variantes tumorales ». Ces

variantes peuvent constituer tout ou partie de la tumeur et sont pour la plupart en relation avec le degré de différenciation cellulaire, c'est à dire le grade. Certaines sont fréquentes alors que d'autres sont très exceptionnelles.

Si quelques-unes se rencontrent préférentiellement dans les tumeurs de bas grade, la majorité d'entre elles concernent les tumeurs urothéliales infiltrantes de haut grade. Elles sont donc d'avantage décrites dans le cadre des carcinomes atteignant le plan musculaire que dans les tumeurs de stade pTa et pT1. Ceci explique qu'elles ne seront pas prises en compte dans ce rapport au plan clinique et thérapeutique.

Malgré leur rareté, ces formes histologiques particulières sont importantes à connaître en raison du mauvais pronostic de certaines d'entre elles et des difficultés diagnostiques qu'elles suscitent parfois.

i. Carcinome urothélial avec métaplasie glandulaire ou épidermoïde :

Par définition il s'agit de carcinome urothélial composant un contingent métaplasique glandulaire ou malpighien plus ou moins abondant, mais représentant moins de 95% de la masse tumorale examinée.

Si la proportion dépasse 95%, la tumeur est classée adénocarcinome ou carcinome épidermoïde.

La métaplasie glandulaire réalise des aspects cytologiques variés qui sont identiques à ceux décrits dans les adénocarcinomes purs. Elle survient presque toujours dans les carcinomes urothéliaux de haut grade (figure 15).

La métaplasie épidermoïde (ou malpighienne) est kératinisée ou non. Dans les tumeurs de bas grade, elle est généralement non kératinisée et n'a pas de signification péjorative. A l'inverse, la métaplasie kératinisante est un facteur de mauvais pronostic et se rencontre essentiellement dans le contexte d'une tumeur de haut grade (figure 16).

La métaplasie épidermoïde ne devra pas être confondue avec les enroulements cellulaires que l'on rencontre parfois dans les tumeurs urothéliales de bas grade (G1 – G2). Ces enroulements réalisent des images en bulbe d'oignon, sans kératinisation centrale et n'ont aucun caractère péjoratif. Par ailleurs, il conviendra de ne pas confondre une forme métaplasique presque pure avec le carcinome verruqueux qui est une variété rare de carcinome épidermoïde caractérisée par un aspect bien différencié, peu invasif et est de bon pronostic {29}.

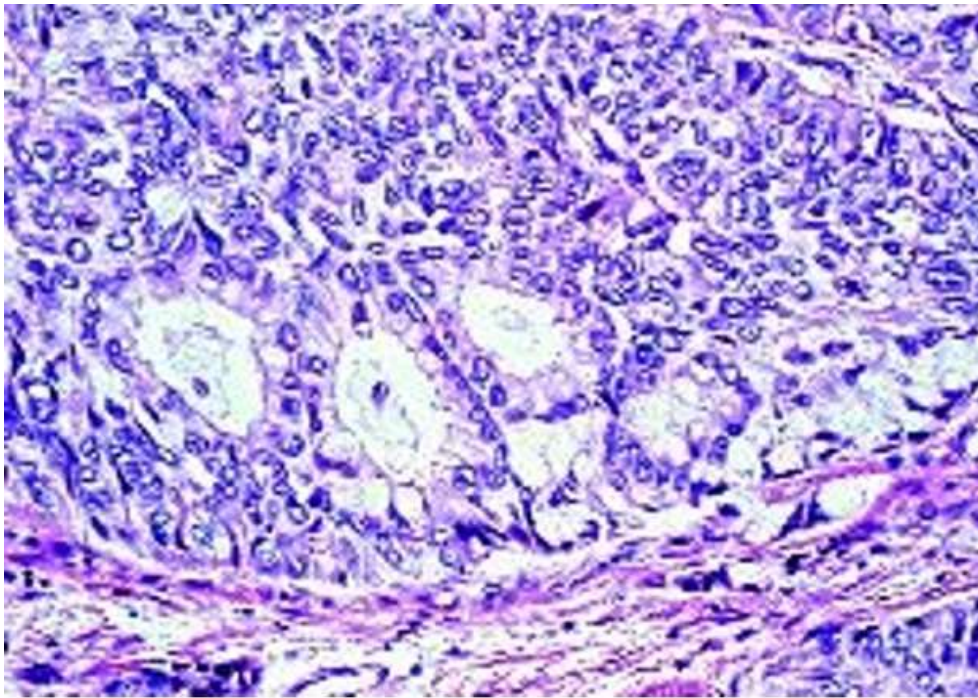


Figure 15: carcinome urothélial de grade 3 avec foyer de métaplasie glandulaire représentée par des cellules bordant des cavités remplies de mucus.{29}

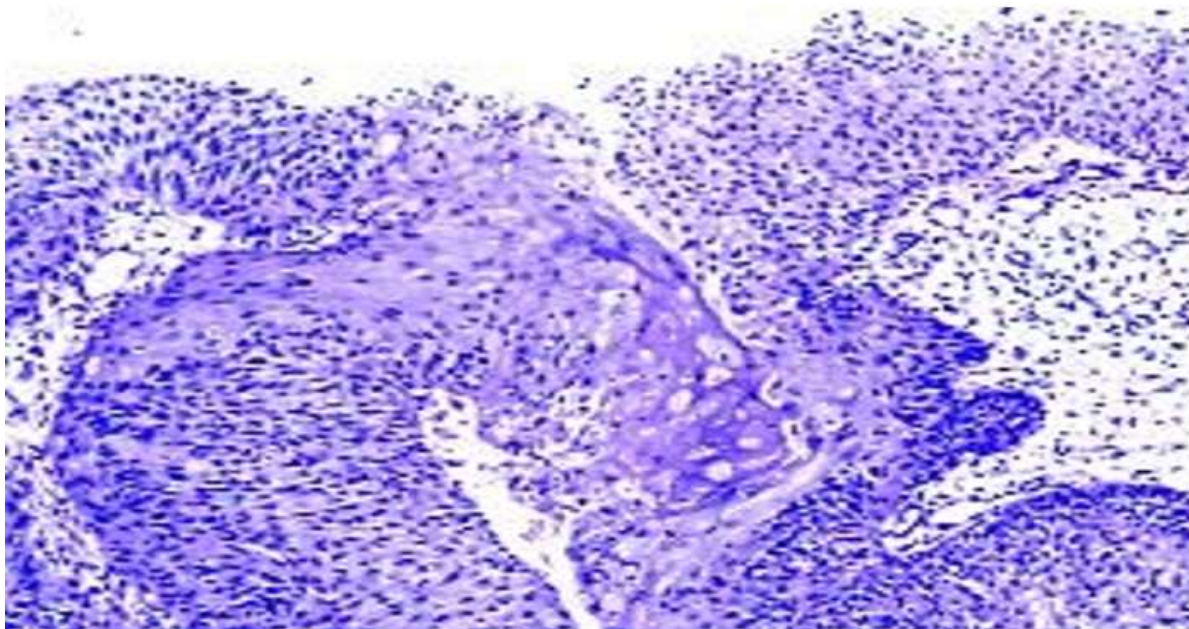


Figure 16:carcinome urothélial comportant une zone de métaplasie epidermoide.{29}

ii. Variante pseudo glandulaire :

Elle se caractérise par des cavitations au sein de la prolifération urothéliale réalisant des aspects cribriformes. Le contenu des cavités prend les colorations du mucus mais il n'y a pas de vacuoles mucosécrétantes dans le cytoplasme des cellules bordant les cavités. Cette forme ne doit pas être confondue avec une métaplasie glandulaire vraie qui comporte des cellules cylindriques en bordure de lumières glandulaires.

Elle se rencontre surtout dans les tumeurs de bas grade et n'a pas de signification pronostique péjorative (figure 17) {29}.

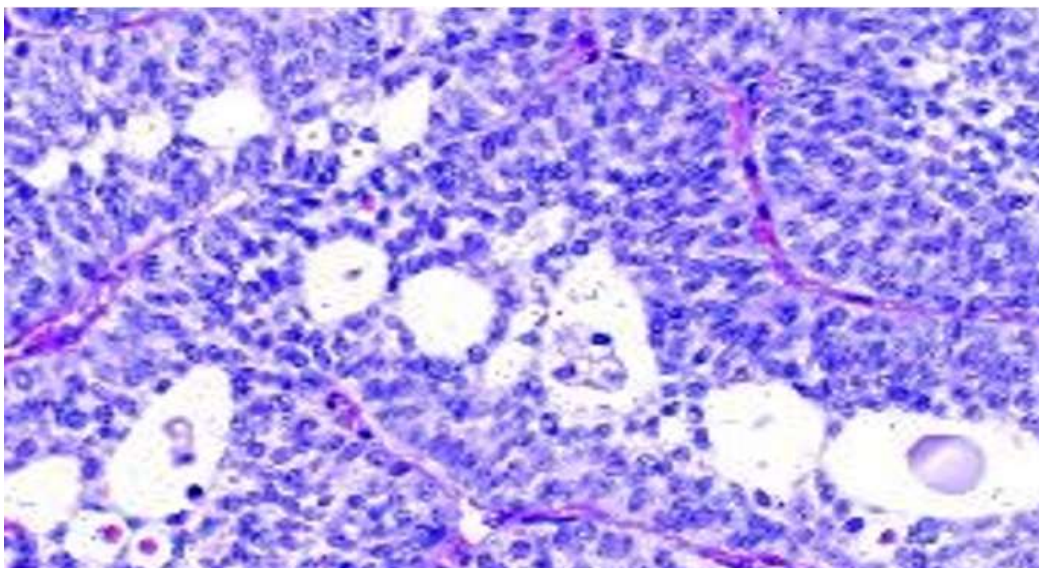


Figure 17:tumeur urothélial de G1 creusée de petites cavités pseudo glandulaires
{29}

iii. Variante microkystique infiltrante :

Elle se ressemble de la variante pseudo-glandulaire, mais concerne des tumeurs invasives. Elle comporte des travées carcinomateuses infiltrantes creusées d'une cavité kystique de taille variable. Son intérêt réside dans la confusion possible avec un adénocarcinome primitif ou secondaire {29}.

iv. Carcinome urothélial à type de nids :

Cette variante morphologique très rare dont une cinquantaine de cas ont été rapportés dans la littérature, doit être connue car elle peut être difficile à identifier sur un matériel biopsique superficiel (figure 18– figure 19). Elle se caractérise par une prolifération urothéliale à la fois infiltrante et très bien différenciée

Les cellules tumorales, s'organisent en microlobules simulant une hyperplasie bénigne des nids de von Brunn. L'aspect est d'autant plus trompeur que l'urothélium en surface reste souvent plan, sans végétation papillaire et sans signe cytologique de malignité. Lorsqu'il existe une composante papillaire, elle est presque toujours de bas grade {29}.

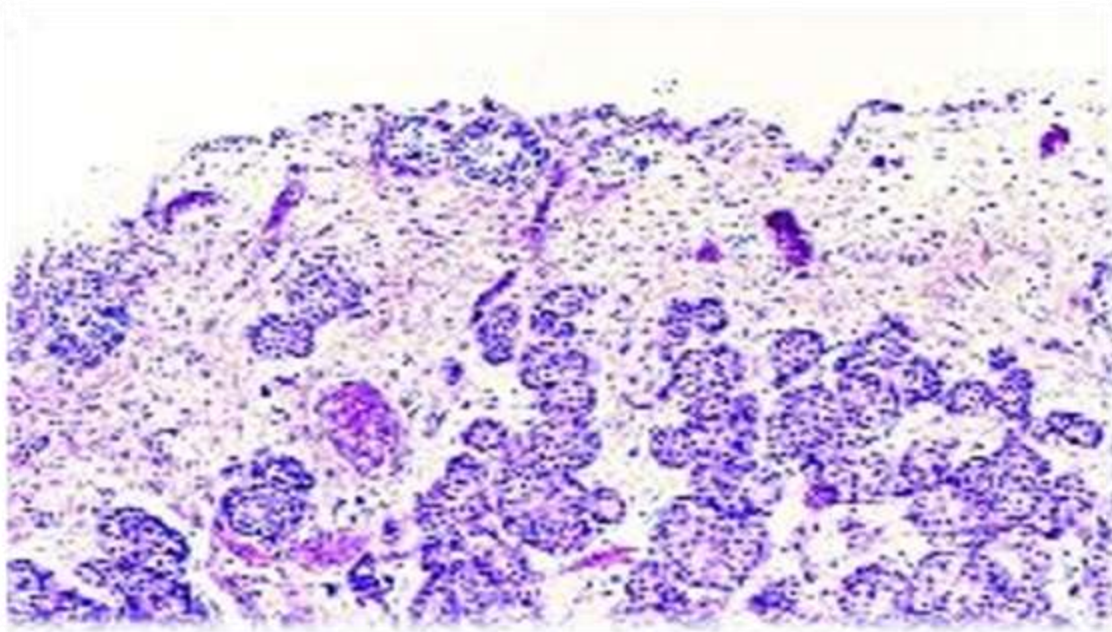


Figure 18: Carcinome urothélial à type de nids composé de petits groupements cellulaires infiltrant le chorion et simulant des nids de von Brunn. {29}

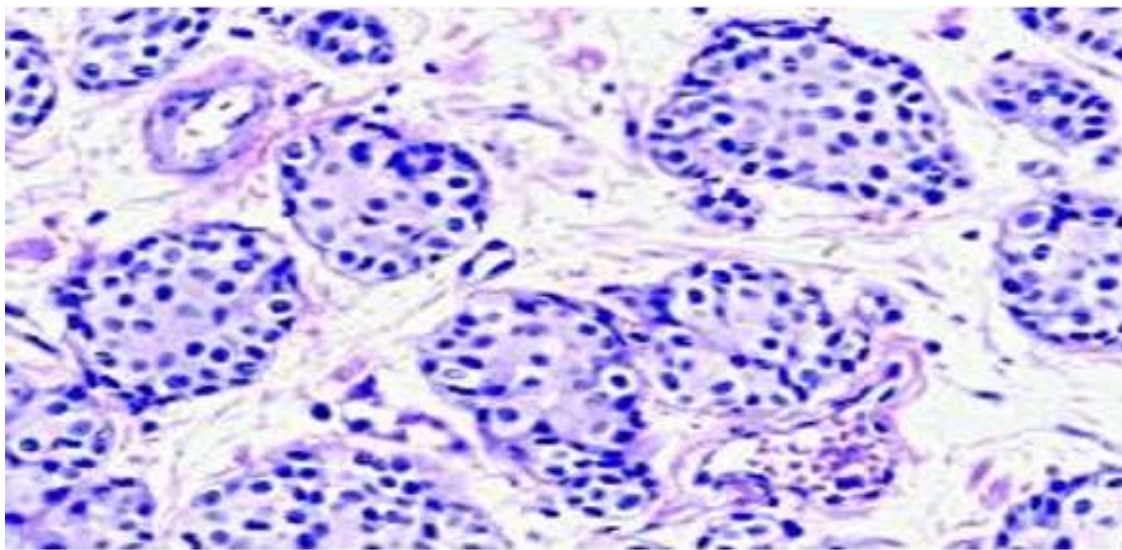


Figure 19: carcinome urothélial à type de nids, formé d'îlots de cellules très bien différenciées qui peuvent être difficile à distinguer de cellules normales appartenant à des nids de von Brunn. e. Carcinome urothélial micropapillaire infiltrant {29}

v. Carcinome urothélial micropapillaire infiltrant :

Il s'agit d'une variante tumorale exceptionnelle dont une trentaine de cas ont été rapportés. Il est de très mauvais pronostic et peut être confondu avec un adénocarcinome primitif ou secondaire et en particulier avec un carcinome ovarien chez la femme.

Il se compose de petits îlots carcinomateux muriformes, entourés d'un espace clair, et de petites touffes pseudopapillaires flottant dans des cavités optiquement vides et simulant des lymphangites carcinomateuses (figure 20). Il est dans la plupart des cas très infiltrant au moment du diagnostic et à ce jour il n'a pas été décrit dans les carcinomes de stade pT1 {29}.

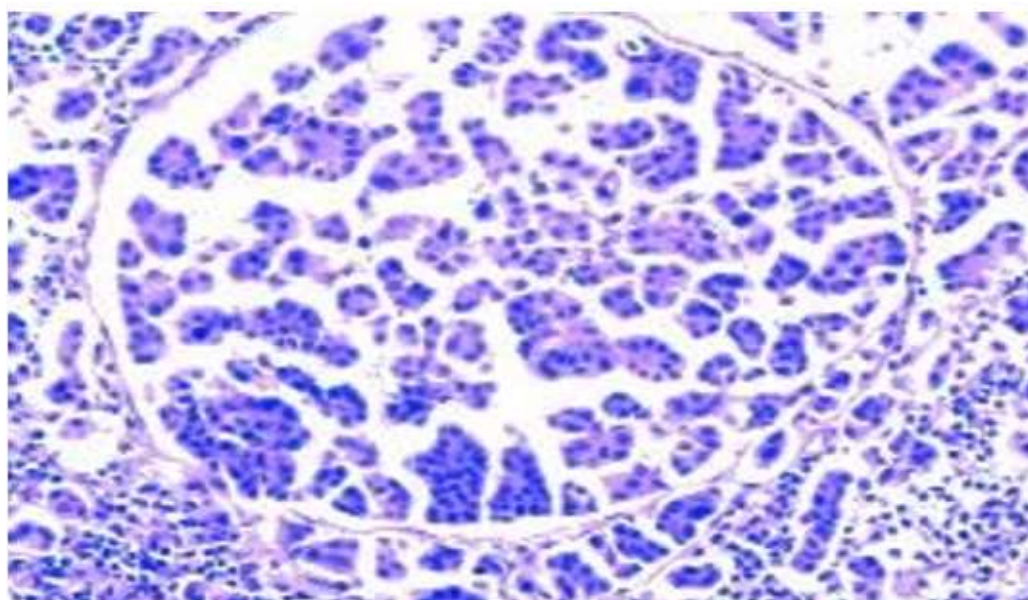


Figure 20: Carcinome urothélial micropapillaire : petits amas muriformes ou en pseudorosettes paraissant développés dans des espaces vides.{29}

vi. Carcinome plasmocytoïde :

Il est composé de petites cellules à noyau excentré, qui évoquent un lymphome à différenciation plasmocytaire. En cas de doute diagnostique, un marquage immunohistochimique des cellules tumorales positif pour les cytokératines permet d'affirmer la nature épithéliale de la tumeur. Dans le cytoplasme de ces cellules, il est

souvent possible de mettre en évidence de très petites vacuoles de mucus, ce qui rapproche cette forme tumorale des adénocarcinomes à cellules indépendantes à type de limite plastique (figure 21). Il s'agit d'une forme tumorale de mauvais pronostic et souvent très infiltrante au moment du diagnostic {29}.

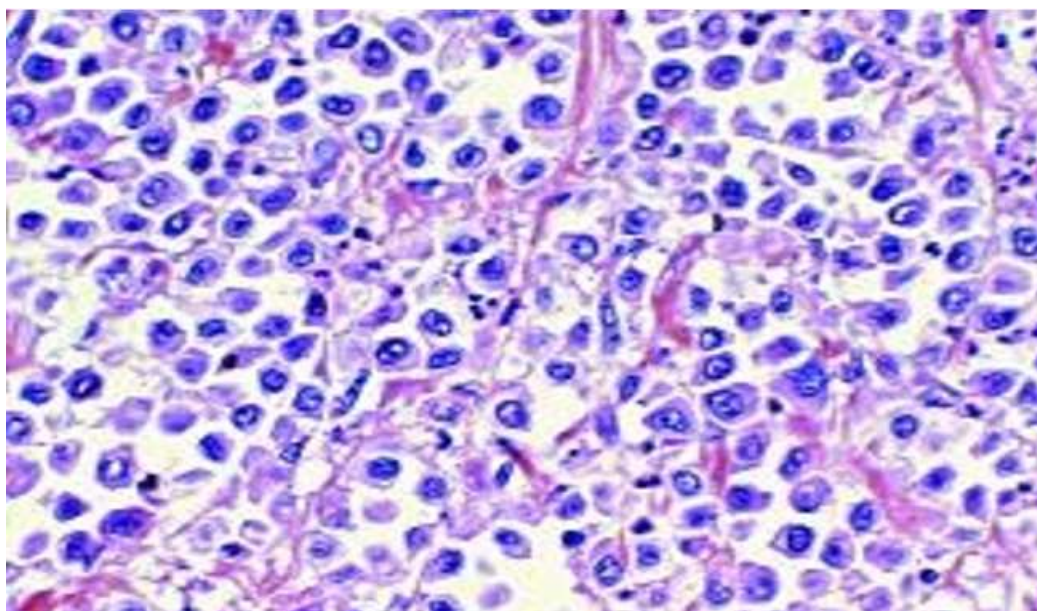


Figure 21: Carcinome urothélial plasmocytoïde composé de petites cellules isolées à noyau excentré hyperchromatique et ressemblant à des plasmocytes. {29}

vii. Carcinome urothélial à stroma lymphoïde ou carcinome lympho-épithélial :

Cette forme tumorale exceptionnelle se caractérise par une prolifération carcinomateuse très peu différenciée, associée à une réaction lymphoïde très importante simulant un lymphome et masquant plus ou moins les cellules carcinomateuses. Les marqueurs épithéliaux sont utiles et parfois indispensables pour identifier les cellules carcinomateuses {29}.

viii. Carcinome sarcomatoïde carcinosarcome :

On accepte actuellement que ces 2 termes décrivent une même entité tumorale caractérisée par l'association de deux composantes cellulaires entremêlées, l'une carcinomateuse, l'autre d'allure sarcomateuse. Cette dernière dérive de cellules

épithéliales qui acquièrent les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles de cellules mésenchymateuses avec des différenciations variables. Certaines cellules tumorales co-expriment les marqueurs épithéliaux et les marqueurs mésenchymateux. Des auteurs réservent le terme de carcinosarcome aux tumeurs composites dont le contingent sarcomatoïde comporte des différenciations dites hétérologues, c'est-à-dire cartilagineuse, osseuse, musculaire lisse ou striée [29].

ix. Variantes à cellules géantes :

On distingue plusieurs variétés.

- ✓ Le carcinome urothélial peu différencié comportant un plus ou moins grand nombre de cellules à noyaux monstrueux ou multiples. Le diagnostic est habituellement facile et sera conforté par la mise en évidence des marqueurs épithéliaux et l'absence de sécrétion de β -HCG.
- ✓ Le carcinome à cellules géantes sécrétant de la β -HCG. Cette tumeur peut s'accompagner d'un taux sanguin élevé de gonadotrophine chorionique et d'une gynécomastie, mais elle ne doit pas être assimilée à un choriocarcinome ni traitée comme tel. On sait qu'un grand nombre de carcinomes peu différenciés (dans la vessie comme dans d'autres organes) sont capables de retrouver l'aptitude à sécréter l'hormone gonadotrope, par dérégulation d'un gène au cours de la cancérogénèse.
- ✓ Une telle sécrétion est mise en évidence par immunohistochimie dans les cellules multinucléées mais aussi dans certaines cellules tumorales mononucléées de type urothélial banal. Il s'agit toujours de tumeurs de haut grade et de mauvais pronostic.
- ✓ Le carcinome urothélial comportant des cellules géantes de type ostéoclastique (figure 22). Il s'agit d'une tumeur exceptionnelle présentant les caractères d'un carcinome sarcomatoïde, avec au sein de la composante

sarcomatoïde, la présence de cellules géantes multinucléées, évoquant des ostéoclastes. Ces cellules ostéoclastique possèdent des marqueurs histiocytaires (CD68) mais pas de marqueurs épithéliaux. Récemment, des techniques de biologie moléculaire appliquées à des prélèvements sélectifs par microdissection ont montré que le génome de ces cellules était différent de celui des cellules tumorales qui les environnaient, et qu'elles pouvaient être considérées comme une réaction stromale particulière. Il s'agit de tumeurs de mauvais pronostic ayant un fort pouvoir métastatique qui peuvent être découvertes au stade pT1{29}.

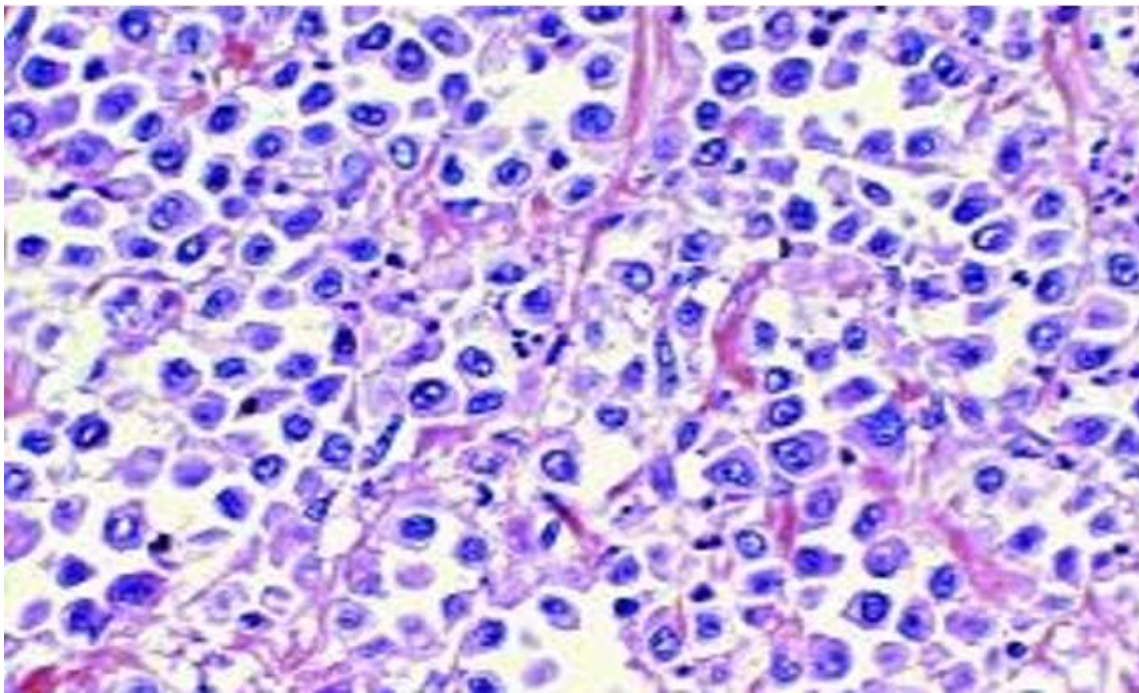


Figure 22: Carcinome à cellules géantes de type ostéoclastique.{29}

x. Carcinome à cellule claires :

Cette variante exceptionnelle comporte des cellules à cytoplasme optiquement vide car surchargé de glycogène. Il s'agit d'un carcinome urothélial de haut grade qui peut simuler une métastase d'un carcinome rénal à cellules claires. Le diagnostic reposera sur la découverte de papilles en surface et sur l'absence de structure glandulaire.

t. Le stade tumoral :

Le stade des tumeurs correspond à la description du degré d'infiltration de la paroi vésicale ou de l'extension locorégionale des tumeurs. Le stade histopathologique est établi en fonction de la classification internationale clinique préthérapeutique TNM actualisée en 2010).

Le principe de cette classification est simple :

La lettre « T » désigne l'extension de la tumeur primitive. S'il existe plusieurs tumeurs, on classera l'extension la plus profonde et on inscrira entre parenthèse le nombre de tumeurs ou la lettre « m » en cas de tumeurs multiples non calculables.

La lettre « N » désigne l'importance de l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.

La lettre « M » désigne la présence de métastases à distance. Pour chaque tumeur, 2 classifications peuvent être données :

La classification clinique TNM qui se base sur les données pré-thérapeutique (examen clinique, biopsie, examen complémentaire). Elle permet le choix du traitement.

La classification histopathologique postopératoire pTNM qui complète la classification TNM par l'ajout du résultat d'analyse microscopique de la pièce opératoire. Elle permet le choix d'un traitement adjuvant et l'évaluation du pronostic et de l'évolution. Une évaluation appréciable du stade histologique pTNM est possible uniquement lors de la disponibilité d'un prélèvement représentatif de la tumeur.

Bien que l'aspect macroscopique de la tumeur de vessie permet souvent d'orienter vers une TVNIM ou une TVIM, seul l'examen anatomopathologique confirme le diagnostic et précise le stade de la tumeur (Ta, T1 ou T2).

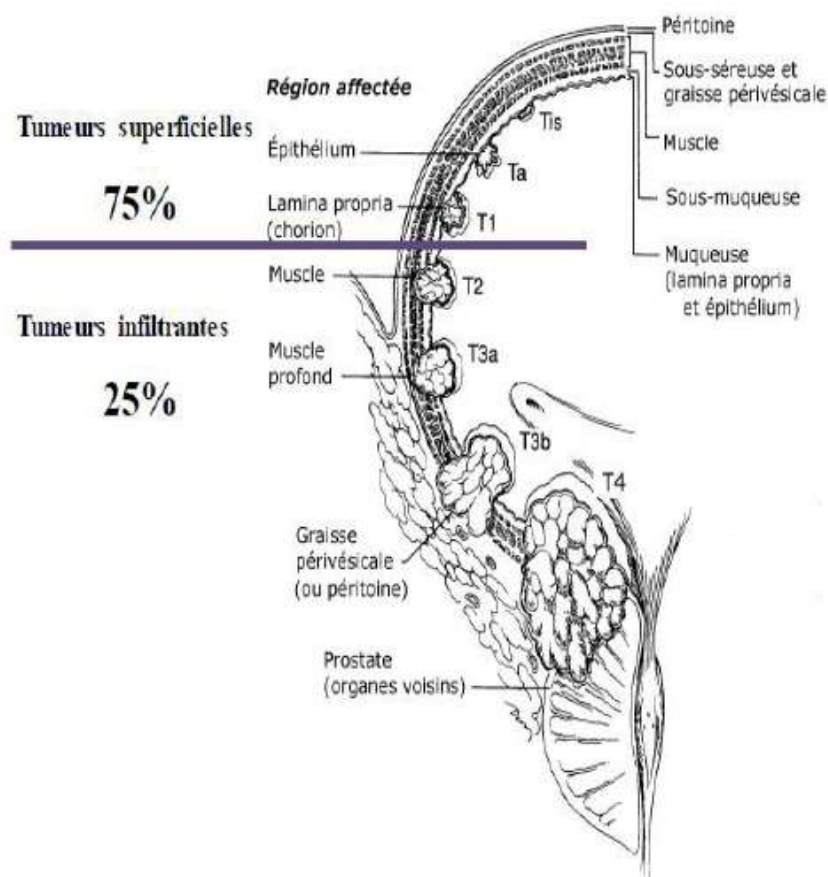


Figure 23: Représentation schématique des différents stades des tumeurs vésicales {24}.

Le prélèvement doit être suffisamment profond afin de permettre la visualisation et l'analyse du plan pariétal sous-jacent non envahi du matériel examine. La relecture des lames histologiques par un deuxième anatomopathologiste permet d'éliminer un doute qui subsisterait quant à la variabilité des interprétations subjectives des spécimens.

En cas de TVIM, la résection ne permet pas de préciser s'il s'agit d'un stade T2, T3 ou T4. Seule la pièce opératoire de cystectomie permettra une starification définitive de la tumeur.

Le pronostic est d'autant plus péjoratif que l'infiltration tumorale est profonde dans la paroi vésicale. En effet, le risque de progression vers l'infiltration musculaire, est deux fois moins important pour les tumeurs pTa (9%) que pour les pT1 (18%). La

présence d'un envahissement de la muscularis mucosae des tumeurs pT1 conditionne également le pronostic, en cas d'atteinte le risque de progression est multiplié par 7 {29}.

Tableau 1:Classification TNM 2010 cancer de vessie. {30}

T tumeur primitive		N ganglions lymphatiques régionaux		M métastases à distance		
Tx	renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive	Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	M0	absence de métastase à distance	
T0	pas de signe de tumeur primitive					
Ta	carcinome de type papillaire non infiltrant					
Tis	carcinome in situ	N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux			
T1	tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial					
T2	tumeur envahissant le muscle					
PT2a	tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne)	N1	Atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypo-gastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)	M1	: métastase(s) à distance	
pT2b	Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)					
T3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical	N2	Atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)			
pT3a	Atteinte microscopique					
pT3b	Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)	N3	Atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s)			
T4	Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale					
T4a	Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus					
T4b	Paroi pelvienne ou paroi abdominale					

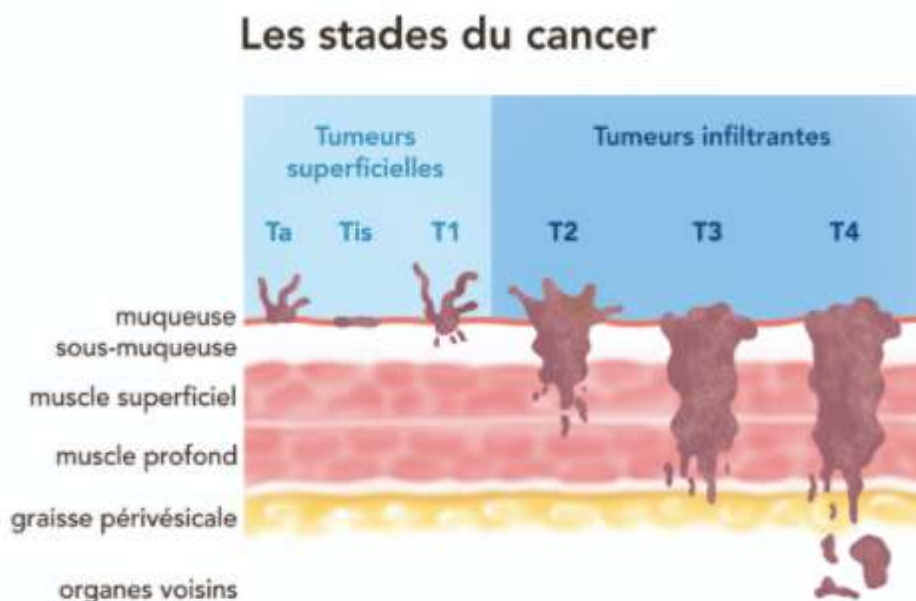


Figure 24: Représentation schématique des stades pT selon la classification pTNM {229}

u. Le grade cytologique :

Le grade cytologique est basé sur la description d'anomalies architecturales et cytonucléaires de l'urothélium tapissant les papilles, et ne tient pas compte du caractère invasif ou non de la tumeur. Toutefois il est lié à l'agressivité de la tumeur et est un facteur pronostique très important, prédictif de l'invasion de la paroi vésicale. Ces anomalies architecturales peuvent être :

- ✓ Une désorganisation
- ✓ Une polarité nucléaire
- ✓ Une maturation cellulaire
- ✓ Une anomalie nucléaire
- ✓ Des mitoses {65}

Le grade a été défini en 1973 par la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) qui distingue les papillomes des carcinomes urothéliaux qui sont classés en trois grades G1, G2, G3 {31}.

Récemment, le consensus de 1998 regroupant l'OMS et la société internationale de pathologie a introduit la notion de tumeurs à faible potentiel de malignité (Low Malignant Potential : LMP) qui représente une certaine population des G1, les autres tumeurs étaient séparées en bas grade et en grade élevé {32}.

En 1999, la classification OMS a ajouté une classe supplémentaire dans l'échelle de grading, avec une répartition des tumeurs papillaires en 5 catégories, en maintenant la classe des LMP et en répartissant les carcinomes en 3 grades. En 2004, la classification OMS a repris largement la classification OMS/ISUP 1998, abandonnant les classifications OMS 1999, Ancone 2001 {33}. Elle individualise 5 types de tumeurs papillaires : papillome, papillome inverse, tumeur de faible potentiel de malignité, carcinome de bas et haut grade. Les TVNIM sont divisées en bas et haut grades dans la nouvelle classification. {34}

i. Carcinome urothélial non invasif de bas grade : (OMS 2004)

Tumeur papillaire de la paroi urothéliale d'apparence organisée, avec variations architecturales et aspect cytologique, facilement reconnaissable. La localisation et les signes cliniques sont similaires au LMP-T. Dans 78% des cas la tumeur est unique, et dans 22% des cas, elle est multiple {35}.

Les tumeurs sont caractérisées par des tiges papillaires minces, montrant fréquemment des ramifications et des fusions minimales d'apparences organisées avec des variations architecturales et cytologiques facilement reconnaissables.

Contrairement au LMP-T, il est facile de reconnaître les variations de la polarité nucléaire, la taille, la forme, et l'aspect de la chromatine. Les nucléoles sont uniformément élargis avec de légères différences dans la forme, les contours et la distribution de la chromatine.

Le Noyau peut être présent mais discret. Les mitoses sont rares et peuvent se produire à tous les niveaux mais sont plus fréquentes au niveau basal.

Les tumeurs qui présentent des zones focales de haut grade doivent être classées comme tumeur de haut grade. L'expression de la Cytokeratine 20, CD44, p53 et l'immunomarquage p63 est intermédiaire entre les LMP-T et les carcinomes urothéliaux papillaires non invasifs de haut grade. Les tumeurs sont souvent diploïdes.

La progression de l'invasion et la mortalité par le cancer survient dans moins de 5% des cas. En revanche, la récurrence est fréquente (48 à 71%).

ii. Carcinome urothélial papillaire non invasif de haut grade :

Il s'agit d'une tumeur de la paroi urothéliale papillaire montrant un aspect désorganisé prédominant, avec atypie architecturale et cytologie modérée à sévère. L'aspect endoscopique peut montrer des lésions sessiles papillaires/nodulaires, uniques ou multiples.

Contrairement au carcinome urothélial papillaire de bas grade, il est facile de reconnaître les variations marquées dans la polarité nucléaire, la taille, la forme et l'aspect de la chromatine.

Le noyau est souvent pléomorphe avec variations modérées à marquées dans la taille et la distribution irrégulière de la chromatine. Les nucléoles sont proéminents. Les mitoses sont rarement fréquentes, survenant à n'importe quel niveau. L'épaisseur de l'urothélium peut varier considérablement souvent avec incohésion cellulaire.

La détection de la Cytokeratine 20, p53 et p63 est plus fréquente que dans les tumeurs de bas grade. Les tumeurs sont souvent aneuploïdes. La tumeur est caractérisée par une architecture papillaire dans laquelle les papilles sont fréquemment fusionnées et ramifiées, montrant un aspect désorganisé prédominant avec atypie architecturale et aspect cytologique modéré ou marqué. {36}

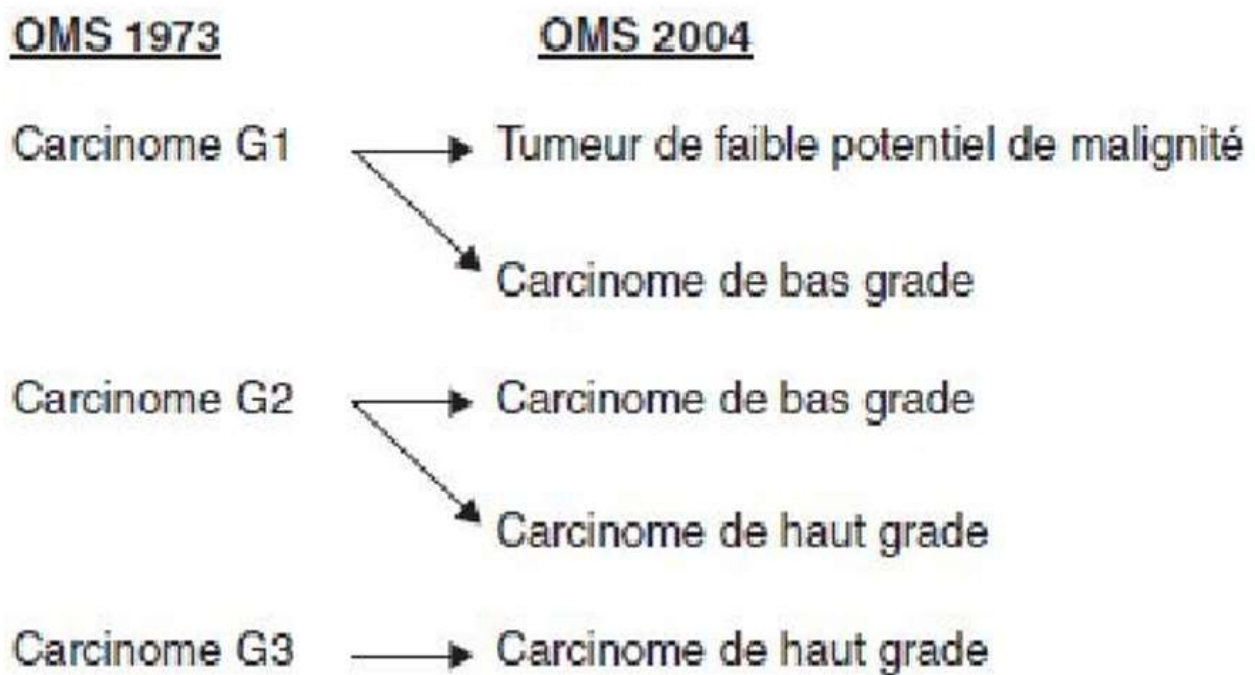


Figure 25:comparaison des grades entre 1973 –2004 {30}.

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

1. Diagnostic clinique :

v. Les circonstances de découverte :

- Le dépistage de masse, parmi une population non sectionnée.
- Le dépistage individuel, chez les patients asymptomatiques présentant un facteur de risque connu.
- Le diagnostic, chez les patients consultant pour des symptômes évoquant une tumeur vésicale.
- La surveillance d'une tumeur vésicale déjà connue et traitée. {36}

Les symptômes évoquant une tumeur vésicale :

i. L'hématurie :

C'est le symptôme le plus fréquent, elle est présente chez 85% des patients. Classiquement, c'est une hématurie terminale, macroscopique avec caillots, parfois responsable d'une rétention aiguë d'urine, indolore et intermittente {38}.

ii. Signes d'irritation vésicale :

Ils sont présents chez environ 20 % des patients, ils sont à type de mictions impérieuses et de pollakiurie. Ces symptômes sont le plus souvent provoqués par un carcinome in situ. {39-40}

iii. La cystite hématurique :

Elle est aussi évocatrice en particulier chez l'homme. Même avec un examen cytbactériologique des urines (ECBU) positif, cette cystite hématurique doit faire rechercher une tumeur de vessie. Ainsi, 1,3% des femmes et 12% des hommes traités pour une cystite interstitielle présentent en fait un carcinome in situ de la vessie. {40}

iv. Infection urinaire :

Il peut s'agir de troubles mictionnels en rapport avec une infection du bas appareil urinaire qui révèle une tumeur vésicale. Il est important de rechercher systématiquement une tumeur vésicale lorsqu'une infection urinaire semble être isolée chez un patient présentant des facteurs de risque. {40}

v. Découverte fortuite

Parfois, la tumeur de vessie est de découverte fortuite à l'occasion d'une échographie abdominale pratiquée pour une autre cause ou lors d'une cytologie urinaire systématique chez une population à risque. Ainsi qu'au cours d'une résection endoscopique pour adénome de prostate. {40}

w. Examen physique :

Il doit être systématique et complet.

Il comprend, en particulier, un examen sus pubien vésical et pelvien par les touchers rectaux et vaginaux.

Les résultats de ces examens physiques sont toujours normaux lorsqu'il s'agit d'une tumeur vésicale non infiltrant sauf en cas de localisation méatique où l'examen peut objectiver un contact lombaire en cas d'urétéro- hydronéphrose.

2. Diagnostic paraclinique :

x. Imagerie :

i. L'échographie sus pubienne :

Elle a juste une valeur d'orientation et ne permet que de suspecter très fortement l'existence d'une tumeur devant la présence d'une masse intraluminale vésicale ainsi que la caractérisation d'une masse rénale, et l'étude du haut appareil urinaire à la recherche d'hydronéphrose.

L'échographie par voie sus-pubienne a une sensibilité de 61 à 84 % pour les tumeurs de type polypoïde > 5 mm, La tumeur de vessie se présente comme une végétation endoluminale d'échogénicité moyenne à intense, avec une base d'implantation sessile ou pédiculée qui n'est pas mobile avec le changement de position. Un halo hyperéchogène continu ou non est parfois rencontré.

Ses limites sont les tumeurs végétantes de moins de 3mm, les tumeurs peu saillantes surtout les tumeurs plates et infiltrantes.

Chez le patient obèse ou en cas de vessie vide, l'échographie sera réalisée par voie endorectale. Une échographie négative n'élimine pas le diagnostic et une cystoscopie doit être réalisée en cas de doute. {30}

A noter que le CIS ne peut être mis en évidence par aucun moyen d'imagerie (échographie vésicale, uro-TDM, ou UIV). {38}

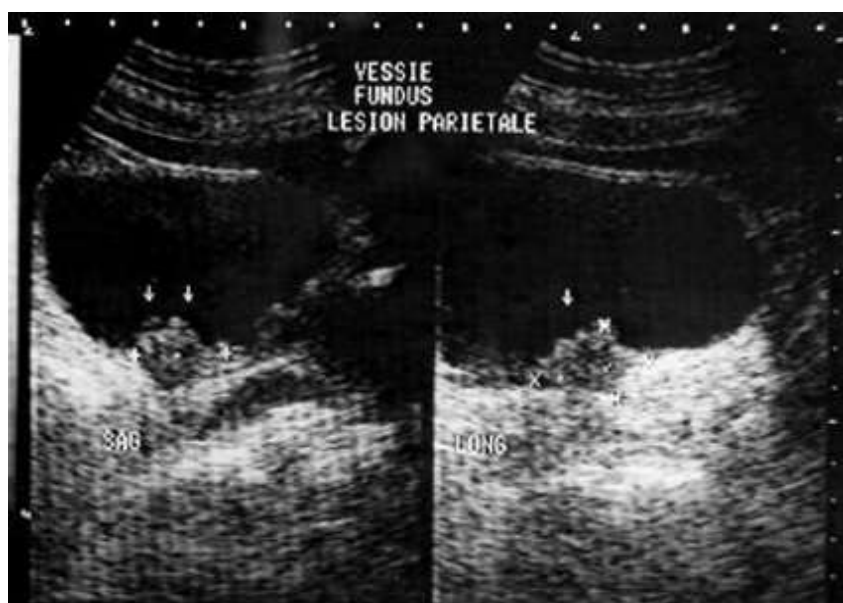


Figure 26:Image échographique d'une tumeur vésicale siégeant à la face postérieure de la vessie.



Figure 27:Image échographique d'une tumeur vésicale superficielle antérolatérale gauche.

ii. Cystoscopie diagnostique :

C'est l'examen de référence en matière de pathologie tumorale vésicale.

La cystoscopie diagnostique est habituellement réalisée par fibroscopie (souple ou rigide) sous anesthésie locale. Il est conseillé de réaliser auparavant un examen cytobactériologique des urines (ECBU) qui doit être stérile. Cette endoscopie est indiquée en cas de suspicion de tumeur vésicale, lorsque l'échographie est négative. Sa sensibilité est alors de 71 % et sa spécificité de 72 %. {38-41-33}

Lorsque le patient est adressé avec une échographie évoquant fortement une tumeur vésicale, l'étape de la cystoscopie diagnostique avant la résection endoscopique demeure optionnelle (figure 27).

La fibroscopie permet de préciser le nombre, la taille, le siège, le caractère uni ou multifocal, la topographie (en particulier par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux) , l'aspect macroscopique de la tumeur (papillaire ou solide) et de la muqueuse vésicale (pétéchies évocatrices de carcinome in situ) (figure 28)

Elle permet de réaliser une résection de la tumeur en vue de l'étude histologique pour confirmer le diagnostic.

La résection dans les TVNIM doit être complète et profonde (présence de coupeaux musculaires).

Il est recommandé de consigner les résultats sur un schéma (Figure 29). {30}

La flexibilité et le faible calibre du fibroscope souple permettent sous anesthésie locale d'explorer toutes les parois de la vessie (taux de détection qui avoisine les 100%) avec le minimum de douleur et d'inconfort pour le patient. Chez la femme, le cystoscope rigide est encore utilisé en raison de la conformation de son urètre qui permet l'introduction de l'appareil sans douleur.

Le diagnostic de CIS se base sur la combinaison cystoscopie, cytologie urinaire et l'étude anatomopathologique des biopsies vésicales.



**Figure 28:Vue cystoscopique d'une tumeur de vessie d'allure superficielle papillaire
a frange fine <15 mm.**



Figure 29: Image cystoscopique d'une tumeur papillaire.

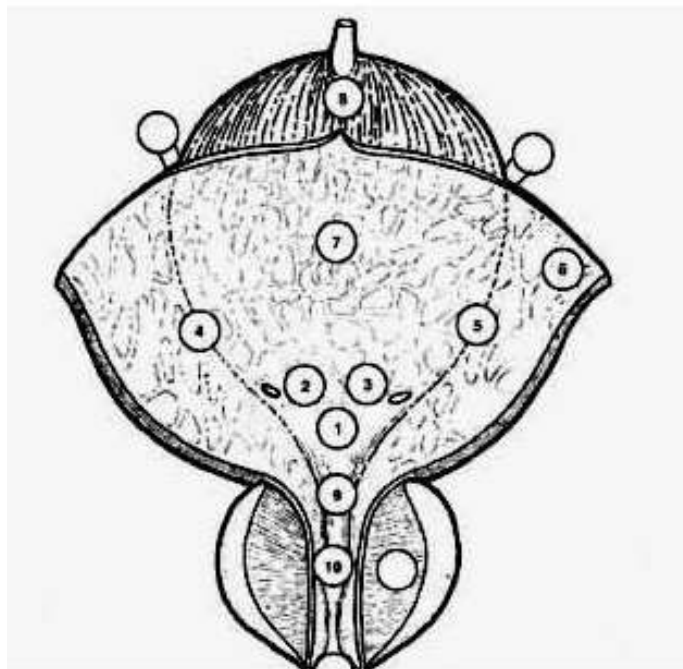


Figure 30: Exemple d'une cartographie vésicale {46}. 1 = Trigone 5 = Left wall 9 = Neck 2 = Right ureteral orifice 6 = Anterior wall 10 = Posterior urethra 3 = Left ureteral orifice 7 = Posterior wall 4 = Right wall 8 = Dome {198}

iii. Diagnostic photodynamique (cystoscopie à fluorescence):

Le diagnostic photodynamique (PDD) consiste à l'utilisation de la lumière bleue après instillation endovésical de l'acide 5-aminolévulinique (ALA) ou l'acide hexaminolévulinique (HAL). Le produit de métabolisme de ces deux substances est photoactif, Il émet de la fluorescence rouge après une excitation par la lumière bleue. (Figure 31)

A travers la littérature, il a été confirmé que la biopsie ou la résection guidée par la fluorescence possède une meilleure sensibilité dans la détection des tumeurs malignes et particulièrement, du CIS par rapport aux techniques conventionnelles. {42-43}

Dans ce cadre une revue systématique et méta-analyse publiée en 2011 a montré la sensibilité élevée du PDD contre l'endoscopie en lumière blanche {43}.

En contrepartie, la spécificité de cette technique est moindre comparée à la cystoscopie en lumière blanche seule (63% vs 81%) {36}. Les faux positifs de cette technique peuvent être observés en cas d'inflammation, RTUV récente et durant les 3 premiers mois suivants une BCG thérapie {44-45}.

Une série prospective randomisée publiée en 2014 a conclu que le taux de détection par cystoscopie en fluorescence à l'ALA n'était pas élevé chez les patients ayant une cytologie urinaire positive avant la RTUV {46}.

Plusieurs études étaient faites sur le bénéfice de cette technique sur la récurrence, qui a été confirmé par une étude prospective randomisée et multicentrique, ainsi qu'une méta-analyse regroupant des séries contrôlées. En 2013 une méta-analyse a rapporté une augmentation du taux de détection des lésions tumorales chez tous les groupes de risque, et une réduction de < 10% des taux de récurrence à 12 mois dans le bras cystoscopie à HAL. Cependant les résultats étaient controversés dans des séries prospectives randomisées évaluant l'impact de la RTUV guidée par la cystoscopie en

fluorescence sur la récurrence {43-47- 48}.

Avec une efficacité non confirmée sur le taux de récurrence chez les patients traités par RTUV+IPOP (instillation post opératoire précoce) ou chimiothérapie dans deux séries prospectives, randomisées. {49-50}

Selon l'AFU cette technique est indiquée en cas : Lésions vésicales multifocales, Diamètre tumoral > 3 cm, Récurrence tumorale précoce, Cytologie de haut grade, Surveillance de lésions à haut risque (T1G3 et CIS) {51}.

La valeur de cette technique sur l'amélioration des résultats en matière du taux de progression, de survie et la prise en charge de la maladie reste à démontrer.

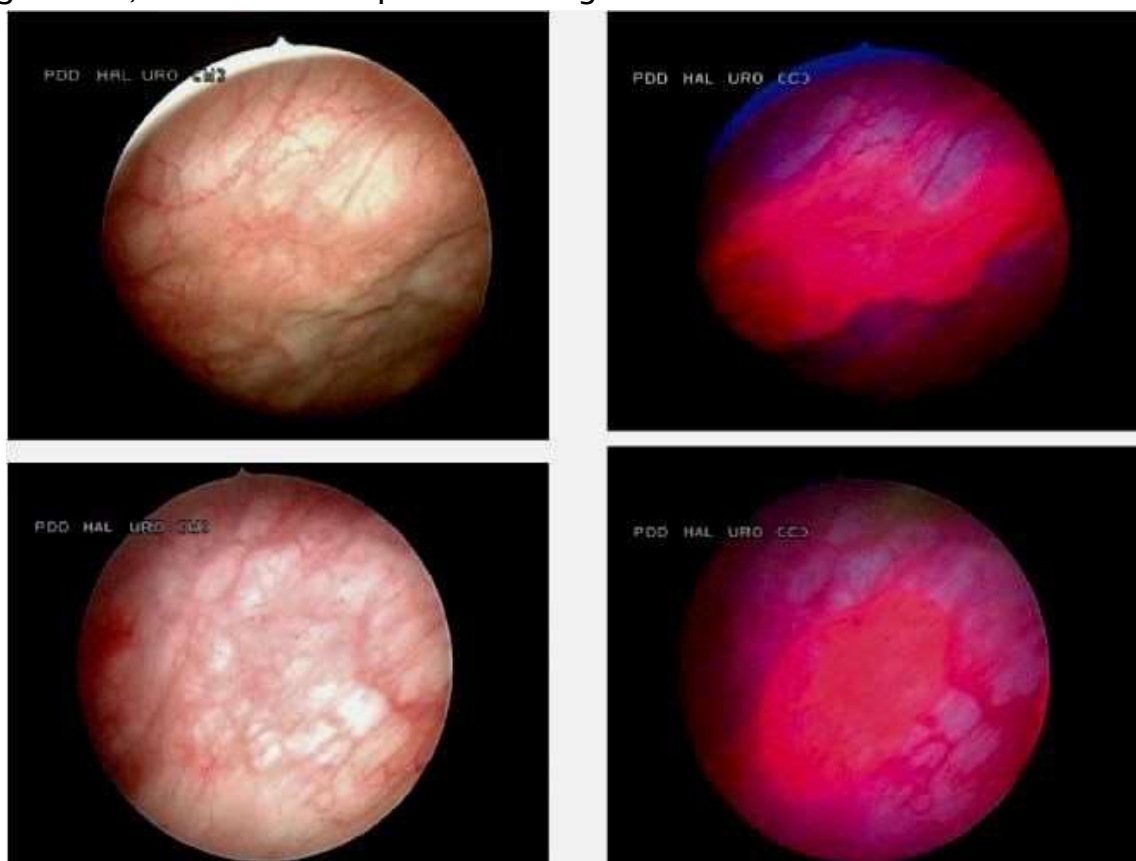


Figure 31: Détection de plaques de lésions planes en lumière bleue {51}.

iv. La cystoscopie en imagerie à bande étroite :

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

Cette technique, grâce au contraste qu'elle produit entre la surface de la muqueuse et les structures vasculaires, permet d'améliorer la détection de la tumeur (figure32).

La cystoscopie en imagerie à bande étroite en cas de TVNIM donnerait la possibilité d'une plus grande précision diagnostique que la cystoscopie classique.

Elle a montré également une détection significativement supérieure de CIS, des tumeurs Ta et des lésions tumorales en général {52–53}.

Néanmoins, d'autres recherches doivent être effectuées avant la mise en œuvre de cette technique dans la prise en charge du cancer de la vessie.

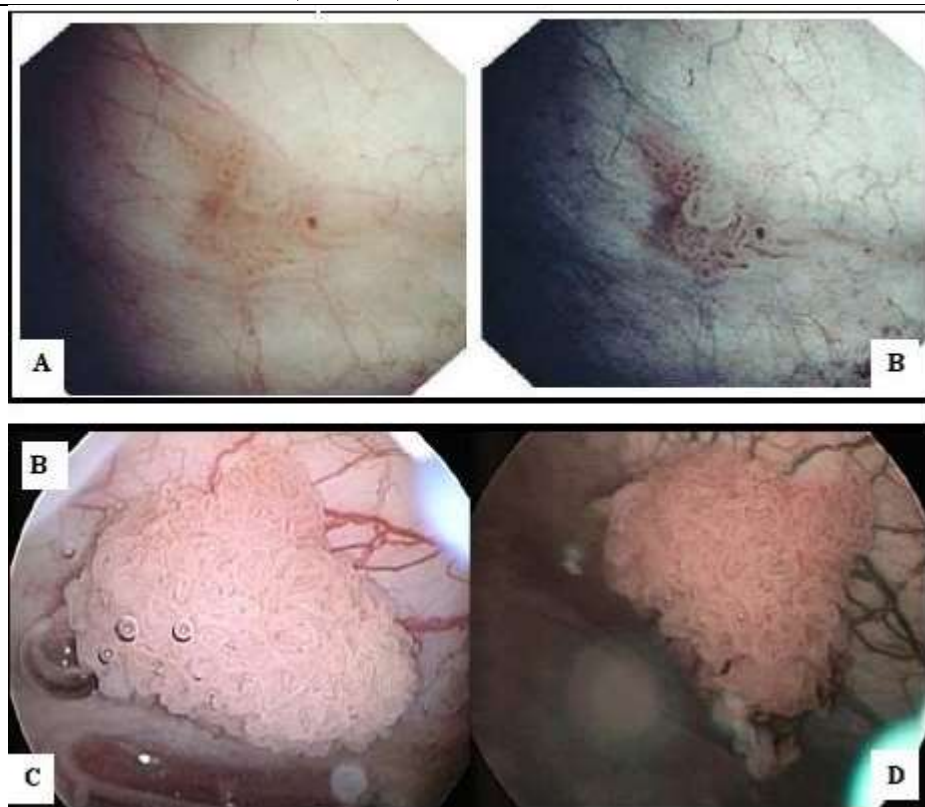


Figure 32:détection d'une tumeur papillaire de vessie a la cystoscopie en lumière blanche (A,C) et en imagerie a bande étroite (B,D).{53}

v. Examen tomodensitométrique et urographie intra veineuse (UIV):

Un uroscanner doit être réalisé afin de rechercher une localisation tumorale synchrone dans le haut appareil urinaire. Cet examen est d'autant plus rentable que la tumeur vésicale initiale est volumineuse et/ou de haut grade.

L'uro-TDM (en hyper diurèse avec temps excrétoire) permet la mise en évidence de tumeurs papillaires le long du tractus urinaire, qui peuvent se manifester sous forme d'une image lacunaire ou être suspectées devant la présence d'une hydronéphrose.

L'incidence des tumeurs du haut appareil urinaire est faible (1,8%), cependant elle augmente à 7,5% lorsque la tumeur est localisée au niveau trigonal {54}.

Pour l'UIV son rôle diagnostique est mineur, elle peut être utilisée en cas d'indisponibilité de l'uroscanner, mais lorsqu'il s'agit particulièrement d'une tumeur infiltrant le muscle ou du haut appareil urinaire l'uro-TDM révèle plus d'informations

que l'UIV, notamment concernant l'envahissement ganglionnaire et des organes de voisinage.

La nécessité de réaliser l'uro-TDM ou l'UIV comme référence dès qu'une tumeur de vessie est détectée reste discutable, car l'obtention de constatations significatives est faible {55-56}.

Le risque de développer une tumeur de la voie excrétrice supérieure au cours du suivi est accru en cas de tumeurs multiples de haut risque {57-58}.

L'uro-IRM est une alternative en cas de contre-indication à l'injection du produit de contraste iodé.

vi. Imagerie par résonance magnétique (IRM) : uro-IRM

IRM L'uro-IRM est une alternative intéressante à l'uro-TDM notamment en cas de contre-indication dans la mesure où elle permet également d'étudier l'ensemble de l'appareil excrétoire urinaire. Idéalement réalisée avant toute résection, son intérêt particulier réside dans la contribution des séquences d'imagerie fonctionnelle de perfusion (DCE) et de diffusion (DWI) qui améliorent de façon significative les performances de l'examen. Une méta-analyse a montré que la séquence DWI à elle seule présente des performances diagnostiques de $Se = 95\%$ et $Sp = 85\%$ pour la détection des lésions vésicales. Concernant la stadification locale (T) : 2 méta-analyses récentes ont montré des Se de 90 et 92 % et des Sp de 87 et 88 % pour faire la différence entre TVNIM et TVIM.

y. La biologie :

i. Cytologie urinaire :

Le couple cytologie urinaire-cystoscopie constitue le standard pour la détection et le suivi post-thérapeutique des TVNIM, notamment de haut grade. (Avec une sensibilité de plus de 90 % dans la détection du CIS, mais présente une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade) {58}.

La cytologie urinaire consiste à l'observation microscopique du sédiment urinaire (les cellules urothéliales desquamées).

Le prélèvement peut être effectué soit à partir d'urines mictionnelles (3 prélèvements d'urine recueillis 3 jours de suite), soit par lavage au sérum physiologique (100 à 200ml).

Même en l'absence de tumeur cystoscopiquement décelables elle montre des cellules irrégulières avec un noyau agrandi et une chromatine anarchique.

Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire. Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'une tumeur à n'importe quel niveau des voies excrétrices {59}.

Le prélèvement peut être effectué soit à partir d'urines mictionnelles (3 prélèvements d'urine recueillis 3 jours de suite), soit par lavage au sérum physiologique (100 à 200ml).

Même en l'absence de tumeur cystoscopiquement décelables elle montre des cellules irrégulières avec un noyau agrandi et une chromatine anarchique.

Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire. Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'une tumeur à n'importe quel niveau des voies excrétrices {59}.

ii. Les tests diagnostiques de biologie moléculaire :

Lié à la faible sensibilité de la cytologie urinaire, de nombreux tests diagnostiques de biologie moléculaire ont été développés {60-61-62}. Néanmoins aucun de ces marqueurs moléculaires n'a été adopté pour le diagnostic ou le suivi dans la pratique courante ou les recommandations cliniques.

Certains de ces marqueurs qui ont été évalués par plusieurs centres ou laboratoires à l'aide d'un nombre suffisant de patients, sont répertoriés dans le tableau 2.

Les conclusions suivantes peuvent être dégagées en ce qui concerne les tests existants : La sensibilité est généralement plus élevée au détriment d'une faible spécificité, en comparaison à la cytologie urinaire {60–63–64}.

Plusieurs tests moléculaires sont influencés par certaines affections bénignes ou l'utilisation du BCG {60–61–62}.

La sensibilité et la spécificité du marqueur moléculaire exigées dépend du contexte clinique du patient (dépistage, épisode primaire ou suivi : faible, moyen, haut risque) {63–65}.

La sélection des patients explique le large éventail de performance des marqueurs présentés dans le tableau I.

Contrairement aux autres tests moléculaires, les faux positifs des tests FISH et Microsatellite peuvent être attribués aux formes occultes. Mais ces marqueurs permettent d'identifier les patients susceptibles de présenter une récurrence précoce et probablement une progression. {66–67}

Tableau 2:Résumé des principaux marqueurs moléculaires.

Test	Sensibilité globale (%)	Spécificité globale (%)	Sensibilité pour les tumeurs de haut grade (%)	Test rapide au chevet du malade (point-of-care test)
UroVysion (FISH)	30–86	63–95	66–70	non
Microsatellite	58–92	73–100	90–92	non
Immunocyt/uCyt +	52–100	63–79	62–92	non
Nuclear matrix Protein 22	47–100	55–98	75–92	oui
BTA stat (bladder tumour antigen)	29–83	56–86	62–91	oui
BTA TRAK	53–91	28–83	74–77	non
Cytokeratins (Cytokératine)	12–88	73–95	33–100	non

iii. Implications de la cytologie urinaire et des marqueurs moléculaires :

i1. Dépistage de la population à risque :

Dans la littérature, l'utilisation des marqueurs (haematuria dipstick, NMP22 ou UroVysion) dans le dépistage du cancer de la vessie chez la population à haut risque a été rapporté {68–69}. La faible incidence du cancer de la vessie dans la population générale et le court délai de mise en œuvre des dépistages entravent la faisabilité ainsi que la balance cout-efficacité {64–67– 68– 69}. La pratique systématique du dépistage n'est pas recommandée.

i2. Exploration chez les patients présentant une hématurie ou autres symptôme évocateur du cancer de la vessie (Diagnostic initial) :

Il est connu qu'aucun examen ne peut remplacer la cystoscopie en matière de diagnostic. Toutefois la cytologie urinaire ou les marqueurs moléculaires peuvent être utilisés comme exploration adjuvante à la cystoscopie permettant la détection des tumeurs non visualisées à la cystoscopie classique notamment le CIS, dans ce cadre la sensibilité pour les tumeurs de haut grade est particulièrement importante.

Pour le diagnostic initial, la cytologie urinaire est hautement spécifique contrairement aux marqueurs urinaires qui ne sont pas recommandés pour le diagnostic.

3. Diagnostic histologique :

z. Première RTUV :

Le diagnostic des TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection. La résection transurétrale de la vessie doit être suffisamment profonde atteignant le muscle vésical, intéressant la lésion, les zones périlésionnelles et les zones suspectes. Elle peut également intéresser l'urètre prostatique en cas de carcinome in situ. {70}

La seconde lecture des biopsies est préconisée en raison de la variabilité d'interprétation entre les anatomopathologistes. Elle est utile dans les tumeurs à haut risque, permettant de les reclasser dans un stade inférieur ou supérieur et ainsi, modifier le projet thérapeutique initial. Et lors d'un deuxième avis {71}.

La deuxième résection biopsique permet de réaliser l'ablation d'une tumeur résiduelle et de modifier éventuellement le stade ou le grade initial. Celle-ci doit être réalisée 4 à 6 semaines après la résection initiale. Elle est réservée aux tumeurs à haut risque, en cas de résection incomplète ou d'absence de muscle à la première résection biopsique {72}.

aa. Re-RTUV :

Le risque de persistance d'une tumeur résiduelle après RTUV pour une tumeur de stade Ta ou T1 a été démontré. {73} La persistance de la maladie après RTUV initiale était observée chez 33 à 55% des cas de tumeur T1, et 41,4% des cas de tumeurs TaG3 {74}. De plus la tumeur est souvent sous stadifiée, dans ce cadre la probabilité de détection d'une maladie infiltrant le muscle au second look est de 4 à 25% en cas de tumeur classée T1 à la première RTUV, et augmente à 45% si le muscle est non visualisé à l'examen histologique. Ce risque atteint 50% dans certaines séries de traitement radical (cystectomie) bien que ces études n'incluaient que des patients

sélectionnés {75, 76}. Et Vue que le traitement des tumeurs Ta, T1 de haut grade et T2 est complément différent, une stadification correcte des lésions s'impose.

Il a été également démontré que la réalisation d'un second look augmente la survie sans récidence, améliore les résultats de la BCG thérapie et fournit des informations pronostiques. {75-77}

Recommandations : RTUV primodiagnostic	Grade
Faire une analyse de l'ensemble des	
Recommandations	Grade
Bleu foncé : niveau de preuve élevé / recommandation incontournable / grade A	
Bleu moyen : niveau de preuve robuste / recommandation solide / grade B	
Bleu clair : niveau de preuve faible / Avis d'expert / grade C	
Faire une irrigation post-opératoire continue systématique de sérum physiologique pendant les 18h suivant la RTUV des TVNIM de risque faible ou intermédiaire.	
Faire une RTUV de réévaluation systématique ("second look") dans un délai de 2 à 6 semaines en cas de : - tumeur de stade pT1 ; - tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète) ; - absence de muscle identifié sur la résection initiale	

Figure 33:recommandation:RTUV primodiagnostic {78}

VI. Evolution– pronostic :

1. L'évolution :

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle ont une évolution variable qui va de l'absence de récurrence à la progression avec infiltration du muscle vésical et éventuellement la survenue de métastases. D'où l'intérêt d'une prise en charge adaptée, précoce, d'une surveillance rigoureuse, et d'une évaluation de l'agressivité de ces tumeurs par des facteurs pronostic.

bb. La récurrence :

La récurrence sans progression est l'apparition d'une tumeur à un stade et un grade équivalents ou inférieurs à ceux de la tumeur initiale.

Les TVNIM ont pour caractéristique un taux de récurrence proche, dans certains cas, de 70 %. Ces récurrences pourraient être liées au fait qu'il persiste, après résection endoscopique, des lésions urothéliales non diagnostiquées (lésions planes de dysplasie ou de Carcinome in situ (Cis), tumeurs papillaires de très petite taille).

Ce taux de récurrence élevé est responsable d'un taux de traitement complémentaire important et d'un surcoût. Le diagnostic doit donc être amélioré pour permettre un traitement plus approprié et modifier l'histoire naturelle de cette maladie {79}.

Un des facteurs prédictifs de récurrence de la maladie urothéliale demeure la qualité de la résection transurétrale de vessie (RTUV) initiale, démontrant l'importance d'une résection complète, profonde avec réalisation d'une cartographie minutieuse.

La présence d'un Cis vésical a d'ailleurs clairement été associée à un risque de récurrence et de progression plus important. Malheureusement, jusqu'à 40 % des Cis peuvent ne pas être détectés par l'endoscopie classique en lumière blanche {80}.

L'utilisation de la fluorescence vésicale lors de la RTUV paraît intéressante pour la détection de la persistance et/ou de la récurrence des TNVIM et plus particulièrement du Cis, et donc un impact meilleur sur la survie sans récurrence. {80}

cc. La progression :

La progression tumorale est une récurrence caractérisée par un stade plus élevé que celui de la tumeur initiale. Il existe 3 sortes de progression possible pour les TVNIM: soit la progression du stade, la progression du grade ou l'apparition de métastases ganglionnaires ou à distance.

Les tumeurs peuvent évoluer et/ou devenir plus agressives, en franchissant le chorion, puis le muscle vésical, ce qui mène indéniablement à des risques de métastases lymphatiques ou à distance {81}.

Parmi les nombreux facteurs permettant de prédire le risque de progression, ceux actuellement utilisés en pratique courante sont : le stade tumoral, et le grade des cellules tumorales.

Les tumeurs T1 sont plus à risque de progression que les tumeurs Ta. Ainsi que ce risque étant significativement moins élevé pour les tumeurs de bas grade. Le CIS est toujours de haut grade alors que les tumeurs Ta sont le plus souvent de bas grade. Il s'ensuit que les TVNIM de stade T1 et de haut grade, en particulier celles associées au CIS, sont à fort risque de progression contrairement aux tumeurs Ta de bas grade {81}.

2. Facteurs et classification pronostiques :

dd. Les facteurs pronostiques :

Le pronostic est actuellement défini uniquement par des critères clinico-pathologiques, dominés essentiellement par le stade et le grade tumoral.

i. Le stade :

C'est un élément essentiel sur lequel repose l'évaluation du pronostic. Il est connu depuis longtemps que la survie est liée à la profondeur de l'infiltration de la paroi vésicale.

ii. Le grade tumoral :

Il est très utile dans l'évaluation du pronostic des tumeurs de stade pTa, puisque les tumeurs à faible potentiel de malignité (G 1) auront tendance à récidiver selon le même type que la tumeur initiale, alors que les tumeurs de haut grade (G3) vont plutôt progresser. De la même manière pour les pT1, le grade est l'élément qui permet de prédire la progression vers l'invasion musculaire. Ainsi, plus le grade est élevé, plus le risque de progression est élevé {82}

iii. La taille de la tumeur :

Elle est corrélée avec le stade et le risque de progression vers une infiltration musculaire : ce risque est de 35% pour une tumeur de plus de 5cm et de 9% pour une tumeur de plus petite taille {83}

iv. Le Cis associé à une tumeur papillaire :

C'est un élément de mauvais pronostic, Il est source de récurrence et de progression. Il accompagne habituellement une tumeur de haut grade quel que soit son stade {83}.

v. La multifocalité :

Le risque de récurrence est d'autant plus important que la tumeur est multifocale, Il varie de 18% à 60% pour une tumeur unique et atteint 40% à 90% en cas de tumeur multiple {84}

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

Un délai de trois mois avant récurrence s'avère être une frontière vraisemblable pour distinguer les tumeurs à fort potentiel de récurrences de celles qui présentent moins de risque {85} L'emplacement de la récurrence, au même endroit que la tumeur primitive (résection initiale incomplète) ou dans une zone qui était jugée normale lors de la première résection (anomalies muqueuses microscopique préalables ou présence de dysplasie) est aussi un facteur qui influence le pronostic {84}.

vii. L'envahissement de la muscularis mucosae :

L'atteinte de la muscularis mucosae dans les tumeurs pT1 conditionne également le pronostic. En cas d'atteinte, le risque de progression est multiplié par 7 {87}.

viii. L'invasion vasculaire :

Elle peut être découverte dans le contexte d'une tumeur pT1. Elle constitue un élément de mauvais pronostic et fait redouter l'apparition de métastases. {88}

ix. L'envahissement lymphatique :

Il constitue un élément de mauvais pronostic. La survie globale est de 1an en cas d'envahissement ganglionnaire contre 9,3ans en son absence {83}

x. La localisation prostatique :

L'association de cette localisation à une tumeur vésicale existe dans 12% des cas, et aggrave le pronostic de la tumeur urothéliale qui devient alors à haut risque évolutif {83}.

xi. L'atteinte du haut appareil urinaire :

Elle aggrave le pronostic, elle est d'autant plus fréquente que la durée d'évolution de la tumeur vésicale est élevée {89}.

Afin de mieux apprécier le pronostic des tumeurs vésicales, de nombreux investigateurs cherchent à identifier les étapes moléculaires de la progression tumorale. L'étude intéresse de multiples gènes suppresseurs de tumeurs oncogènes, cependant ils ne sont pas encore de pratique courante {90}.

Ainsi, des études sont en cours afin d'évaluer l'intérêt des marqueurs biologiques dans l'estimation du risque de récurrence et de progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle {83}

ee. La classification pronostique :

Afin de guider le choix thérapeutique, des paramètres clinico-pathologiques permettant de calculer la probabilité de récurrence tumorale et de progression musculaire d'une TVNIM selon les tableaux de risque élaborés par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) {91}.

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

- ✓ Grade cellulaire,
- ✓ Stade tumoral,
- ✓ Taille de la tumeur,
- ✓ Délai de récurrence tumorale,
- ✓ Présence de CIS concomitant
- ✓ Nombre de tumeurs ou multifocalité

À chacun de ces paramètres est attribué un coefficient permettant de calculer le risque de récurrence et de progression (Tableau 3). À ce jour, ce calcul peut être fait sur un site internet d'accès gratuit :

(<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/default.htm>).

Ainsi, ces facteurs permettent de classer les patients en groupe de risque faible, intermédiaire ou élevé. Des facteurs pronostics non pris en compte dans les tables prédictives de l'EORTC existent.

La sous-classification du stade T1 permet de différencier les stades T1a et T1b selon que la muscularis mucosae est franchie ou non. Le stade T1b est de pronostic plus péjoratif {92}. La présence de carcinome urothélial dans l'urètre prostatique est aussi de mauvais pronostic {93}

Ces tumeurs avaient été classées en trois groupes pronostiques lors du rapport au congrès de l'AFU en 2001{91}:

- ✓ Risque faible : Ta G1–G2 unique < 3 cm sans récurrence à 3 mois ;
- ✓ Risque intermédiaire : Ta G1–G2 > 3 cm, Ta G2 multifocal, Ta G1–G2 multirécidivant, T1 G2 unifocal ;
- ✓ Haut risque : Ta G3, T1 G3, Carcinome in situ, T1 multifocal ou multirécidivant.

Les taux de progression et de décès spécifique des tumeurs de vessie sont directement liés au groupe de risque auquel appartient la tumeur {91}.

**Tableau 3: Tables de l'EORTC pour la prédiction de la récurrence et de la progression
des tumeurs n'envahissant pas le muscle [85].**

	Facteur	Récurrence	Progression
Nombre de tumeurs	- Unique 2 à 7 > 7	0 3 6	0 3 3
Taille de la tumeur	< 3 cm ≥ 3 cm	0 3	0 3
Récurrence	- Premier épisode ≤ 1 récurrence/an > 1 récurrence/an	0 2 4	0 2 2
Stade T	- Ta - T1	0 1	0 4
Carcinome in situ	- Absence - Présence	0 1	0 6
Grade	- G1 - G2 - G3	0 1 2	0 0 5
Total		0-17	0-23

Tableau 4:Classification des TVNIM selon le risque de récurrence {94}.

Risque	Caractéristique tumorales
Faible	Premier diagnostic et Ta et bas grade ou LMP (low malignancy potential)(grade 1) et unique et diamètre < 3cm
Intermédiaire	Ta bas grade ou LMP (grade 1–2) multifocale et /ou récidivante,T1 bas grade (grade 1–2)
Elevé	Haut grade (grade 3) (quel que soit le stade)ou T1 récidivante ou CIS

VII. Traitement des TVNIM :

1. Buts du traitement :

- ✓ Réduire le risque de récurrence locale et de progression des TVNIM Améliorer le pronostic des TVNIM
- ✓ Éliminer une éventuelle maladie résiduelle microscopique à l'origine des récurrences.
- ✓ Limiter le recours au traitement radical (la cystectomie).

2. Moyens :

ff. Prévention :

L'effet du tabagisme sur l'augmentation du risque de récurrence et de progression est confirmé {95–96}. Malgré qu'il est encore incertain si le sevrage tabagique influencera favorablement les résultats du traitement du cancer de la vessie, il faut conseiller aux patients l'arrêt du tabac en raison de ses différents risques {97–98}.

gg. Résection transurétrale de la vessie (RTUV) :

Lorsqu'une tumeur de vessie est diagnostiquée, la première étape du traitement consiste alors à réaliser une RTUV. Elle a un intérêt triple: diagnostique, pronostique et thérapeutique. C'est la première résection tumorale qui va conditionner la stratégie thérapeutique ultérieure: surveillance, instillation endovésicale, re-résection ou traitement plus agressif {99}.

i. Conditions avant de débuter la RTUV :

Comme tout geste endoscopique, la résection transurétrale de vessie doit être réalisée sous couvert d'un examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) stérile et récent (moins d'une semaine avant l'acte opératoire) ou après 48h d'antibiothérapie adaptée en cas d'infection urinaire {100}.

Une imagerie du haut appareil urinaire est recommandée et généralement utile en préopératoire. La présence d'une dilatation de l'uretère pelvien est généralement évocatrice d'une lésion périuretérale infiltrant le muscle qui rend le repérage du méat concerné souvent difficile.

ii. Installation du patient et anesthésie :

Le patient est installé en position de la taille, les jambes relevées sur des jambières à appui plantaire de préférence, afin d'éviter toute compression au niveau du mollet et du sciatique poplité externe.

L'intervention se déroule sous anesthésie générale ou rachianesthésie en fonction des caractéristiques et de la préférence du patient. En cas de rachianesthésie, on demandera au patient de prévenir tout effort de toux.

iii. Palpation bimanuelle :

La procédure commence par un examen bimanuel du patient qui permet d'apprécier l'extension tumorale. Chez la femme, le toucher vaginal permet facilement d'évaluer l'envahissement d'une tumeur de la face postérieure de la vessie et notamment du trigone.

iv. Exploration vésicale :

Le col et l'ensemble de la vessie doivent être explorés avant de débiter la résection. Les lésions sont cartographiées et notées sur un schéma de la vessie en trois dimensions. La fibroscopie souple en consultation permet une exploration complète de la vessie. Si celle-ci n'a pas été réalisée avant la résection proprement dite on l'effectuera au fibroscope souple ou à l'optique 70°.

En effet, les optiques de 12° ou 30° habituellement utilisées pour la résection ne permettent pas une visualisation complète de la vessie notamment la zone antérieure du col. Si la fluorescence est utilisée, un descriptif séparé des lésions en lumière blanche et en lumière bleue est réalisé.

v. Résection des lésions :

La technique de résection proprement dite se déroule en deux temps successifs:

- ✓ Un temps d'exérèse par section de la tumeur tout en sachant qu'une bonne résection doit mettre à nu la graisse perivésicale.
- ✓ Un temps de coagulation de la base d'implantation de la tumeur et de ses bords qui devrait permettre de détruire d'éventuelles cellules tumorales et ainsi réduire le risque de tumeurs résiduelles.

La réalisation des biopsies péritumorales et à distance de la tumeur est d'autant plus systématique et justifiée que l'aspect de la muqueuse vésicale et/ou la cytologie urinaire préopératoire fait suspecter un CIS associé.

Les sites des biopsies sont choisis de façon systématique et sont les suivants : les zones adjacentes à la tumeur, le dôme vésical, le mur postérieur, les deux murs latéraux, le trigone, les orifices urétéraux, l'urètre prostatique, et le col [101].

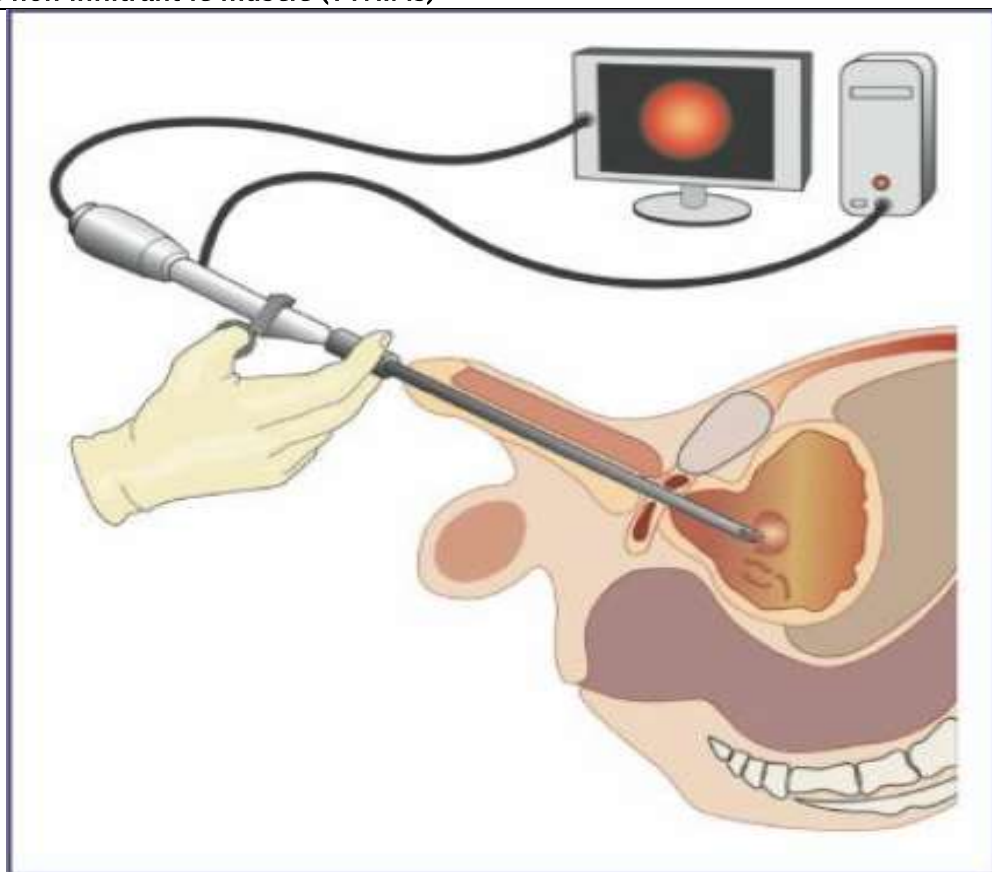


Figure 34:schéma représentant la technique de RTUV

vi. Complications de la résection transurétrale de vessie :

➤ Les hémorragies :

La meilleure prévention de l'hémorragie est une hémostase soignée. Le risque hémorragique existe jusqu'à la troisième semaine postopératoire par chute d'escarre. Ces hémorragies secondaires surviennent surtout lorsque la coagulation de la tumeur a été trop insistante provoquant alors une nécrose pariétale source d'escarres [102].

➤ La perforation vésicale :

La perforation vésicale est une complication fréquente. Elle est favorisée par de nombreuses circonstances qui sont souvent associées. Les principaux facteurs favorisants sont :

- ✓ Une résection trop profonde,
- ✓ Une vision de mauvaise qualité,
- ✓ Une tumeur située dans un diverticule,
- ✓ Lorsque le nerf obturateur est stimulé par le courant électrique,
- ✓ Lorsque la vessie subit une distension trop importante.
- ✓ Et, lorsque la paroi vésicale a été fragilisée par de multiples séances de résection endoscopique et d'instillations endovésicales {102}.

➤ **L'infection urinaire :**

L'infection urinaire a une incidence très variable suivant les séries puisqu'elle est notée dans 2 à 39 % des cas {103}.

Certains auteurs rapportaient que l'infection urinaire est provoquée par la présence de germes dans la tumeur elle-même dans 62,5% des cas {104}. Cependant cette constatation n'a pas été faite par d'autres auteurs qui rendent responsable le geste endoscopique dans l'inoculation bactérienne {105}.

➤ **Le traumatisme des orifices urétéraux :**

Il survient essentiellement lorsque la tumeur siège sur l'orifice urétéral, ou à sa proximité immédiate, exposant au risque de sténose et de reflux vésico-rénal.

➤ **La stimulation du nerf obturateur :**

Elle survient lors de la résection des tumeurs siégeant sur la face latéro-inférieure de la vessie.

➤ Autres complications :

- Le risque d'essaimage des cellules tumorales avec implantation sur la muqueuse vésicale.
- Le risque d'essaimage des cellules tumorales avec implantation extravésicale.
- Le syndrome de réabsorption du liquide de perfusion vésicale.
- L'explosion de la vessie: elle survient lorsque l'air contenu dans la vessie se mélange aux gaz créés par l'électrosection. Une étincelle produite par le courant électrique entraîne l'explosion du mélange gazeux qui peut mener à la rupture de la vessie {106}.
- La mortalité de la résection endoscopique est faible mais pas nulle. Elle est rapportée à 0.8% dans une série de 1250 résections endoscopiques {107}.

3. Traitement adjuvant par instillations endovésicales :

hh. La chimiothérapie endovésicale :

i. Principe de la chimiothérapie :

Le rationnel de l'utilisation de la chimiothérapie endovésicale, dans le traitement des TVNIM, est basé sur la connaissance de leur histoire naturelle, en particulier le risque de récurrence, alors que le risque de progression est moindre. L'objectif de l'utilisation de la chimiothérapie endovésicale est de prévenir l'implantation tumorale au cours de la résection ainsi que d'éliminer la maladie résiduelle éventuelle à l'origine des récurrences ; c'est la chimioprophylaxie {108}.

Plus rarement, elle a été utilisée pour traiter une maladie existante, c'est la chimiorésection. Historiquement, les drogues utilisées dans les instillations endovésicales ont d'abord été testées pour leur capacité à éliminer des tumeurs existantes, puis ensuite d'influer sur la récurrence tumorale. Il n'y a pas actuellement

d'évidence que la chimiothérapie ait un effet direct sur la progression. Il est possible qu'elle ait un effet indirect compte tenu de son retentissement sur la récurrence {108}.

Le traitement local des tumeurs de vessie est historiquement attribué à Semple qui a traité " des papillomes de vessie" avec de la podophylline {109}. Le Thiotepe a ensuite été utilisé par Bateman et Jones {110-111}

L'utilisation de la Mitomycine C revient aux auteurs japonais {112}. Les bases de la chimiorésection ont été établies par Teruo Mishina de l'Université de Kyoto qui a montré sur une série de 50 patients utilisant des doses de 20 mg 3 fois par semaine, pour un total de 20 cycles, des taux de réponse complète de 44% avec des réponses partielles de 32%. L'efficacité étant liée à la concentration de la drogue et inversement proportionnelle à la taille de la tumeur et à son grade {113}.

Plusieurs médicaments ont fait preuve de leur efficacité en chimiothérapie endovésicale: Mitomycine, Doxorubicine, Epirubicine, Tiothépa, Gemcitabine. Cette chimiothérapie peut être utilisée soit après un intervalle libre, généralement dans le mois qui suit la RTUV, soit en instillation postopératoire précoce (IPOP) dans les 24h suivant la RTUV.

ii. La préparation idéale de la chimiothérapie endovésicale :

Le poids moléculaire à partir duquel une drogue instillée dans la vessie est susceptible de passer dans la circulation générale et d'avoir des effets systémiques est de 200 Daltons. De façon étonnante, peu de travaux se sont attachés à définir les conditions exactes de réalisation des instillations de chimiothérapie et la pharmacocinétique de ces instillations reste mal connue. Il est clair que de nombreux facteurs sont capables de moduler le potentiel cytotoxique des drogues introduites dans la vessie comme le pH, l'osmolarité et la concentration de la drogue dans les urines {108}.

Une rationalisation des modalités d'instillation de la chimiothérapie par voie endovésicale est essentielle. Cette non rationalisation des modalités d'injection et les doses variables qui ont été utilisées dans la littérature expliquent en grande partie les résultats contradictoires [108].

i2. Existe-t-il un risque de nouvelle tumeur après chimiothérapie endovésicale?

Bien que certaines chimiothérapies soient potentiellement carcinogènes, il n'y a pas d'argument dans la littérature pour suggérer que l'utilisation de la chimiothérapie endovésicale soit responsable de l'induction de secondes tumeurs [114].

i3. Bases expérimentales de la greffe des cellules néoplasiques :

Le modèle animal de tumeur primitive transplantable chez la souris a été obtenu par l'utilisation d'un carcinogène le N-[4-(5-nitro-2-furyl) -2- thiazolyl] formamide, (FANT) ingéré dans l'eau de boisson à 0,1%. Dans ce modèle 98% des souris C3H/He développent des tumeurs vésicales papillaires ou solides dont les caractéristiques histologiques sont similaires aux tumeurs urothéliales chez l'homme. Cette carcinogenèse expérimentale présente une restriction génétique. A partir de ce modèle, plusieurs lignées cellulaires transplantables chez l'animal syngénique ont été établies dont les lignées MBT2 et MBT-683. Les lésions progressent de l'hyperplasie à la dysplasie et au carcinome in situ. Ces tumeurs sont immunogéniques [116– 118].

C'est Mark Soloway qui a mis au point un modèle pour tester l'hypothèse de l'implantation tumorale au cours de la résection comme facteur déterminant des récurrences (Tableau 3). Cette hypothèse avait été soulevée par l'observation clinique de la localisation des récurrences à des sites privilégiés après résection (col, fond vésical). Le modèle est le suivant : grâce à une petite électrode, une cautérisation est faite sur la paroi postérieure de la vessie, mimant l'effet de la résection endoscopique, ensuite une suspension d'un million de cellules tumorales vésicales est injectée par voie

endovésicale {119, 120}.

Plus de 90% des animaux présentent une greffe tumorale des lignées syngéniques MBT2, MBT – 683. L'utilisation de la chimiothérapie endovésicale inhibe de façon spectaculaire l'apparition de tumeurs. Dans ce modèle les auteurs ont également démontré que la chimiothérapie limitait le risque de progression. Ces expériences démontrant la possibilité d'implantation des cellules tumorales après résection endoscopique sont à la base de la chimioprophylaxie immédiate. Elles ont également suggéré le caractère immunogénique des tumeurs vésicales ainsi que la prédisposition génétique {121}.

ii. Agents de la chimiothérapie endovésicale :

i1. Mitomycine C (MMC) : Ametycine® 40 mg (Laboratoire: Sanofi– Aventis)

La Mitomycine C est la chimiothérapie endovésicale la plus employée en France actuellement. Elle a un impact sur les récurrences, son rôle sur la progression n'est pas démontré. Elle n'est pas le traitement de première ligne dans les G3 et autres tumeurs à haut risque (groupe 3). Le traitement d'entretien n'a pas fait sa preuve. Le traitement classique est de 8 instillations de 40 mg dans 20cc de sérum physiologique à garder dans la vessie pendant 2 heures {108}

✓ Mécanisme d'action :

C'est un antibiotique anti-tumoral isolé de streptomyces caespitosus soluble dans l'eau et les solvants organiques. La MMC est extrêmement instable à pH acide et à pH très basique. Une urine acide inactive toute instillation de MMC.

Le principal mécanisme d'action de la MMC est l'inhibition de la synthèse d'ADN par alkylation. Elle pourrait également inhiber la synthèse de l'ARN {108}

La production de radicaux oxygénés par la MMC peut entraîner des cassures directes de l'ADN, et par conséquent, des cassures chromosomiques. Il s'agit ainsi

d'un puissant carcinogène et tératogène.

Le traitement classique est constitué de 8 instillations de 40mg hebdomadaires. Le traitement d'entretien, quant à lui n'a pas fait sa preuve {108}.

Pour chaque miction survenant dans les 6 heures, il est nécessaire de neutraliser les urines par 200 ml d'eau de Javel prête à l'emploi.

✓ Disponibilité et stockage :

La mitomycine C est disponible sous forme de poudre en flacons de 5, 10, 20, et 40 mg. Ils peuvent être stockés à température ambiante. 10 ml d'eau stérile doivent être ajoutés par 5 mg de drogue, ce qui permet une reconstitution et une solubilisation correctes {108}. La MMC est fabriquée par le laboratoire de Sanofi-Aventis France. Le prix de vente TTC de la MMC est de 91,46 €.

Une fois reconstituée, la solution doit être protégée de la lumière si elle n'est pas utilisée dans les 24 heures, elle est stable pour 14 jours à 4° et pour 7 jours à température ambiante. L'utilisation d'autres solvants diminue sa stabilité.

La Mitomycine C peut également être congelée pendant 4 semaines et reconstituée dans un micro-onde. Une congélation au-dessous de 30° est recommandée afin de prévenir la cristallisation.

✓ Les effets indésirables :

La toxicité de la Mitomycine C par voie endovésicale est purement locale en dehors des manifestations allergiques, puisque son poids moléculaire supérieur à 200 Daltons n'autorise pas son passage dans le sang. Même au cours d'une IPOP, il n'a pas été noté de taux pouvant entraîner une myélosuppression.

Les effets secondaires de la Mitomycine C par voie intraveineuse sont la toxicité médullaire avec une myélosuppression, en particulier une anémie. Cet effet est cumulatif, ce qui fait limiter les doses délivrées au patient de 50 à 60 mg par ml. Il

existe également une toxicité digestive et rénale. Des thromboses des veines hépatiques, une alopécie, des ulcères, des complications pulmonaires et cardiaques probables ont été également rapportées.

i2. La Doxorubicine : Doxorubicine Cooper®, D-Rubicin® (Laboratoire: Pharmedic)

✓ Pharmacologie:

La Doxorubicine est le chef de file de la famille des anthracyclines. Cet antibiotique a été isolé par les laboratoires Carlo Erba en 1965, et obtenu à partir de streptomyces peucetius bar caesius. Son poids moléculaire est de 580 Daltons, elle est hydrosoluble et active dans un pH de 3 à 9,8.

✓ Mécanisme d'action:

La Doxorubicine agit par :

- Sa liaison à l'ADN : elle intercale les bases d'ADN au niveau de la double hélice. Ainsi elle interfère avec la synthèse d'acide nucléique en particulier au niveau de l'initiation de la synthèse d'ADN, mais également au niveau de l'ARN ribosomal inhibant ainsi la transcription.
- La formation d'un complexe avec les métaux : favorisant ainsi la production des radicaux libres d'oxygène, responsables de sa cardiotoxicité.
- Inhibition des topoisomérases I et II.

✓ Disponibilité et stockage:

La Doxorubicine est stable pendant environ 2ans sous forme lyophilisée, protégée de la lumière à température ambiante. En solution, elle doit être gardée et réfrigérée {108}.

La Doxorubicine est disponible au Maroc sous le nom commercial : Doxorubicine Cooper®, et D-rubicin® (figure 13), fabriquée par le laboratoire

Novopharma, avec un prix de 423 DH d'une boîte unitaire dosée à 50 mg {122}.

✓ Modalités d'administration:

L'administration endovésicale de Doxorubicine est effectuée par instillation de 50mg dans 50ml de sérum salé isotonique, et gardée dans la vessie 1 à 2 heures, administrée chaque semaine.

Dans la littérature, il semble exister un effet dose avec un taux de réponse de 30% pour des doses de 4 à 40mg alors que des taux de réponse de 90% seraient observés pour des doses de 50 à 150mg. Certains auteurs ont proposé une escalade de dose de 70mg pour 3injections, de 80 mg pour les 3 suivantes et 90 mg ensuite.

La comparaison des traitements longs et courts ainsi que les instillations précoces et tardives ont montré la supériorité des instillations précoces et longues (12mois) concernant le risque de récidence {123}.

✓ Tolérance :

La toxicité locale à type de cystite chimique a été observée dans 4 à 26% des patients recevant la doxorubicine. Les effets indésirables systémiques à type de thrombopénie ou de leucocytopénie sont exceptionnels, néanmoins il est recommandé de respecter les mêmes contre- indications que celle de la voie systémique en ce qui concerne la fonction cardiaque et la réserve médullaire.



Figure 35:: La Doxorubicine (D-rubicin®).

i3. l'Epirubicine : Farmorubicine® (Laboratoire : Pharmacia)

Le poids moléculaire de cet agent est de 579 Daltons, il est hydrosoluble, possédant le même mécanisme d'action et les mêmes effets indésirables que la Doxorubicine.

La dose recommandée est de 50mg diluée dans 50ml de sérum salé isotonique (Na Cl 0,9%). Elle est instillée dans la vessie, à garder pendant 2 heures une fois par semaine, pendant 8 semaines. Des doses plus élevées de 80mg peuvent être administrées en fonction de la tolérance.

En effet, l'Epirubicine peut être utilisée en IPOP à des doses de 80 mg dans 50 ml de solution salée isotonique ou d'eau stérile dans les 6 heures suivant une RTUV. Le cathéter étant clampé pendant une à deux heures et la vessie est irriguée avec du soluté salé à 9% pour 24 heures.

Une revue de la littérature portant sur 399 patients avec un recul moyen de 23mois a rapporté que ce mode d'administration a permis de diminuer le taux de

récidive de moitié pour des tumeurs à risque intermédiaire {108}.

i4. Le Thiotépa : Thiotépa Lederlé® (Laboratoire: Wyeth-Lederlé)

C'est un agent alkylant qui a un risque important de myélotoxicité car il traverse la muqueuse vésicale (faible poids moléculaire). Son effet sur la récurrence des tumeurs urothéliales de vessie est faible. Il n'est donc actuellement plus utilisé comme chimioprophylaxie.

✓ Pharmacologie et mode d'action :

Le Thiotépa a un poids moléculaire de 189 Daltons. Il peut donc être absorbé par la muqueuse vésicale et avoir une toxicité systémique. C'est un agent alkylant qui inhibe la synthèse des acides nucléiques et de ce fait la synthèse des protéines. Il diminuerait également l'adhérence cellulaire et aurait un effet cytotoxique direct.

Le Thiotépa est utilisé à des doses de 30 à 60mg dilués dans 30 à 60 ml. Le protocole habituel est de 6 instillations au cours du traitement d'entretien, puis mensuellement pendant un an {108}.

✓ Effets secondaires indésirables :

Les effets systémiques à type de leucopénie et de thrombocytopénie sont observés en moyenne dans 9,3% des cas et les signes locaux irritatifs dans 25 % des cas. Quelques décès exceptionnels liés au traitement ont été décrits. Il est conseillé donc de limiter la dose à 30 mg, de ne pas utiliser le Thiotépa pendant plus d'un an et d'avoir un délai minimum de 4 jours entre les injections {108}

La numération formule sanguine doit montrer un taux de leucocytes supérieur à 4000/mm³ et de plaquettes supérieur à 100 000/mm³. Elle doit être contrôlée avant et pendant le traitement. Dans la littérature, 6 cas de syndrome myélodysplasique ont été observés avec un délai moyen de 57 mois. Dans tous les cas les patients sont décédés. {108}

✓ Effets des instillations uniques de thiotépa :

Les résultats avec une instillation adjuvante unique ont été rapportés en 1976 sur une série de 51 patients, 11 récurrences chez 19 patients traités, contre 31 récurrences chez 32 patients non traités. La même observation a été faite par Zincke sur une série plus importante de patients mais il n'y a pas eu de suivi à long terme de ces patients {124, 125}.

À l'inverse, les études randomisées conduites par le Medical Research Council n'ont pas montré d'avantage du thiotépa, ni en instillation unique, ni en instillations prophylactiques utilisant 4 instillations tous les 3 mois. Lamm, sur un total de 1130 patients, observe un avantage au groupe traité par rapport au groupe contrôle de l'ordre de 10% en terme de récurrence. {126–127}

i5. La Gemcitabine : Gemzar® (Laboratoire : Lilly)

La Gemcitabine est un analogue de la dé-oxycytidine. C'est un antimétabolite spécifique de la phase S du cycle cellulaire (phase de synthèse de l'ADN). Le poids moléculaire de la Gemcitabine est de 299 Daltons.

La posologie validée est de 2g dilués dans 50 à 100ml de sérum physiologique et instillés pendant 2 heures. Une alcalinisation des urines par des bicarbonates de sodium permet d'augmenter la biodisponibilité tissulaire de la Gemcitabine.{128}

i6. La mitoxantrone : Novantrone® (Laboratoire Lilly)

La mitoxantrone a un poids moléculaire de 517,4 Daltons. Elle se présente sous forme d'une poudre bleue soluble dans l'eau et l'éthanol. La mitoxantrone interagit avec l'ADN probablement par un processus intercalaire comme les anthracyclines.

La mitoxantrone inhibe la topoisomérase 2 ainsi que les protéines du cytosquelette. Elle est cytotoxique à la fois contre les cellules en prolifération et les cellules non proliférantes. Toutefois, elle serait plus active contre les cellules proliférantes, et arrête les cellules dans la phase G2. La mitoxantrone se présente sous forme de solution stérile à 2 mg par ml, et peut être conservée plusieurs années à température ambiante réfrigérée ou congelée.

Dans la littérature, la mitoxantrone a été utilisée à des 10 à 20 mg dans 50 ml de sérum de solution salé à 9 ‰ suivant différents protocoles de plusieurs instillations après résection endoscopique de 4 à 6 semaines. Les résultats d'une étude de phase I indiquent une toxicité acceptable à type cystite chimique. {129}

iii. Instillation postopératoire précoce :

Une instillation postopératoire précoce (IPOP) est une option thérapeutique qui se définit par la réalisation d'une instillation endovésicale de chimiothérapie dans les 6 premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV.

Le rationnel des IPOP est de réduire le risque de récurrences précoces liées à la greffe des cellules tumorales libérées lors de la résection. L'importance de réaliser cette instillation dans les 24 heures qui suivent la RTUV semble confirmée. En effet, après le premier jour postopératoire, le risque de récurrence passe de 37 % à 64 %. Le fait de réaliser l'instillation au-delà des 24 heures qui suivent la RTUV augmente de 2,2 fois le risque relatif de récurrence. L'IPOP de MMC s'accompagne d'une réduction de 34 à 50 % des récurrences précoces {130-131}.

Pour la MMC, Les données de la littérature confirment un faible passage systémique de la MMC et une bonne tolérance, sous certaines conditions. Compte tenu d'une fréquence plus élevée de récurrence précoce pour des tumeurs multifocales superficielles et/ou récidivantes, leur utilisation pourrait être privilégiée dans ces cas. En revanche, pour des tumeurs volumineuses accompagnées de résection profonde et/ou perforation vésicale, les IPOP doivent être envisagées avec prudence. En tout état de cause l'hémostase endoscopique doit être satisfaisante.

Il convient toujours de respecter systématiquement les contre-indications ou un passage systémique significatif est à craindre : perforation vésicale, résection d'une large surface (plus de 5cm), hémostase incomplète.

La réalisation de l'IPOP, comme toute instillation, doit obéir à certaines règles sous peine d'en réduire l'efficacité mais également de prendre le risque d'incidents :

- L'instillation doit être faite en postopératoire 2 à 6h après la résection.
- L'irrigation vésicale doit pouvoir interrompue : hémostase satisfaisante requise.
- Une alcalinisation des urines la veille et le matin de l'intervention est recommandée (NaHCO₃ 1,3g la veille, le matin et 30min avant).
- Contrôle du pH urinaire à la bandelette urinaire (doit être supérieur à 6).
- Dose recommandée : 40 mg dans 40 ml de solvant pour la MMC et 50 mg pour la Doxorubicine.
- Instillation du produit avec irrigation vésicale interrompue.
- Purger la sonde vésicale avec 10 à 20 cc de sérum physiologique ou d'air.
- Maintenir la sonde vésicale et l'irrigation clampées pendant 1 à 2 heures.
- Remise en route de l'irrigation vésicale en continu pour au moins 24 heures.

- Hyperhydratation en l'absence de contre-indication médicale spécifique.
- Durant les six heures qui suivent l'instillation, après chaque miction, il faut ajouter 200 ml d'eau de Javel dans les toilettes {132}.

iv. La chimiothérapie endovésicale hors l'IPOP :

i1. Schéma d'administration :

Le traitement classique est de 6 à 8 instillations de 40 mg de MMC (instillation hebdomadaire), suivies ou non d'instillations mensuelles (traitement d'entretien). Les conditions dans lesquelles sont réalisées ces instillations sont essentielles, car la mitomycine C peut être facilement inactivée.

i2. L'optimisation du produit (MMC) :

L'optimisation des instillations de MMC a montré son efficacité dans des études randomisées. Cette optimisation passe par une concentration suffisante du produit :

- 40 mg de MMC dans 40 ml de solvant (solution de chlorure de sodium à 0,9%)
- Vessie vide (patient en restriction hydrique)
- PH urinaire alcalin (>6) qui peut nécessiter la prise d'alcalinisant (exemple eau de Vichy) {132}.

i3. Contre-indication :

Il n'existe pas de contre-indication formelle à la mitomycine C si ce n'est de respecter le délai de cicatrisation vésicale de quatre semaines en cas de résection profonde ou de perforation pendant l'acte endoscopique {133}.

Des manifestations systémiques peuvent survenir après instillation de cet antibiotique cytotoxique antitumoral (notamment éruption de la peau, des mains et des organes génitaux externes, prurit) pouvant conduire à une contre-indication temporaire ou définitive de l'utilisation du produit {132}.

ii. Immunothérapie endovésicale (BCG) :

L'immunothérapie n'est pas directement cytotoxique pour la cellule tumorale contrairement à la chimiothérapie. Elle stimule l'immunité de l'hôte qui va à son tour détruire la cellule tumorale.

Actuellement, l'agent d'immunothérapie utilisé de façon courante est le BCG, forme atténuée de *Mycobacterium tuberculosis*. Plusieurs souches de BCG sont disponibles, celle utilisée en France est la souche Connaught commercialisée depuis 1994 sous le nom d'Immucyst® qui s'utilise à la dose de 81 mg par instillation endovésicale.

Au Maroc, le produit d'immunothérapie utilisé actuellement est SII-ONCO-BCG®.

i. L'historique de la BCG-thérapie :

Le BCG provient d'une souche de *mycobacterium Bovis* utilisée par Calmette et Guérin à l'institut Pasteur de Lille.

En 1929, Pearl a observé l'effet anti-tumoral lié aux mycobactéries. Lors de l'analyse d'une série nécropsique, il notait que les patients atteints de tuberculose développaient moins de tumeur maligne que la population générale {134}.

En 1953, un chirurgien américain, après avoir constaté la régression d'un lymphosarcome chez un patient atteint d'érysipèle, introduisit l'utilisation d'extraits bactériens comme traitement adjuvant des tumeurs {135}

En 1966, Coe a démontré que la vessie peut être le siège de réactions d'hypersensibilité retardée au même titre que la peau. {136}

En 1969, Mathé a utilisé pour la première fois le BCG pour le traitement des leucémies aiguës {137}. Dans les années 70, le BCG a été utilisé dans le traitement des mélanomes métastatiques.

En 1974, Zbar a démontré l'effet anti-tumoral du BCG administré localement sur l'hépatocarcinome de cobaye {138}.

En 1975, Bloomberg a démontré la bonne tolérance des instillations endovésicales du BCG chez le chien {139}. Dans la même année, Dekernion a rapporté le premier traitement d'une tumeur vésicale métastatique d'un mélanome par BCG-thérapie locale {140}.

En 1976, Morales puis Martinez Pineiro utilisèrent le BCG en instillation endovésicale comme traitement prophylactique des TVNIM {141}.

ii. L'efficacité du BCG :

Cinq méta-analyses ont confirmé que la RTUV+BCG est supérieure à la RTUV seule ou la RTUV+ chimiothérapie dans la prévention de la récurrence des TVNIM {142-143, 144}. De plus, 3 séries randomisées et récentes étudiant les tumeurs à risque élevé et intermédiaire ont comparées le BCG à l'association épirubicine + interféron {145}, à la MMC {146}, et l'épirubicine seule {147} et ont conclu à la supériorité du BCG dans la prévention des récurrences tumorales. L'effet est de longue durée {146-147}. Et a été également observé dans une analyse séparée à propos des patients présentant des tumeurs de risque intermédiaire {147}.

Une méta-analyse {142} a évalué les données individuelles de 2820 patients recrutés dans 9 séries randomisés comparant le BCG à la MMC, dans les groupes ayant reçu la BCG thérapie avec un traitement d'entretien une réduction de 32% du risque de récurrence à été enregistrée au profit de la BCG thérapie, cependant le risque de récurrence a augmenté de 28% en cas de BCG thérapie sans traitement d'entretien.

De même, deux méta-analyses ont démontrés que le BCG prévient ou au moins, retarde l'évolution vers une forme infiltrante {148,149}. L'EORTC a également publié une méta-analyse incluant 4863 patients à travers 24 séries randomisées à propos du BCG, dont 20 avec un traitement d'entretien, 5 souches de BCG ont été utilisées. Après un suivi médian de 2.5 ans, 9.8% des patients ont progressés dans le groupe BCG thérapie contre 13.8 % dans les groupes contrôle (RTUV seule, RTUV+ chimiothérapie, ou RTUV+ autre immunothérapie). Avec une réduction de 27% des chances de progression en cas de traitement d'entretien, cette réduction était similaire pour les tumeurs Ta, T1 et CIS {149}.

Une série randomisée et récente avec une longue durée d'observation, a prouvé que les métastases à distance sont faibles grâce au BCG avec une meilleure survie globale et spécifique par rapport à l'épirubicine {147}. Néanmoins, une méta-analyse publiée en 2009 n'a pas objectivé de différence significative entre la MMC et le BCG en matière de la survie et du risque de progression {142}.

Les résultats contradictoires de ces études peuvent être expliqués par la différence des caractéristiques des patients, des durées de suivi, de la méthodologie et la puissance statistique de chaque étude.

Malgré ces résultats, la majorité des études ont démontrés l'efficacité du BCG (avec traitement d'entretien) dans la réduction du risque de progression des tumeurs de risque intermédiaire et élevé.

Le BCG est moins efficace chez les patients âgés de plus de 70 ans, mais il demeure supérieur à l'épirubicine [150].

iii. Le mécanisme d'action du BCG :

i1. La réponse immune locale endovésicale après BCG :

Le rôle de l'hôte: la réponse au BCG serait sous la dépendance de plusieurs gènes dont l'identification, dans l'avenir, pourrait être utile pour prédire la réponse au BCG.

La réponse immunitaire au BCG : Lors de l'instillation du BCG, on distingue trois phases :

- ✓ Initiation–internalisation : c'est l'adhésion (contact entre le BCG et l'urothélium), la pénétration (phagocytose par les macrophages, ou internalisation dans les cellules urothéliales ou les cellules tumorales) puis l'activation des cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques, cellules endothéliales, monocytes, lymphocytes B).
- ✓ Présentation d'antigènes aux lymphocytes T auxiliaires.
- ✓ Activation des cellules cytotoxiques.

Les cellules présentatrices d'antigènes (APC) produisent un certain nombre de cytokines (IL-1, 6, 8, 10, IFN- α , IFN- γ , TNF- α) [151, 152]. Ces cytokines sont indispensables au recrutement des cellules immunocompétentes (macrophages, lymphocytes T, Polynucléaires neutrophiles : PNN) qui infiltreront la paroi vésicale en grand nombre au cours des instillations.

Les antigènes sont présentés à la surface des APC de façon liée aux molécules du complexe majeur d'histo-compatibilité (CMH) :

- ✓ Le CMH II : pour la présentation aux cellules CD4⁺ (= lymphocytes T helper 1: Th1).

- ✓ Le CMH I : pour la présentation aux CD8+.

La réponse efficace contre les mycobactéries est une réponse Th1 (activation de la réponse lymphocytaire TCD4+), qui fait intervenir l'immunité cellulaire {153}. Cette réponse entraîne l'expansion et la prolifération des cellules cytotoxiques (CD8+) et la production de cytokines comme IL2 et IFN-gamma.

Plusieurs autres cellules cytotoxiques ont été mises en évidence : les PNN, les cellules NK (Natural Killer cells), les BAK (BCG-activated killer cells), les LAK (Lymphokines Activated Killer cells) et les lymphocytes gamma/ lambda, toutes ces cellules produisent elles aussi des cytokines qui participent à la régulation de la réponse immunitaire.

Le rôle de la tumeur : Dans un système immunitaire fonctionnel et capable de détruire les cellules tumorales, les lymphocytes au potentiel cytotoxique sont capables d'induire l'apoptose des cellules tumorales par l'intermédiaire du système Perforine granzyme A et B ou par le système FasL/Fas.

Malheureusement, la tumeur peut échapper au système immunitaire par :

- ✓ La diminution des molécules de co-stimulations (B7) ou d'adhésion (ICAM
- ✓ À sa surface : Ces molécules sont nécessaires à la présentation des antigènes tumoraux aux lymphocytes cytotoxiques.
- ✓ La diminution des antigènes du CMH I et II : privant ainsi les lymphocytes de leur pouvoir cytotoxique.
- ✓ La perte de la fonction normale de P53 empêche les phénomènes normaux d'apoptose initiés et nuit à l'activité du BCG.
- ✓ La production par la tumeur de cytokines immunosuppressives (IL10, TGF bêta 1) ou de ligand de Fas fonctionnel capable d'induire l'apoptose des cellules T activées {154}.

i2. Les cytokines urinaires après instillation de BCG :

Interféron gamma (IFN gamma) : la production de l'IFN gamma dans les urines a été rapportée au début des années 90 par plusieurs auteurs {155– 156}. C'est à partir de la 3ème instillation que le taux d'IFN gamma augmente dans les urines avec un maximum vers la 5ème et la 6ème instillation.

Si l'IFN gamma semble être un marqueur pronostique de la réponse au BCG après traitement. La corrélation entre ses concentrations urinaires et le risque de récurrence ou de progression n'a pas été confirmée {157– 158}.

Interleukine 2 (IL2) : L'IL2 et IFN gamma reflètent l'activation des lymphocytes T qui serait indispensable à l'efficacité anti-tumorale du BCG. L'IL2 apparaît vers la 3ème, 4ème instillation et le pic de concentration se voit 4 à 6 heures après l'instillation {159}.

Les concentrations de l'IL 2 semblent clairement associées à la réponse thérapeutique au BCG et sont significativement associées au risque de récurrence mais pas de progression {160,161}.

En conclusion, la réponse immune Th1 est essentielle à la réponse au BCG et se caractérise essentiellement par la production d'IFN gamma et IL2. Donc on peut définir trois groupes de patients :

- ✓ Les bons répondeurs avec, dès la première série de six instillations, une réponse Th1 suffisante pour être protectrice.
- ✓ Les répondeurs différés nécessitant plus de six instillations pour présenter une réponse Th1 protectrice.
- ✓ Les non répondeurs qui, même après deux cures de BCG, ne pourront pas développer une réponse Th1 et vont récidiver {162}.

Ainsi, l'observation d'un faible taux d'IL2 après la 1ère cure est un argument pour débiter une 2ème cure ou un traitement d'entretien.

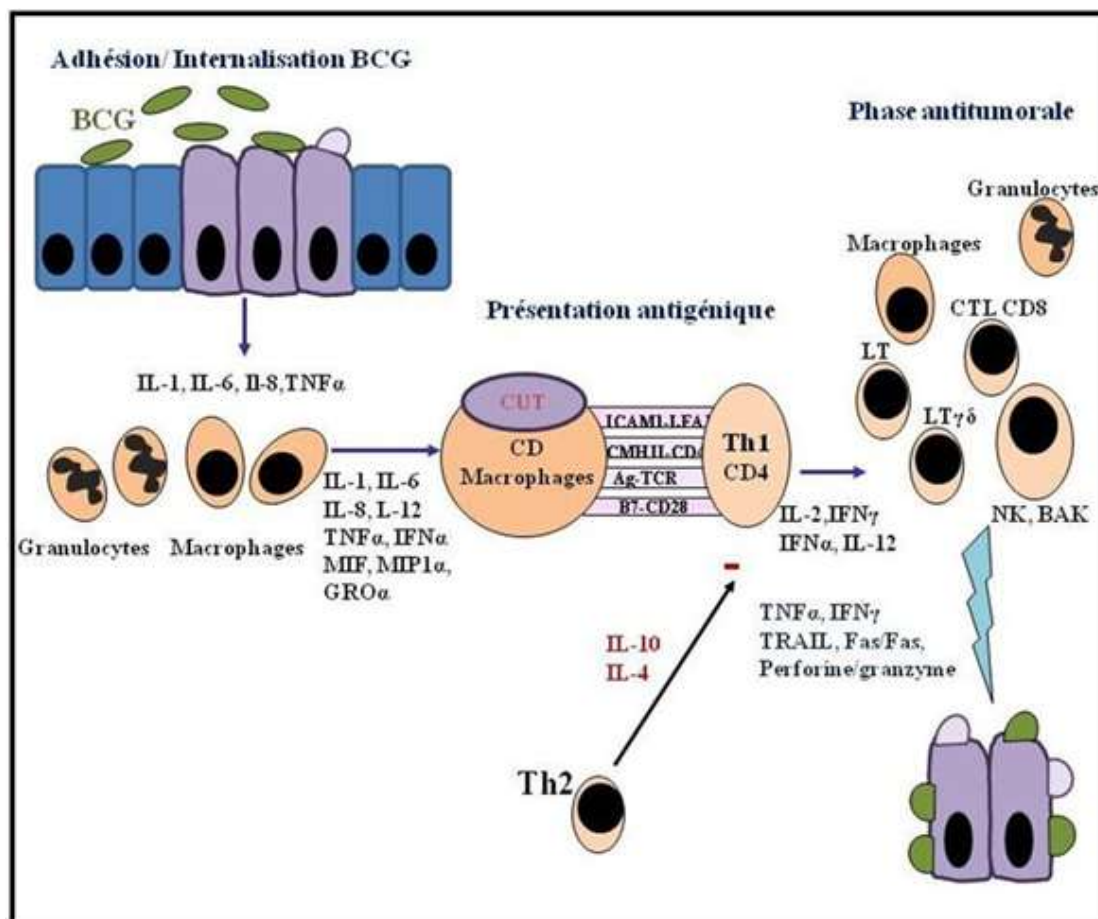


Figure 36:schématisation du mode d'action du BCG.[163]

iv. Les souches de BCG :

Les diverses souches de BCG cultivées dans le monde se sont génétiquement différenciées: soit précocement dénommées « souches anciennes », parmi lesquelles la souche japonaise (BCG Tokyo) utilisée au Japon pour les instillations endovésicales, soit ultérieurement dénommées « souches intermédiaires », soit tardivement dénommées « souches récentes », parmi lesquelles les souches RIVM du Médac® (Medac GmbH, Wedel, Allemagne), Tice de l'Oncotice® (Merck, Kenilworth, NJ, États-Unis) et Connaught de l'Immucyst® (Sanofi Pasteur, Lyon, France) {164}.

Les souches de BCG, et leurs préparations commercialisées diffèrent en nombre, pathogénicité, viabilité et immunogénicité des bacilles. Toutes les souches de BCG utilisées, dérivent de la souche développée initialement par l'institut Pasteur de Lille.

Selon une méta-analyse de l'EORTC, la différence d'efficacité entre les différentes souches de BCG demeure faible. Toutefois des études publiées récemment à propos des souches de BCG utilisées en traitement d'induction ont objectivé quelques différences, nécessitant une nouvelle évaluation par des essais prospectifs {165–166}.

v. Les protocoles de BCG-thérapie :

Le traitement par BCG comprend plusieurs protocoles soit:

- ✓ Un traitement d'induction fait de 6 instillations hebdomadaires de 81 mg d'Immucyst® suivies de 3 instillations après une fenêtre thérapeutique de 6 semaines.
- ✓ Un traitement d'induction (6+3) suivi d'un traitement d'entretien pendant un an, fait de 3 instillations hebdomadaires chaque 6 mois.
- ✓ Un traitement d'induction (6+3) avec un traitement d'entretien pendant 3 ans, fait de 3 instillations hebdomadaires chaque 6 mois.

i1. Le protocole optimal de BCG thérapie :

Le traitement d'induction de 6 instillations hebdomadaires était introduit par Morales {167}. Mais pour une meilleure efficacité le BCG doit être administré avec un traitement d'entretien [148–142–144]. Plusieurs schémas d'entretien étaient utilisés, allant d'un total de 10 instillations administrées en 18 semaines à 27 instillations étalées sur 3 ans {168}.

En 2002, Une méta-analyse de l'EORTC est publiée, elle n'a pas pu déterminer lequel des schémas d'entretien est le plus efficace {149}. Cependant Bohle et al ont conclu dans leur méta-analyse que le traitement d'entretien d'au moins un an de BCG est supérieur à la MMC dans la prévention de la récurrence et de la progression {148}.

En phase d'induction le nombre optimal d'instillations, ainsi que leur fréquence et leur durée idéales en phase d'entretien ne sont pas complètement connus, et peuvent différer pour chaque patient {169}. L'EORTC a démontré dans un essai randomisé de 1355 patients porteurs de tumeurs de haut risque, que le BCG administré à dose pleine durant 3 ans (3 instillation hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) réduit plus le taux de récurrence en comparaison au traitement d'entretien d'un an. Toutefois 36,1% des patients n'ont pas pu achever les 3 ans de traitement en raison de sa toxicité {170}.

i2. La dose optimale de BCG :

La réduction de la dose du BCG a été proposée afin de réduire sa toxicité. Cependant une série de L'EORTC n'a pas démontré de différence de toxicité entre la dose complète et le 1/3 de la dose du BCG, qui était associé à un taux élevé de récurrence particulièrement s'il est administré uniquement pendant 1 an {170–171}. En plus que son application de routine est compliquée, à cause des difficultés techniques

rencontrées lors de la préparation de cette dose réduite de manière fiable.

En 2007 Une étude du CUETO publiée n'a pas objectivé de différence globale en matière d'efficacité entre la dose complète et le 1/3 de la dose du BCG, cette dernière pourrait être la dose minimale efficace pour les tumeurs de risque intermédiaire. Une réduction supplémentaire au 1/6 de la dose entraîne une diminution de l'efficacité du BCG sans diminution de sa toxicité [185]. Et la dose pleine demeure plus efficace pour les tumeurs multifocales [173–174].

vi. Bilan avant de débuter une BCG thérapie :

Avant de démarrer la BCG thérapie, il faut faire un bilan qui permet d'éliminer les contre-indications du BCG: examen clinique, ECBU de moins de quatre jours, NFS, ionogramme sanguin complet, bilan hépatique, PSA, radiographie thorax [175].

vii. Les indications de la BCG thérapie :

Bien que le BCG soit très efficace, il ne peut être utilisé chez tous les patients atteints de TVNIM en raison de sa toxicité. Le choix du traitement à envisager dépend du groupe de risque du patient (tableau 3). Les recommandations thérapeutiques selon les groupes de risque sont détaillées dans le chapitre recommandations.

La déclaration du comité à propos de la pénurie du BCG peut être consultée en ligne sur :

<https://uroweb.org/guideline/non-muscleinvasive%20bladdercancer/?type=appendices-publications>

viii. Les contre indications du BCG et toxicité :

i1. Les contre-indications absolues au BCG :

Les contre-indications absolues au BCG sont :

- ✓ Durant les 2 premières semaines après la RTUV ;
- ✓ Hématurie macroscopique ;
- ✓ Traumatisme au moment du passage de la sonde ;
- ✓ Infection urinaire symptomatique {198}.

i2. La toxicité du BCG :

La toxicité du BCG est supérieure à celle de la chimiothérapie {199}. Mais ses effets secondaires sévères sont rencontrés chez moins de 5% des patients et peuvent être traités de façon efficace dans presque la totalité des cas {176}. Il a été démontré que le traitement d'entretien n'augmente pas le risque d'effets secondaires par rapport au traitement d'induction {176}, Et les effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement étaient souvent observés au cours de la première année du traitement {177}. (Tableau 5)

Le BCG doit être employé avec précaution (contre-indication relative) en cas d'immunodépression (traitement immunosuppresseur, infection par le VIH) {178}. Bien que certaines études ont démontré une efficacité similaire en comparaison aux sujets immunocompétents sans augmentation des complications. Le rôle du traitement antituberculeux chez ces patients demeure imprécis {179–180}.

Une prophylaxie par ofloxacine pourrait permettre de diminuer l'incidence de ces différents effets indésirables, sans modifier le risque de récurrence ou de progression tumorale. Ainsi, Colombel et al. ont rapporté que la prise de 200 mg d'Ofloxacine au minimum six heures après chaque instillation de BCG permettait de réduire de 18,5 % l'incidence des effets secondaires de classe II et III.

Dans la même étude, il existait une meilleure compliance au traitement endovésical dans le bras Ofloxacine : 80,7 % des patients ayant reçu la prophylaxie par quinolones avaient pu recevoir la totalité du traitement d'attaque par BCG, versus 65,5% dans le bras sans antibioprophylaxie. {181}

Tableau 5: Les principaux effets indésirables du BCG et leur prise en charge {200}.

Effet Indésirable	Prise en charge spécifique
<i>Cystite</i>	<u>Survenue dans les 48 premières heures suivant l'instillation</u> : Traitement symptomatique de la pollakiurie par : - Phloroglucinol 80 mg x 6/j, - Ou oxybutinine 5 mg x 3/j, - Ou phénazopyridine 100 mg x 3/j, - Ou bromure de propanthéline 15 mg x 4/j - Ou anti- inflammatoire non stéroïdien. <u>Persistance au-delà de 48 heures:</u> - Vérification de l'absence d'infection urinaire. - Traitement symptomatique par anti- inflammatoire non stéroïdien. - Réduction des prochaines doses de BCG proposée. <u>Persistance au-delà de 7 jours :</u> - Corticothérapie intraveineuse à 0,5–1 mg/kg/j associée à l'ofloxacine ou à un traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j jusqu'à résolution des symptômes. - Hospitalisation pouvant être nécessaire en l'absence d'amélioration. - Arrêt définitif de la BCG-thérapie. <u>Prévention :</u> 200 mg d'ofloxacine administrée 6 et 18 heures après la première miction suivant l'instillation.

Hématurie macroscopique	<u>En l'absence d'anémie ou de rétention aiguë d'urine:</u> - Vérification de l'absence d'infection urinaire. - Augmentation de la diurèse. - Report de la prochaine instillation jusqu'à résolution de l'hématurie. - Fibroscopie vésicale pouvant être réalisée en cas d'hématurie persistante à la recherche d'une récurrence tumorale.
Prostatite granulomateuse	<u>En présence de symptôme infectieux :</u> - Traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j pendant 3 mois, associé à une corticothérapie à 0,5–1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum. - Arrêt définitif de la BCG thérapie
Orchi- épидидymite	<u>Survenue dans les 48 premières heures suivant l'instillation</u> : Traitement par ofloxacine ou ciprofloxacine. <u>Persistance au-delà de 48 heures :</u> Corticothérapie à 0,5–1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.
Réaction systémique au BCG et/ou fièvre > 48 h	- Hospitalisation généralement indiquée en raison de l'altération de l'état général. - Examens complémentaires bactériologiques (ECBU avec hémocultures), biologiques (transaminases) et radiologiques (cliché thoracique). - Antibiothérapie par isoniazide 300 mg/j, rifampicine 600 mg/j et éthambutol 1200 mg/j associée à une corticothérapie à 0,5–1 mg/kg/j, intraveineuse puis per os. La durée recommandée du traitement antituberculeux est de 6 mois. - Arrêt définitif de la BCG-thérapie.

<i>Arthralgie et/ou rash cutané</i>	<u>En première intention :</u> - Traitement anti- inflammatoire (AINS) et antihistaminique. - Suspension de la BCG-thérapie. <u>Persistance des symptômes au-delà d'une semaine ou en cas de syndrome inflammatoire clinique :</u> - Corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum associée à un traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j. - Arrêt définitif de la BCG-thérapie.
--	---

<i>Mineurs</i> Locaux (cystite) Hyperactivité vésicale Hématurie Incontinence urinaire Douleurs sus pubiennes Brûlures mictionnelles Généraux (syndrome grippal) Asthénie Myalgie Fièvre < 38°5 < 48h <i>Majeurs</i> Détresse respiratoire ou circulatoire Septicémie ou infection d'organe (prostate, poumon, épидидyme, testicule, rein, foie, articulation) Insuffisance hépatique Réaction allergique (rash cutané, arthralgies)
--

Figure 37:Effets secondaires liées aux instillations de BCG. {78}



Figure 38:Immucyst® 81 mg (Aventis Pasteur).



Figure 39:SII-Onco-BCG® Serum Institute Of India LTD (Disponible au Maroc).

jj. Thérapies combinées :

Dans un essai randomisé, l'association MMC+BCG était comparée au BCG seul, le même schéma de BCG thérapie était employé dans les 2 groupes et chaque instillation de BCG était précédée un jour avant d'une instillation de MMC dans le groupe ayant reçu l'association thérapeutique. Cette dernière a permis une réduction des récurrences mais était responsable d'importants effets secondaires {182}. Une autre série randomisée publiée en 2015 à propos des TVNIM récurrentes, a démontré que les instillations hebdomadaires de MMC suivies d'une BCG thérapie mensuelle permet une réduction significativement supérieure des récurrences en comparaison au BCG et INF {183}.

Di Stasi et al ont étudiés dans leur série randomisée l'association BCG+ MMC en administration électromotrice (technique EDMA) et la BCG thérapie seule. Une nette augmentation de l'intervalle sans récurrence a été constatée en plus de la réduction du taux de progression grâce à cette association thérapeutique {184}.

kk. Traitement spécifique du CIS :

i. La stratégie thérapeutique :

La détection du CIS concomitant augmente le risque de récurrence et de progression des tumeurs Ta et T1 {201, 185}.

La RTUV seule n'est pas suffisante en cas de CIS, le diagnostic histologique doit être suivi par des instillations endovésicales de BCG, ou une cystectomie radicale. Le taux de survie spécifique après une cystectomie radicale immédiate pour un CIS est excellent, cependant la cystectomie pourrait être sur-traitement dans 40 à 50% des cas {186}.

ii. Les études de type cohorte comparant le BCG à la chimiothérapie :

Des évaluations rétrospectives incluant des patients atteints de CIS ont révélé que le BCG permet d'obtenir un taux de réponse complète de 72 à 93%, contre uniquement 48% dans le bras chimiothérapie endovésicale {186–187–188}. Mais plus de 50% des patients traités par le BCG pourraient récidiver avec un risque d'envahissement musculaire et/ou présenter des récidives extra-vésicales {187–188–189}.

iii. Les essais prospectifs randomisés à propos du BCG et de la chimiothérapie :

Malheureusement le nombre de séries randomisées incluant les patients atteints de CIS seul est faible. Dans ce cadre une méta-analyse publiée par Sylvester et al comparant le BCG à la chimiothérapie a montré une augmentation du taux de réponse, et une réduction de 59% des chances d'échecs en faveur de la BCG thérapie {199}.

Dans une autre méta-analyse sur la progression tumorale (comportant un sous-groupe de 403 patients porteurs de CIS), le BCG avait réduit de 35% le risque de progression en comparaison à la chimiothérapie ou autre immunothérapie {199}. En plus, l'association BCG+MMC n'était pas supérieure au BCG seul {191}.

En résumé : Le BCG augmente le taux de réponse complète, et de survie sans récurrence, tout en réduisant le risque de progression tumorale par rapport à la chimiothérapie.

iv. Le traitement du CIS de l'urètre prostatique, et du haut appareil urinaire :

Les patients présentant un CIS ont un risque élevé d'atteints extra-vésicale tel que le haut appareil urinaire et l'urètre prostatique. Solsona et al ont rapporté que 63% de 138 patients atteints de CIS ont développé une localisation extra-vésicale soit initialement ou au cours du suivi {192}. La localisation extra-vésicale du CIS est corrélée à une survie faible par rapport au CIS limité au niveau vésical {192}.

Au niveau prostatique, le CIS peut se localiser uniquement dans le revêtement épithélial de l'urètre ou dans les canaux prostatiques {193}. Ces deux situations doivent être différenciées de l'invasion du stroma prostatique (qui correspond au stade T4a des tumeurs de vessie) nécessitant une cystoprostatectomie radicale immédiate.

On peut traiter le CIS limité au revêtement épithélial de l'urètre prostatique par des instillations endovésicales de BCG. La résection transurétrale de la prostate (RTUP) améliore le contact du BCG avec l'urètre prostatique {194–195}.

En cas d'atteinte des canaux prostatiques, des séries limitées ont rapportés que les instillations de BCG peuvent assurer des résultats prometteurs, mais ces données restent insuffisantes et ne permettent pas de fournir des recommandations thérapeutiques claires. Donc le traitement radical doit être pris en considération {195–196}.

Le traitement du CIS du haut appareil urinaire est rapporté dans les recommandations des tumeurs urothéliales du haut appareil urinaire. {197}

Mitomycine : anti-néoplasique cystostatique entraînant une inhibition de la synthèse d'ADN.
BCG : lyophilisat de bacilles de Calmette et Guérin atténués, correspondant à une action immunologique par infection pour stimuler une réaction immunitaire de l'organisme.

Mitomycine C

Les risques réels ou potentiels liés à la manipulation des médicaments cystostatiques nécessitent la mise en œuvre des mesures de protection adaptées à l'importance du risque.

→ Produits utilisés : aucune manipulation de cystostatiques ne doit être entreprise sans que soient connues les données indispensables du médicament

- présentation : poudre, liquide...
- solvant de reconstitution : volume, nature
- stabilité, conditions de conservation
- attitude à adopter en cas de contact accidentel

→ Lieux de préparation : la reconstitution des cystostatiques fait appel à de simples hottes à flux laminaire vertical réservée à cette utilisation. Les hottes sont situées directement dans le service ou dans un lieu spécifique tel que le service de pharmacie.

Les conditions de la préparation sont :

- pièce isolée et calme
- fenêtres pouvant fermées de façon étanche pendant la préparation
- à l'abri des courants d'air
- et d'entretien facile

→ Préparation

- blouse manches longues, masque, gants, coiffe, lunettes de protection enveloppantes
- matériel nécessaire à la préparation préparé à l'avance
- matériel introduit sous la hotte de façon stérile

→ Administration

- antisepsie identique que lors de la pose d'une sonde
- introduction d'une sonde droite munie d'un embout verrouillable (luer-lock)
- attendre drainage complet de la vessie
- instillation lente
- retrait de la sonde
- garder le produit 2 heures puis uriner en position assise

BCG-thérapie

- Les actes sont à programmés au mieux en fin de programme des consultations car il existe un risque infectieux propre au bacille utilisé.

- Les personnes manipulant doivent porter une blouse, un masque de protection de type chirurgical et des gants.

- La reconstitution et la dilution doivent être effectuées dans une zone bien ventilée et à faible trafic. Ne doit pas être réalisées sous hotte à flux laminaire, le flux d'air risquant de remettre en suspension des particules de BCG.

Après manipulation, tout le matériel doit être traité selon sa nature

→ Administration :

- antisepsie identique que lors de la pose d'une sonde
- introduction d'une sonde droite munie d'un embout verrouillable (luer-lock)
- attendre drainage complet de la vessie
- instillation lente de la suspension par gravité
- retrait de la sonde

→ Patient

- retenir la suspension pendant 2 heures maximum et uriner en position assise
- l'urine sont désinfectées dans un volume égal d'eau de Javel à 5% pendant 15 minutes puis éliminées dans les toilettes.

Figure 40:Recommandations pour les instillations endovésicales de mitomycine C et de BCG thérapie {175}

4. Prise en charge des cas d'échec du traitement endovésical :

II. Echec de la chimiothérapie endovésicale :

Les patients présentant des récides tumorales non infiltrantes (TVNIM) après un schéma de chimiothérapie endovésicale, peuvent bénéficier dans un second temps d'une BCG thérapie. La chimiothérapie antérieure n'aura pas d'impact sur l'effet du BCG {142}.

mm. Récidive et échec après immunothérapie intravésicale par le BCG :

Les échecs du traitement par instillations de BCG recouvrent des situations cliniques différentes définies par les principales associations d'urologie comme suit: (figure 41 et 42)

Echec du BCG
• lorsqu'une TVIM est détectée lors du suivi systématique.
• Tumeur réfractaire : – si une tumeur papillaire non infiltrant le muscle de haut grade est présente à 3 mois du suivi, la poursuite du traitement conservateur par BCG est associé à un risque élevé de progression. – si un CIS (sans tumeur papillaire concomitante) est présent à 3 et 6 mois du suivi. Si le CIS est présent à 3 mois, un traitement supplémentaire par BCG peut assurer une réponse complète dans 50% des cas. – si une tumeur de haut grade apparait au cours de la BCG thérapie.*
• Récidive de haut grade après BCG thérapie : récidence tumorale de haut grade/G3 (WHO2004/ 1973) après achèvement du traitement d'entretien par BCG. Malgré une réponse initiale.
Intolérance au BCG
• Des effets secondaires sévères qui empêchent la poursuite des instillations avant l'achèvement du traitement d'induction (204).

Figure 41: les catégories d'échec thérapeutique après BCG thérapie endovésicale
selon l'EAU 2016 {198}

Les patients présentant des récurrences de bas grade durant ou après BCG thérapie ne sont pas considérés comme des échecs.

• Progression tumorale : lorsqu'une TVIM est détectée lors du suivi systématique.
• Tumeur réfractaire : -Lorsqu'une TVNIM de haut grade persiste lors de la première cystoscopie de suivi au 3ème mois. La poursuite du traitement par BCG est alors associée à un taux de progression tumorale de 60 à 80 %. La présence de CIS associé est un facteur de pronostic indépendant : le taux de progression a été de 10 % à 1 an et 29 % à 5 ans pour les T1G3 sans CIS contre 29 % et 74 % respectivement en cas de CIS associé. -Lorsque du CIS isolé est présent lors de la première cystoscopie de suivi au 3ème mois ou de la seconde cystoscopie au 6ème mois. La poursuite du traitement par BCG est alors associée à une réponse complète dans 50 % des cas. -Lorsqu'une TVNIM de haut grade est présente lors du suivi chez un patient recevant un traitement d'entretien par BCG.
Résistance au BCG : lorsqu'une récurrence de TVNIM à haut risque est diagnostiquée après la fin du traitement par BCG.

Figure 42:Catégories d'échecs après BCG thérapie selon l'AFU 2013 {200}

Ces situations d'échec sont à distinguer des cas d'intolérance aux instillations de BCG, définies par l'interruption prématurée du traitement, à cause d'effets secondaires importants. {200}

nn. Traitement des échecs du BCG et des récurrences après BCG thérapie :

Les patients qui présentent des échecs au BCG, semblant peu susceptibles de répondre en cas de poursuite du même traitement. La cystectomie radicale est donc l'option préférée. Mais diverses études suggèrent que la reprise de la BCG thérapie est appropriée pour les récurrences de bas grade et même quelques cas de récurrences de haut grade. {203-204}

Actuellement, plusieurs stratégies thérapeutiques permettant la préservation de la vessie sont disponibles comme l'immunothérapie, la chimiothérapie, les thérapies assistées et combinées. Dans des cas d'échec bien sélectionnés, le changement du BCG par ces alternatives thérapeutiques peut améliorer la réponse. {203–206–207}

Jusqu'aujourd'hui, à l'exception de la cystectomie radicale, tout autre traitement reste peu performant sur le plan carcinologique pour les patients présentant des échecs après BCG thérapie.

Le traitement optimal pour les patients porteurs de tumeurs de haut risque qui présentent une intolérance au BCG n'est pas encore connu.

Les récurrences de bas grade après BCG thérapie ne sont pas considérées comme des échecs, leur décision thérapeutique dépend des caractéristiques tumorales. Elle peut inclure la chimiothérapie endovésicale ou la reprise des instillations de BCG. Toutefois, les données publiées dans ce cadre sont très limitées.

5. Cystectomie radicale pour les TVNIM:

L'indication de cystectomie dans les TVNIM n'est pas facile à poser : l'urologue est confronté au risque de sous-traiter (évolution de la maladie vers un stade métastatique avant la cystectomie) ou de sur-traiter (cystectomie inutile).

Si une cystectomie radicale est indiquée avant la progression vers une tumeur infiltrant le muscle, elle peut être réalisée immédiatement (dès le diagnostic de TVNIM) ou précocement (après échec de la BCG thérapie). {198}

Il y a plusieurs raisons de considérer la cystectomie comme traitement immédiat pour certains patients :

- La précision de la stadification des tumeurs T1 par la RTUV est faible, puisque 27 à 51% des cas de TVIM ne sont découverts qu'à la cystectomie radicale. {211-212-213}
- Un pourcentage non négligeable de patients porteurs de TVNIM va progresser à une maladie infiltrant le muscle.

Le bénéfice potentiel de La cystectomie radicale doit être comparé à son risque, sa morbidité, et son impact sur la qualité de vie. Il est raisonnable de proposer une cystectomie immédiate aux patients atteints de TVNIM de très haut risque de progression. {215-216-201-185-217}

Le bénéfice et les risques de la cystectomie immédiate ou différée doivent être expliqués aux patients.

La cystectomie radicale précoce est fortement recommandée en cas de tumeur réfractaire au BCG. Chez les patients ayant bénéficié d'un traitement radical pour une TVNIM, le taux de survie sans maladie à 5 ans dépasse les 80%. {218-219}. Tandis d'une cystectomie radicale en retard pourrait réduire la survie spécifique liée à la maladie. {220}

6. Les Indications thérapeutiques des TVNIM :

oo. Les TVNIM à faible risque

Les TVNIM à risque faible présentent un grand risque de récurrence. Après la RTUV, une IPOP peut être réalisée, puisqu'elle réduit le risque de récurrence, surtout pour les tumeurs unifocales et de petite taille : elle représente une option thérapeutique, et aucun autre traitement ne devrait être proposé chez ces patients en l'absence de récurrence tumorale. {221}

Les TVNIM de risque intermédiaire :

L'IPOP de chimiothérapie ne semble pas modifier l'évolution des patients de risque intermédiaire avec des lésions tumorales multiples {221}

Le traitement de référence repose sur une chimiothérapie endovésicale, mais sans véritable consensus sur la durée et la fréquence des instillations. Les instillations de BCG peuvent être discutées dans le traitement des tumeurs de risque intermédiaire. {222}

Les données de l'essai EORTC 30911 proposent que le BCG est supérieur à la chimiothérapie pour le traitement des TVNIM de risque intermédiaire en termes de délai d'apparition de la première récurrence tumorale, de survies globale et spécifique. Cependant, l'avantage à long terme du BCG par rapport à la chimiothérapie endovésicale reste controversé compte tenu de son plus grand risque de toxicité et de moindre tolérance clinique. {222}

Dans l'ensemble, les TVNIM de risque intermédiaire incluent un groupe hétérogène de tumeurs de vessie. Le choix d'un traitement adjuvant à la RTUV par chimiothérapie ou par BCG est déterminé par l'évaluation individuelle du risque de progression mis en balance avec le risque de toxicité supérieur de la BCG-thérapie. {94}

pp. Les TVNIM à haut risque :

Après un mois de la première RTUV, une deuxième RTUV est nécessaire pour vérifier l'absence de tumeur résiduelle et éloigner une sous-stadification tumorale qui est présente dans plus de 20% des cas.

L'immunothérapie adjuvante par le BCG est le seul traitement à avoir prouvé son efficacité dans la prévention de la récurrence et de la progression tumorale. Elle est donc considérée le traitement conservateur de référence. Le bénéfice du BCG dans les tumeurs à haut risque semble concerner essentiellement les protocoles d'entretien. La mitomycine C n'est pas recommandée en première intention dans le traitement conservateur.

La cystectomie peut être suggérée d'emblée pour **une TVNIM à haut risque** en cas de facteur de mauvais pronostic :

- ✓ Présence de Cis,
- ✓ Tumeur multifocale et profonde,
- ✓ Invasion prostatique.
- ✓ Echec du BCG. {94}

qq. Tumeurs de très haut risque :

Elles ont un risque de progression très élevé et précoce, soit parce que la probabilité d'éradication complète avant traitement est faible, soit parce qu'elles sont très agressives, qu'elles présentent un risque d'échec du traitement endovésical élevé ou qu'il existe un risque d'envahissement ganglionnaire dès le stade pT1.

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 présentent aucun des critères de haut ou très haut risque	Instillations endovésicales Mitomycine C 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 re-réséquée au moins une fois avec présence de détrusor.
Très haut risque	pT1G3 + CIS ^a pT1G3 multifocal ^a pT1G3 > 3cm ^a pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire ^a pT1 G3 de l'urètre prostatique pT1 de formes anatomopathologiques agressives	Proposer une cystectomie avec curage

^a 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 43:Stratification et traitement des TVNIM{78}

Risque	Traitement adjuvant à la RTUV
Faible (EORTC < 7)	Surveillance simple.
Intermédiaire (7 < EORTC < 13)	Instillations hebdomadaires de mitomycine C (MMC) sur 6-8 semaines consécutives après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines). Le BCG peut être discuté en alternative aux instillations de MMC de première intention ou en cas d'échec du traitement par la mitomycine.
Élevé (EORTC > 14)	Seconde RTUV puis instillations endovésicales de BCG (sauf contre-indications) après cicatrisation vésicale (4 à 6 semaines). Si les instillations de BCG sont bien supportées, intérêt d'un traitement d'entretien. En cas d'échec du traitement par BCG, la cystectomie totale demeure le traitement de choix. Après la RTUV, une cystectomie d'emblée peut être discutée en RCP dans certaines formes de mauvais pronostic chez des patients jeunes.

Figure 44: Traitement adjuvant à la RTUV {94}

7. Le suivi des TVNIM :

Les TVNIM présentent un risque important de récurrence et surtout de progression. Une surveillance régulière et efficace de l'appareil urinaire est donc primordiale afin d'éviter un retard de diagnostic et de prise en charge des récurrences tumorales de haut grade à fort potentiel d'infiltration musculaire.

De nombreuses méthodes de surveillance peuvent être utilisées, mais elles doivent être adaptées au potentiel évolutif de chaque tumeur. Cette surveillance peut être allégée si la tumeur a un faible potentiel évolutif. Par contre elle doit être très étroite, régulière et relativement contraignante si la tumeur a un haut potentiel évolutif. {223}

rr. La cystoscopie :

Elle reste la méthode de référence de la surveillance des TVNIM, même si elle présente un certain nombre d'aspects négatifs :

- Examen invasif pour le patient ;
- Ne renseigne pas sur le haut appareil ;
- Ne met en évidence que les tumeurs macroscopiquement visibles.

ss. La cytologie urinaire :

La cytologie urinaire est considérée comme une excellente méthode de surveillance. Elle peut permettre de déceler une récurrence tumorale entre deux cystoscopies, et peut mettre en évidence un CIS ou une tumeur de haut grade non visible endoscopiquement. Elle peut donc être associée à la cystoscopie et utilisée régulièrement entre deux endoscopies vésicales.

Cependant, la cytologie urinaire possède une faible valeur prédictive négative en particulier en présence d'une tumeur de bas grade, et elle ne peut donc être utilisée seule. L'autre point faible est que la cytologie urinaire manque de reproductibilité, car

son interprétation dépend beaucoup de l'expérience du cytologiste.

tt. Les tests de biologie moléculaire :

Ils sont en cours de mise au point et d'évaluation, mais aucun de ces tests n'associe en routine une sensibilité et une spécificité proches de 100 %. Lorsque leur sensibilité est élevée, ils perdent en spécificité et inversement.

uu. L'uro-scanner :

Un uroscanner est souhaitable par le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU), une fois tous les deux ans au minimum, ou en cas de cytologie urinaire positive inexpliquée ou en cas d'apparition d'une symptomatologie évocatrice d'une atteinte du haut appareil. {225-226}

vv. L'échographie vésicale sus pubienne :

Elle est proposée comme méthode de surveillance des TVNIM. Elle peut être associée à la cytologie urinaire, mais elle ne permettra pas de déceler les récidives de petite taille et planes ou situées sur le dôme de la vessie.

Cependant, actuellement, ni l'imagerie ni les nombreux marqueurs urinaires qui ont été décrits n'ont montré leur capacité à remplacer la cystoscopie sur le plan des performances diagnostiques. Ainsi, le résultat de la première cystoscopie à 3 mois de la RTUV initiale est un facteur pronostique très important tant pour la récurrence tumorale que pour le risque de progression musculaire. Les examens du suivi sont effectués selon le groupe de risque de la maladie vésicale.

La constatation d'une récurrence conduit à poser l'indication d'une nouvelle RTUV. La constatation d'une progression conduit généralement à une escalade thérapeutique pouvant aller jusqu'à la cystectomie.

Risque faible	• Cystoscopie : à 3, 6, 12 mois puis annuelle pendant 5 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique)
Risque intermédiaire	• Cystoscopie : à 3, 6, 12 mois puis annuelle pendant 15 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique) • Cytologie urinaire : recommandée couplée à la cystoscopie (à 3, 6, 12 mois puis annuelle pendant 15 ans) • Uro TDM : tous les deux ans et en cas de cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil
Risque élevé	• Cystoscopie : à 3, 6, 9, 12 mois puis tous les 6 mois la 2^e année puis annuelle à vie • Cytologie urinaire : obligatoire couplée à la cystoscopie • Uro TDM : tous les 2 ans ou si cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil

Figure 45:Les modalités du suivi des TVNIM {224}

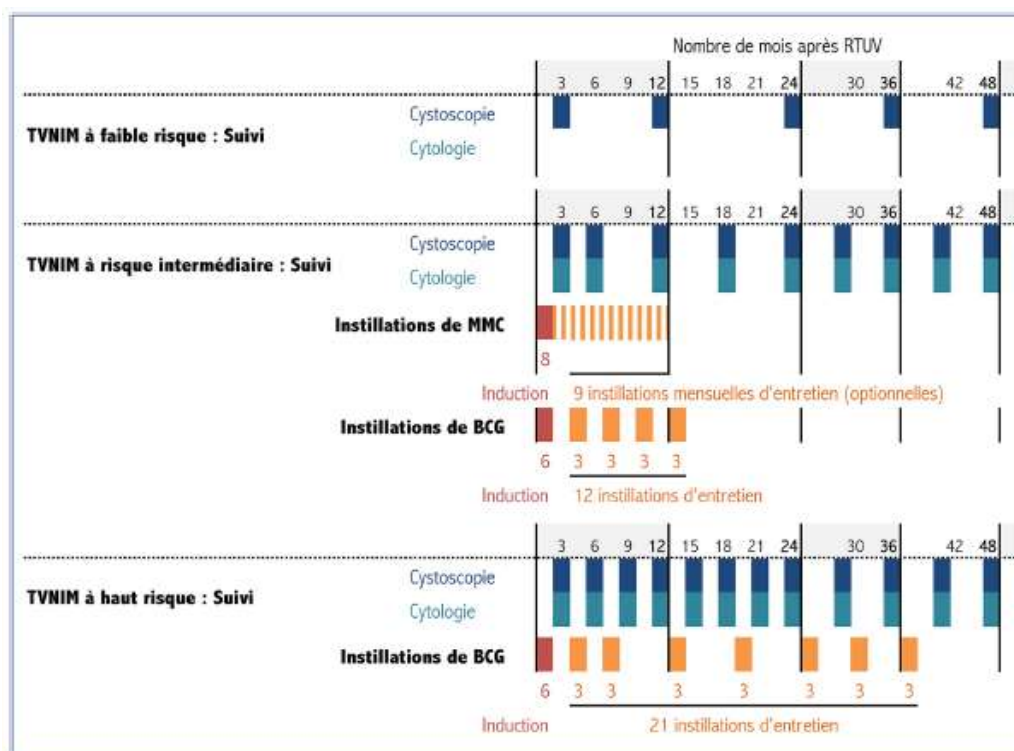


Figure 46:Calendrier de traitement endovésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque {78}



Matériels et méthodes

Dans ce chapitre on va suivre le Plan suivant :

- Type et population d'étude.
- L'objectif de l'étude.
- Recueil des informations.
- Fiche d'exploitation.
- Saisie et analyse statique des données.

I. Type et population de l'étude :

Nous allons mener une étude rétrospective au dépend des patients colligés au Service d'Urologie. Centre hospitalier universitaire Hassan II, portant sur 100 patients sur une durée de 8 ans, de Janvier 2012 à Décembre 2019.

II. L'objectif de l'étude:

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'instillation endovésicale dans la prévention de la récurrence et de la progression des TVNIM à risque intermédiaire ou haut et comparer les résultats de notre série avec ceux de la littérature.

III. Recueil des informations :

Le recueil des cas a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers, les registres des comptes rendus opératoires et les données contenues dans chaque dossier ont été consignés sur une fiche d'exploitation visant à préciser le profil épidémiologique, clinique, anatomo-pathologique, thérapeutique et évolutif des malades. (Fichier joint ci-dessous).

Nous avons bénéficié du logiciel de gestion de l'hôpital des spécialités « Hosix » ainsi que le service d'informatique au sein de CHU Hassan II Fès, pour retracer l'historique des consultations, hospitalisations et les différentes explorations

biologiques, radiologiques et fonctionnelles réalisées par les patients.

L'étude rétrospective s'est intéressée aux paramètres suivants :

1. LE SEXE.
2. L'AGE.
3. LES FACTEURS DE RISQUES.
4. LES DONNEES CLINIQUES.
5. LES DONNEES PARACLINIQUES.
6. RTUV ET ANATOMOPATHOLOGIE.
7. LE PROTOCOLE DES INSTILLATIONS ENDOVESICALES.
8. L'EVOLUTION
10. AUTRES THERAPEUTIQUES ENVISAGEES.

IV. Fiche d'exploitation :

FICHE D'EXPLOITATION

Identité :

Nom et Prénom :

Sexe : M ☐ F ☐

Age :ans

ATCDs : Diabète ☐ HTA ☐ Autres ☐

Facteur de risque

Tabagisme actif:

Non ☐

Oui ☐

Durée:

Nombre de PQ:

Sevrage:

Depuis quand:

Tabagisme passif: Non ☐

Oui ☐

Profession:

Exposition chimique : Oui ☐ Non ☐

Produit:.....

Irradiation vésicale: Oui ☐ Non ☐

Vessie neurologique : Oui ☐ Non ☐

ATCD de bilharziose urinaire: Oui ☐ Non ☐

ATCD de sondage urinaire: Oui ☐ Non ☐

Motif de consultation :

Hématurie: Non ☐ Oui ☐

Signes irritatifs mictionnels: Non ☐ Oui ☐

Signes obstructifs : Non ☐ Oui ☐

Lombalgies : Non ☐ Oui ☐

Colique néphritique : Non ☐ Oui ☐

Douleur pelvienne : Non ☐ Oui ☐

Examen physique :

Examen urologique : Normal ☐ Anormal ☐

Bilan radiologique et explorations :

Echographie de l'appareil urinaire:

Epaississement vésical ☐ Tumeur bourgeonnante ☐ Papillomatose vésicale ☐

Taille :

Nombre :

Siège :

Cystoscopie :

Aspect: Ulcéré ☐ Végétant ☐ Nodulaire ☐ Papillaire ☐

Nombre: Pas de T ☐ T. Unique ☐ T. multiple ☐

Siège: Paroi latérale ☐ Fond vésical ☐ Trigone vésical ☐

Col vésical ☐ Peri-meatique ☐ Papillomatose vésicale ☐

Taille tumorale : < 3 cm ☐ > 3 cm ☐

Anapath :

Paramètre biologiques :

Fonction rénale : Urée:..... Créat :.....
ECBU : Négatif:..... Positif:..... Germe:..... Traitement reçu:.....

Traitement:

1- 1ère- RTUV : Oui ☐ Non ☐
Date :/...../.....
Résultat anapath:
Type histologique : Tm uroth ☐ Tm non uroth ☐
Stade TNM : Ta ☐ T1 ☐ T2 ☐ muscle non vu ☐
Grade : G1 ☐ G2 ☐ G3 ☐
Bas grade ☐ haut grade ☐
Groupe de risque: Faible ☐ Intermédiaire ☐ Haut ☐ T Haut ☐
2ème-RTUV : Oui ☐ Non ☐
Date :/...../.....
Résultat anapath:
Type histologique : Tm uroth ☐ Tm non uroth ☐
Stade TNM : Ta ☐ T1 ☐ T2 ☐ muscle non vu ☐
Grade : G1 ☐ G2 ☐ G3 ☐
Bas grade ☐ haut grade ☐
Groupe de risque: Faible ☐ Intermédiaire ☐ Haut ☐ T Haut ☐
2- Chimiothérapie endovésicale : Non ☐ Oui ☐
IPOP Sans IPOP
3- Immunothérapie endovésicale (BCG) : Non ☐ Oui ☐
Traitement d'induction : 6+3
Date de début:/...../.....
Nombre d'instillations réalisées:.....
Traitement d'entretien :
Date de début:/...../.....
Nombre d'instillations réalisées:.....
Complications : Sd grippal ☐ Hématurie ☐ Sx d'irritation vésicale ☐ Autre ☐
4- Cystectomie : Non ☐ Oui ☐

Evolution :

1- Cystoscopie de contrôle Normal ☐ Récidive ☐ Progression ☐
2- Cytologie urinaire Positive ☐ Négative ☐

V. Saisie et analyse statique des données.

La saisie des données a été réalisée sur Excel 2016. Nous avons utilisé une analyse statistique univariée, avec des pourcentages, moyennes et écarts-types. Le logiciel utilisé pour la conversion des données était le SPSS version 26.



Résultats:

I. Répartition du sexe :

Les patients se répartissent en 90 hommes (90%), et 10 femmes (10%), avec un sexe ratio de 9 H/ 1F.

Tableau 6: Répartition des patients selon le sexe

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Homme	90	90,0	90,0	90,0
	Femme	10	10,0	10,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

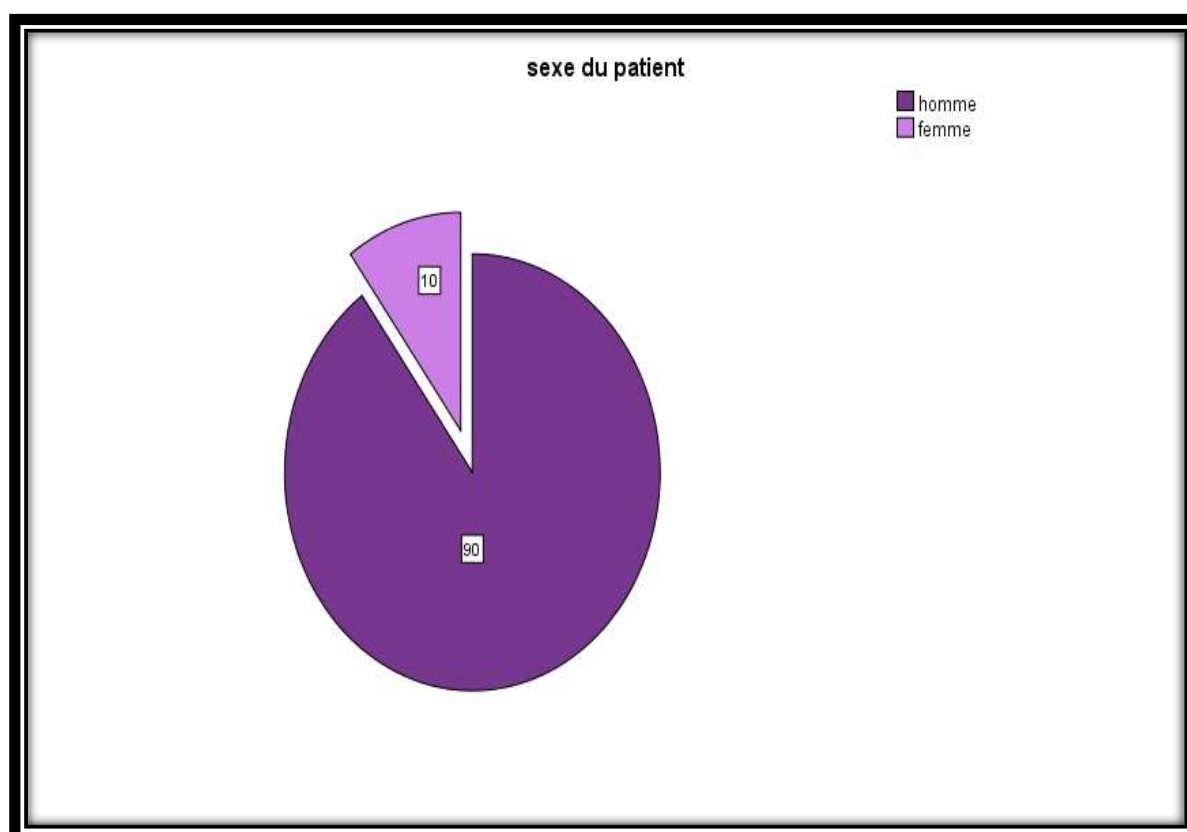


Figure 47: Répartition selon le sexe

II. Répartition selon l'âge :

- L'âge de nos patients variait entre 29 ans et 89 ans.
- L'âge moyen de survenue était de 63,19 ans $\pm$ 9,559.

Tableau 7: Répartition des patients selon l'âge

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Age du patient	100	29	89	63,19	9,559

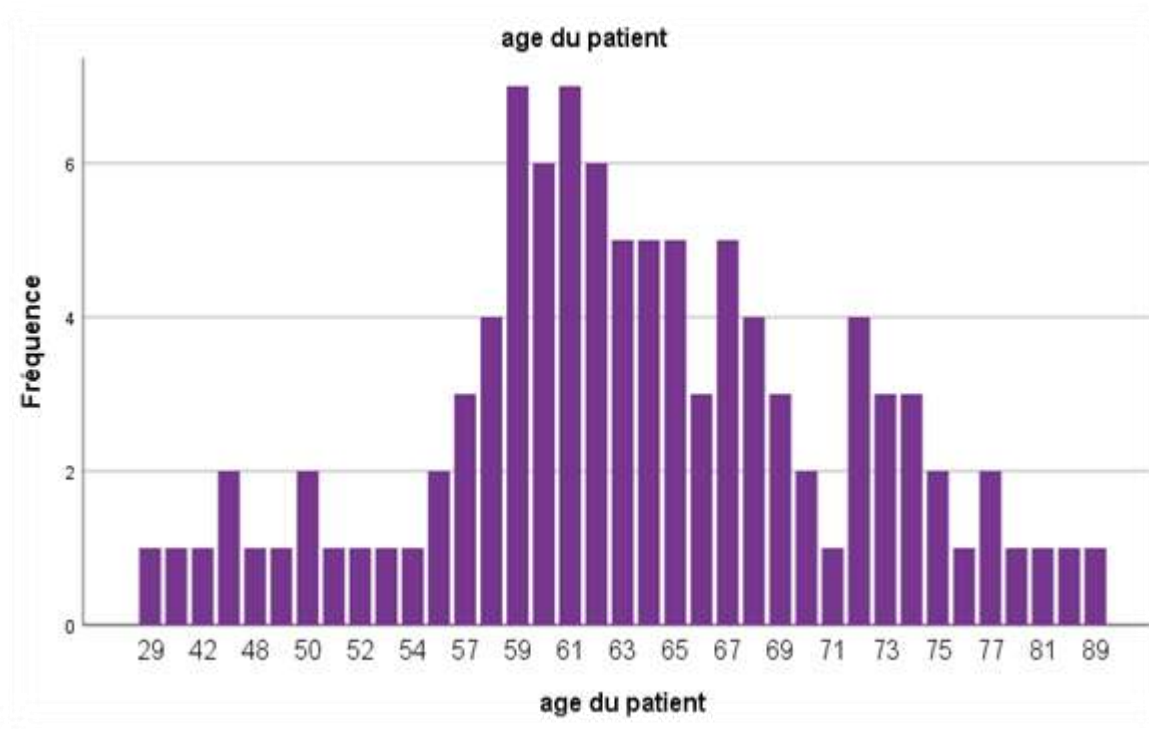


Figure 48: Répartition des patients selon l'âge

III. Répartition selon les facteurs de risque :

1. La répartition en fonction des facteurs de risque :

- Les patients tabagiques viennent en première position avec une prévalence de 88.46%.
- La profession à risque a été retrouvé chez 3 patients soit (3.85%).
- L'irradiation vésicale a été retrouvé chez 2 patients soit (2.56%).
- La vessie neurologique a été retrouvé chez 4 patients soit (5.13%).

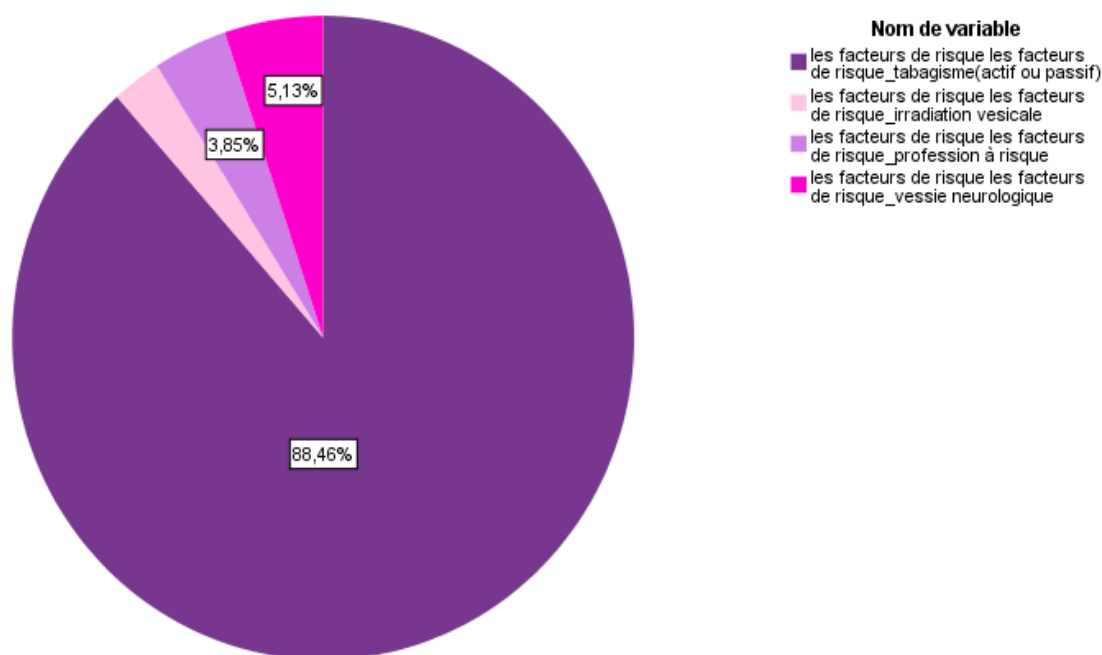


Figure 49:Répartition des patients selon les FDR.

2. Intoxication tabagique :

Une notion de tabagisme (actif ou passif) était présente chez 71 patients soit un taux (71%), Contrairement à 29 patients non tabagiques soit un taux (28%).

Tableau 8:tabagisme chez les patients étudiés

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Tabagique	71	71,0	71,0	71,0
	non tabagique	29	29,0	29,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

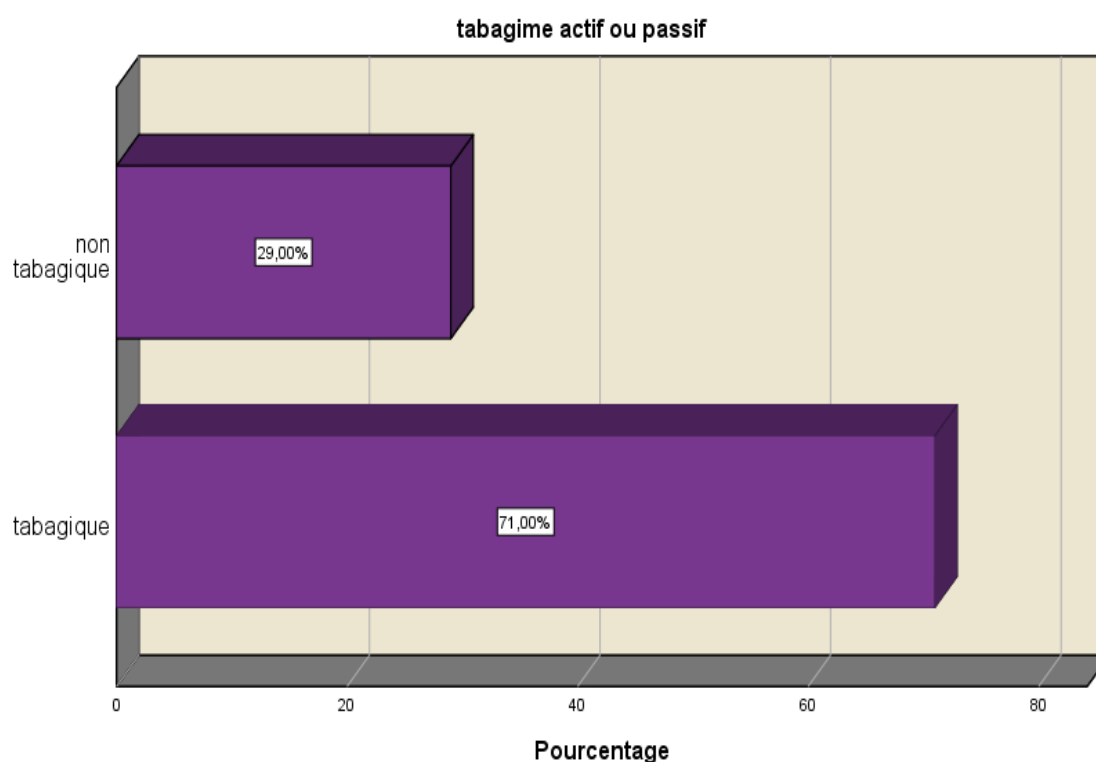


Figure 50:Prévalence du tabagisme

IV. Les données cliniques :

1. Les comorbidités :

- 69 de nos patients avaient aucun ATCD soit un taux (69%)
- 19 patients étaient hypertendus, soit un taux (19%)
- 12 patients étaient diabétiques dont 6 sous antidiabétiques oraux, soit un taux de (12%).

Tableau 9: Répartition des patients selon les antécédents

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	Aucun	69	69,0	69,0	69,0
	HTA	19	19,0	19,0	88,0
	Diabète	12	12,0	12,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

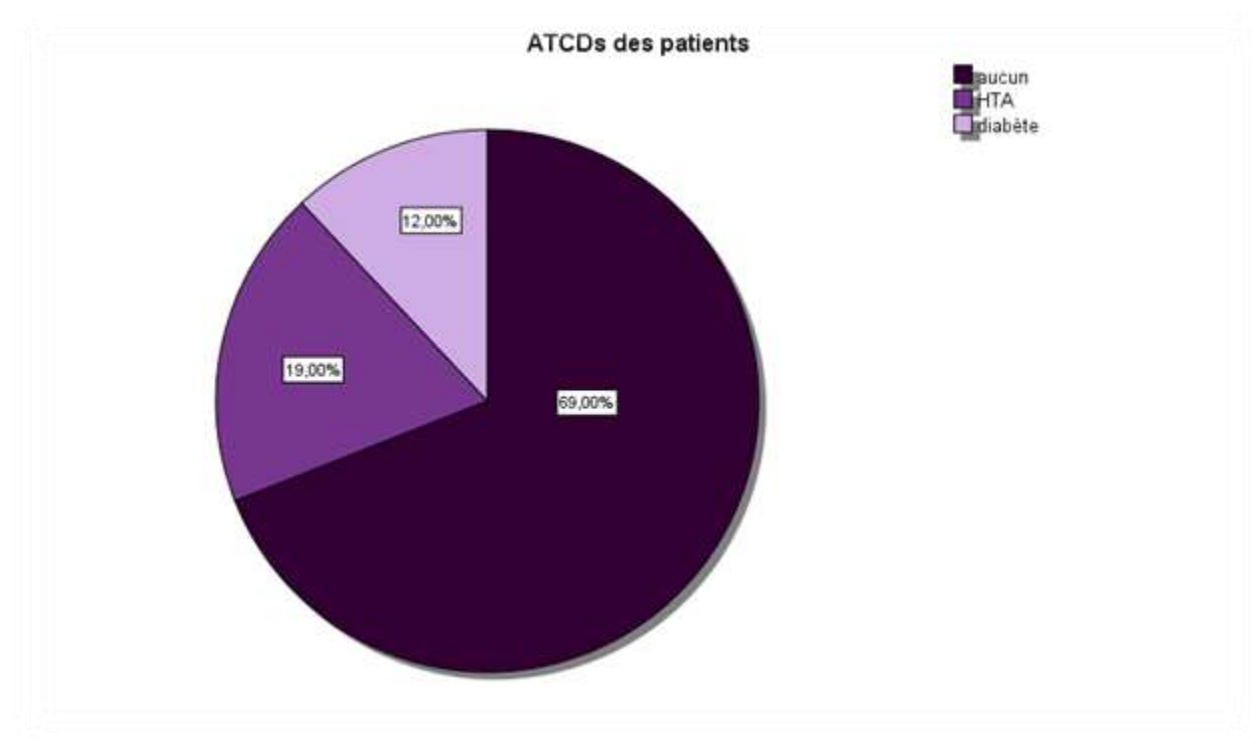


Figure 51: Répartition des patients selon les antécédents

2. Motif de consultation:

- L'hématurie était le maître symptôme dans 81 cas soit 81%.
- Les signes irritatifs mictionnels ont été le symptôme le plus fréquent après l'hématurie dans 71 cas soit 71%. Présents de façon variable sous forme de pollakiurie et de brûlures mictionnelles.
- Les signes obstructifs ont été retrouvés dans 22 cas, soit 22%. Faits de dysurie et de rétention aiguë d'urine.
- Des lombalgies ont été retrouvées chez 23 patients soit 23%.
- Une douleur pelvienne a été retrouvée chez 6 patients soit 6%.

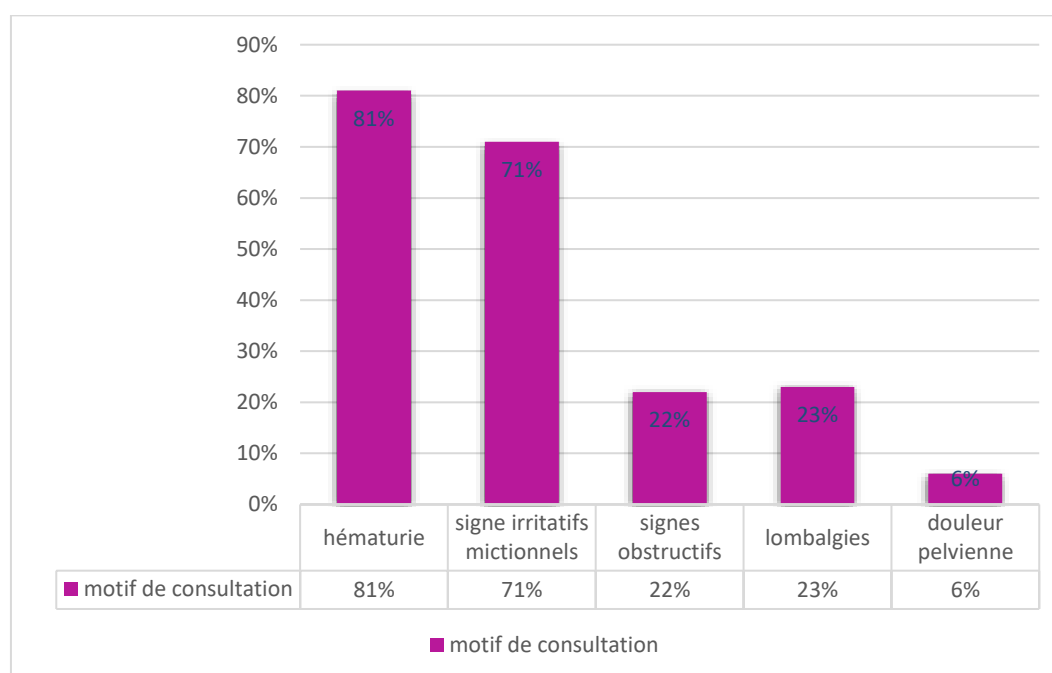


Figure 52: Motif de consultation

3. Examen physique :

Il est souvent normal. Les touchers pelviens recherchent un envahissement trigonal ou prostatique. Une décoloration des conjonctives peut être notée en fonction de l'importance de l'hématurie.

Chez nos patients, l'examen clinique est normale chez 57% des cas, une anomalie aux touchers pelviens (trigone infiltré, prostate hypertrophiée) est notée chez 21 % des cas, ainsi qu'une décoloration des conjonctives qui est notée chez 22% des cas.

V. Données paracliniques :

1. Bilan biologique :

ww. Numération formule sanguine :

La numération formule sanguine est considérée un moyen important pour évaluer le retentissement de l'hématurie chez nos patients.

La moyenne d'hémoglobine était de 12,71 g/dl, avec un minimum de 5,9 g/dl et un maximum de 14,92 g/dl. La moyenne concernant l'hématocrite était de 34,02%. 16 patients ayant bénéficié d'une transfusion sanguine avant la cystoscopie diagnostique.

xx. Fonction rénale :

Une insuffisance rénale présente chez 11 patients a été révélée par l'urée variant de 0,50 à 2,8 g/l et un taux de clairance de la créatinine variant de 51 à 91 ml/min.

yy. ECBU :

- Il a été réalisé chez toutes les patientes :
- L'hématurie a été retrouvée chez tous nos patientes
- Stérile chez 11 patientes (11%)
- Leucocyturie sans germes chez 65 patientes (65%)
- Infecté chez 24 patientes (24%)

2. Bilan radiologique et cystoscopie :

a. Aspect de la tumeur de vessie :

La tumeur de la vessie a été décrite sous forme d'un épaissement vésical chez 67 patients (67%), et sous forme de tumeur vésicale bourgeonnante chez 18 patients (18%), une papillomatose vésicale a été retrouvé chez 15 patients (15%).

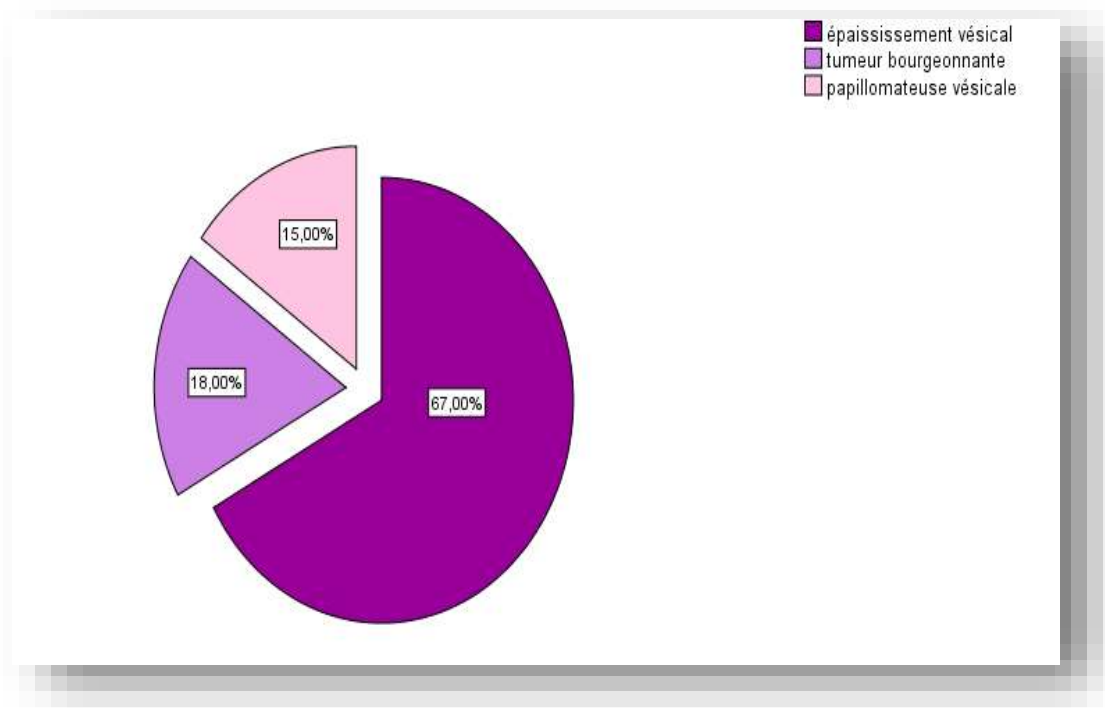


Figure 53:aspect de la tumeur

b. Taille de la tumeur :

Dans notre série, la majorité des patients avaient une taille tumorale de moins de 3cm (60%), et 40% avaient une taille tumorale de plus de 3cm.

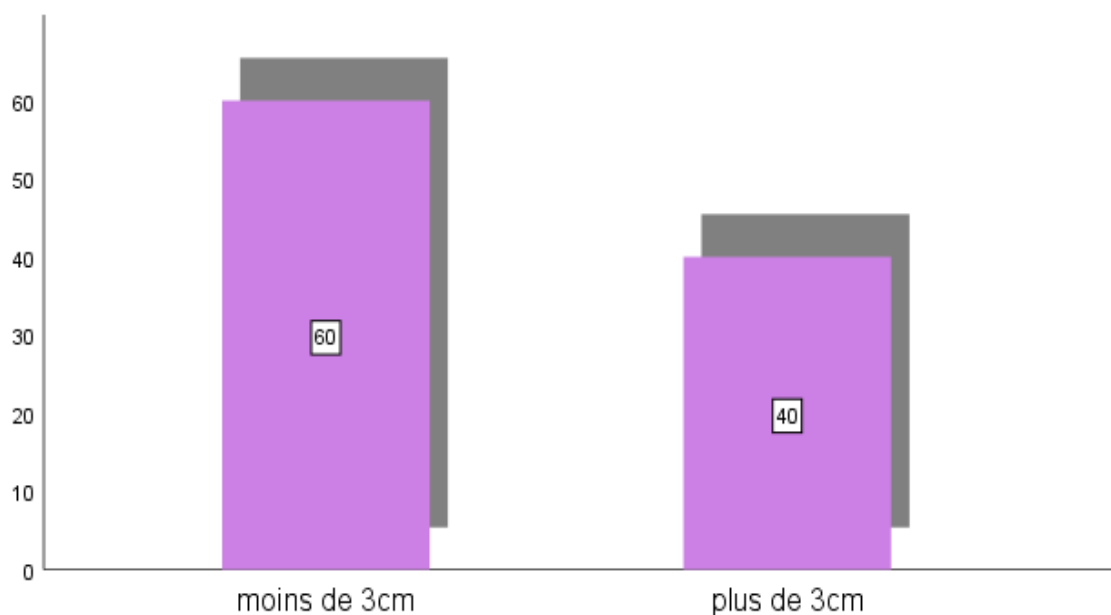


Figure 54: Taille de la tumeur

c. Nombre de la tumeur :

- 57 ont présenté une tumeur unique soit 57%.
- 43 ont présenté une tumeur multiple soit 43%.

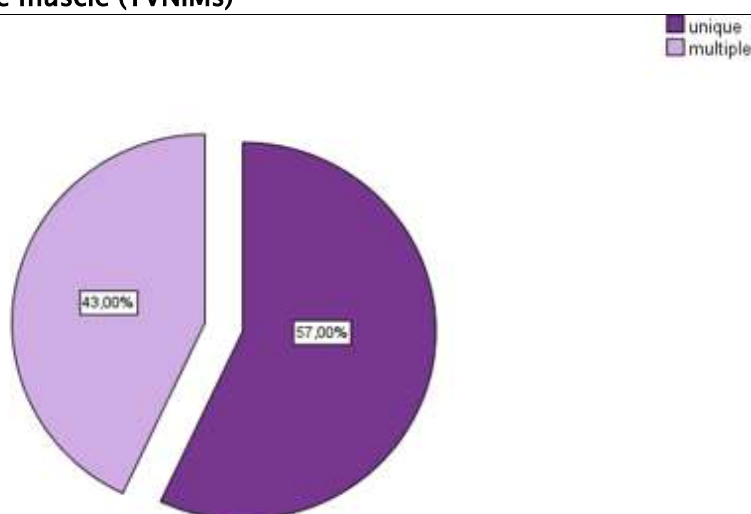


Figure 55: Nombre de la tumeur

VI. RTUV et anatomopathologie :

L'examen anatomopathologique des coupeaux de résection trans-urétrale (RTUV) a été réalisé afin de porter une identification complète de la tumeur : son type histologique, son stade et son grade.

1. Le type histologique :

Dans notre série, l'étude anatomopathologique après résection trans-urétrale a montré que la majorité ont un seul type histologique : le carcinome urothélial sauf un seul cas qui avait un carcinome épidermoïde.

Dans notre série, l'aspect papillaire était le plus fréquent (99%) dont 9 patients avaient un aspect tumoral en choux-fleurs désignant la papillomatose vésicale.

L'aspect macroscopique de carcinome in situ (CIS) n'a été décrit que chez 1 seul patient (1%).

2. Stade tumoral :

Dans notre série 32 patients présentaient des tumeurs de stade pTa soit un taux de 32%, avec 67 patients présentaient des tumeurs de stade pT1 soit un taux de 67%, et 1 seul cas de CIS (1%).

Tableau 10:stade tumoral dans notre série.

stade tumoral		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	pTa	32	32,0	32,0	32,0
	pT1	67	67,0	67,0	99,0
	pTis	1	1,0	1,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

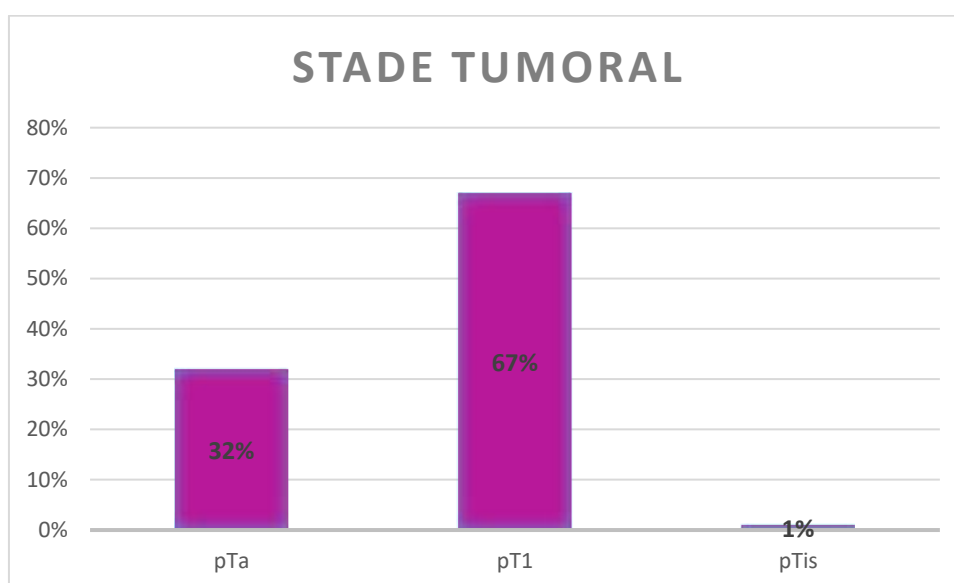


Figure 56:stade tumoral dans notre série

3. Grade histologique :

Le profil du grade histologique était réparti comme suit :

- 30 Patients présentaient des tumeurs de bas grade soit un taux de 30%,
- 70 Patients présentaient des tumeurs de haut grade soit un taux de 70%.

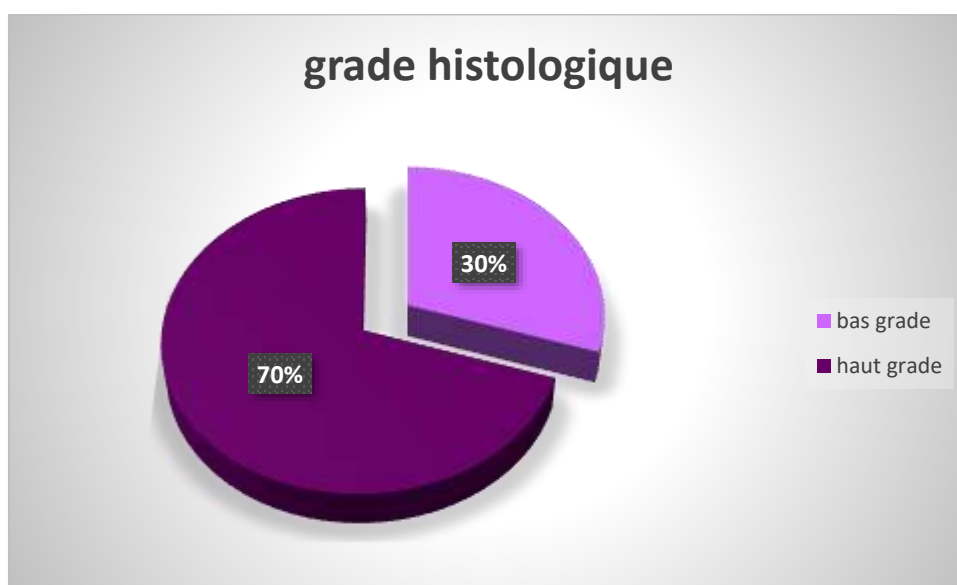


Figure 57:le grade histologique

4. Nombre de patients ayant bénéficié d'une Re-RTUV :

72 patients ont bénéficié d'une Re-RTUV soit un taux de 72%, tandis que 28 patients ont bénéficié d'une RTUV seule soit un taux de 28%.

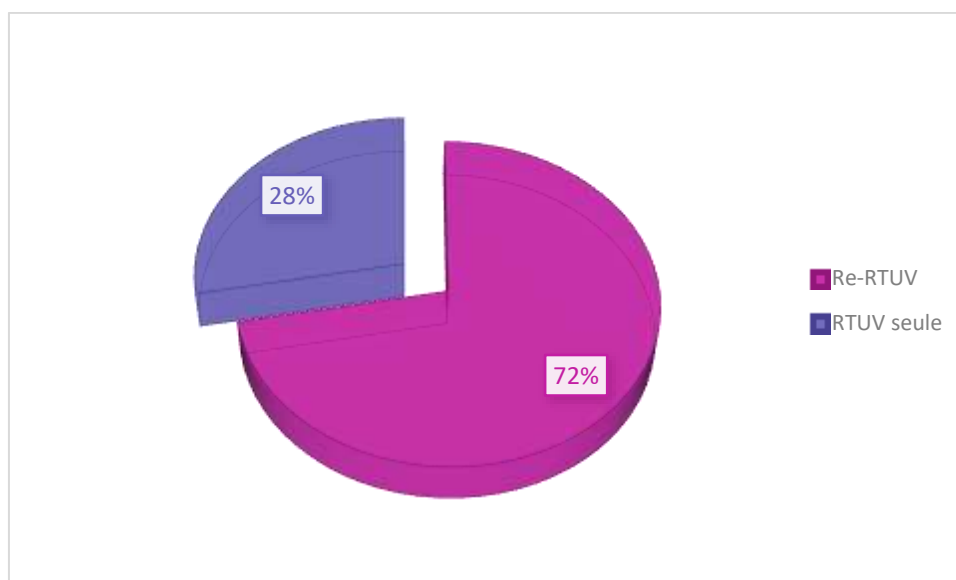


Figure 58:Nombre de patients ayant bénéficié d'une Re-RTUV.

5. Répartition des patients selon le groupe de risque :

En utilisant les 6 principaux paramètres clinicopathologiques (grade cellulaire, stade tumoral, taille de la tumeur, délai de récurrence tumorale, présence de CIS concomitant, le nombre des tumeurs et la multifocalité), il est possible d'estimer le risque de récurrence tumorale et de progression musculaire d'une TVNIM.

Tableau 11: l'estimation du risque de récurrence et de progression selon les caractéristiques tumorales [78]

Risque	Caractéristiques tumorales
Risque faible	Premier diagnostic et Ta et bas grade ou LMP (low malignancy potential) (grade 1) et unique et diamètre < 3 cm .++
Risque intermédiaire	Ta bas grade ou LMP (grade 1-2) multifocale et/ou récidivante, T1 bas grade (grade 1-2)
Haut risque	Haut grade (grade 3) (quel que soit le stade) ou T1 récidivante ou CIS
Très haut risque	pT1 G3+CIS PT1 G3 multifocal pT1 G3>3CM pT1 G3+envahissement lympho-vasculaire pT1 G3 de l'urètre prostatique pT1 G3 de formes anatomopathologiques agressives

Dans notre série, la majorité des patients avaient un risque intermédiaire ou élevé. Les données statistiques sont résumées dans le graphique suivant (figure 59).

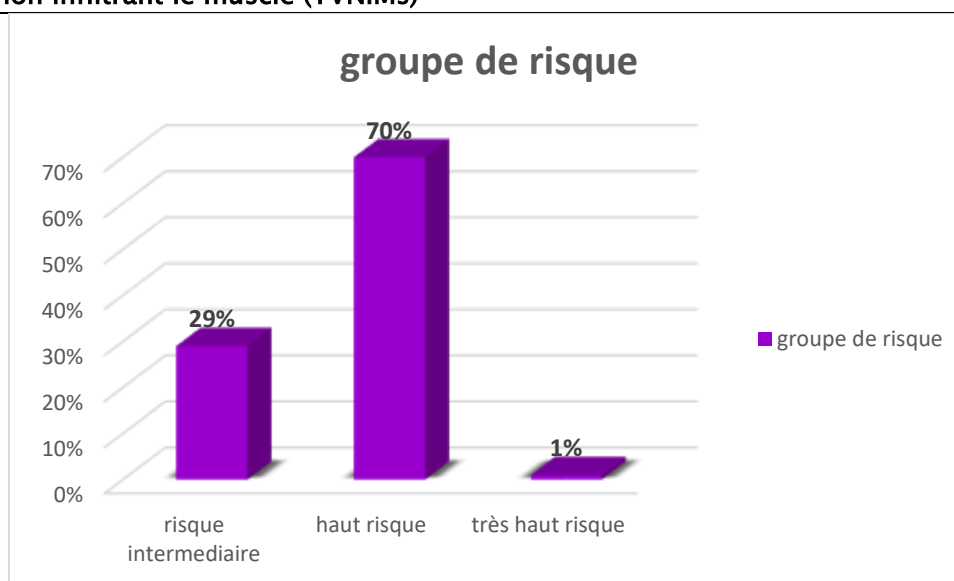


Figure 59: Répartition des patients selon le groupe de risque.

VII. Les instillations endovésicales :

L'identification des tumeurs présentant des profils à risque au diagnostic initial permet d'aider à prévenir la récurrence et la progression par l'adoption d'un protocole de traitements adjuvants à la résection endoscopique (chimiothérapie et/ou immunothérapie endovésicale) adéquat.

1. BCG thérapie ou immunothérapie endovésicale :

a. Le délai des instillations après RTUV :

La réalisation de la première instillation de BCG thérapie varie entre 4 et 6 semaines, après une RTUV complète, dans notre série la majorité des patients ont bénéficié de leur 1^{ère} séance après 6 semaines sauf 15 patients.

b. Produit et dose utilisée :

Le produit le plus utilisé dans notre service est Le BCG culture SSI[®]. La dose recommandée est de 120mg par instillation et c'est la dose utilisée pour tous nos patients.

c. Cystoscopie pré-thérapeutique :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une cystoscopie pré-thérapeutique dont le but est d'éliminer tous résidu tumoral et aussi de faire une RTUV complète avant de démarrer les instillations endovésicales.

d. Le bilan pré-thérapeutique :

Les patients doivent se présenter avec un bilan pré-thérapeutique Avant de démarrer le protocole de BCG thérapie afin d'éliminer toute contre-indication aux instillations.

L'ECBU pré-thérapeutique a objectivé 11 infections urinaires chez 11 malades qui ont bénéficié d'un traitement antibiotique adapté à l'antibiogramme et reconvoquer après le traitement avec un ECBU de contrôle pour l'instillation endovésicale.

e. Protocoles des instillations :

i. Schéma d'induction :

Pour le schéma d'induction réalisé dans notre service, on commence par 6 instillations hebdomadaires en début d'induction et 3 instillations hebdomadaires en fin d'induction après un délai de 6 semaines.

Dans notre séries 57 patients soit (57%) ont terminé les 6 instillations recommandées en début d'induction. Le schéma de fin d'induction a été réalisé chez 45 soit (45%) des patients.

ii. Schéma d'entretien :

Le schéma d'entretien contient 1 à 3 instillations hebdomadaires aux 3e, 6e, 12e, 18e, 24e, 30e et 36ème mois.

Dans notre série, seulement 25 patients ont eu des instillations d'entretien, 19 cas ont eu deux séries d'instillations à 3 mois et à 6 mois, et 6 cas ont eu trois séries

d'instillations à 3 mois, 6 mois et à 12 mois.

iii. Les effets secondaires :

Après chaque instillation au cours de la consultation qui suit, Les effets secondaires des instillations sont recherchés

Dans notre série, 15 patients qui ont eu des effets secondaires de la BCG thérapie. 11 patients ont présenté une hématurie macroscopique (73.33%) et un 4 patients ont présenté des troubles mictionnels à type de dysurie (26.67%).

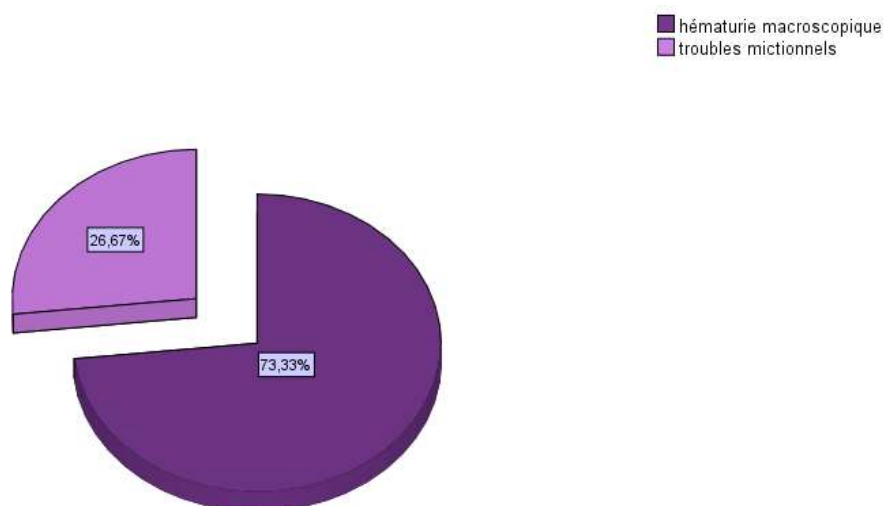


Figure 60:les effets secondaires dans notre série

Pour ses patients, la conduite était d'arrêter le protocole des instillations et de réaliser une RTUV avec surveillance cystoscopique.



Figure 61:Poster de l'Association française d'urologie résumant les bonnes pratiques des instillations endovésicales de BCG disponible sur www.urofrance.org. {170}

2. Chimiothérapie endovésicale :

Vu l'indisponibilité de La chimiothérapie endovésicale dans notre service, celle-ci n'a été administré chez aucun de nos patients.

VIII. L'évolution :

1. Cystoscopie de contrôle :

Pour évaluer le pronostic et la réponse thérapeutique sous BCG thérapie on recourt principalement à la cystoscopie qui constitue un outil fondamental pour le suivi des tumeurs de la vessie.

Dans notre série, pour plusieurs raisons, les patients n'ont pas eu tous la cystoscopie de contrôle, 51 patients soit un taux (66.23%) ont eu une cystoscopie normale au cours de la période de l'étude, une récurrence a été mentionnée dans 26 cas (33.76%), dont 9 étaient un stade Ta et 17 étaient un stade T1. Le résultat de la cystoscopie de contrôle n'a pas été mentionné chez 23 patients.

2. La cytologie urinaire :

Dans notre étude la cytologie urinaire n'a pas été effectuée chez aucun de nos patients.

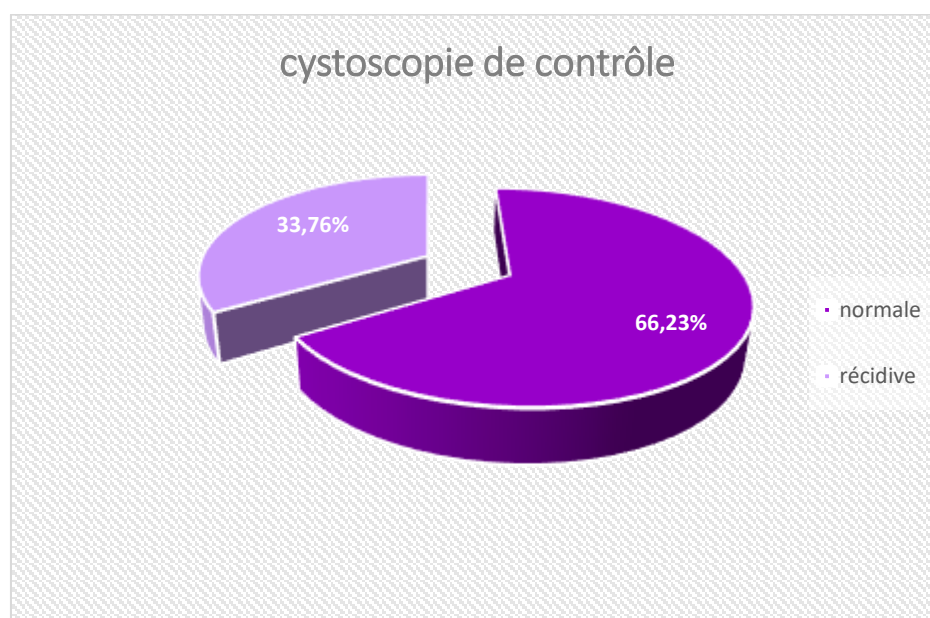


Figure 62: les résultats de la cystoscopie de contrôle

IX. Autres thérapeutiques envisagées :

Le traitement adjuvant par BCG thérapie a dû être interrompu chez 43 patients pour les raisons suivantes :

- La constatation d'une tumeur à haut risque de récurrence et de progression :
12 cas
- La tumeur est devenue infiltrante : 8 cas
- Le manque de moyen pour se procurer le traitement : 17 cas
- Les effets secondaires majeurs de la BCG thérapie : 6 cas

Les alternatives thérapeutiques dépendent de la raison pour laquelle la BCG thérapie a été abandonnée.

On a colligé 25 patients dans notre série, dont l'alternative thérapeutique était de refaire RTUV, chez 6 patients du fait des effets secondaires de la BCG thérapie, 7 patients n'avaient pas les moyens pour continuer le protocole de la BCG thérapie, et 12 patients avaient un haut risque de récurrence et de progression.

8 patients ont bénéficié d'une cystoprostatectomie totale avec radio-chimiothérapie adjuvante devant la progression de la tumeur qui est devenue infiltrante.

L'abstention et la surveillance était l'alternative thérapeutique pour 10 patients qui n'avaient pas les moyens pour se procurer le traitement.

Tableau 12:les alternatives thérapeutiques et ses raisons

	Refaire RTUV	CPT+RCTH	Abstention et surveillance	Total général
Haut risque de récurrence et de progression	12 cas	–	–	12 cas
Tumeur devenue infiltrante	–	8 cas	–	8 cas
Manque de moyens	7 cas	–	10 cas	17 cas
Effets secondaires de la BCG thérapie	6 cas	–	–	6 cas
Total général	25 cas	8 cas	10 cas	43 cas



DISCUSSION

Lors du diagnostic initial, 75% des tumeurs sont des TVNIM nécessitant en complément à la RTUV, des instillations endovésicales par chimiothérapie ou par immunothérapie (figure 61) selon le risque de récurrence et de progression [78].

Selon les recommandations du CCAFU, les instillations de BCG peuvent être discutées dans le traitement des tumeurs à risque intermédiaire en alternative aux instillations de MMC de première intention ou en cas d'échec du traitement par celle-ci. Les tumeurs à risque élevé doivent bénéficier d'une seconde RTUV avec étude anatomopathologique (éliminant un stade plus élevé) suivie 4 à 6 semaines par des instillations endovésicales de BCG. Si les instillations de BCG sont bien supportées, intérêt d'un traitement d'entretien dont l'objectif est avant tout de prévenir la progression tumorale.

Selon le comité d'expert de l'EAU, les tumeurs à risque intermédiaire doivent bénéficier d'un an de BCG thérapie (induction puis 1 instillation par semaine pendant 3 semaines, à 3, 6, et 12 mois), ou d'instillations de chimiothérapie pour une durée maximale d'un an (le schéma optimal du traitement reste à définir).

Cependant les tumeurs à risque élevé nécessitent une BCG thérapie pendant 1 à 3 ans (induction puis 1 instillation par semaine pendant 3 semaines, à 3, 6, 12, 18, 24, 30, et 36 mois). Le bénéfice supplémentaire de la deuxième et troisième année d'entretien doit être pesé contre son coût supplémentaire et ses inconvénients [240].

L'Association Américaine d'Urologie (AUA), recommande 6 instillations hebdomadaires de chimiothérapie ou d'immunothérapie pour les tumeurs à risque intermédiaire suivies d'un an de traitement d'entretien.

Les tumeurs à risque élevé doivent bénéficier d'un traitement d'induction par BCG suivi d'un entretien de 3 ans.

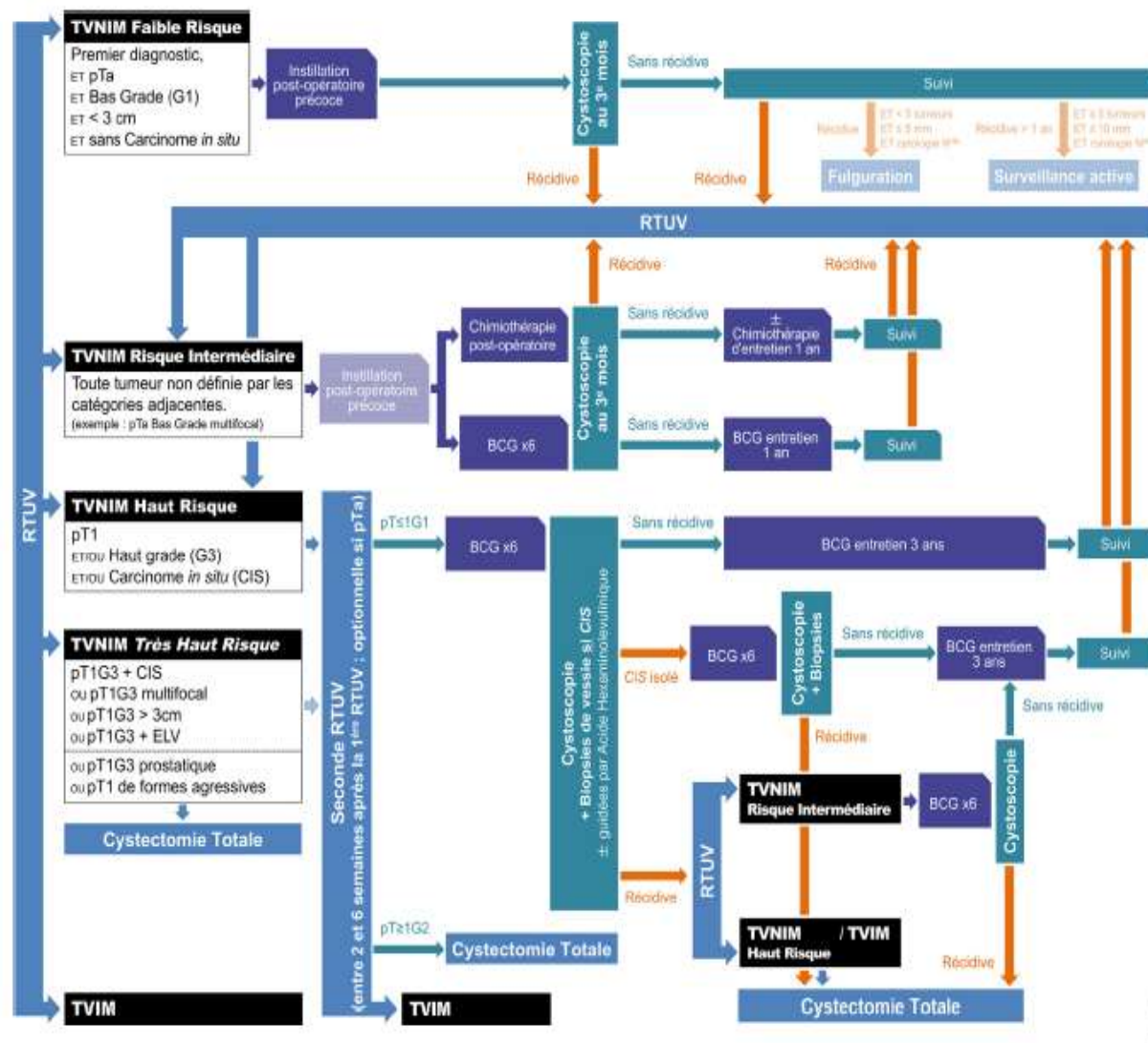


Figure 63:Algorithme thérapeutique des TVNIM{78}.

Dans ce chapitre nous ferons une brève analyse des différents paramètres de notre série, en nous référant à la littérature et leurs recommandations en termes d'indications de la BCG thérapie.

I. L'âge moyen des patients :

L'âge moyen de découverte dans notre série est entre 29–89 ans. Cette donnée concorde avec celle de la littérature puisque l'âge du diagnostic selon Tyler.A {235}, Martilla.T {230}, Belhaj.A {232}, Friedrich.MG {233}, Diao.B {236}, Anbari.S {237} est entre 45.5 et 68 ans.

Tableau 13:L'âge moyen selon les différentes séries

<i>Auteurs</i>	<i>Année</i>	<i>Pays</i>	<i>Age moyen</i>
<i>Tyler,A {235}</i>	2012	US	62
<i>Martilla.T {230}</i>	2016	France (Paris)	68
<i>Belhaj.A{232}</i>	2018	Maroc (Rabat)	64
<i>Friedrich.MG {233}</i>	2007	Allemagne	67
<i>Diao.B {236}</i>	2008	Sénégal	45.5
<i>Anbari.S 2013 {237}</i>	2013	Maroc (Marrakech)	60,5
<i>Notre série</i>	2020	Maroc (Fès)	63.19 ± 9.559

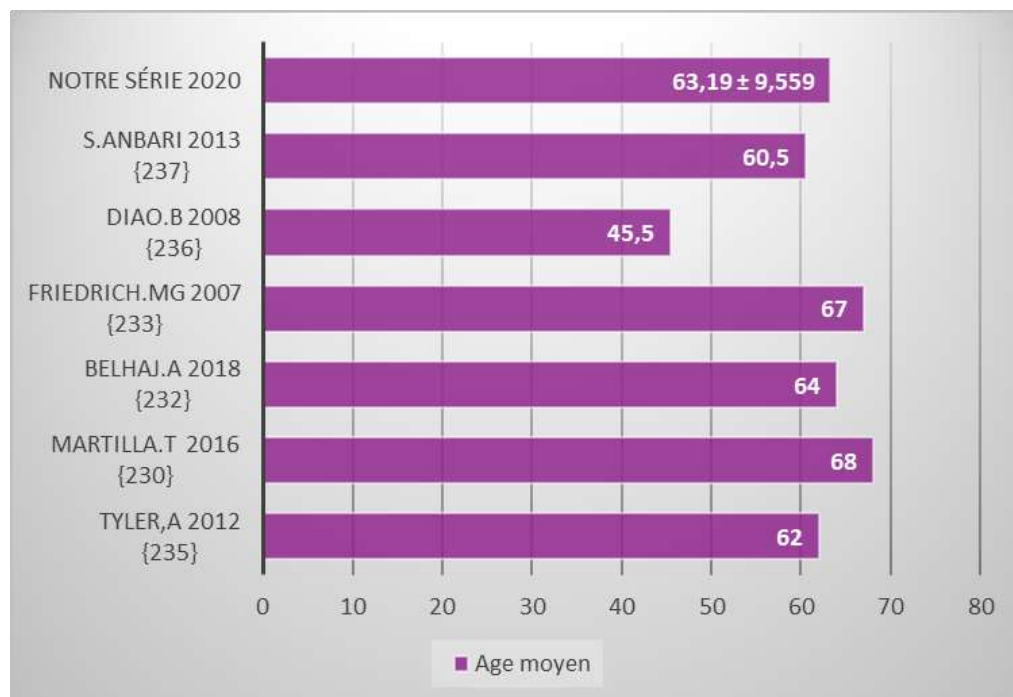


Figure 64:L'âge moyen selon les différentes séries

II. Fréquence selon le sexe :

Les hommes sont plus touchés (90%) plus que les femmes Cette prédominance masculine a été observée dans les différentes séries de la Littérature et selon Martilla.T {230}, Catto.J.W.F.{231}, Belhaj.A{232}, Friedrich.MG {233},Comperat.E{234},Anbari.s {237}. Le sexe ratio varie entre 2.3 et 6.9.

Tableau 14:Le sexe ratio selon les différentes séries

Auteurs	Année	Pays	Sexe Ratio
Martilla.T {230}	2016	Finland	2.8
Catto.J.W.F {231}	2007	France (Paris)	2.3
Belhaj.A {232}	2018	Maroc (Rabat)	6.3
Friedrich.MG {233}	2007	Allemagne	6.9
Comperat.E {234}	2008	Texas	2.8
S.ANBARI {237}	2013	Maroc (Marrakech)	6,3
Notre série	2020	Maroc (Fès)	9

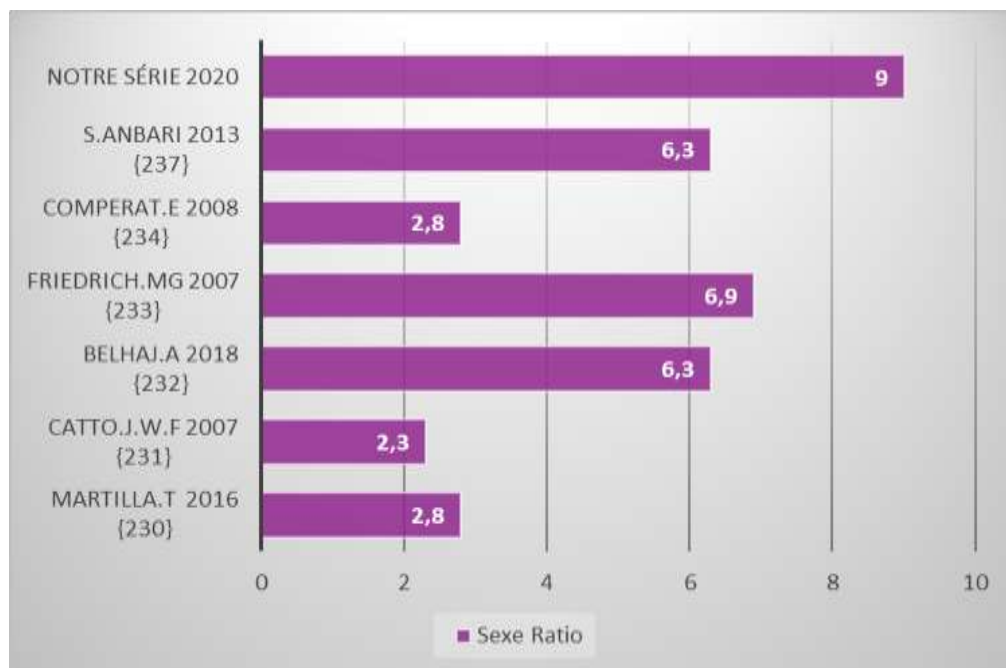


Figure 65:Le sexe ratio selon les différentes séries

III. Intoxication tabagique :

Le tabac est considéré comme étant le facteur de risque le plus incriminé dans la survenue de cancer de vessie. En effet, plus que la moitié (71%) de nos patients étaient des fumeurs.

De même Cette fréquence a été rapportée par différentes séries de la littérature et

Selon Branchereau.J {238}, Anbari.A {237}, Pfister.C {239}, ce pourcentage peut atteindre jusqu'à 80% des cas.

Un risque accru d'atteinte est noté à partir de 20 ans de tabagisme, ce qui peut expliquer la fréquence d'atteinte après l'âge de 40 ans dans notre étude.

Tableau 15: Comparaison entre le pourcentage du tabagisme dans différente série

Auteurs	nombre de malades	Année	Pourcentage
Anbari,S {237}	88 cas	2013	61,36%
Branchereau.J {238}	108 cas	2010	81%
Pfister,C {239}	138 cas	2010	84,80%
notre série	100 cas	2020	71%

IV. Données cliniques :

1. Circonstance de découverte :

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

Une étude menée à Nantes par Branchereau.J, montre que l'hématurie était retrouvée dans 75% des cas {238}. Dans une autre étude menée au sein du service d'urologie du CHU Mohammed VI de Marrakech par Anbari.S et Belaabidia. B, l'hématurie était présente presque chez la totalité des patients avec un pourcentage de 93.2% {237}.

Dans notre travail, le signe clinique prédominant, était par excellence l'hématurie, retrouvée dans 81% des cas.

2. Examen physique :

Il doit être systématique et comporte :

- L'examen général en particulier l'état hémodynamique et l'examen des conjonctives à la recherche d'un syndrome anémique.
- Pour les stades précoces, l'examen clinique est habituellement normal.
- L'examen urogénital permet à la palpation la recherche d'un globe vésical, d'un gros rein.
- Les touchers pelviens (rectal chez l'homme, rectal et vaginal chez la femme) permettent d'apprécier le degré d'extension locale en cas de TVIM.

Chez nos patients, l'examen clinique est normale chez 57% des cas, une anomalie aux touchers pelviens (trigone infiltré, prostate hypertrophiée) est notée chez 21% des cas, ainsi qu'une décoloration des conjonctives qui est notée chez 22% des cas.

V. Données paracliniques :

1. Biologique :

i. Numération formule sanguine :

En ce qui concerne l'anémie, a été retrouvée chez 16 patients soit 31.3% dans l'étude de AMRO.R {271} et chez 24 patients dans l'étude de EL GHAZI.M soit 20.8%. {272}

Dans notre étude 23 patients soit (23%) présentaient une anémie avec 16 patients ayant bénéficié d'une transfusion.

ii. La fonction rénale

BELHAJ.A dans sa série de 324 patients rapporte une insuffisance rénale chez 48 patients soit 14.8% des cas. {232}. EL GHAZI.M dans une étude portant sur 115 cas a retrouvé le même pourcentage que BELHAJ. {273}

Dans notre étude, une insuffisance rénale a été retrouvé chez 11 patients soit 14.8%.

iii. La cytologie urinaire :

Elle est actuellement un examen de routine, car il permet de détecter les cellules tumorales de haut grade avec une très grande spécificité. Cependant, elle présente une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade. Son interprétation reste très dépendante du médecin qui la réalise. Une cytologie urinaire positif peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire, la technique de FISH augmente la sensibilité de la cytologie en mettant en évidence des anomalies cytogénétiques spécifiques intéressantes dans les cas difficiles ou pour le dépistage des tumeurs des voies excrétrices supérieures.

La cytologie demeure, avec la cystoscopie, un des examens de référence pour la détection et la surveillance des TVNIM notamment de haut grade.

Dans notre étude la cytologie urinaire à but diagnostique n'a pas été effectuée chez aucun de nos patients.

iv. Examen cytot bactériologique des urines (ECBU) :

Il doit être fait en premier lieu, avant toute autre investigation afin d'éliminer une infection urinaire.

Dans l'étude AMRO {272}, le taux d'infection urinaire était de 15.6%, une étude réalisée à Marrakech par EL GHAZIM à propos de 115 cas, l'ECBU était positif dans 7% des cas {273}.

Dans notre série, une leucocyturie sans germes est retrouvé chez 65 patients (65%) et une infection urinaire chez 24 patients (24%).

2. Imagerie :

a. Echographie vésico rénale :

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

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

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

L'apport de l'échographie est limité pour les tumeurs planes peu saillantes et pour les lésions papillaires inférieures à 5mm.

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

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

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

EL GHAZLI.M a trouvé que 35.6% des cas ont des lésions multiples. {273}

Dans notre série, la multifocalité est notée chez 43% des cas. Le même pourcentage a été retrouvé dans l'étude de SAHRAOUI.H {274}

VI. Caractéristiques de la tumeur initiale :

1. Aspect macroscopique :

La détermination de l'aspect macroscopique des tumeurs vésicales se fait lors de l'**endoscopie** et aussi par l'**anatomopathologiste** lors du traitement de la pièce opératoire. On doit obligatoirement préciser les caractères suivants :

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

2. Aspect microscopique :

a. Stade tumoral :

Dans la littérature, les tumeurs de stade pTa sont les plus fréquentes car elles représentent 40% de l'ensemble des tumeurs de vessie. Les tumeurs pT1 sont retrouvées dans 30% des cas et les tumeurs pTis sont peu fréquentes puisqu'elles ne sont présentes que dans 1,5% des cas {255}. Cette donnée concorde avec les études de Martilla.T {230} ainsi que Shang.P {241} représentées dans (la figure 67) ci-dessous.

Cependant dans notre série les tumeurs de stade pT1 étaient les plus fréquentes et représentaient 67% des cas. Les tumeurs pTa sont notées dans 32 % des cas, et un seul carcinome in situ 1%.

De même ce résultat est retrouvé dans différentes séries de la littérature selon Bacha.S {240}, Klan.R {242}, Rigaud et al {243}.

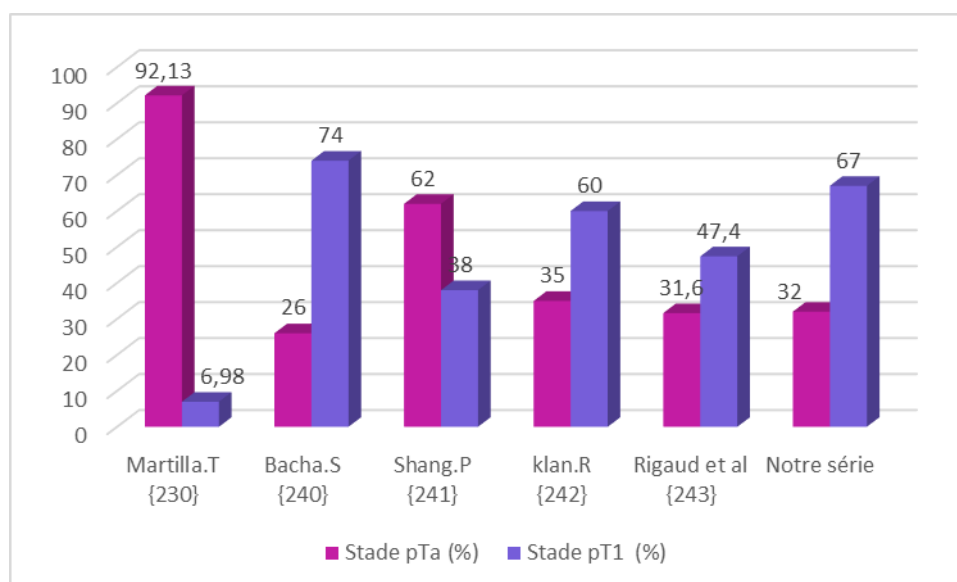


Figure 66: Répartition du stade tumoral dans les différentes séries.

b. Grade tumoral :

Après comparaison des données de différentes séries, on peut conclure que Le grade 2 cytologique était le plus marqué avec un taux de 51% des cas tandis que 32% des cas présentaient des tumeurs de grade G1, et uniquement 23% des cas suivis pour des tumeurs de grade 3.

Ces résultats sont retrouvés également dans notre série, puisque la majorité des patients présentaient des tumeurs de haut grade avec un taux de 75% des cas, et 25% des cas ont des tumeurs de bas grade.

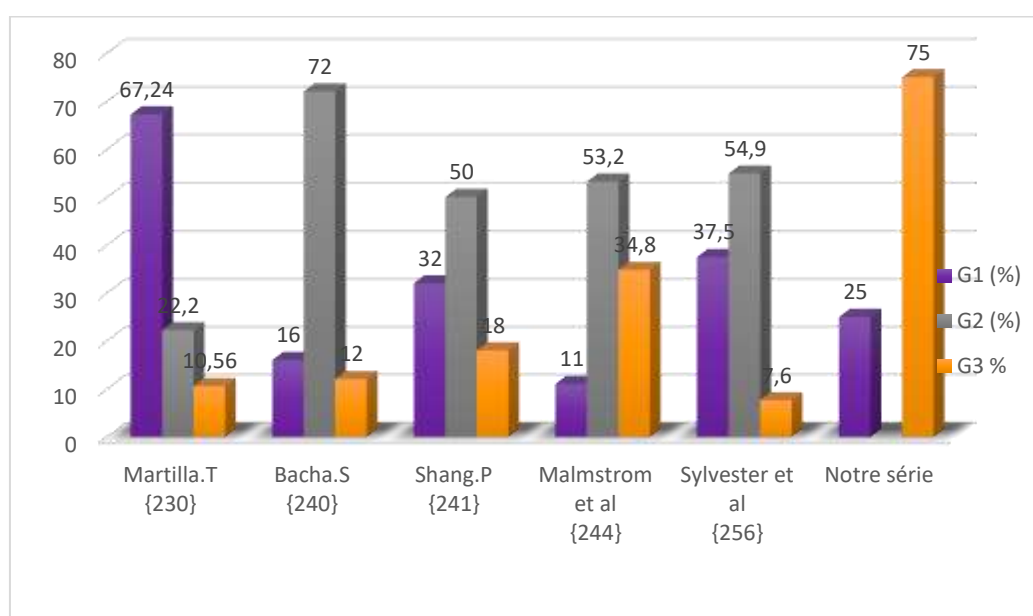


Figure 67: Répartition du grade cytologique dans les différentes séries

c. Groupe à risque :

Selon les tables pronostiques élaborées par l'EORTC:
www.eortc.be/tools/bladdercalculator

Et à travers 6 paramètres clinico-pathologiques (grade cellulaire, stade tumoral, taille de la tumeur, délai de récurrence tumorale, présence de CIS concomitant, nombre de tumeurs et multifocalité). Permettant d'établir la probabilité de récurrence tumorale et de progression musculaire à court et à long terme, notre série les patients étaient

stratifiés en 3 groupes à risques :

- 29% des cas classés en risque intermédiaire.
- 70% des cas classés en risque élevé.
- 1% des cas classés en très haut risque

Même donnée retrouvée à l'étude menée au service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, à propos de 50 cas par Bacha.S avec 38% appartenant au groupe de risque intermédiaire et 62 appartenant au groupe haut risque. {240}.

Contrairement à la série de Sylvester à propos de 837 cas où la répartition des patients était la suivante : 7.6% des cas présentaient des TVNIM appartenant au groupe de risque élevé, tandis que 54.9% des cas appartenaient au groupe de risque intermédiaire. {245}

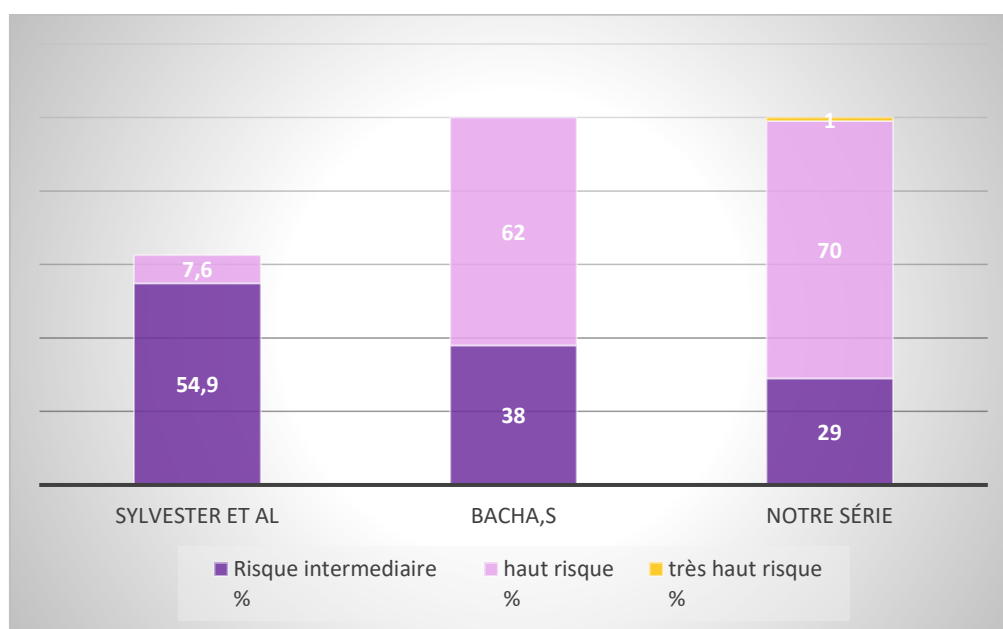


Figure 68: comparaison du groupe du risque de différentes séries.

VII. RE-RTUV :

Une deuxième RTUTV était indiquée chez les patients qui présentaient les critères suivant :

- Une tumeur multifocale
- Une résection initiale incomplète
- La présence du stade T1 au compte rendu anatomo-pathologique
- La présence d'un haut grade quelque soit le stade
- La présence d'un CIS
- Une tumeur se situant dans une localisation difficile
- Si le chirurgien sénior juge de reprendre une deuxième résection

La résection systématique du lit tumoral en moyenne un mois après la première résection montre dans plus de 30 % des cas de la tumeur. Si cette deuxième résection n'avait pas été faite, la prise en charge aurait été inappropriée dans les cas suivants:

- la tumeur retrouvée à la deuxième résection était toujours de stade T1 et l'inefficacité du BCG aurait été d'emblée prévisible et ne correspondrait pas à une tumeur réfractaire au BCG ;
- cette deuxième résection peut revoir le stade T de départ à la hausse (minimum T2) dans 5 à 40 % des cas (tableau 16) Les instillations endovésicales ne seraient plus alors une option de prise en charge.

Les instillations endovésicales ne seraient plus alors une option de prise en charge. {257}

Tableau 16: Répartition des stades de la tumeur retrouvée à la deuxième résection.

référence	nombre des patients avec 2eme résection positive	stade sur la 2eme résection			
		Tis	Ta%	T1%	T2 %
Brauers et al {258}	27	voir T2	26	37	37 (Ta+T2)
Schips et al {259}	25		32	44	24
Schwaibold et al {260}	71	21,10%	15,5	45,1	18,3
Dalbagni et al {261}	263	?α	?α	60	40

α : Classés de façon non détaillée dans le groupe « < T1 » (Ta + Tis + T0)

Plusieurs auteurs préconisent depuis quelques années de refaire une deuxième résection systématique dans les tumeurs de vessie n'envahissant pas le muscle à haut risque, en particulier les tumeurs T1 de haut grade dans le but d'établir l'évaluation anatomopathologique la plus exacte et d'adapter en fonction la prise en charge ultérieure. Pourtant, les études prospectives sur ce sujet sont rares et nous nous proposons dans ce travail de faire le point.

Dans la majorité des cas, cette deuxième résection positive était faite au niveau du lit tumoral et la proportion de tumeurs dans d'autres sites, non vues lors de la résection initiale, était faible. Schwaibold et al retrouvaient dans une série de 136

patients un taux de tumeur résiduelle de 86 % au niveau de la même localisation que la première résection, contre 14 % au niveau d'une localisation différente.

Détection de tumeur à la deuxième résection systématique : L'analyse de la littérature a montré que la proportion de deuxième résections (effectuées à titre systématique deux à sept semaines après une résection initiale d'une tumeur T1) contenant de la tumeur urothéliale était constamment au-dessus de 30 % et allait jusqu'à 64 % (tableau 17). {257}

Tableau 17: Proportion de deuxième résection ayant retrouvé de la tumeur chez des patients classés T1 à la résection initiale {257}

Référence	Nombre de patients (n)	Proportion de 2 ^e résection ayant retrouvé de la tumeur (%)
Brauers et al {258}	42	64
Schips et al {259}	76	33
Grimm et al {262}	34	53
Zukirchen et al {263}	115	37
Schwaibold et al {260}	136	52
Dalbagni et al {261}	523	50 (T1+T2 uniquement)

Dans notre série 72 patients sur 100 ont bénéficié d'une Re-RTUV soit un taux de 72%.

Les recommandations du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie : {199}

Une deuxième résection systématique est recommandée à quatre semaines environ de la première résection pour les tumeurs T1 :

- ❖ De façon indiscutable et consensuelle lorsque la résection initiale risque d'être incomplète :
 - ✓ Absence de muscle,
 - ✓ Vision non satisfaisante en fin de résection en raison du volume de la tumeur et/ou du caractère hémorragique de la résection avec multiples foyers tumoraux.
- ❖ De façon systématique en réséquant le lit tumoral. Cela fait encore l'objet de débat et repose sur les constatations homogènes mais insuffisantes de la littérature.

VIII. La BCG thérapie :

Les modalités optimales d'administration de la BCG thérapie ne sont pas clairement établies, et les protocoles ne sont pas strictement identiques mais ont tous en commun d'être prolongés dans le temps, le protocole adopté dans notre série comprend 6 instillations hebdomadaires initiales et 3 instillations hebdomadaires en fin d'induction (traitement d'induction) puis 1 à 3 instillations hebdomadaires aux 3e, 6e, 12e, 18e, 24e, 30e et 36ème mois (traitement d'entretien)

Ce protocole est commencé chez 100 patients, 57% des cas ont achevé les 6 instillations recommandées en début d'inductions. Le schéma de fin d'induction a été réalisé chez 45 des patients soit (45%)

Pour le traitement d'entretien, seulement 25 patients ont eu deux séries d'instillations à 3 mois et à 6 mois, et 6 patients ont eu 3 séries d'instillations à 3 mois, 6 mois et à 12 mois.

Des chiffres presque semblables ont été trouvés dans l'étude de EL GHAZALI qui a trouvé que 48.9% des cas ont reçu juste le traitement d'attaque, tandis que seulement 13.7% ont achevé le traitement d'entretien.

Parmi les principales causes rapportées de l'arrêt du traitement on note Parmi les principales causes rapportées de l'arrêt du traitement on note la toxicité du BCG, la reconsidération de la conduite thérapeutique, le décès, le coût élevé (surtout dans notre contexte notamment les patients non mutualistes), et aussi la relation médecin-patient qui influence l'observance au traitement, démontrée lors d'une étude menée par Lamm et al. Et qui ont proposé plusieurs stratégies tel que créer une équipe pluridisciplinaire pour informer les patients sur les bénéfices, les effets indésirables et leurs prises en charge. {30}

Dans notre série Le traitement adjuvant par BCG thérapie a dû être interrompu chez 43 patients pour les raisons suivantes :

- La constatation d'une tumeur à haut risque de récurrence et de progression : 12 cas
- La tumeur est devenue infiltrante : 8 cas
- Le manque de moyen pour se procurer le traitement : 17 cas
- Les effets secondaires majeurs de la BCG thérapie : 6 cas

On a colligé 25 patients dans notre série, dont l'alternative thérapeutique était de refaire RTUV, chez 6 patients du fait des effets secondaires de la BCG thérapie, 7 patients n'avaient pas les moyens pour continuer le protocole de la BCG thérapie, et 12 patients avaient un haut risque de récurrence et de progression.

8 patients ont bénéficié d'une cystoprostectomie totale avec radio-chimiothérapie adjuvante devant la progression de la tumeur qui est devenu infiltrante.

L'abstention et la surveillance était l'alternative thérapeutique pour 10 patients qui n'avaient pas les moyens pour se procurer le traitement.

IX. L'évolution:

L'événement recherché au cours du suivi étant la survenue d'une récurrence ou d'une progression tumorale, la cystoscopie est l'examen complémentaire essentiel au suivi des patients.

La première cystoscopie est réalisée trois mois après la dernière résection. Son résultat est un facteur pronostique indépendant pour le risque de récurrence et de progression tumorale.

Le rythme des fibroscopies ultérieures est adapté au risque évolutif de la TVNIM afin de minimiser le risque de retard dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des récurrences tumorales.

Ainsi, le suivi cystoscopique recommandé est trimestriel la première année, semestriel la deuxième année, puis annuel à vie.

La cytologie urinaire peut être utilisée pour le suivi, les limites de cet examen sont l'infection urinaire (faux positifs) mais également les tumeurs bien différenciées dont la cytologie peut s'apparenter à une cytologie normale desquamative. Elle présente une sensibilité élevée pour la détection des cellules tumorales de haut grade.

Tableau 18: Protocole de surveillance adopté pour nos patients au service d'urologie

Risque faible	• Cystoscopie : au 3e et 12e mois • Puis annuelle pendant 10 ans • À vie si persistance de l'intoxication tabagique.
Risque intermédiaire	• Cystoscopie : au 3e, 6e, 12e mois • Puis annuelle pendant 15 ans • À vie si persistance de l'intoxication tabagique • La cytologie urinaire : recommandée, couplée à la cystoscopie
Risque élevé	• –Cystoscopie : au 3e, 6e, 9e, 12e mois, • Puis tous les 6 mois la 2e année, puis annuelle à vie. • Cytologie urinaire : 3e, 6e, 9e, 12e mois, puis tous les 6 mois la 2e année, puis annuelle à vie.

1. La récurrence :

On a des paramètres clinico-pathologiques permettant de calculer la probabilité de récurrence tumorale et de progression musculaire d'une TVNIM selon les tableaux de risque élaborés par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) [60].

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

- Grade cellulaire,
- Stade tumoral,
- Taille de la tumeur,
- Délai de récurrence tumorale,
- Présence de CIS concomitant
- Nombre de tumeurs ou multifocalité.[78]

À chacun de ces paramètres est attribué un coefficient permettant de calculer le risque de récurrence et de progression. À ce jour, ce calcul peut être fait sur un site internet d'accès gratuit :

(<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/default.htm>).

EORTC Risk Tables for Stage Ta T1 Bladder Cancer

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

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

Tumor Diameter
☐ < 3 cm
☐ >= 3 cm

T Category
☐ Ta
☐ T1

Grade (WHO 1973)
☐ G1
☐ G2
☐ G3

Concomitant CIS
☐ No
☐ Yes

Calculate Probabilities Clear Exit

1 Year: 2 Years: 3 Years: 4 Years: 5 Years:

Probability of Recurrence
 Probability of Progression

Reference: Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffiaux C, Denis L, Newling DWM, Kurth KH. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta, T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2586 patients from 7 EORTC trials. *European Urology* 49: 466-477, 2006.

Programmed by Richard Sylvester, EORTC Data Center, 83 avenue Mounier, 1200 Brussels, Belgium.

Version 1.0, January 2006

Figure 69:Table de calcul du score de risque de récurrence et de progression
selon{199}

Dans le but de démontrer l'efficacité de la BCG thérapie en matière de réduction du risque de récurrence des TVNIM à risque intermédiaire et à haut risque De nombreuses études ont été menées en s'appuyant de plusieurs paramètres notamment le stade, le grade, la multifocalité et le délai moyen de suivi des malades.

Dans ce cadre, **Martilla et al**, a rapporté dans une série multicentrique randomisée prospective de 272 patients porteurs de TVNIM, a comparé un groupe recevant un traitement complémentaire par BCG (souche OncoTice), à un 2ème groupe recevant l'association interféron- α 2b + épirubicine comme traitement complémentaire. La fréquence des récurrences était de 39 % dans le bras BCG thérapie par rapport à 72% pour l'association interféron- α 2b + épirubicine (hazard ratio:0.41; IC à 95% de 0.28 à 0.60; $p < 0.00$) {230}.

Une étude réalisée au service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, à propos de 50 cas par **Bacha.S** uniquement 17 patients ont présenté une récurrence soit un taux de 34%, contre 33 patients sans récurrences soit un taux de 66%. Le traitement envisagé dans ces cas était une RTUV + BCG thérapie. {240}

De la même manière une autre étude menée par **Belhaj.A** au sein du service d'urologie à l'Hôpital militaire d'instruction Mohamed V de rabat sur une période de 10 ans, s'étalant de Mars 2003 à Mars 2013, comporte 324 patients porteurs d'un carcinome urothélial de vessie PT1G3 traités par RTUV+BCG thérapie, les résultats répartis comme suit :

- La guérison : 176 cas / 324 soit (54,32%).
- La récurrence PTa Bas grade : 67 cas /324 soit (20 ,68%).
- La récurrence $\geq$ PT1 haut grade : 81 cas / 324 soit (25%).{232}

De même, **Saint.F** a mentionnée dans une étude réalisée en 2001 auprès de 72 patients présentant des TVNIM à risque intermédiaire et haut risque de récurrence et de progression, traités par RTUV suivie d'une BCG thérapie (6 instillations hebdomadaires) que cette dernière est associée à un taux de récurrence et de progression très faible notamment lorsqu'un traitement d'entretien est envisagé. Puisqu'une réponse complète était obtenue chez 61 patients soit un taux de 84,9%, contre uniquement 9 patients ayant présenté une récurrence soit un taux de 12,5%. La dose a dû être diminuée pour 57% des patients et le traitement a dû être interrompu pour 39% des patients. {264}

De la même manière **Han et al** ont rapporté une diminution de 36% des cas de récurrence dans le bras RTUV+BCG. {245}

En étudiant six séries comparant la RTUV seule à la RTUV+BCG thérapie, **Shelley et al** ont démontré que le taux de récurrence est réduit de 56% dans le groupe RTUV+BCG thérapie. {143}

Ainsi, Shang et al dans une méta-analyse de 1111 patients porteurs de TVNIM (RI/HR), ont mentionné une nette réduction de l'incidence des récurrences chez les patients sous BCG thérapie (35,5%) pour l'ensemble des souches utilisées. Cependant elle demeure élevée chez les patients ayant reçu l'épirubicine comme traitement adjuvant (51,4%), (RR=0.69, IC à 95% : de 0.60 à 0.79). {241}

Khanna et al ont comparé dans Une étude regroupant 158 patients porteurs de tumeurs TVNIM, l'effet du BCG (50mg, souche Tice) à celui de l'adriamycine en matière de réduction du risque de récurrence. Une réponse complète était obtenue chez 85% des patients dans le bras BCG, contre 57% des patients mis sous adriamycine. D'où la nette supériorité de la BCG thérapie par rapport à l'adriamycine. {266}

En 1998, **Ayed.M** et al ont noté que parmi 189 des patients traités par BCG thérapie avaient une récurrence tumorale (41%) comparé à ceux traités par RTUV seule. {267}

Dans notre série les résultats sont également favorables, une récurrence a été mentionnée dans 26 cas (33.76%), dont 5 étaient un stade Ta et 16 étaient un stade T1, dont ils ont bénéficié d'une re-résection.

Tableau 19: les différentes études comparant les taux de récurrence

Auteurs	Année	Récurrence
Martilla.T {230}	2016	39%
Bacha.S {240}	2016	34%
Belhaj.A {232}	2018	20,68%
Saint.F {264}	2001	12,20%
HAN {265}	2006	40,50%
Shelley et al {143}	2009	44%
Sylvester et al {245}	2002	36,70%
Shang et al {241}	2011	35,30%
Khanna.OP {266}	1991	15%
LAMM	1985	20%
Ayed et al {268}	1998	41%
Notre série	2020	33.76%

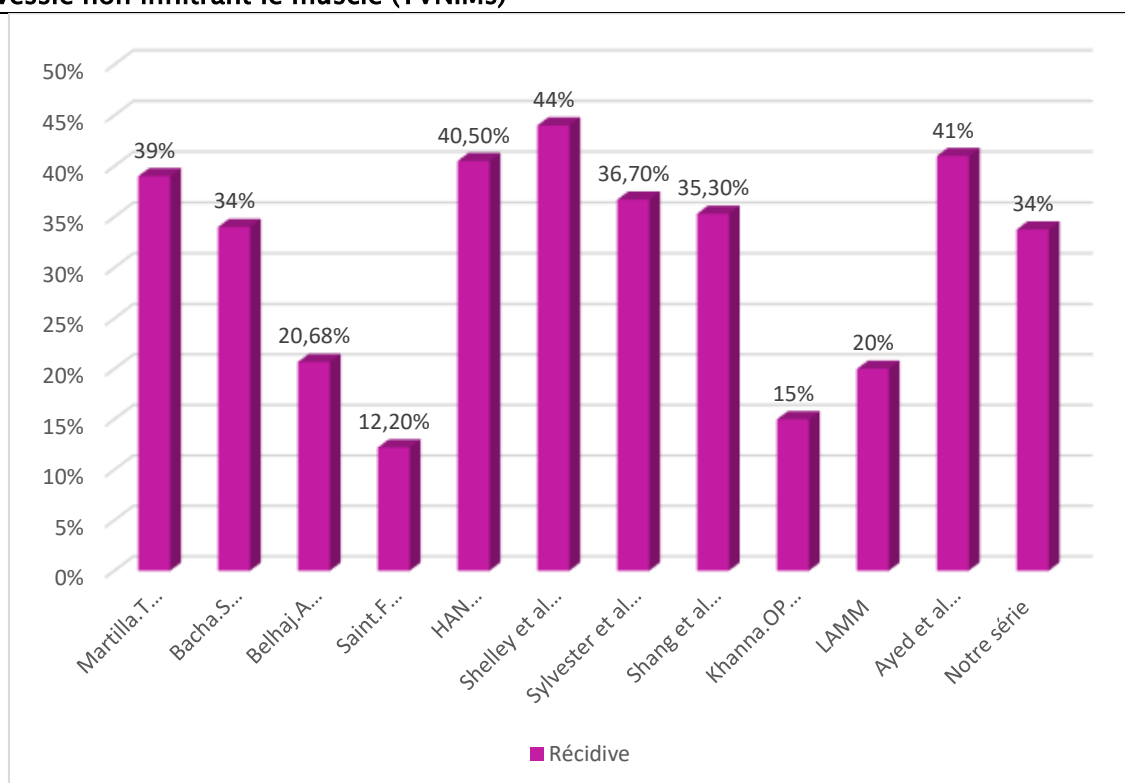


Figure 70: comparaison le taux de récurrence dans les différentes séries.

2. La progression :

La progression se définit par une récurrence caractérisée par un stade plus élevé. Éviter la progression est essentiel sur le plan de la survie puisque cette dernière est fortement compromise en cas d'infiltration du muscle et au-delà, malgré la cystectomie qui risque d'être faite trop tard.

Dans ce cadre, **Martinache.G** a objectivé dans une étude rétrospective portant sur 193 patients que les tumeurs de vessie pTa sont associées à un fort risque de récurrence. Après un suivi moyen de 58 mois, 56,5 % de ses patients ont présenté au moins une récurrence et 9,3% ont présenté une progression des lésions. {268}

De même, une étude faite par **Saint.F**, le taux de progression retrouvé était 2.6%. {264}.

À propos de 4863 patients inclus dans 24 séries randomisées réalisée par l'EORTC, **Sylvester et al** ont publié les résultats d'une méta-analyse, comparant un groupe contrôle ne recevant aucun traitement complémentaire à la RTUV à un 2ème groupe recevant une RTUV+BCG thérapie. Le taux de progression dans le bras recevant le traitement d'entretien du BCG était de 9,8% contre 13,8% dans le bras RTUV seule (OR=0.63, 95% CI 0.51 à 0.79, p= 0.00004). {245}

Dans une étude prospective randomisée réalisée par **Cookson et al** auprès de 86 patients porteurs de TVNIM, dans le but de comparer l'apport de la RTUV+BCG thérapie à celui de la RTUV seule, le taux de progression était de 28% dans le groupe RTUV+BCG versus 35% dans le groupe contrôle. {267}

Dans notre série une progression a été retrouvé dans 8 cas (10.38%).

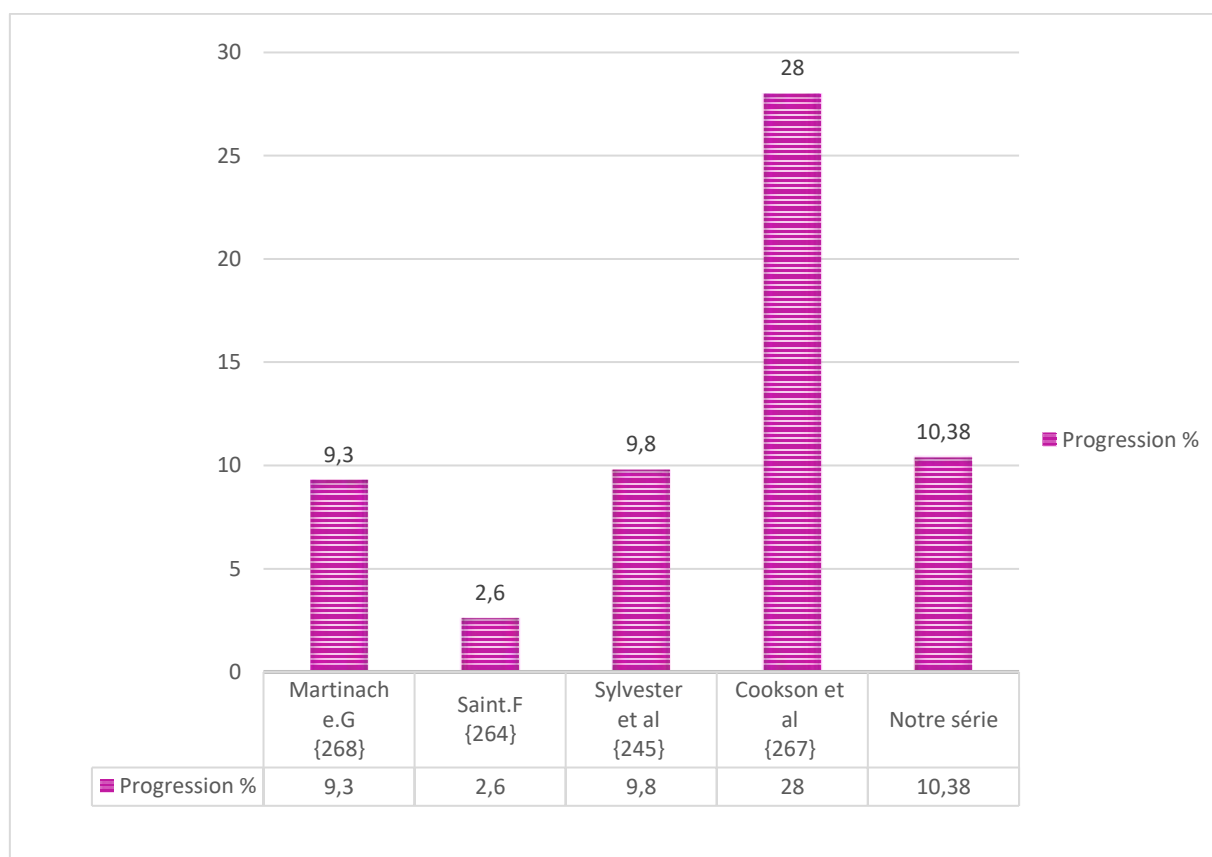


Figure 71 :les différentes études comparant les taux de progression.

Ces différences s'expliquent par plusieurs raisons : {269}

- ❖ L'hétérogénéité des patients inclus qui varient par leur grade et leur stade ; qui mélange les nouveaux cas et les récidives; ainsi que la présence ou non de CIS. Ces études rapportent le plus souvent les résultats de façon globale sans considérer les différents groupes pronostiques.
- ❖ Les différentes modalités des protocoles thérapeutiques (souche, dose, périodicité, traitement d'entretien).
- ❖ L'absence de consensus pour évaluer les résultats en particulier la progression.
- ❖ La durée du suivi et la possibilité de « cross over » entre les bras thérapeutiques.



Conclusion

Le cancer de la vessie est le onzième cancer le plus fréquent diagnostiqué dans le monde. Il occupe le deuxième rang des cancers de l'appareil urinaire après celui de la prostate. Il est développé à partir de l'urothélium et peut être, soit strictement localisées à la muqueuse dans le cas des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) représentant 70 à 80%, soit infiltrer le muscle vésical en profondeur (TVIM).

Le tabagisme est reconnu comme le plus important facteur de risque développer une tumeur de la vessie. Il multiplie par trois le risque d'apparition de ce type de tumeur. Une exposition professionnelle à certaines substances chimiques, comme les amines aromatiques retrouvées notamment dans les peintures et les colorants industriels, fait également partie des facteurs de risque de développer une tumeur de la vessie.

La résection endoscopique a un triple intérêt : diagnostique, pronostique et thérapeutique. Elle reste le traitement opératoire de référence, toujours nécessaire mais non suffisante en cas de TVNIM à risque élevé et intermédiaire.

Les instillations endovesicales de BCG ou de mitomycine C correspondent à un traitement fréquemment administré dans la prise en charge des TVNIM. Si ce geste fait partie de la pratique quotidienne, il ne doit nullement être banalisé et doit répondre à des protocoles d'administration et de délivrance rigoureuse dans l'établissement de soin où le patient est traité. Le protocole du patient doit être personnalisé, planifié et la nature de l'acte urologique (instillation endovésicale) expliquée. L'urologue doit interroger le patient avant chaque instillation pour détecter les EI et ne pas hésiter à surseoir au traitement le cas échéant. En respectant ces principes essentiels de précaution, il est légitime de penser que le protocole de traitement ira à son terme pour garantir la meilleure sécurité carcinologique possible.

La cystectomie radicale associée à une chimiothérapie néoadjuvante est recommandée essentiellement pour le groupe des tumeurs à haut risque non contrôlées par les traitements locaux conservateurs.

Notre travail de recherche a pu déceler les principaux facteurs de risque incriminés dans les tumeurs de la vessie et dont la prévention par lutter contre ces facteurs est essentielle. Ainsi que comparer les résultats en matière de récurrence, progression et guérison des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle, dans le même cadre on a pu donner une approche sur l'utilité d'une deuxième résection systématique dans les tumeurs T1.

De même, Notre étude avait comme objectif principale d'étudier la faisabilité et d'évaluer l'efficacité de la BCG thérapie en comparaison avec les données de la littérature.



RESUME

Titre : les instillations endovésicales pour les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) à propos de 100 cas.

Auteur : ECHATBI Zineb

Rapporteur : Monsieur le Professeur TAZI MOHAMMED FADL

INTRODUCTION :

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM), représentent la grande majorité des tumeurs de la vessie (70% à 80%), regroupent des tumeurs d'évolution et de pronostic différents. Elles ont en commun un risque de récurrence élevé après résection endoscopique (RTUV). Cette dernière constitue le traitement de référence et permet la classification de ces tumeurs.

La stratification des patients en faible, intermédiaire et haut risque permet de proposer le traitement adjuvant : instillations endovésicales de chimiothérapie (postopératoire immédiate, schéma d'attaque) ou de BCG (schéma d'attaque et d'entretien), voire l'indication d'une cystectomie pour les patients résistants au BCG.

OBJECTIF DU TRAVAIL :

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'instillation endovésicale de BCG dans la prévention de la récurrence et de la progression des TVNIM à risque intermédiaire ou haut et comparer les résultats de notre série avec ceux de la littérature.

MATÉRIELS ET MÉTHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective au dépend des patients colligés au Service d'Urologie. Centre hospitalier universitaire Hassan II, portant sur 100 patients sur une durée de 8 ans, de Janvier 2012 à Décembre 2019.

RESULTATS :

- ✓ Dans notre série l'âge par tranches d'âge variait entre 29 et 89 ans avec un âge moyen de survenue de 63,19 ans $\pm$ 9,559.
- ✓ Les patients se répartissent en 90 hommes (90%), et 10 femmes (10%), avec un sexe ratio de 9 H/ 1F.
- ✓ La notion de tabagisme est notée chez 71 patients soit (71%) Contrairement à 29 patients non tabagiques.
- ✓ 69 de nos patients avaient aucunes comorbidités, 19 patients étaient hypertendus et 12 patients étaient diabétiques dont 6 sous antidiabétiques oraux.
- ✓ L'hématurie était le maître symptôme dans 81 cas soit 81%.
- ✓ La tumeur de la vessie a été décrite sous forme d'un épaissement vésical chez 67 patients (67%), et sous forme de tumeur vésicale bourgeonnante chez 18 patients (18%), une papillomatose vésicale a été retrouvée chez 15 patients (15%).
- ✓ Dans notre série, la majorité des patients avaient une taille tumorale de moins de 3cm (60%), et 40% avaient une taille tumorale de plus de 3cm. 57 ont présenté une tumeur unique soit 57% quant à 43 ont présenté une tumeur multiple soit 43%.
- ✓ Sur le plan anatomopathologique la majorité ont un seul type histologique : le carcinome urothélial sauf un seul cas qui avait un carcinome épidermoïde. Les tumeurs pTa sont notées chez 32 patients soit un taux de 32% de l'ensemble des tumeurs de vessie, les tumeurs pT1 sont notées chez 67 patients soit un taux de 67% et 1 seul cas de CIS.
- ✓ Le profil du grade histologique était réparti comme suit :

- 25 Patients présentaient des tumeurs de bas grade soit un taux de 25%,
- 75 Patients présentaient des tumeurs de haut grade soit un taux de 75%.
- ✓ La Re-RTUV a été réalisée chez 72 patients soit un taux de 72% tandis que 28 patients ayant bénéficié d'une RTUV seule soit un taux de 28%.
- ✓ Dans notre série, les tumeurs à risque élevé de récurrence et de progression étaient enregistrées chez 71% des patients, contre 29% porteurs de tumeurs à risque intermédiaire.
- ✓ Tous les patients ont bénéficié d'une RTUV complète suivie de BCGthérapie, Le protocole utilisé est une instillation/semaine pendant 6 semaines suivi d'une autre série de 3 instillations hebdomadaires après un repos de 6 semaines, puis schéma d'entretien à la base de 3 instillations hebdomadaires à 3 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois pendant 3 ans.
- ✓ Dans notre série, 15 patients qui ont eu des effets secondaires de la BCG thérapie. 11 patients ont présenté une hématurie macroscopique (73.33%) et un 4 patients ont présenté des troubles mictionnels à type de dysurie (26.67%).
- ✓ Dans notre série, pour plusieurs raisons, les patients n'ont pas eu tous la cystoscopie de contrôle, 51 patients soit un taux (66.23%) ont eu une cystoscopie normale au cours de la période de l'étude, une récurrence a été mentionnée dans 26 cas (33.76%), dont 9 étaient un stade Ta et 17 étaient un stade T1. Le résultat de la cystoscopie de contrôle n'a pas été mentionné chez 23 patients.
- ✓ Le traitement adjuvant par BCG thérapie a dû être interrompu chez 43 patients pour différentes raisons, On a colligé 25 patients dans notre série, dont l'alternative thérapeutique était de refaire RTUV, chez 6 patients du

faite des effets secondaires de la BCG thérapie, 7 patients n'avaient pas les moyens pour continuer le protocole de la BCG thérapie, et 12 patients avaient un haut risque de récurrence et de progression. 8 patients ont bénéficié d'une cystoprostatectomie totale avec radio-chimiothérapie adjuvante devant la progression de la tumeur qui est devenu infiltrante. L'abstention et la surveillance était l'alternative thérapeutique pour 10 patients qui n'avaient pas les moyens pour se procurer le traitement.

CONCLUSION :

Les résultats de notre étude concordent avec la majorité des données de la littérature.

Elles ont pu souligner l'importance de la BCG thérapie avec traitement d'entretien dans la prévention de la récurrence précoce et de la progression vers un stade avancé des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle à risque élevé et intermédiaire, cependant, plusieurs facteurs peuvent contribuer à son échec et à son abandon, entre autre son coût et ses effets secondaires.



Abstract

Title: Endovesical instillations for non-muscle infiltrating bladder tumors (TVNIM) about 100 cases.

Author: ECHATBI Zineb

Reporter: Monsieur le Professeur TAZI MOHAMMED FADL

Introduction :

Non-muscle infiltrating bladder tumors (TVNIM), represent the vast majority of bladder tumors (70% to 80%), group together tumors of different evolution and prognosis. They have in common a high risk of recurrence after endoscopic resection (UVRT). The latter constitutes the standard treatment and allows the classification of these tumors.

The stratification of patients into low, intermediate and high risk makes it possible to offer adjuvant treatment: endovesical instillations of chemotherapy (immediate postoperative, attack regimen) or BCG (attack and maintenance regimen), or even the indication of " a cystectomy for BCG resistant patients.

Objective :

The main objective of this study is to evaluate the effectiveness of endovesical instillation of BCG in the prevention of recurrence and progression of intermediate or high risk TVNIMs and to compare the results of our series with those of the literature.

Materials and Methods :

This is a retrospective study at the expense of patients attending the Urology Department. Hassan II University Hospital Center, involving 100 patients over a period of 8 years, from January 2012 to December 2019.

Results:

- ✓ In our series, the age-by-age group varied between 29 and 89 years with a mean age of onset of 63.19 years $\pm$ 9.559.

- ✓ The patients are divided into 90 men (90%), and 10 women (10%), with a sex ratio of 9 M / 1F.
- ✓ The notion of smoking is noted in 71 patients, ie (71%) unlike in 29 non-smoking patients.
- ✓ 69 of our patients had no ATCD, 19 patients were hypertensive and 12 patients were diabetic, 6 of whom were taking oral antidiabetics.
- ✓ Hematuria was the main symptom in 81 cases, or 81%.
- ✓ Bladder tumor was described as a thickened bladder in 67 patients (67%), and as a budding bladder tumor in 18 patients (18%), bladder papillomatosis was found in 15 patients (15%).
- ✓ In our series, the majority of patients had a tumor size of less than 3cm (60%), and 40% had a tumor size of more than 3cm. 57 presented a single tumor or 57% as for 43 presented a multiple tumor or 43%.
- ✓ From an anatomopathological point of view, the majority have only one histological type: urothelial carcinoma except for one case which had squamous cell carcinoma. PTa tumors are noted in 32 patients, a rate of 32% of all bladder tumors, pT1 tumors are noted in 67 patients, a rate of 67% and only one case of CIS.
- ✓ The histological grade profile was broken down as follows:
 - 25 patients presented with low-grade tumors, i.e. a rate of 25%,
 - 75 patients presented high-grade tumors, .ie a rate of 75%.
- ✓ Re-RTUV was performed in 72 patients, a rate of 72%, while 28 patients who received VUTR alone, a rate of 28%.
- ✓ In our series, tumors at high risk of recurrence and progression were recorded in 71% of patients, compared with 29% with tumors at intermediate

risk.

- ✓ All patients received full UVR followed by BCG therapy, The protocol used is an instillation per week for 6 weeks followed by another series of 3 instillations after standing for six weeks and then maintenance schedule on the basis of 3 instillations weekly to 3 months, 6 months, and then every 6 months for 3 years.
- ✓ In our series, 15 patients who had side effects from BCG therapy. 11 patients presented with macroscopic hematuria (73.33%) and one 4 patients presented with voiding disorders such as dysuria (26.67%).
- ✓ In our series, for several reasons, the patients did not all have the control cystoscopy, 51 patients or a rate (66.23%) had a normal cystoscopy during the study period, a recurrence was mentioned in 26 cases (33.76%), of which 9 were Ta stage and 17 were T1 stage. The result of the follow-up cystoscopy was not reported in 23 patients.
- ✓ Adjuvant treatment with BCG therapy had to be interrupted in 43 patients for different reasons, 25 patients were collected in our series, whose therapeutic alternative was to repeat RTUV, in 6 patients due to the side effects of BCG therapy, 7 patients could not afford to continue the BCG therapy protocol, and 12 patients had a high risk of recurrence and progression. 8 patients underwent a total cystoprostatectomy with adjuvant radiochemotherapy in view of the progression of the tumor which became infiltrating. Withholding and monitoring was the alternative treatment for 10 patients who could not afford the treatment.

Conclusion:

The results of our study agree with most of the data in the literature.

They were able to highlight the importance of BCG therapy with maintenance therapy in preventing the early recurrence and progression to late stage of high and intermediate risk non-muscle infiltrating bladder tumors, however, several factors may contribute to its failure and abandonment, including its cost and side effects.

المخلص

العنوان: التقطير الداخلي لأورام المثانة غير الارتشاحية غير العضلية (TVNIMs)

(حول 100 حالة)

المؤلف: الشطبي زينب

المقرر: السيد الأستاذ تازي محمد فاضل

مقدمة:

تمثل أورام المثانة غير الارتشاحية غير العضلية (TVNIM) الغالبية العظمى من أورام المثانة (70٪ إلى 80٪) ، وتجمع معاً الأورام ذات التطور والتشخيص المختلفين. الذي لديهم مخاطر عالية من التكرار بعد الاستئصال بالمنظار (UVRT). هذه الأخيرة تشكل العلاج القياسي و تمكن من تصنيف هذه الأورام. إن التقسيم الطبقي للمرضى إلى مخاطر منخفضة ومتوسطة وعالية يجعل من الممكن تقديم علاج مساعد: تقطير داخلي من العلاج الكيميائي (فوري بعد الجراحة ، نظام الهجوم) أو BCG (نظام الهجوم والصيانة) ، أو حتى الإشارة إلى استئصال المثانة للمرضى المقاومون لـ BCG.

الهدف من العمل:

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقييم فعالية التقطير الداخلي لـ BCG في منع تكرار وتطور TVNIMs المتوسطة أو عالية الخطورة ومقارنة نتائج سلسلتنا مع تلك الموجودة في الأدبيات.

المواد والأساليب:

هذه دراسة بأثر رجعي على حساب المرضى الذين يحضرون إلى قسم المسالك البولية. مركز مستشفى جامعة الحسن الثاني ، ويضم 100 مريض على مدار 8 سنوات ، من يناير 2012 إلى ديسمبر 2019.

النتائج:

- في سلسلتنا ، تراوح العمر حسب الفئة العمرية بين 29 و 89 عامًا بمتوسط عمر بداية يبلغ 63.19 ± 9.559 عامًا.

- ينقسم المرضى إلى 90 رجلاً (90٪) ، و 10 نساء (10٪) ، بنسبة جنس 9 م / 1.

- وحظ مفهوم التدخين لدى 71 مريضاً ، أي (71٪) على عكس 29 مريضاً غير مدخنين.
- 69 من مرضانا لم يكن لديهم *ATCD* ، و 19 مريضاً يعانون من ارتفاع ضغط الدم و 12 مريضاً مصاباً بالسكري ، 6 منهم كانوا يتناولون مضادات السكر عن طريق الفم.
- كانت البيلة الدموية هي العَرَض الرئيسي في 81 حالة ، أو 81٪.
- تم وصف ورم المثانة على أنه مثانة كثيفة في 67 مريضاً (67٪) ، وكورم مثانة ناشئ في 18 مريضاً (18٪) ، تم العثور على ورم حليمي المثانة في 15 مريضاً (15٪).
- في سلسلتنا ، كان حجم الورم لدى غالبية المرضى أقل من 3 سم (60٪) ، وكان حجم الورم 40٪ يزيد عن 3 سم. قدم 57 ورماً واحداً أو 57 ٪ كما في 49 قدموا أورام متعددة أو 43 ٪.
- من وجهة نظر علم التشريح المرضي ، فإن الغالبية لديهم نوع نسيجي واحد فقط: سرطان الظهارة البولية باستثناء حالة واحدة مصابة بسرطان الخلايا الحشوية. لوحظت أورام *PTa* في 32 مريضاً ، بمعدل 32٪ من جميع أورام المثانة ، وأورام *pT1* سجلت في 67 مريضاً ، بمعدل 67٪ وحالة واحدة فقط من *CIS*.
- تم تقسيم ملف الصف النسيجي على النحو التالي:
 - 25 مريضاً يعانون من أورام منخفضة الدرجة أي بنسبة 25٪ ،
 - 75 مريضاً يعانون من أورام عالية الدرجة أي بنسبة 75٪.
- تم إجراء إعادة *RTUV* على 72 مريضاً بنسبة 72٪ ، بينما تم إجراء 28 مريضاً تلقوا الأشعة فوق البنفسجية وحدها بنسبة 28٪.
- في سلسلتنا ، تم تسجيل الأورام ذات الخطورة العالية للتكرار والتقدم في 71٪ من المرضى ، مقارنة بـ 29٪ مع أورام متوسطة الخطورة.
- تلقى جميع المرضى الأشعة فوق البنفسجية الكاملة متبوعة بعلاج *BCG* ، والبروتوكول المستخدم هو تقطير واحد / أسبوع لمدة 6 أسابيع تليها سلسلة أخرى من 3 تقطير أسبوعي بعد راحة لمدة 6 أسابيع ، يتبعها نظام صيانة أساسي. 3 تقطير أسبوعي في 3 أشهر ، 6 شهور ثم كل 6 شهور لمدة 3 سنوات.
- في سلسلتنا ، 15 مريضاً لديهم آثار جانبية من علاج *BCG*. قدم 11 مريضاً بيلة دموية عيانية (73.33٪) و 4 مرضى عانى من اضطرابات إفراغ تشبه عسر البول (26.67٪).

- في سياق 51 مريضاً أو معدل واحد (66.23%) خضعوا لتنظير المثانة الطبيعي خلال فترة الدراسة ،
تم ذكر تكرار في 26 حالة (33.76%) ، 9 منها كانت في مرحلة Ta و 17 كانت مرحلة T1.
- كان لا بد من إيقاف العلاج المساعد باستخدام BCG في 43 مريضاً لأسباب مختلفة ، وتم جمع 25 مريضاً في سلسلتنا ، وكان البديل العلاجي الخاص بهم هو تكرار RTUV ، في 6 مرضى بسبب الآثار الجانبية للعلاج BCG ، ولم يتمكن 7 مرضى من تحمل تكاليف العلاج. استمر في بروتوكول علاج BCG ، وكان لدى 12 مريضاً مخاطر عالية للتكرار والتقدم. خضع 8 مرضى لاستئصال المثانة الكلي مع العلاج الإشعاعي المساعد في ضوء تطور الورم الذي أصبح متسللاً. كان الامتناع والمراقبة هو العلاج البديل لعشرة مرضى لا يستطيعون تحمل تكاليف العلاج.

خاتمة:

تتفق نتائج دراستنا مع معظم البيانات الموجودة في الأدبيات. كانوا قادرين على تسليط الضوء على أهمية علاج BCG مع العلاج الوقائي في منع التكرار المبكر والتقدم إلى المرحلة المتأخرة من أورام المثانة غير العضلية ذات الخطورة العالية والمتوسطة ، ومع ذلك ، قد تساهم عدة عوامل في فشلها والتخلي عنها ، بما في ذلك تكلفتها والآثار الجانبية.

Bibliographie:

{1} Clément JF,

Rapports de la vessie. www.univ-brest.fr consulté le 24 Janvier 2011.

{2} Franck Netter. Atlas d'anatomie humaine.

Pelvis et perinée. 4ème édition. Édition: Masson. ISBN-10: 2294094735 ISBN-13: 978-2294094736.

{3} [Http://www.univbrest.fr/S_Commune/Biblio/ANATOMIE/Scan_anatomie/Genitaux_300dpi/Artere_vessie.jpg](http://www.univbrest.fr/S_Commune/Biblio/ANATOMIE/Scan_anatomie/Genitaux_300dpi/Artere_vessie.jpg).

{4} http://www.google.fr/imgres?imgurl=http://www.univbrest.fr/S_Commune/Biblio/ANATOMIE/Scan_anatomie/Genitaux_300dpi/Veines_nerfs_vessie.jpg.

{5} Farnham SB, Cookson MS, Alberts G, Smith JA Jr, Chang SS.

Benefit of radical cystectomy in the elderly patient with significant co-morbidities. Urol Oncol. 2004 ;22(3) :178-181.

{6} Dadoune J.P,

Histologie, 2ème édition (2007); pp: 328-329.

{7} <https://www.auanet.org/education/auauniversity/education-products-and-resources/pathology-for-urologists/normal-histology-and-important-histo-anatomic-structures/urinary-bladder-normal-urothelium>.

{8} Torti F.M and Lum B.L.

Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy Cancer, 1987. 59(3 Suppl): 613-616.

{9} Johansson, Cohen S.M.

Epidemiology and etiology of bladder cancer; Semin surg oncol, 1997, 13: 291-298.

{10} <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-de-la-vessie/> les-facteurs-de-risque.

{11} Kantor, Hartge P,

Urinary tract infection and risk of bladder cancer; Am J Epidemiol, 1984, 119: 510–5.

{12} Griffiths TR, Mellon JK.,

Human papillomavirus and urological tumors. BJU int,2000, 85: 211–217.

{13} Parra J, Drouin S, Comperat E, Vincent M, Emmanuel VG, Francois R, Pierre D,Emmanuel CK, Roupret M,

Cancers de la vessie chez les patients neurologiques : analyse d'une serie monocentrique. Prog Urol, 2007, 1333.

{14} Vordos D, Gattegno B,

Etiologies des tumeurs urotheliales, progress en urologie, Nov. 2001, 11: 825–952.

{15} Bergman K, Muller L,

Series: Current issues in mutagenesis and carcinogenesis, No.65. The genotoxicity and carcinogenicity of paracetamol: a regulatory review. Mutat Res, 1996, 349: 263–88.

{16} Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF,Hagenbeek A, Stovall M, Banks PM, Adami J,

et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst, 1995, 87: 524–30.

{17}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.

{18}A case-control study. Int J Cancer, 1995, 63: 1–6.La Vecchia C, Negri E. Nutrition and bladder cancer. Cancer Causes Control 1996, 7: 95–100.

{19} Pov Z, Hoznek A, Colombel M.,

The prognostic value of p53 nuclear over expression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. 1997 Oct 15; 80 (8):1472-81.

{20 } Volanis D, Kadiyska T, Galanis A, Delakas D, Logotheti S, Zoumpourlis V,

Environmental factors and genetic susceptibility promote urinary bladder cancer. ToxicolLett. 2010 Mar 15;193(2):131-7.

{21} Burger, M.,

Et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol, 2013. 63: 234.

{22} Tsai Y.C, Nichols P.W, Skinner D.G,

Losses of chromosomes 9, 11, and 17 in human bladder cancer; cancer Res, 1990; 50: 44-7.

{23} Lapray J-F, Veyret C, Dubernard P,

Imagerie de la vessie et de la dynamique pelvienne de la femme. Ed Masson. 2008. chap.4.

{24} MOHIB.A

LES TUMEURS DE LA VESSIE NON INFILTRANT LE MUSCLE RÉCIDIVANTES (À propos de 45 cas) et Revue de la littérature. Thèse N° 237/18 faculté de médecine et de pharmacie Fès. 2018.

{25} Camilo A,

Thomas P. Méménto de pathologie. Editions Vernazobres-grégo (2ème édition 2006) : p 278-280.

{26} Hertig A,

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

{27}Epstein JI,

Amin MB, Mostofi FK. The world health organization/ international society of urological pathology consensus classification of urothelial neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998, 22: 1435–1448.

{28}Van Leenders GJ,

Jobsis AC. A new systems for substaging pT1 papillary bladder cancer: a prognostic evaluation. Human pathology 2005, 36: 981–6.

{29}C. BILLEREY – M. SIBONY .

Progrès en Urologie._ ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS SUPERFICIELLES DE LA VESSIE. (2001), 11,N°5.

{30} Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, Houede N,Comperat E, Colin P, Roy C, Davina J, Guy L, Irani J, Lebre T, Coloby P, Soulie M et les membres du CCAFU : Recommandations en onco– urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie .Prog Urol (2013) : 2 S105–S125.

{31}Cheng L, Neumann RM, Zincke H,

grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens. Correlation with 105 matched cystectomy specimens. Am J clin Pathol 2000, 113: 275–279.

{32} Epstein JI, Amin MB, Mostofi FK,

The world health organization/ international society of urological pathology consensus classification of urothelial neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998, 22: 1435–1448.

{33} Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, et al.Systematic, review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and

follow-up of bladder cancer. Health Technol Assess 2010; 14: 1–331.

{34} Van Leenders GJ, Jobsis AC,

A new systems for substaging pT1 papillary bladder cancer: a prognostic evaluation. Human pathology 2005, 36: 981–6.

{35} Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL,

Prospective registration of all patients in a geographical region with newly diagnosed bladder carcinomas during a two-year period. Scand J Urol Nephrol 2000, 34: 95–101.

{36} Desai S, Lim SD, Jimenez RE, Chun T, Keane TE, McKenney JK, Zavala–Pompa A, Cohen C, Young RH, Amin MB,

Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia. Mod Pathol (2000), 13: 1315–1323.

{36} CHOPIN, CATTEGNO

Diagnostic des TSV PROGRES EN UROLOGIE 2001, 1 : 993–1019.

{37} Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Hernández V, Kaasinen E, Palou J, Rouprêt M, van Rhijn BW, Shariat SF, Soukup V, Sylvester RJ, Zigeuner R,

EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. eururo.2016.05.041

{39} TEILLAC P,

Tumeurs de vessie : diagnostic, formes cliniques, marqueurs. Urologie, 18–243–A–30, 1995, 3p.

{40} Lokeshwar VB,

Et al. Bladder tumour markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumour markers. Urology 2005; 66: 35–63.

{41} Mariappan P, Zachou A, Grigor KM,

Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. Eur Urol 2010;57:843–9

{42} Kausch, I,

Et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. Eur Urol, 2010.57: 595

{43} Mowatt, G.,

Et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. Int J Technol Assess Health Care, 2011. 27: 3

{44} Draga, R.O,

Et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. Eur Urol, 2010. 57: 655.

{45} Ray, E.R.,

Et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. BJU Int, 2010. 105:789.

{46} 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.

{47} Schumacher, M.C.,

Et al. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. Eur Urol, 2010. 57: 293.

{48} Stenzl, A.,

Et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5- aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy : A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, 2011. 117: 938.

{49} O'Brien, T.,

Et al. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 2013. 112: 1096

{50} Gkritisios, P.,

Et al. Hexaminolevulinate-guided transurethral resection of nonmuscle-invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: a prospective randomized trial. *Int Urol Nephrol*, 2014. 46: 927.

{51} Dimitri Vordos, Guillaume Ploussard. Cystoscopie en fluorescence pour les tumeurs superficielles de vessie : apport de l'hexaminolévulinate (Hexvix®) et du diagnostic photodynamique. *Progrès FMC*, 2009, 19, 1, 9-14.

{52} Cauberg EC, Kloen S, Visser M, De la Rosette JJ, Babjuk M, Soukup V

Et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non muscleinvasive bladder cancer. 2010; 76: 658 63.

{53} Evelyne C.C. Cauberg , Danie"l M. de Bruin , Dirk J. Faber , Ton G. van Leeuwen , Jean J.M.C.H. de la Rosette , Theo M.,

De Reijke. A New Generation of Optical Diagnostics for Bladder Cancer: Technology, Diagnostic Accuracy, and Future Applications. *EUROPEAN UROLOGY* 56 (2009) 287-297.

{54} Palou, J.,

Et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. J Urol, 2005. 174: 859.

{55} Goessl, C.,

Et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? J Urol, 1997. 157: 480.

{56} Holmäng, S.,

Et al. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. J Urol, 1998. 160: 45.

{57} Millan-Rodriguez, F.,

Et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. J Urol, 2000. 164: 1183.

{58} Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L,

Et al. Recommandations du CCAFU 2010 : Tumeurs urothéliales. Prog Urol 2010;20: S255-74.

{59} Viswanath S, Zelhof B, Ho E, Sethia K and Mills R,

Is routine urine cytology useful in the haematuria clinic? Ann R Coll Surg Engl 2008; 90: 1535.

{60} Lokeshwar, V.B.,

Et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. Urology, 2005. 66: 35.

{61} Glas, A.S.,

Et al. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. J Urol, 2003. 169: 1975

{62} Agarwal, P.K.,

Et al. Considerations on the use of diagnostic markers in management of patients with bladder cancer. World J Urol, 2008. 26: 39.

{63} Van Rhijn, B.W,

Et al. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol, 2005. 47: 736.

{64} Kamat, A.M.,

Et al. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol: reducing costs while maximizing sensitivity. BJU Int, 2011. 108: 1119.

{65} Van Rhijn BWG,

Et al. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. Eur Urol Suppl, 2009: 536.

{66} Bergman, J.,

Et al. Surveillance of patients with bladder carcinoma using fluorescent in-situ hybridization on bladder washings. BJU Int, 2008. 101: 26.

{67} Grossman, H.B.,

Et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. JAMA, 2005. 293: 810.

{68} Lotan, Y.,

Et al. Screening for bladder cancer: a perspective. World J Urol, 2008. 26:13.

{69} Roobol, M.J.,

Et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). Urol Oncol, 2010. 28: 686.

{70} Cummings KB, Barone JG, Ward WS.,

Diagnosis and staging of bladder cancer. Urol clin north am, 1992, 19: 455-65.

{71} Bellot J,

Etudes des variations inter-pathologistes dans l'évaluation du grade et du stade des tumeurs vésicales. Prog urol, 1996, 6: 49-57.

{72} Brauers A, Buettner R, Jakse G.,

Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: Is cystectomy often too early ? J urol, 2001, 165: 808-810

{73} Brausi, M.,

Et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage TaT1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol, 2002. 41: 523.

{74} Herr, H.W.,

Randomized trial of narrow-band versus white-light cystoscopy for restaging (second look) transurethral resection of bladder tumors. Eur Urol, 2015. 67: 605.

{75} Dalbagni, G.,

Et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. Eur Urol, 2009. 56: 903.

{76} Kulkarni, G.S.,

Et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. Eur Urol, 2010. 57: 60.

{77} Bishr, M.,

Et al. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. Can Urol Assoc J, 2014. 8: E306.

{78} M. Rouprêta,b,*, Y. Neuzilleta,c, G. Pignota,d,E. Compérata,e, F. Audeneta,f, N. Houédéa,g,S. Larréa,h, A. Masson–Lecomtea,i, P. Colina,j,S. Brunellea,k, E. Xylinasa,l, M. Roumiguiea,m,A. Méjeana,

Recommandations françaises du Comité deCancérologie de l'AFU —
Actualisation2018—2020 : tumeurs de la vessie*French ccAFU guidelines on bladder cancer — Update 2018—2020: Bladder cancer*

{79} Ferre A, Cordonnier C, Demailly M, Hakami F, Sevestre H et Saint f,

Ciblage diagnostique par HexvixR des tumeurs urothéliales de vessie : résultats après quatre ans d'évaluation prospective monocentrique. Progrès en urologie (2013), 23: 195—202.

{80} Vander Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B,

Et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. Eur Urol 2005; 48: 363—71.

{81} Lee R and Droller MJ.,

The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. Urol Clin North Am 2000; 27 (1): 1–13.

{82}<http://urofrance.org/science-et>

[recherche/basebibliographique/article/html/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-9.html](http://urofrance.org/science-et-recherche/basebibliographique/article/html/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-9.html)

{83} Reuter V.E.,

Bladder Risk and prognostic factors—a pathologist's perspective. Urol Clin North Am, 1999, 26 (3): 481–492.

{84} Heney N.M, Ahmed S, Flanagan M.J, Frable W, Corderm. P, Hafermann M.D and Hawkins IR.,

Superficial bladder cancer: progression and recurrence J Urol, 1983. 130 (6): 1083–1086.

{87} Lokeshmar VB and Block NL,

A sensitive and specific method for detecting bladder cancer and evaluating its grade. Urol Clin North Am. 2000,27: 53–61.

{88} Lopez JI, Angulo JC.,

The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. Histopathology, 1995, 27: 27–33.

{89} Wood DP, Montie JE, Pontes JE.,

Identification of transitional cell carcinoma of the prostate in bladder cancer patients: a prospective study. J Urol 1989, 142: 83–5.

{90}Huang J.K.,

The role of bcl-2, p53 and ki- 67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma. J Urol, 2000, 163: 758–760.

[60] Sylvester RJ, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C,Denis L,

Et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2 596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006; 49: 466–77.

{92} Orsola A, Trias I, Raventos CX, Espanol I, Cecchini L, Bucar S,

Et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma : feasibility and prognostic signifcance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCGtreated and BCG–non–treated Patients. Eur Urol 2005; 48: 231–8.

{93} Huguet J, Crego M, Sabate S, Salvador J, Palou J, Villavicencio h,

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.

{94} Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, Houede N, Comperat E, Colin P, Roy C, Davina J, Guy L, Irani J, Lebre T, Coloby P, Soulie M et les membres du CCAFU : Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol (2013) : 2 S105–S125.

{95} Lammers, R.J.,

Et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2011. 60: 713.

{96} Rink, M.,

Et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette–Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2012. 62: 1204.

{97} Rink, M.,

Et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent non muscle invasive bladder cancer. J Urol, 2012. 188: 2120.

{98} Serretta, V.,

Et al. Cigarette smoking status at diagnosis and recurrence in intermediate-risk non muscle-invasive bladder carcinoma. Urology, 2013. 81: 277.

{99} Seisen T, Roupret M,

Résection endoscopique des tumeurs de vessie n'infiltrant pas la musculature avec Hexvix. Prog urol(2013); 23: 1177–1180.

{100}Bruyere F.

Recommendations of the Infectious Disease Committee of the French Association of Urology (AFU): Antibiotic prophylaxis for urological procedures. Prog urol 2010; 20: 1018.

{101} Pugh R.C, Proceedings:

The pathology of cancer of the bladder Cancer,1973. 32 (5): 1267–1274.

{102} Zerbib M et Bouchot O.

Diagnostic d'une tumeur infiltrante de vessie: Partie A. chapitre II. Prog Urol, 2002, 769.

{103}Chome J, Algazi L.

Classification et pronostic des tumeurs épithéliales primitives de la vessie. Bull Cancer, 1957, 44: 278–292.

{104} Mostofi FK.

Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder Jama, 1968. 206 (8): 1764–1769.

{105}Miller A, Mitchell JP, Brown NJ.

The Bristol Bladder Tumour Registry. Br J Urol, 1969. 41: Suppl: 1–64.

{106} HERMANEK P., HUTTER R.V.P., SOBIN L.H., WAGNER G., and WITTEKIND C.,

eds.TNM Atlas. Guide illustré de la classification TNM/pTNM des tumeurs malignes. 5eme ed. UICC (Union Internationale Contre le Cancer). 1997, Springer-Verlag: Paris.

{107}Ro JY, Ayala AG, El-Naggar A.

Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. Am J Surg Pathol, 1987, 11 (9): 668–673.

{108} Chopin D, Gattegno B.

Chimiothérapie endovesicale. Progres en urologie (2001), 11: 1045–1064.

{109} Semple J.

Papillomata of the bladder treated with podophyllin; preliminary report. Brit Med J, 1948, 1, 1235.

{110} Bateman JC.

Chemotherapy of solid tumors with triethylene thiophosphoramide. New Eng. J. Med, 1955, 252, 879

{111} Jones HC, Swinney J.

Thiothepa in the treatment of tumors of the bladder. The Lancet, 1961, 2, 615.

{112} Shida K, Doguchi T, Sasazaki T, Sato H, Takahashi U, Tatani M, Kato N, Urano E, Oogushi M, Tazaki H, Ozeki Z, Matsunaga S, Yazim A, H, Nakagami Y and Nakamura Y. Treatment of the bladder cancer with instillations of Mitomycin C. Jap. J. Clin. Urol, 1967, 21, 1075.

{113} Mishina T, Oda K, Murata S, Ooe H and Mori Y.

Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors. J Urol, 1975, 114, 2: 217–9.

{114} Duque JL and Loughlin KR.

An overview of the treatment of superficial bladder cancer. Intravesical chemotherapy. Urol Clin North Am, 2000, 27, 1, 125–35.

{115} Erturk E, Cohen SM, Price JM and Bryan GT,

Pathogenesis, histology, and transplantability of urinary bladder carcinomas induced in albino rats by oral administration of N-(4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl) formamide. Cancer Res, 1969, 29, 12: 2219–28.

{116} Erturk E, Cohen SM and Bryan GT.

Urinary bladder carcinogenicity of N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide in female Swiss mice. Cancer Res, 1970, 30, 5, 1309-11.

{117} Erturk E, Atassi SA, Yoshida O, Cohen SM, Price JM and Bryan GT.

Comparative urinary and gallbladder carcinogenicity of N-(4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl)formamide and N-(4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl) acetamide in the dog. J Natl Cancer Inst, 1970, 45, 3, 535-42.

{118} Studer UE, Dekernion JB, Lovrekovich H and Lovrekovich L.,

Quantitative measurements of humoral immune response in mice to a FANFT induced bladder tumor. Urol Res, 1985, 13, 3, 123-30.

{119} Soloway MS.

Intravesical and systemic chemotherapy of murine bladder cancer. Cancer Res, 1977, 37, 8 Pt 2, 2918-29.

{120} Franksson C.

Tumours of the urinary bladder: A pathological and clinical study of 434 cases. Acta Chirurgica Scandinavica, 1950, 1000, 664-667.

{121} Soloway MS and Masters S.

Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. Cancer, 1980, 46, 5, 1158-63.

{122} <http://medicament.ma/medicament/d-rubicin-50mg50-ml-poudre-pour-usage-parenteral/>

{123} Okamura K, Ono Y and Kinukawa T.

Randomized study of single early instillation of (2r)-4-o-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. 2002 May 1; 94 (9): 2363-8.

{124} Burnand KG, Boyd PJ, Mayo ME, Shuttleworth KE and Lloyd–Davies RW.

Single dose intravesical thiotepa as an adjuvant to cystodiathermy in the treatment of transitional cell bladder carcinoma. Br J Urol, 1976, 48, 1, 55–9.

{125} Zincke H, Utz DC, Taylor WF, Myers RP and Leary FJ. Influence of thiotepa and doxorubicin instillation at time of transurethral surgical treatment of bladder cancer on tumor recurrence: a prospective, randomized, doubleblind, controlled trial. J Urol, 1983, 129, 3, 505–9.

{126} The effect of intravesical thiotepa on the recurrence rate of newly diagnosed superficial bladder cancer. An MRC Study. MRC Working Party on Urological Cancer. Br J Urol, 1985, 57, 6, 680–5.

{127} Lamm DL.

Long–term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urol Clin North Am, 1992, 19, 3, 573–80.

{128} Gontero P, Cattell L, Paone TC, Milla P, Berta G, Fiorito C ,

Et al Pharmacokinetic study to optimize the intravesical administration of gemcitabine. BJU Int 2010; 22: 920–31.

{129} Stewart DJ, Green R, Futter N, Walsh W, Mckay D, Verma S, Maroun JA and Redmond D,

Phase I and pharmacology study of intravesical mitoxantrone for recurrent superficial bladder tumors. J Urol, 1990, 143, 4, 714–6.

{130}Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, Freedman LS, Hall RR, Hargreave TB, Munson K, Newling DW, Richards B, Robinson MR, Rose MB, Smith PH, Williams JL and Whelan P,

The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. J Urol, 1996, 155,4, 1233–8.

{131}Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J and Dumont R.

Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow up. J Urol, 1999, 161, 4, 1120–3.

{132}Irani J.

Prise en charge des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM). Progres en urologie (2009), 19, 248—253.

{133} Mostofi FK.

Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder Jama, 1968. 206 (8): 1764–1769.

{134}Pearl R.,

Cancer and tuberculosis. Am J Hyg, 1929; 9: 97.

{135}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.

{136} Coe JE and Feldman JD.,

Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in the guinea pig bladder. Immunol, 1966; 10: 127–136.

{137} Mathe G, Amiel J, Schwarzenbrg L, Schneider M, Catton A, Schlumberger J.R, Hayat M and Vassal F.,

Acute immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Lancet, 1969; 10: 679–699.

{138} Zbar B and Rapp HJ.,

Immunotherapy of guinea pig cancer with BCG. Cancer 1974: 1532–1540.

{139} 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.

{140} 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.

{141} Morales A, Eidinger D and Bruce AW.,

Intracavitary Bacillus Calmette–Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol. 1976 Aug; 116 (2): 180–183.

{142} Malmström, P.U.,

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 muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2009. 56: 247.

{143} Shelley, M.D.,

Et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette–Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU Int, 2001. 88: 209.

{144} Böhle, A.,

Et al. Intravesical bacillus Calmette–Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol, 2003. 169: 90.

{145} Duchek, M.,

Et al. Bacillus Calmette–Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferonalpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. Eur Urol, 2010. 57: 25.

{146} Järvinen, R., et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette–Guerin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. Eur Urol, 2009. 56: 260.

{147} 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.

{148} Böhle, A.,

Et al. Intravesical bacille Calmette–Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology, 2004. 63:682.

{149} Irani J.

Prise en charge des carcinomes Ta, T1, et in situ de vessie : quoi de neuf ? Progrès en Urologie (2008), 18 Suppl. 5, S94–S98.

{150} Oddens, J.R.,

Et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus calmette–guerin relative to maintenance epirubicin in patients with stage ta t1 urothelial bladder cancer: results from EORTC genito–urinary group study 30911. Eur Urol, 2014. 66: 694.

{151} DE BOER E.C., DE JONG W.H., STEERENBERG P.A., AARDEN L.A., TETTEROO E.,
DEGROOT E.R., VAN DER MEIJEDEN A.P.M., VEGT P.D.J., DEBRUYNE F.M.J., RUITENBERG
E.J.,

Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor
during intravesical immunotherapy with Bacillus Calmette-Guerin in superficial
bladder cancer. Cancer. Immunol. Immunother., 1992 ;34 :306-312.

{152} SAINT F., PATARD J.J., MAILLE P., SOYEUX P., HOZNEK A., SALOMON L., ABBOU
C.C., CHOPIN D.K.,

Prognostic value of a T helper 1 (Th1) urinary cytokine response following intravesical
BCG treatment for superficial bladder cancer. J. Urol., 2001 in press.

{153} HAANEN B.A.G., WAAL MALEFIJT R., RES P.C.M., KRAAKMAN E.M., OTTENHOFF
T.H.M., DE VRIES R.R.P., SPITS H.

Selection of a human t helper type 1 like T cell subset by mycobacteria. Exp Med.,
1991;174:583-592.

{154} Fabien SAINT, Jean-Jacques PATARD, Laurent SALOMON, Walid ALAMÉ, Antony
CICCO, Claude-Clément ABBOU, Dominique CHOPIN.,

Mécanismes d'action du BCG : vers une approche thérapeutique individualisée (ATI)?.
Progrès en Urologie (2000), 10, 1118-1126.

{155}[166] DE BOER E.C., DE JONG W.H., STEERENBERG P.A., AARDEN L.A., TETTEROO
E., DE GROOT E.R., VAN DER MEIJEDEN A.P.M., VEGT P.D.J., DEBRUYNE F.M.J.,
RUITENBERG E.J.

Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor
during intravesical immunotherapy with Bacillus Calmette-Guerin in superficial
bladder cancer.

{156} JACKSON A.M., ALEXANDROFF A.B., KELLY R.W., SKIBINSKA A., ESUVARANATHAN K., PRESCOTT S., CHISHOLM G.D., JAMES K.

Changes in urinary cytokines and intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in bladder cancer patients after BCG immunotherapy. Clin. Exp. Immunol., 1995;99:369-375.

{157} PATARD J.J., GUILLE F., LOBEL B., ABBOU C.C., CHOPIN D.

Etat actuel des connaissances sur les mécanismes d'action du BCG. Prog Urol., 1998 :415-421.

{158} SAINT F., PATARD J.J., MAILLE P., SOYEUX P., HOZNEK A., SALOMON L., ABBOU C.C., CHOPIN D.K.

Prognostic value of a T helper 1 (Th1) urinary cytokine response following intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer. J. Urol., 2001 in press.

{159} HAAF E.O., DRESNER S.M., RATLIFF T.L., CATALONA W.J.

Two courses of intravesical Bacillus Calmette Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder.

{160} DE REIJKE M., DE BOER E C., KURTH K H., SCHAMHART D H J.,

Urinary cytokines during intravesical Bacillus Calmette Guerin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. Urol , 1996;155:477-482.

{161} FLEISCHMANN J.D., WENTWORTH D.B., THOMAS K.M., IMBEMBO A.L.,

Urinary interleukin-2 inhibition in patients with cystitis. Immuno.Invest., 1989;18:825-831.

{162}SAINT F., PATARD J.J., MAILLE P., SOYEUX P., HOZNEK A., SALOMON L., DE LA
TAILLE A., ABBOU C.C., CHOPIN D.K.

Th1 /Th2 urinary cytokine profiles in responder and non responder patients after one
and two courses of BCG for the treatment of superficial bladder cancer. Urol., 2001 in
press.

{163} Brandau, S. and Suttman, H.:

Thirty years of BCG immunotherapy for non-muscle invasive bladder cancer: a success
story with room for improvement. Biomed Pharmacother, 61: 299, 2007.

{164}Y. Neuzillet, F. Dubosq, E. Xylinas, P. Colin, E. Comperat , N. Houede, S. Larre, A.
Masson-Lecomte, G. Pignot, P. Puech, M. Roumiguie, A. Mejean, M. Roupret.,

Données comparatives moléculaires, précliniques et cliniques des différentes souches
de bacille de Calmette–Guérin (BCG) : revue de la littérature du Comité de cancérologie
de l'Association française d'urologie (CCAFU). Progrès en urologie (2016) 26, 121—
128.

{165}Rentsch, C.A.,

et al. Bacillus calmette–guerin strain differences have an impact on clinical outcome
in bladder cancer immunotherapy. Eur Urol, 2014. 66: 677.

{166}Sengiku, A.,

Et al. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette–Guerin therapy
with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol,
2013. 190: 50.

{167} Morales, A.,

Et al. Intracavitary Bacillus Calmette–Guerin in the treatment of superficial bladder
tumors. J Urol, 1976. 116: 180.

{168} Lamm, D.L.,

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.

{169} Zlotta, A.R., et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? Eur Urol, 2000. 37: 470.

{170} Oddens, J.,

Et al. Final results of an EORTC–GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette–Guerin in intermediate– and high–risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one–third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. Eur Urol, 2013. 63: 462.

{171} Brausi, M.,

et al. Side effects of Bacillus Calmette–Guerin (BCG) in the treatment of intermediate and high–risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito–urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one–third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. Eur Urol, 2014. 65: 69.

{172} Ojea, A.,

Et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate–risk superficial bladder cancer: low–dose bacillus Calmette–Guerin (27mg) versus very low–dose bacillus Calmette–Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. Eur Urol, 2007. 52: 1398.

{173} Martinez–Pineiro, J.A.,

Et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette–Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. BJU Int, 2002. 89: 671.

{174} Martinez–Pineiro, J.A.,

Et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette–Guerin with a reduced dose of 27mg in superficial bladder cancer. BJU Int, 2002. 89: 671.

{175} Wallerand H. Instillations endovésicales et cancer de la vessie ; Progrès en urologie (2009), 19: 868—871.

{176} van der Meijden, A.P.,

Et al. Maintenance Bacillus Calmette–Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito–Urinary Group Phase III Trial. Eur Urol, 2003. 44: 429.

{177} Brausi, M.,

Et al. Side effects of Bacillus Calmette–Guerin (BCG) in the treatment of intermediate and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito–urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. Eur Urol, 2014. 65: 69.

{178} Lamm, D.L.,

Et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette–Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol, 1992. 147: 596.

{179} Palou, J.,

Et al. Intravesical bacillus Calmette–Guerin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. Transplantation, 2003. 76: 1514.

{180} Roumeguere, T.,

Et al. Bacillus Calmette–Guerin therapy in non–muscle–invasive bladder carcinoma after renal transplantation for end–stage aristolochic acid nephropathy. *Transpl Int*, 2015. 28: 199.

{181} Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolas L and Rischmann P.

The effect of ofloxacin on bacillus calmette–guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized,prospective, double–blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2006; 176: 935–9.

{182} Solsona, E., et al ;

Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette–Guerin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non–muscle–invasive bladder cancer in intermediate– and high–risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. *Eur Urol*, 2015. 67: 508.

{183} Jarvinen, R., et al;

Long–term Outcome of Patients with Frequently Recurrent Non–muscle–invasive Bladder Carcinoma Treated with One Perioperative Plus Four Weekly Instillations of Mitomycin C Followed by Monthly Bacillus Calmette–Guerin (BCG) or Alternating BCG and Interferon–alpha2b Instillations: Prospective Randomised FinnBladder–4 Study. *Eur Urol*, 2015. 68: 611.

{184} Di Stasi, S.M.,

Et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high–risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 43.

{185} Fernandez–Gomez, J.,

Et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette–Guerin: the CUETO scoring model. J Urol, 2009. 182: 2195.

{186} Lamm, D.L.

Carcinoma in situ. Urol Clin North Am, 1992. 19: 499.

{187} Takenaka, A.,

Et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette–Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. Int J Urol, 2008. 15: 309.

{188} Jakse, G.,

Et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. Eur Urol, 2001. 40: 144.

{189} Gofrit, O.N.,

Et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette–Guerin immunotherapy. Urol Oncol, 2009. 27: 258.

{190} Sylvester, R.J.,

Et al. Bacillus calmette–guerin 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.

{191} Kaasinen, E.,

Et al. Alternating mitomycin C and BCG instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordic study. Eur Urol, 2003. 43: 637.

{192} Solsona, E.,

Et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. J Urol, 1996. 155: 895.

{193} Sylvester, R.J.,

Et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. Urology, 2005. 66: 90.

{194} Aaronson, D.S.,

Et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? BJU Int, 2009. 104: 506.

{195} Palou, J.,

Et al. Urothelial carcinoma of the prostate. Urology, 2007. 69: 50.

{196} Palou Redorta, J.,

Et al. Intravesical instillations with bacillus calmette-guerin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. Eur Urol, 2006. 49: 834.

{197} Rouprêt M.,

Et al. EAU Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract. In: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Munich 2016, European Association of Urology, Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.

{198} Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Hernández V, Kaasinen E, Palou J, Rouprêt M, van Rhijn BW, Shariat SF, Soukup V, Sylvester RJ, Zigeuner R.,

EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. eururo.2016.05.041.

{199} Irani J.,

Prise en charge des carcinomes Ta, T1, et in situ de vessie : quoi de neuf ? Progrès en Urologie (2008), 18 Suppl. 5, S94-S98.

{200} Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, Houede N, Comperat E, Colin P, Roy C, Davina J, Guy L, Irani J, Lebre T, Coloby P, Soulie M et les membres du CCAFU : Recommandations en onco- urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie .Prog Urol (2013) : 2 S105–S125.

{201} Sylvester RJ, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Boufflioux C, Denis L, Et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2 596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006; 49: 466–77.

{202} H. Wallerand

Département d'urologie et de transplantation rénale, centre hospitalo-universitaire.Pellegrin—Tripode, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France Recu le 22 septembre 2009 ; accepté le 22 septembre 2009 Disponible sur Internet le 24 octobre 2009 <https://doi.org/10.1016/j.purol.2009.09.016> .

{203} Gallagher, B.L.,

Et al. Impact of previous bacille Calmette–Guerin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette–Guerin plus interferon intravesical therapy. Urology, 2008. 71: 297.

{204} Rosevear, H.M.,

Et al. Factors affecting response to bacillus Calmette–Guerin plus interferon for urothelial carcinoma in situ. J Urol, 2011. 186: 817.

{205} Yates, D.R.,

Et al. Treatment options available for bacillus Calmette–Guerin failure in non-muscle invasive bladder cancer. Eur Urol, 2012. 62: 1088.

{206} Dalbagni, G.,

Et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette–Guerin–refractory transitional cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol, 2006. 24: 2729.

{207} Jones, G.,

Et al. Intravesical gemcitabine for non–muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 1: CD009294.

{208} Solsona, E.,

Et al. The 3–month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol, 2000. 164: 685.

{209} Herr, H.W.,

Et al. Defining bacillus Calmette–Guerin refractory superficial bladder tumors. J Urol, 2003. 169: 1706.

{210} Lerner, S.P.,

Et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non–muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol, 2009. 27: 155.

{211} Huguet, J.,

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.

{212} Fritsche, H.M.,

Et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. Eur Urol, 2010. 57: 300.

{213} **Turker, P.,**

Et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int*, 2012. 110: 804.

{214} **Bianco, F.J., Jr.,**

Et al. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. *Urol Oncol*, 2004. 22: 290.

{215} **Kamat, A.M.,**

Et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol*, 2006. 175: 881.

{216} **Palou, J.,**

Et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette–Guerin. *Eur Urol*, 2012. 62: 118.

{217} **Willis, D.L., et al.** Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *J Urol*, 2015. 193: 1129.

{218} **Lerner, S.P.,**

Et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2009. 27: 155.

{219} **Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S,**

Et al. Gemcitabine versus bacille Calmette–Guérin after initial bacille Calmette–Guérin failure in non-muscle invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010;116:1893–900.

{220}Huguet, J.,

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.

{221} Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL.,

Et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. J Natl Cancer Inst. 2001; 93: 597–604.

{222} Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA.,

The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. Eur Urol 2008; 53: 709–19.

{223} Fernandez– Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez– Pineiro L, Ojea A.,

Et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and Progression in patients with non– muscle invasive bladder cancer treatedwith bacillus Calmette–Guerin: external validation of the EORTC risk tables.Eur Urol 2011; 60: 423–30.

{224}Franck Netter.,

Atlas d'anatomie humaine. Section V : Pelvis et perinee.4eme edition.Edition: Masson.ISBN–10: 2294094735 ISBN–13: 978–2294094736.

{225}Platz CE, Cohen MB, Jones MP, Olson DB, and Lynch CF,

Is microstaging of early invasive cancer of the urinary bladder possible or useful? Mod Pathol,1996. 9 (11): 1035–1039.

{226} Endl E, Gerdes J.,

Post translational modifications of the KI–67 protein coincide with two major checkpoints during mitosis J Cell Physiol, 2000. 182 (3): 371–380.

{227} Registre des cancers de la région du grand Casablanca. Années:

2005–2006–2007; édition 2012.

{228} Engholm G, Hakulinen T, Gislum M, Tryggvadottir L, Klint A, Bray F 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 Oncol 2010; 49: 655–64.

{229} <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-vessie/Le-diagnostic/Le-stade-du-cancer>

{230} Timo Marttila, Riikka Jaärvinen, Tapani Liukkonen, Erkki Rintala, Peter Bostrom, Marjo Seppänen, Teuvo Tammela, Pekka Hellstrom, Sirpa Aaltomaa, Markku Leskinen, Mika Raitanen, Eero Kaasinen, the FinnBladder Group,

Intravesical Bacillus Calmette–Gue´rin Versus Combination of Epirubicin and Interferon–a2a in Reducing Recurrence of Non–Muscle–invasive Bladder Carcinoma: FinnBladder–6 Study. 2016 Finland.

{231} J. W. F. Catto,* D. R. Yates, I. Rehman, A. R. Azzouzi, J. Patterson, M. Sibony, O. Cussenot and F. C. Hamdy,

Behavior of Urothelial Carcinoma With Respect to Anatomical Location. 2007 France.

{232} Belhaj.A,

Les résultats oncologiques des tumeurs de vessie Pt1G3, sous BCG thérapie ou après BCG thérapie. Thèse N° :281 RABAT 2018

{233} Martin G. Friedrich a,* , Uwe Pichlmeier b, Hartwig Schwaibold a,c, Stefan Conrad a,d, Hartwig Huland,

Long–Term Intravesical Adjuvant Chemotherapy Further Reduces Recurrence Rate Compared with Short–Term Intravesical Chemotherapy and Short–Term Therapy with Bacillus Calmette–Gue´rin (BCG) in Patients with Non–Muscle–Invasive Bladder

Carcinoma.Allemagne 2007

{234} E. Comperat, M. Roupret, E. Chartier-Kastler, M. O. Bitker, F. Richard, P. Camparo, F. Capron and O. Cussenot,

Re: Prognostic Value of MET, RON and Histoprognostic Factors for Urothelial Carcinoma in the Upper Urinary Tract .Texas 2008.

{235}Tyler, A.

Urothelial Cancers: Ureter, Renal Pelvis, and Bladder. Seminars in Oncology Nursing, 28(3), 154–162 2012. doi:10.1016/j.soncn.2012.05.004.

{236} B. Diaoa , T. Amatha , B. Fall a,* , P.A. Fall a , M.J. Diémé b, N.N. Steevya , A.K. Ndoyea , M. Baa , V. Mendes b, B.A. Diagnea,

Bladder cancers in Senegal: Epidemiological, clinical and histological features.2008

{237} S.ANBARI, B. BELAABIDIA,

Les tumeurs urothéliales: anatomopathologiques et facteurs pronostiques menée sur une durée de 10 au service d'anatomie pathologique et service d'urologie du CHU Mohammed VI de Marrakech. Thèse N° : N 100 / 2013.

{238} Branchereau.J.

Tumeur urothéliales de vessie stade PT1.Thèse doctorat Medecine .Nantes 2010;n44,120 p.

{239} Pfister C.,Roupret M.,Wallerand H.,Davin J.L., Quintens H.,

Et al. Recommandations en Onco Urologie 2010 : Tumeurs urothéliales. Progrès en Urologie 2010; Suppl 4,S255–S274.

{240} Bacha.S

Efficacité de la BCG thérapie dans le traitement des tumeurs non infiltrant le muscle de la vessie.fmpf 2016 Thèse N° : 206/16

{241} 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

{242} Klan R , Loy V , Huland H .

Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1991; 146 : 316 – 8.

{243} Rigaud J , Karam G , Braud G , Glemain P , Buzelin J M , Bouchot O .

T1 bladder tumors: value of a second endoscopic resection . Prog Urol 2002 ; 12 : 27 – 30

{244} Malmström, P.U.,

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 muscle–invasive bladder cancer. Eur Urol, 2009. 56: 247

{255} RISCHMANN P.

Recommandations du Comité de Cancerologie de l'Association Française d'Urologie. Tumeurs urothéliales. Prog Urol, 1998. 8, Sup. 3 N° 5: p. 25–50

{256}]Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G, Kirkels WJ, Silva FC, Oosterlinck W, Prescott S, Kirkali Z, Powell PH, de Reijke TM, Turkeri L, Collette S, Oddens J.

EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta–T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1–3 Years of Maintenance Bacillus Calmette–Guérin. Eur Urol. 2015 Jan;69(1):60–9

{257} Nicolas Brichart, Jacques Irani.

Deuxième résection à un mois (rerésection) dans les tumeurs de vessie T1 de haut grade. Progrès en Urologie Juin 2010.

{258} Brauers A , Buettner R , Jakse G .

Second resection and prognosis of primary high-risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? J Urol 2001 ; 165 : 808 – 10.

{259} Schips L , Augustin H , Zigeuner R E , et al .

Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? Urology 2002 ; 59 : 220 – 3

{260} Schwaibold H E , Sivalingam S , May F , Hartung R .

The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer . BJU Int 2006 ; 97 : 1199 – 201.

{261} Dalbagni G , Vora K , Kaag M , et al .

Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer . Eur Urol 2009 ; 56 : 903 – 10 .

{262} Grimm M O , Steinhoff C , Simon X , Spiegelhalder P , Ackermann R , Vogeli T A .

Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study . J Urol 2003 ; 170 : 433 – 7

{263} Zurkirchen M A , Sulser T , Gaspert A , Hauri D .

Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists . Urol Int 2004 ; 72 : 99 – 102.

{264} Fabien SAINT, Jacques IRANI, Laurent SALOMON, Henri DEBOIS, Claude Clément ABBOU, Dominique CHOPIN.

Etude de la tolérance et de l'efficacité des instillations endovésicales de Bacille

Calmette–Guérin dans le traitement prophylactique des tumeurs superficielles de vessie, en utilisant un traitement d’entretien. Progrès en Urologie (2001), 11, 647–656.

{265} Rui Fa Han ¹, Jian Gang Pan

Can intravesical bacillus Calmette–Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials.

{266} Khanna OP, Son DL, Son K, Mazer H, Read J, Nugent D, Cottone R, Heeg M, Rezvan M, Uhlman R,

Et al. Multicenter study of superficial bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette–Guerin or adriamycin. Results of long-term follow-up. Urology. 1991 Sep;38(3):271–9.

{267} AYED., BENHASSINE L.,

Et al. Résultats du BCG dans le traitement des tumeurs de vessie PTa et PT1. Evaluation d’un protocole long utilisant 75mg de BCG de souche Pasteur.

Prog Urol, 1998, 8 : 206–210.

{268} Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR,

The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. J Urol. 1997; 158(1):62–7

{268} G. Martinache, M. Zerbib, A. Descazeaud, B. Debré, M. Peyromaure.

Tumeurs de vessie pTa : facteurs de récurrence et de progression.

Prog urol (2008) 18, 35–40.

{269} Patel SG, Cohen A, Weiner AB, Steinberg GD.

Intravesical therapy for bladder cancer. Expert Opin Pharmacother. 2015 Apr; 16(6):889–90.

{270} M. Rouprêta*, Y. Neuzilletb, S. Larréc, G. Pignotd, P. Colobye, X. Rébillard f, P. Mongiat–Artusg, E. Chartier–Kastlera, M. Souliéh, C. Pfisteri;

Recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CC-AFU) pour la bonne pratique des instillations endovésicales de BCG et de mytomyicine C dans le traitement des tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle (TVNIM). Reçu le 25 mars 2012 ; accepté le 10 mai 2012.

{271} Babjuk M, et al.

EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016.

{272} Amro. Radi, Tazi Mohamed Fadi.

Tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle,

Université Mohamed Ben Abdelah, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Fes. 2015

{273} EL GHAZI MOHAMED ; M.A. LAKMICHI .

Profil de récurrence et de progression des carcinomes urothéliaux non infiltrant le muscle vésical.

UNIVERSITE CADI AYYAD, FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH , 2016.

{274} SAHRAOUI. H

Instillation endovésicale au bacille de Calmette et Guérin pour les tumeurs superficielles de la vessie non infiltrant le muscle : Etude prospective au CHU Mohammed VI à Marrakech, 2016.

أطروحة رقم 21/124

سنة 2021

التقطير الداخلي لأورام المثانة غير المتسلل
إلى العضلات (TVNIMs)
(بصدد 100 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/03/26

من طرف

السيدة الشطبي زينب
المزدادة في 06 مارس 1995 بميدلت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب
الكلمات المفتاحية

تقطير داخل الحويصلة - علاج BCG - ورم المثانة غير المتسلل إلى العضلات

اللجنة

السيد فريح مولاي حسن الرئيس

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد تازي محمد فضل المشرف

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد ملاس سفيان أعضاء

أستاذ في طب التشريح

السيد العماري جلال الدين أعضاء

أستاذ في جراحة المسالك البولية

السيد احسايني مصطفى أعضاء

أستاذ مبرز في جراحة المسالك البولية