كليـــــــة الـطـب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2016 Thèse N° 51

Instillation endovésicale au bacille de Calmette et Guerin pour les tumeurs superficielles de la vessie non infiltrant le muscle : Etude prospective au CHU Mohammed VI à Marrakech

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/05/2016

PAR

Mlle. HOUDA SAHRAOUI

Né Le 05 Mai 1990 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Carcinome urothéliale, instillation endovésicale, bacille Calmette et Guerin, BCG thérapie, immunothérapie

JURY

Mr.	**I. SARF** Professeur d'Urologie	**PRESIDENT**
Mr.	**Z. DAHAMI** Professeur d'Urologie	**RAPPORTEUR**
Mr.	**O. GHOUNDAL** Professeur de Val de Grâce en Urologie	**JUGES**
Mr.	**I. ADMOU** Professeur d'Immunologie	

بسم الله الرحمن الرحيم

Serment d'hypocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr Badie Azzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secretaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation

EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie

BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anésthésie- réanimation
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie

EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénéque
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

DÉDICACES

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

je dédie cette thèse …

A mon très cher père : Mr. Sahraoui Abderrahim

J'ai vécu dans l'admiration de ta grande personnalité et de ta bonté. Tu es pour moi l'exemple du grand coeur. Puisse cette thèse symboliser le fruit de tes longues années de sacrifices consentis pour mes études et mon éducation. Puisse Dieu, le tout puissant, te protège et t'accorde meilleure santé et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A ma très chère mère : Mme. Amina Tamzilt

Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille. Ta noblesse et ta bonté sont sans limites. Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es imposées afin d'assurer mon bien être, et que Dieu tout puissant, préserve ton sourire et t'assure une bonne santé et une longue vie afin que je puisse te combler à mon amour.

A ma petite sœur: Hafsa Sahraoui

Tu es ma sœur, mon amie et ma confidente. Je ne pourrais jamais imaginer ma vie sans toi. Tu es ce petit rayon de soleil qui procure chaleur et tendresse. Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. J'espère que je remplis correctement le rôle de grande soeur. Puisses-tu garder ta pureté et ta joie de vivre. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A la mémoire de mes grands-pères

Puissent vos âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de Sa Sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.

A mes oncles, à mes tantes, a mes cousins et cousines

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

A mes très chères amies, Meriem El Alaoui, Hind Sami, Soumia Ait Ami, Raja Elmghazli, Fatimezahra Taleb Elhouda, Oumnia ait Belaassal,...

Merci pour votre amour, votre amitié. Vous étiez toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter. Merci pour les bons moments que nous avons passés ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité. Ma vie est plus belle par votre présence. Que Dieu vous protège et vous procure joie et bonheur et que notre amitié reste à jamais.

A mes collégues et amis de l'équipe de pédiatrie, de neurochirurgie, de dermatologie, de neurologie et de rhumatologie.

Merci pour votre amitié et votre soutien. Que Dieu vous protège et vous procure joie et bonheur. Avec tout mon respect et toute mon affection.

A mes très chers collègues Amimiens

J'ai toujours senti que vous êtes ma deuxième famille que j'aime et je respecte. Je vous remercie pour tous ce que vous m'avez apportés. Avec tout mon respect et toute mon affection

A Tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.
A Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

REMERCIEMENTS

A notre maître et président du jury de thèse :

Mr. Ismail Sarf

PROFESSEUR d'urologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'un maitre dévoué et serviable, et d'un homme dont la présence rassure et la parole apaise. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

A notre maître et rapporteur du jury de thèse :

Mr. Zakaria Dahami

Professeur d'urologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous vous remercions sincèrement pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Merci pour votre rigueur, votre compétence et votre disponibilité que vous n'avez pas ménagées malgré vos nombreuses occupations, pour la réalisation de ce travail. Vos qualités font de vous un exemple à suivre. Veuillez trouver ici cher maitre, l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de nos respects les plus distingués.

A notre maître et juge de thèse :

Mr. Omar Ghoundal

Professeur d'urologie de Val de grâce de Paris

C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession. Recevez cher maitre l'expression de notre profond respect et l'assurance de notre grande admiration.

A notre maître et juge de thèse :

Mr. Ibrahim Admou

Professeur d'immunologie

Nous vous remercions de nous avoir honores par votre présence. Vous avez accepte aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maitre, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse :

Mme. Hanane Rais

Professeur agrégée d'anatomopathologie

Nous vous remercions de nous avoir honores par votre présence. Vous avez accepte aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maitre, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A Dr. Bakka Khalid

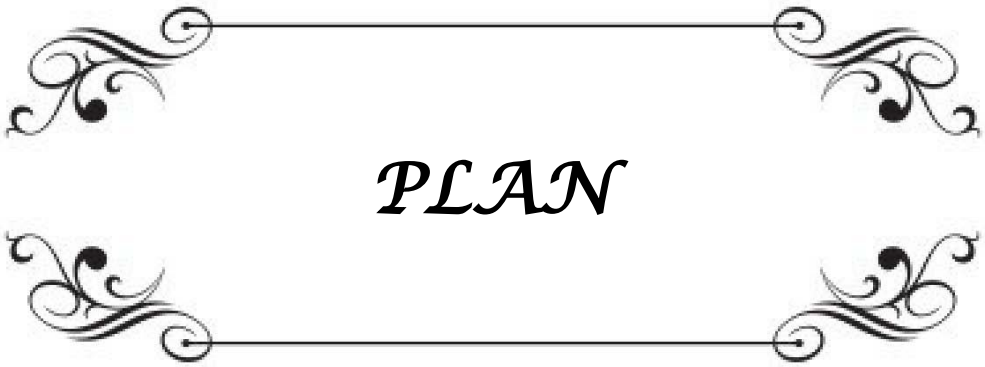
Résident au service d'Urologie au CHU Mohammed VI de Marrakech

Merci pour vos conseils prodigieux, pour votre compétence et pour votre disponibilité. Nous vous remercions sincèrement pour l'aide précieuse et incomparable que vous nous avez prodigué. Recevez par cette thèse l'expression de notre grande admiration et de notre profonde gratitude.

ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

TV	: tumeur de vessie
TVNIM	: tumeur de vessie non infiltrant le muscle
TVIM	: tumeur de vessie infiltrant le muscle
TVEUS	: tumeur des voies excrétrices urinaires supérieures
BCG	: bacille de Calmette et Guerin
RTUV	: résection trans-urétrale de la vessie
HTC	: hématurie totale avec caillot
TRV	: trouble de remplissage vésical
RAU	: rétention aigue d'urine
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
CUETO	: Clubs d'Uro-oncologie Espagnols
CCAFU	: Comité de cancérologie de l'association française d'urologie
CPT	: Cysto-prostatectomie totale
ECBU	: Examen cytobactériologique des urines
NFS	: Numération formule sanguine
RCTH	: radio-chimiothérapie
TDM	: tomodensitométrie
RAMED	: régime d'assistance médicale



PLAN

INTRODUCTION 1

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 3

RAPPEL 5

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle : 6

I. Épidémiologie : 6

1. Fréquence 6
2. Incidence 6
3. Mortalité 8
4. Tendances évolutives 8
5. Facteurs de risque des carcinomes urothéliaux 9

II. Histoire naturelle des TVNIM : 11

III. Diagnostic des TVNIM : 12

1. Circonstances de découverte 12
2. Examen physique 13
3. Examen complémentaires 14

IV. Facteurs pronostiques : 22

1. Les facteurs pronostiques cliniques et cystoscopiques 22
2. Les facteurs pronostiques histopathologiques 23
3. Utilisation de la table EORTC et score CUETO 24

V. Les moyens thérapeutiques : 25

1. La RTUV 25
2. Les instillations endovésicale 26
3. Laser thérapie 30
4. L'électrocoagulation simple 31
5. L'interféron 31
6. La thérapie photodynamique 32

VI. Les moyens de surveillance : 32

1. Tumeurs à faible risque 32
2. Tumeurss à risque intermédiaire 33
3. Tumeurs à haut risque 33

PATIENTS ET MÉTHODES 34

I. La sélection des patients : 35

1. Critères d'inclusion: 35
2. Critères d'exclusion : 35

II. Le recueil des données: 35

III. Le déroulement de l'étude : 36

1. La phase diagnostique : 36
2. La phase thérapeutique : 36
3. Phase évolutive : 41

IV. L'analyse des données : 41

RÉSULTATS 42

I. Données démographiques : 43

1. Âge: 43
2. Le sexe : 43
II. Données cliniques : 44
1. Les antécédents : 44
2. circonstances diagnostiques : 45
3. Examen clinique : 46
III. Données paracliniques : 46
1. Bilan biologique: 46
2. Bilan radiologique : 47
3. Bilan endoscopique : cystoscopie diagnostique 49
4. RTUV et anatomopathologie : 51
IV. Le protocole des instillations endovésicales : 54
1. Le délai des instillations après RTUV : 54
2. Produit et dose utilisée : 54
3. Cystoscopie et RTUV pré-thérapeutique : 55
4. Le bilan pré-thérapeutique : 55
5. Protocoles des instillations : 55
6. Les effets secondaires : 56
V.L'évolution : 56
1. Cystoscopie de contrôle : 56
2. Cytologie de contrôle : 57
3. Autres thérapeutiques envisagées : 58

DISCUSSION 60
I. La BCG thérapie endo vésicale : 61
1. mode d'action de la B.C.G-thérapie 61
2. Indications et mode de prescription des instillations de BCG 63
3. Les complications de la BCG thérapie : 69
4. Résultats du traitement par BCGthérapie : 82
5. Échec des instillations endovésicales par BCG thérapie : 88
6. La prévention des tumeurs de vessie: 91
II. Discussion des résultats : 92
1. La faisabilité de la BCG thérapie : 92
1.1. L'étape pré-thérapeutique 92
1.2. L'étape thérapeutique 94
1.3. L'étape post-thérapeutique 95
2. L'évaluation du coût général de la BCG thérapie : 99
3. Les alternatives thérapeutiques de la BCG thérapie : 100

Recommandations des principales associations d'urologie 102

CONCLUSION 120

ANNEXES 122

RÉSUMÉS 132

BIBLIOGRAPHIE 139

INTRODUCTION

Les tumeurs urothéliales représentent les tumeurs les plus fréquentes des tumeurs de la vessie. Il s'agit dans 90% des cas de carcinome urothéliale ou carcinome à cellules transitionnelles. Elles constituent la 11ème cause de cancer dans le monde et le 2ème cancer urologique après le cancer de la prostate.

Selon l'infiltration du muscle vésicale (détrusor), les tumeurs vésicales sont classées en deux catégories : tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM), et tumeur de vessie infiltrant le muscle (TVIM).

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) constituent 70% des cancers de la vessie. Leur pénétration ne dépasse pas le chorion de la muqueuse mais peuvent toutefois devenir invasives. On distingue les lésions planes (CIS) ; les tumeurs limitées à la muqueuse (Ta) et les tumeurs atteignant le chorion sans dépasser la lamina propria.

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

La cystoscopie et l'analyse anatomopathologique des coupeaux de résection sont les examens clé du diagnostic.

Les principaux risques de ces tumeurs après la résection sont la récidive sur le même mode superficiel ou la progression devenant infiltrants beaucoup plus agressive que la tumeur initiale.

Leur traitement repose essentiellement sur la résection trans-urétrale de la vessie (RTUV) associé aux instillations endovésicales par la BCG thérapie ou la chimiothérapie locale qui s'avère nécessaire afin de réduire ces risques.

Le traitement par BCG thérapie endovésicale est le traitement le plus utilisé en pratique courante, il permet de diminuer significativement le risque de progression et de récidive. Il peut engendrer un certain nombre de complications, dont certaines sont graves, d'où l'intérêt de respecter ses indications et son mode d'utilisation et de surveiller attentivement sa tolérance et son efficacité.

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

- Etudier la faisabilité de la BCG thérapie et le résultat thérapeutique obtenue pour le traitement des TVNIM à partir d'une analyse prospective chez des patients ayant reçu la BCG thérapie comme traitement adjuvant.
- Evaluer le coût de la BCG thérapie réalisé dans notre contexte.
- Rechercher les contraintes d'un échec de ce traitement dans notre série.
- discuter un protocole de traitement et de suivi évolutif adapter à notre contexte.

RAPPEL

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle :

I. Épidémiologie :

L'étude des données épidémiologiques concernant les tumeurs vésicales permet d'apprécier l'ampleur de la problématique et de dresser un état des lieux. Elle permet également d'isoler les principaux facteurs de risque afin de réaliser une prévention primaire de la maladie et de définir une population à risque au sein de laquelle un dépistage pourrait conduire à un traitement précoce.

1. Fréquence:

Les carcinomes urothéliaux représentent la quatrième localisation de cancer par leur fréquence après le cancer de la prostate (ou le sein), le cancer du poumon et le cancer colorectal. [1 ; 2 ; 3]

Dans le monde, le cancer de la vessie est la 11ème cause de cancer et le deuxième cancer urologique après celui de la prostate. [1 ; 3 ; 4]

2. incidence :

Un carcinome vésical est diagnostiqué ou traité dans le monde chez 2,7 millions de personnes chaque année, et dans la majorité des cas, les tumeurs urothéliales apparaissent après 60 ans. [2]

En France, cette pathologie avec 11 965 nouveaux cas estimés en 2012, dont 80 % chez l'homme, occupe la 5ème place en incidence. [2]

2.1. Répartition dans le monde :

La répartition géographique du cancer de la vessie est très inégale dans le monde [5].

Le cancer de la vessie est plus fréquent dans la population blanche des Etats-Unis et d'Europe, [5 ; 6] alors que son incidence dans les pays d'Asie, d'Europe de l'Est et dans la population noire des Etats-Unis est plus faible.

Au Canada, la probabilité d'être atteint du cancer de la vessie est de 0,9% [7].

D'après KOGEVINAS [8], deux tiers de ces cancers apparaissent chaque année dans les pays industrialisés (Tabagisme et risque professionnel) le 1/3 restant dans les pays en voie de développement liés plutôt à la bilharziose urinaire qui se trouve à l'état endémique dans certain pays (Egypte). [9 ; 10]

2.2. Répartition par sexe

Le sex-ratio est évalué entre 3 et 4, situant les tumeurs malignes de vessie au 4ème rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et au 8ème rang chez la femme [7] (fig. 1)

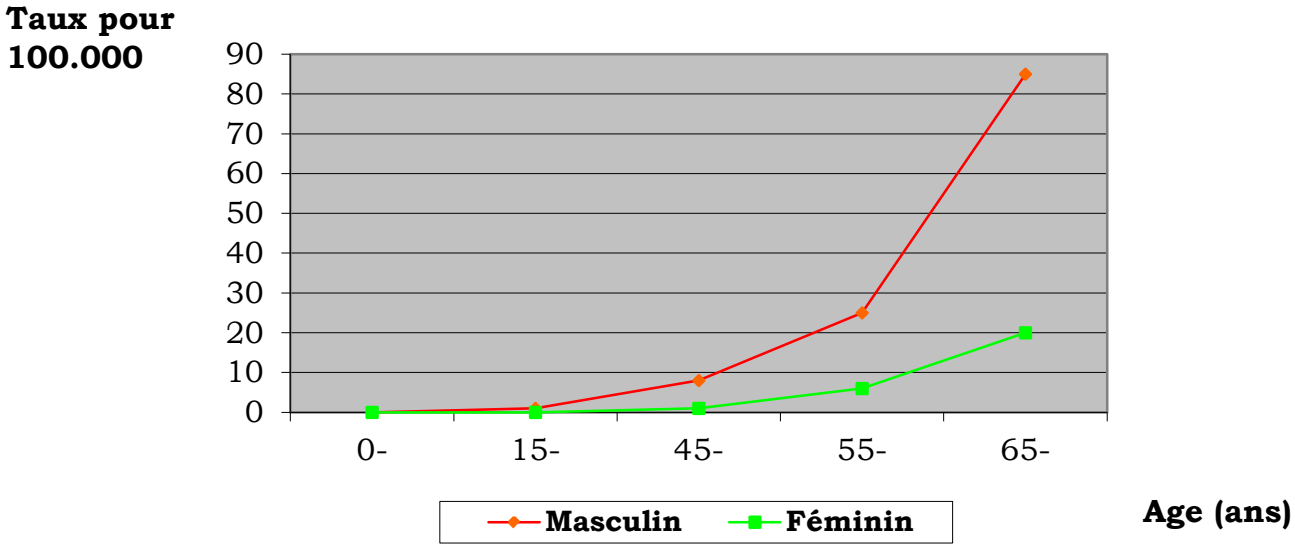


Figure 1. Incidence du cancer de vessie à l'échelle mondiale (GLOBOCAN 2000).

2.3. Répartition selon l'âge

L'incidence du cancer de la vessie croit avec l'âge pour les deux sexes et c'est au-delà de 65 ans que le taux d'incidence chez l'homme devient plus marqué que celui de la femme. [2 ; 11] (Tableau I)

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 69 ans chez l'homme et 71 ans chez la femme. [12]

Tableau I : La moyenne d'âge de cancer de la vessie dans la littérature.

Auteurs	Moyenne d'âge	Extrêmes (ans)
DIAO [13]	45,5	12-86
KOFFI [14]	49,9	22-95
BENCHEKROUN [15]	59	25-85
RANTOMALALA [16]	52	34- 73
NIANG [17]	51	32-83
HORSTMANN [18]	62	20-93
RISCHMANN [19]	62	42-82
BEN SALMA [20]	59	29-83
ZHANG [21]	61,9	20-90

3. Mortalité :

Le nombre estimé de décès par cancer de vessie est de 132 000, soit 2.1% de décès annuels par cancer. 75% de ces décès surviennent chez l'homme [12 ; 22]. Parmi ces décès, 20% concernant des décès avant 65 ans chez l'homme et 8% chez la femme [13]. La mortalité par cancer de vessie est cinq fois plus élevée chez l'homme que chez la femme ; une variation liée probablement au tabagisme et aux expositions professionnelles impliqués dans la genèse de ces tumeurs.

Au Maroc, en 2000, le taux de mortalité standardisé par cancer de vessie était de 9,1 pour 100 000 hommes/an versus 1,0 pour 100 000 femmes/an. [23]

4. Tendances évolutives :

Une augmentation de l'incidence du cancer urothélial a été observée avec un taux estimé à 1% par an au cours des trente dernières années. [24]

Aux Etats-Unis, entre 1973 et 1988, il y a eu une augmentation annuelle de 1% chez l'homme de plus de 65 ans et 0,9% chez ceux de moins de 65 ans, chez les femmes l'augmentation est respectivement de 0,7% et 0,4%. [25]

Une étude faite au service d'Urologie au CHU de Marrakech en 2013 avait noté également une croissance du nombre de cas de tumeurs de vessie de 0,7% par an. [26]

5. Facteurs de risque des carcinomes urothéliaux:

Le risque de développer un cancer de vessie augmente avec l'âge. Il apparaît habituellement chez les sujets de plus de 65 ans [8]. Il est actuellement évident que le risque est plus élevé chez les sujets de sexe masculin [3 ; 23].

Plusieurs facteurs ont été incriminés dans la genèse du cancer vésical, avec des degrés de certitude variables [25]. Le principal facteur de risque mis en évidence n'est autre que le Tabagisme. Il existe également un sur-risque lié à certains produits chimiques utilisés dans l'industrie mais aussi à certaines infections vésicales chroniques.

5.1. Le tabagisme :

Le tabac, à lui seul, représente le facteur de risque majeur incriminé dans la carcinogénèse des tumeurs vésicales. Il cause plus de 50% des cancers de vessie chez l'homme et plus de 35% chez la femme [27].

Les fumeurs ont un risque deux fois plus élevé de développer cette pathologie comparés à la population non fumeuse [25]. Les carcinogènes présents dans la fumée du tabac sont retrouvés dans l'urine des fumeurs. Les cellules urothéliales subissent alors des dommages liés majoritairement aux substances nocives suivantes [27] :

- Les amines aromatiques : Alpha-Naphthylamine et Bêta-Naphthylamine
- L'Arsenic
- Certaines N-Nitrosamines cycliques

Le risque de cancer est lié directement au nombre de cigarettes fumées par jour et au nombre d'années pendant lesquelles le sujet a fumé (Paquet année) [27].

5.2. Les expositions professionnelles :

L'exposition professionnelle aux carcinogènes urothéliaux est le deuxième facteur de risque incriminé après le tabac, représentant 5 à 20% de la totalité des cancers de vessie [28].

L'exposition aux amines aromatiques, en particulier la bêta-naphthylamine, la benzidine, le 4-aminobiphényle et la 4-o-toluidine, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et aux gaz d'échappement des moteurs diesel, constitue un facteur de risque certain impliqué dans l'apparition des cancers de vessie [28].

Les industries à risque sont globalement l'industrie du textile, du cuir, du caoutchouc, du plastique, des peintures et colorants artificiels, de l'aluminium, du charbon, les industries de couverture, d'usinage, l'industrie du bâtiment et les métiers des transports routiers [28].

5.3. Autres facteurs de risque :

L'usage abusifs d'antalgiques, la chimiothérapie (Cyclophosphamide ou ifosfamide à forte dose) et la radiothérapie (centrée sur le bassin) sont aussi des facteurs de risque certains [27].

Actuellement, du point de vue génétique, aucune donnée ne permet de prouver sérieusement qu'un facteur héréditaire peut causer un cancer de vessie. Cependant, des études récentes suggèreraient un lien de causalité probable entre certains facteurs génétiques et le cancer de vessie. Le risque génétique de développer un carcinome urothélial a été cependant clairement démontré dans le syndrome de Lynch II « Hereditary Non Polyposis Carcinoma » [27]. La mutation du gène du rétinoblastome RB1 pourrait, selon les mêmes études, augmenter le risque de le développer [27]. Le cancer de vessie apparait aussi dans certains syndromes dysplasiques comme le syndrome des mamelons surnuméraires, syndrome de Werner ou de l'ataxie-télangiectasie [27].

D'autres facteurs sont suggérés, mais le lien de causalité reste incertain. Nous citons : l'apport liquidien journalier faible, l'abus de café ou d'alcool, les sous produits chlorés, les acides aristolochiques et la consommation d'eau potable riche en Arsenic [29].

II. Histoire naturelle des TVNIM : [30].

Elles représentent 80% des tumeurs vésicales, 70% d'entre elles sont de bas grade d'architecture papillaire ; elles n'infiltrent habituellement pas le chorion (stade pTa).

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

A l'occasion de ces récidives, 5% peuvent s'étendre à une grande partie de la muqueuse et réaliser une papillomatose diffuse. En fait, ces nouvelles lésions ne sont pas toujours de vraies récidives. Si de vraies récidives (liées à une nouvelle croissance du clone tumoral initial) surviennent fréquemment dans certaines circonstances (exérèse insuffisante, phénomène d'implantation ou de migration de cellules tumorales à distance du foyer tumoral initial), dans d'autres cas, il s'agit de l'apparition de nouveaux clones tumoraux susceptibles d'apparaître en différents points de l'arbre urinaire, en particulier au niveau des voies excrétrices supérieures.

Ce mode évolutif très particulier suppose une atteinte diffuse de la muqueuse. L'urothélium non tumoral serait, même dans ces tumeurs de bas grade, modifié par l'exposition à des carcinogènes endo ou exogènes (field effect).

Ces modifications moléculaires ne se traduisent pas dans ce type de tumeur par des anomalies morphologiquement caractérisables.

Enfin, 5 à 10% de ces tumeurs de bas grade vont progresser vers une infiltration pariétale. Ces progressions sont parfois très décalées dans le temps et peuvent survenir des années après l'émergence de la première tumeur. C'est ce qui justifie un suivi très prolongé de ces lésions malgré leur morphologie peu inquiétante.

Parmi les TVNIM, 30% sont de haut grade. Elles comprennent les tumeurs papillaires de grade élevé et des lésions planes de haut grade de type carcinome in situ.

Les tumeurs papillaires de haut grade se caractérisent par une infiltration fréquente du chorion, un taux de récidive qui atteint 80% et un taux de progression qui se situe autour de 40 à 60% (carcinome de haut grade après résection seule).

Le carcinome in situ est une lésion plane de haut grade, dont il existe deux formes : la forme isolée représente moins de 5% des cas alors que les autres sont associées à des tumeurs urothéliales superficielles ou infiltrant le plus souvent de haut grade. Dans tous les cas, cette lésion est à haut risque d'extension diffuse à l'urothélium et de progression. Lorsqu'elle est associée à une tumeur papillaire superficielle, elle double le risque naturel de progression et de récidive de cette tumeur.

III. Diagnostic des TVNIM :

1. Les circonstances de découverte :

1.1. 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 [31].

1.2. 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 [31, 32].

1.3. La cystite hématurique

Elle est aussi évocatrice en particulier chez l'homme. Même avec un examen cytobactériologique des urines (ECBU) positif, cette cystite hématurique doit faire rechercher une

tumeur de vessie. Ainsi, 1,3% des femmes et 12% des hommes traités pour une cystite interstitielle présentent en fait un carcinome in situ de la vessie [32].

1.4. 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 [32].

1.5. 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 [32].

2. 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.

3. Examens complémentaires :

3.1. Echographie vésicale et des voies excrétrices : [32]

C'est un examen de pratique extrêmement fréquent en urologie.

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.

L'échographie vésicale sus pubienne a une sensibilité de 80% et une spécificité de 95%.

Les limites de l'échographie sont les tumeurs végétantes de moins de 3mm, les tumeurs peu saillantes surtout les tumeurs plates et infiltrantes.

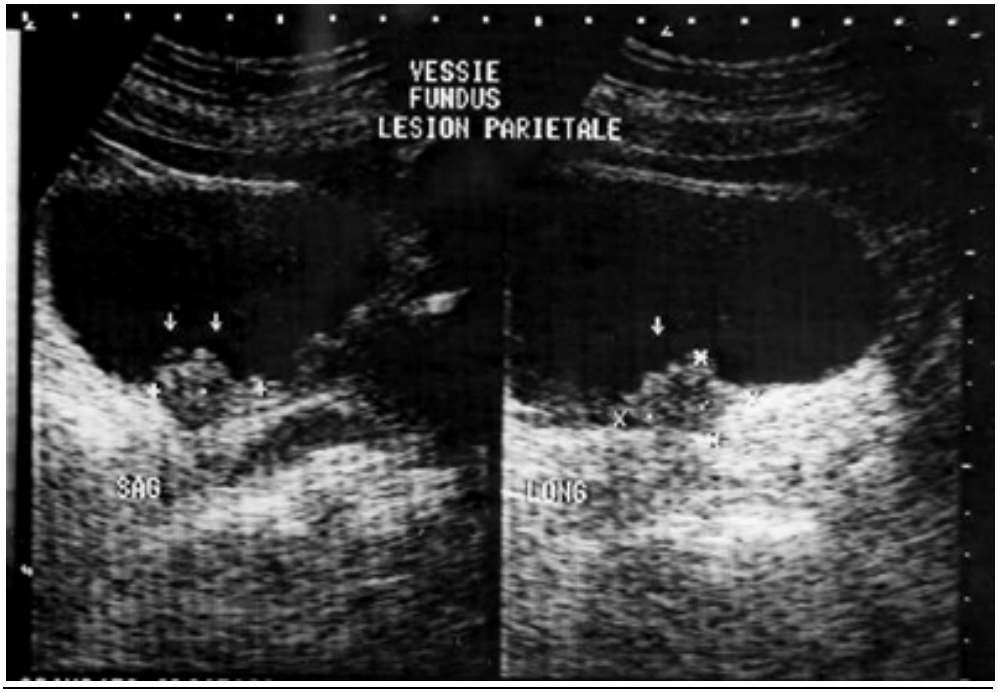


Figure 2 : Image échographique d'une tumeur vésicale siégeant à la face postérieure de la vessie.

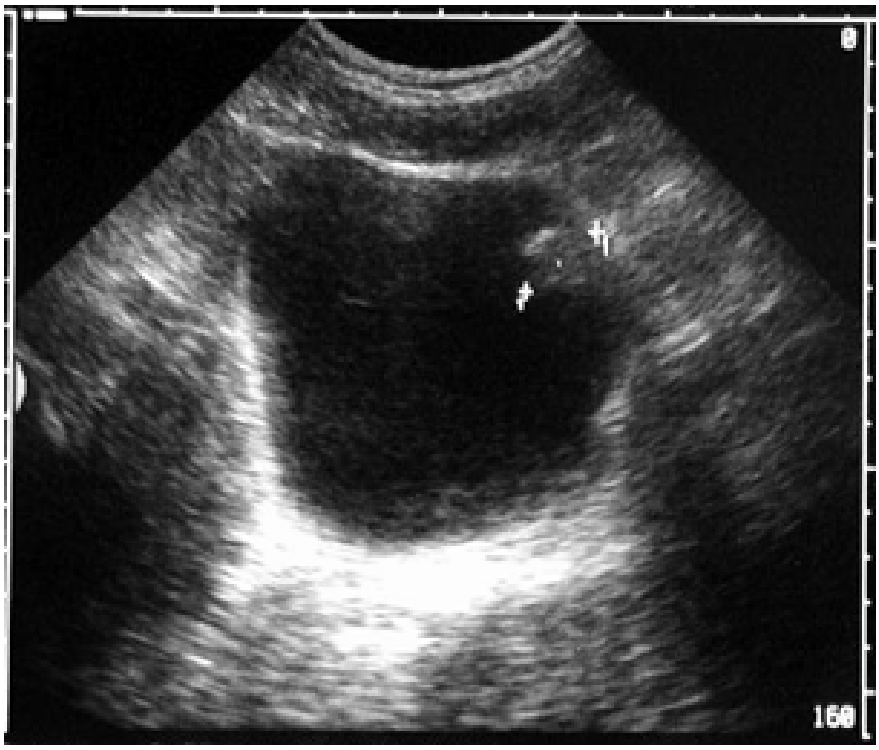


Figure 3 : Image échographique d'une tumeur vésicale superficielle antéro-latérale gauche

3.2. Cytologie urinaire : [32 ; 33]

Examen étudiant les cellules urothéliales desquamées.

Le prélèvement peut être effectué soit à partir d'urines mictionnelles, soit par lavage au sérum physiologique (100 à 200ml).

Classiquement, la cytologie tumorale montre des cellules irrégulières avec un noyau agrandi et une chromatine anarchique.

3.3. Cystoscopie diagnostique et RTUV: [33 ; 34]

C'est l'examen de référence en matière de pathologie tumorale vésicale. Elle permet de préciser l'aspect macroscopique de la tumeur, son siège, sa taille et le caractère uni ou multifocal

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).

La cartographie des lésions est essentielle. Elle précise le nombre de tumeurs, leur topographie par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile) [35].

Les biopsies randomisées de la muqueuse ne sont plus réalisées en routine. Elles sont indiquées sur les zones anormales évoquant un CIS [35]. L'utilisation de la fluorescence (acide hexamino-levulinate en instillation) lors de la RTUV améliore significativement le diagnostic du carcinome in situ et la qualité de la résection avec un impact possible sur la récidive tumorale [35].

Figure 4 : Vue cystoscopique d'une tumeur de vessie d'allure superficielle papillaire à frange fine<15mm

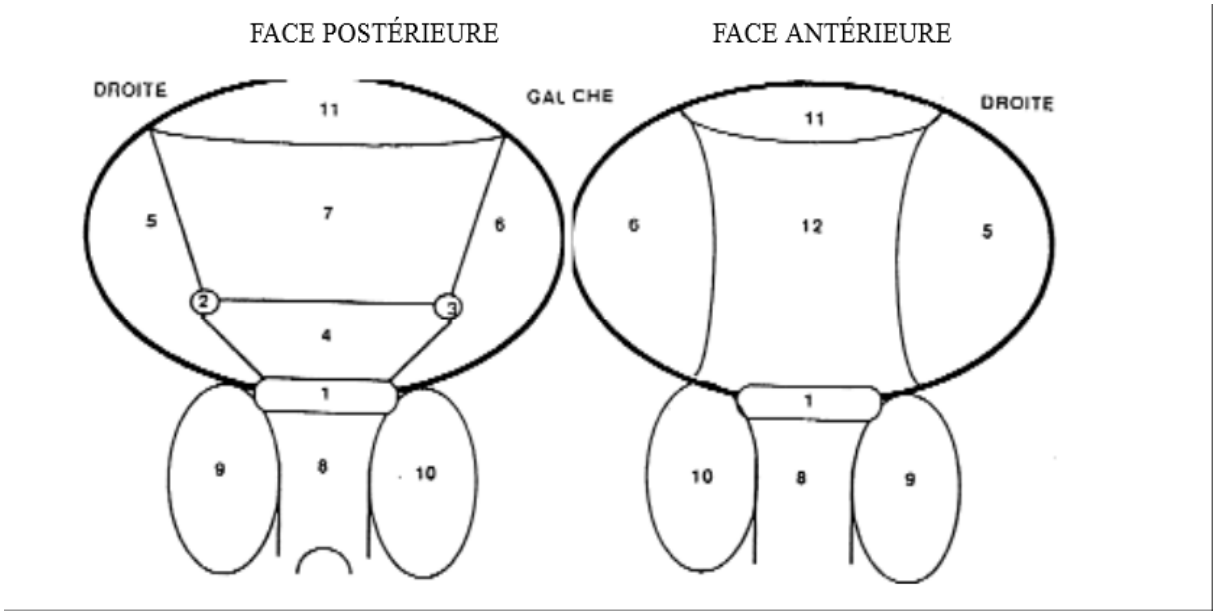


Figure 5 : Cartographie vésicale

	5.face latérale D	9. lobe prostatique D
1.col	6.face latérale G	10.lobe prostatique G
2.orifice urétéral D	7.face latérale G	11.dome
3.orifice urétéral G	8.urètre prostatique	12.paroi antérieure
4.trigone		

3.4. Etude anatomopathologique :

a. Classification selon le stade de la tumeur :

Comme pour toutes les tumeurs, le diagnostic des tumeurs de vessie reste fondé sur un examen anatomopathologique des coupeaux de résection de la tumeur.

Depuis une vingtaine d'années, il est de tradition de distinguer, parmi les tumeurs urothéliales, les tumeurs non infiltrant le muscle (TVNIM) et les tumeurs infiltrant le muscle vésical.

Le terme « TVNIM » définit l'ensemble des tumeurs urothéliales confinées à la muqueuse et qui de ce fait peuvent être traitées efficacement par voie endoscopique. Ce terme regroupe en réalité 3 catégories tumorales bien distinctes, à la fois dans leur morphologie, leur potentiel évolutif, et vraisemblablement leur mode de cancérogenèse.

Il s'agit :

- Des tumeurs urothéliales papillaires non infiltrants (stade pTa)
- Des carcinomes urothéliaux envahissant le chorion muqueux, mais respectant le plan musculaire (stade pT1)
- Du carcinome in situ (CIS)

a.1. Le papillome inversé (pTa) :

Il représente 1% des tumeurs vésicales.

Macroscopiquement, la tumeur est unique, polypoïde, à surface lisse sans végétation papillaire, et son siège préférentiel est la région cervico-trigonale. [36]

Microscopiquement, elle est tapissée d'un urothélium plan normal ou atrophique à partir duquel se forment des cordons ou des lobules qui se répartissent dans le chorion muqueux. Ce mode de croissance endophytique est caractéristique du papillome inversé. Les cellules tumorales ne présentent ni atypie ni activité mitotique anormale et il n'y a jamais d'extension dans le plan musculaire. [36]

a.2. Le carcinome in situ (CIS) :

Le carcinome in situ, ou CIS est un urothélium plan présentant des signes cytologiques de malignité associés à une désorganisation architecturale.

Cette définition implique l'absence de prolifération exophytique et d'effraction de la membrane basale. C'est donc un cancer intra épithélial qui reste plan. [36]

En cystoscopie, il se caractérise par une zone érythémateuse en carte de géographie, mais l'aspect macroscopique peut également être normal ce qui rend le diagnostic difficile.

Microscopiquement, le CIS est composé de cellules urothéliales souvent très atypiques, peu cohésives, à tendance desquamative. [36]

a.3. Tumeurs à cellules transitionnelles (stade pT1)

Dans plus de la moitié des cas, la tumeur siège au niveau de la base avec par ordre de fréquence décroissante, pourtour des orifices urétéraux, trigone et col vésical. Les parois latérales sont atteintes dans 25% des cas, la paroi postérieure dans 10% des cas, et enfin et plus rarement le dôme et la face antérieure.

La taille de la tumeur est variable allant du millimètre à une lésion envahissant toute la vessie. Les tumeurs T1G3 présentent dans 60% des cas une taille supérieure à 3cm. [36]

Son nombre est variable, souvent la tumeur est unique mais la plurifocalité étagée sur tout l'appareil urinaire n'est pas rare, soit au moment de la découverte, soit au décours des récidives. [36]

Macroscopiquement, la tumeur se présente sous forme de végétations papillaires reliées à la paroi vésicale par un pédicule étroit (tumeur pédiculée). La paroi vésicale en regard reste souple.

Microscopiquement, il s'agit de carcinome urothéliale envahissant le chorion muqueux, mais respectant le plan musculaire.

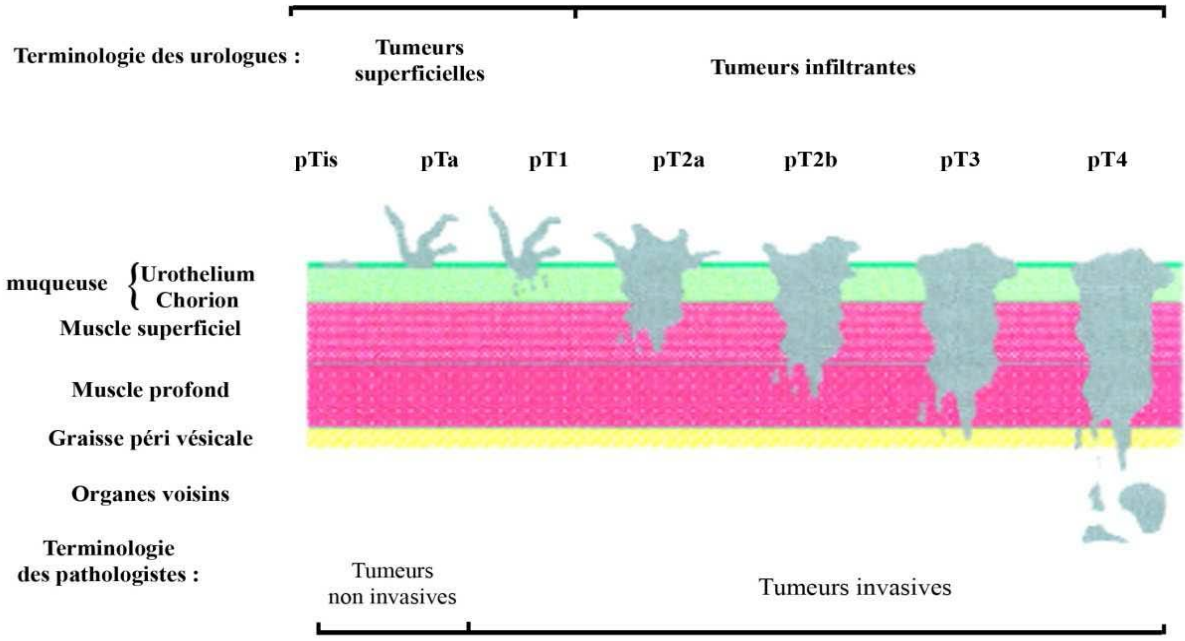


Figure 6: Représentation schématique des stades TNM

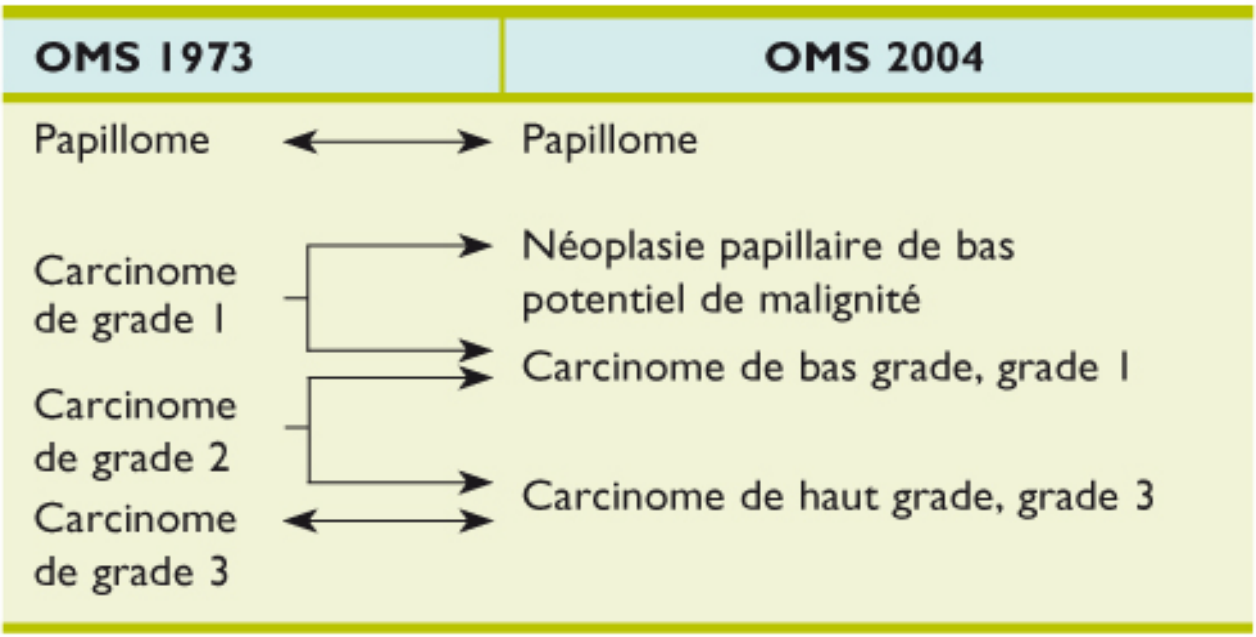
b. Classification selon le grade de la tumeur :

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 .Le carcinome de grade G3, appelé aussi carcinome de haut grade (consensus 1998), ne présente qu'une faible part des tumeurs papillaires non infiltrants avec une fréquence variant de 5 à 20% selon les séries.

Ce grade est en fait majoritairement rencontré dans les carcinomes infiltrant le chorion et la musculeuse et représente environ 60% des pT1 et plus de 70% des carcinomes pT2 ou au-delà. La classification de l'OMS reprend les critères de la classification OMS/ISUP 1998.

Cette classification OMS 2004 parait plus en adéquation avec les marqueurs tumoraux et sa reproductibilité serait meilleure que la classification OMS 73. Elle décrit de façon exhaustive les différents « variants » des tumeurs urothéliales infiltrants.

Tableau II: classification OMS 2004 du grade tumoral [37]



3.5. Les nouveaux tests diagnostiques :

a. La biologie moléculaire :

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

Parmi ces tests on peut citer :

- BTA stat test et BTA TRAK (Bladder Tumor Antigen)
- Le NMP22 urinaire (Nuclear Matrix Protein)
- Les produits de la dégradation de la fibrine et du fibrinogène ou FDP (Fibrin / Fibrinogen Degradation Products)
- L'Immunocyt.
- Le gène p53 utilisé comme marqueur de la détection des tumeurs vésicales
- La Télomérase
- Le test HA-Haase

b. La détection des tumeurs vésicales par fluorescence. [33 ; 34 ; 37 ; 38]

La cystoscopie « conventionnelle » et la résection endoscopique ne permettent de voir et de biopsier que les anomalies muqueuses ayant une expression macroscopique. Mais, il peut exister des lésions de dysplasie ou de carcinome in situ non optiquement visibles au moment de la cystoscopie.

Ces dysplasies « invisibles » de la muqueuse vésicale, sont probablement à l'origine de nombreuses récidives tumorales qui auraient pu être évitées si elles avaient été décelées et détruites précocement.

En pratique, certaines substances, instillées dans la vessie (l'acide 5-aminolévulinique: 5-ALA) ou injectées par voie intraveineuse (un dérivé de l'hématoporphyrine: Photofrin), peuvent se fixer sur les zones pathologiques et permettre ainsi d'obtenir une fluorescence élective de ces

zones pouvant être mise en évidence par voie endoscopique grâce à la lumière d'une ampoule au Xénon. Il est aussi possible d'utiliser l'auto fluorescence des tissus qui est mise en évidence par un faisceau laser au cours d'une cystoscopie.

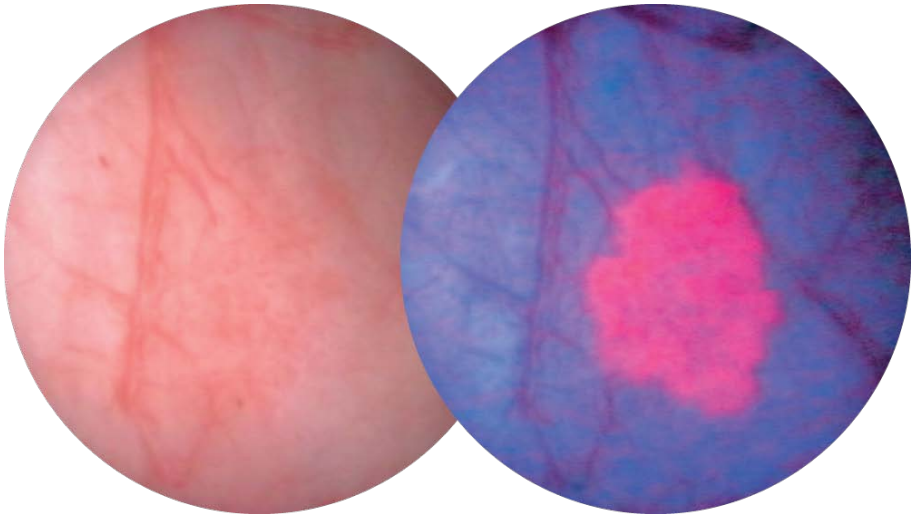


Figure 7 : image cystoscopique d'un CIS vu en lumière blanche et en fluorescence bleu

IV. Facteurs pronostiques :

1. Les facteurs pronostiques cliniques et cystoscopiques:

Parmi les facteurs pronostiques retrouvés dans la littérature, on note :

- Le jeune âge est un facteur de bon pronostic.
- Le sexe n'est pas corrélé au pronostic.
- Le taux de récidive pour les tumeurs superficielles avant tout traitement adjuvant influe significativement le taux futur de récidive et de progression, l'intervalle séparant les récidives a tendance à diminuer avec le temps. [39].
- La progression tumorale s'observe dans 20 à 25% des tumeurs superficielles primitives alors que 56% des récidives progressent [40].

- La multifocalité est expliquée par l'instabilité de l'urothélium urinaire et elle oblige l'urologue à effectuer lors de la cystoscopie une série de biopsies randomisées sur une muqueuse apparemment saine.
- Les risques de récidives et de progression sont plus faibles lorsque le foyer tumoral est unique que lorsqu'il existe plusieurs foyers associés [41 ; 42].
- La taille tumorale n'est pas un facteur pronostic essentiel. Plus la tumeur est petite (moins de 2 cm), moins le risque de récidive et de progression est élevé [42].
- L'aspect macroscopique de la tumeur: Les tumeurs papillaires ont un meilleur pronostic que les tumeurs solides (sessiles ou nodulaires).

Cette corrélation est sans doute en partie liée au grade, puisque les tumeurs solides sont dans 70% des cas de grade III [40].

- La localisation au niveau du col vésical est de mauvais pronostic (39% de survie à 5 ans contre 50-56% pour les autres).
- La réponse aux instillations endovésicales est essentielle, en effet une récidive précoce moins de 3 mois après les instillations annonce une seconde récidive dans les 2 ans pour 70% et une progression pour 82% d'entre eux dans un délai moyen de 8,4 mois [40].
- L'état rénal sous jacent où le retentissement sur le haut appareil urinaire avec uréterohydronéphrose a une valeur péjorative [40].

2. Les facteurs pronostiques histopathologique :

- Le type histologique a son importance, puisque les tumeurs épidérmoïdes ont un pronostic plus péjoratif [40].

- Le stade tumoral: la survie est étroitement corrélée au stade de la tumeur. Le pronostic est d'autant plus péjoratif au terme de survie que le degré d'infiltration tumoral est profond.
- Le grade tumoral: Les tumeurs de haut grade ont un plus fort taux de récidives, de progression et de décès. 36% de récurrence pour le GI contre 70% pour le GII [40].
- l'envahissement de la Muscularis Mucosae est un critère anatomopathologique reproductible et fiable qui devrait être constamment utilisé dans l'analyse des pièces de résection de tumeur de vessie. L'envahissement de la musculaire muqueuse semblait être un facteur de risque de progression des tumeurs vésicales surtout pour les tumeurs pT1 [43].

3. Utilisation de la table EORTC et score CUETO :

L'Européen Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et les Clubs d'Uro-Oncologie Espagnols (CUETO) ont proposé respectivement des tables et un score afin de prédire le devenir des patients atteints d'une tumeur de la vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) et ainsi guider la prise en charge thérapeutique. Cependant, à ce jour peu d'études ont validé ces modèles.

E. Xylinas, a réalisé une étude rétrospective qui inclus 4689 patients traités pour une TVNIM entre 1996 et 2007, dont 538 (11 %) ont reçu un traitement adjuvant par BCG. Dans un premier temps, les deux scores ont été appliqués afin de calculer pour chaque patient son risque estimé de récidive et de progression tumorale. Puis, la discrimination des deux modèles a été évaluée en comparant ces risques estimés aux risques réels. Cette étude a montré que les tables de l'EORTC et le score CUETO surestiment le risque de récidive et de progression tumorale chez les patients présentant une TVNIM [44].

V. Les moyens thérapeutiques :

1. La RTUV :

Le traitement conservateur par résection trans-urétrale est le plus habituel. L'avantage principal est évident : le maintien d'une fonction vésicale normale.

Elle a pour but d'obtenir une certitude diagnostique et d'évaluer le stade et le grade cytologique de la tumeur. Cette résection constitue par ailleurs le premier temps du traitement et parfois le seul en cas de tumeur superficielle de bas grade.

Les principales complications de la RTUV sont : les hémorragies, la perforation vésicale, l'infection urinaire, le traumatisme des orifices urétéraux, la stimulation du nerf obturateur et le risque d'essaimage de cellules tumorales avec implantation sur la muqueuse vésicale et extravésicale.

- **L'intérêt d'une 2ème résection :**

En cas de tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM) à risque élevé (Ta haut grade, T1 haut grade et/ou T1 récidivant, Cis), de nombreux auteurs ont préconisé depuis plusieurs années une deuxième résection systématique à 4 à 6 semaines suivie d'un traitement adjuvant par instillations endovésicales de BCG. Cette deuxième résection a semblé intéressante pour les tumeurs pT1 haut grade dont l'histoire clinique était bien comprise avec un risque de progression non négligeable, allant de 17 à 45 % à 5 ans [45]. La re-résection des lits tumoraux permettait en effet d'identifier entre 33 et 64 % de tumeurs résiduelles [46,47] et on a estimé que 4 à 25 % des tumeurs de vessie Ta/T1 de haut grade étaient sous-évaluées à la résection initiale [48], ce qui pouvait considérablement modifier la prise en charge. Selon certains auteurs, la seconde résection avait également un impact sur la survie sans récidive et sans progression [47, 49,50].

La re-résection systématique des tumeurs à risque élevé selon la classification EORTC a permis de détecter un fort taux de tumeur résiduelle, avec cependant une différence significative entre les tumeurs Ta et les tumeurs pT1. Les tumeurs pT1, multifocales et associées à un Cis, semblaient être les lésions les plus à risque de tumeur résiduelle sur la deuxième résection. [51].

Ainsi, Une deuxième résection systématique est recommandée

- 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. [52]

2. Les instillations endovésicale :

2.1. La BCG thérapie : [53]

En 1929, Pearl a observé, pour la première fois, lors de l'analyse d'une série d'autopsie, que les patients atteints de tuberculose développaient moins de tumeurs malignes que la population générale.

En 1966, Coe a démontré que la vessie pouvait être le site de réactions d'hypersensibilité retardée au même titre que la peau.

En 1969, le BCG a été utilisé, pour la première fois, par Mathé, en thérapeutique humaine anti-tumorale dans le cadre de leucémies aiguës.

En 1970, on a commencé a utilisé le BCG dans le traitement des mélanomes métastatiques.

En 1974, Zbar a démontré l'effet anti-tumoral du BCG administré localement sur l'hépatocarcinome du cobaye, en précisant les premières règles de l'immunothérapie locale : capacité de développement d'une réponse anti-tumorale; nombre suffisant de bacilles vivants; contact entre le BCG et la tumeur; volume tumoral relativement faible.

En 1975, Bloomberg a démontré la bonne tolérance des instillations endovésicales de BCG chez le chien. De Kernion a rapporté le premier cas de traitement d'une tumeur vésicale métastatique d'un mélanome malin par BCG-thérapie locale.

En 1976, Morales et Martinez-Pineiro, ont utilisé le BCG en Instillations locales dans le traitement prophylactique des tumeurs superficielles de vessie.

Ainsi, la BCG- thérapie intravésicale, constitue une arme dans le traitement des TVNIM, car elle permet de modifier réellement leur histoire naturelle en réduisant considérablement leur potentiel de récidive et de progression. Actuellement, le BCG constitue à la fois un traitement préventif de la récidive et de la progression des tumeurs superficielles à haut risque et un traitement curatif hautement efficace du carcinome in situ. [42].

Ce volet thérapeutique sera entamé dans un chapitre ultérieur.

2.2. Instillations post-opératoire précoce : [54 ; 55].

L'instillation postopératoire précoce (IPOP) de mitomycine C (dans les 24 heures après la résection) réduit de 34 à 50 % le risque de récidive tumorale en détruisant les cellules tumorales en suspension juste après la résection et/ou en ayant un effet abrasif des cellules tumorales résiduelles sur le site initial de résection. Si l'IPOP n'est pas réalisée dans les 24 heures, le risque relatif de récidive est multiplié par deux. L'IPOP est à réserver aux TVNIM, s'il n'y a pas de suspicion de perforation vésicale ou si l'hémostase est bien contrôler pour éviter un passage systémique du produit.

Ainsi, l'IPOP est recommandée aussi bien par l'Association française d'urologie que par l'Association européenne d'urologie. Cette recommandation découlait d'une méta-analyse d'essais prospectifs randomisés qui datait de 2004. Une mise à jour de cette méta-analyse a été réalisée par l'équipe de l'EORTC. Celle-ci a inclus les données individuelles de 2278 patients de 11 études randomisées (1117 patients ont eu une IPOP et 1161 patients ont eu une RTUV seule). Cette méta-analyse a mis en évidence que l'IPOP permet une diminution du risque de récidive tumorale de 35 % pour les TVNIM traitées par RTUV à l'exception des tumeurs avec plus d'une récidive par an et/ou un score EORTC inferieur à 5. En revanche, cette méta-analyse a confirmé l'absence de bénéfice de l'IPOP en termes de progression tumorale et de mortalité spécifique.

L'IPOP doit respecter des modalités permettant d'optimiser son efficacité :

- Maintenir le pH urinaire supérieur à six : alcalinisation les urines (650—1300 mg de bicarbonate de sodium) la veille et le matin de l'intervention.
- Diminuer la dilution en utilisant une dose de 40 mg dans 20 ml de sérum avec une réduction de la diurèse à 0,62 ml/mn.
- Durée de l'instillation : deux heures
- Vérification de l'absence de résidu post-mictionnel.

Une IPOP de mitomycine C ne contre-indique pas l'utilisation ultérieure de BCG (immunothérapie). La réalisation de l'IPOP, comme de toute instillation, doit obéir à certaines règles sous peine d'en réduire l'efficacité mais également de prendre le risque d'un incident :

- L'IPOP peut être réalisée en salle de réveil mais le plus souvent au retour dans le service d'hospitalisation.
- L'irrigation vésicale est interrompue pendant l'IPOP, ce qui nécessite une hémostase satisfaisante ;
- Une alcalinisation la veille et le matin de l'intervention est recommandée et vérifiée par contrôle du pH urinaire supérieur à six (bandelette urinaire) ;
- L'ECBU préopératoire doit être stérile ;

- Dose recommandée selon le protocole ;
- Maintenir la sonde et l'irrigation clampées pendant deux heures ;
- Remettre en route l'irrigation vésicale ensuite pour au moins 24 heures ;
- Le liquide de lavage et les urines durant les six heures suivant l'IPOP sont considérés comme contaminées et doivent être traités comme tel (200 ml de Javel prête à l'emploi (12 chl) pour 500 ml de liquide d'irrigation récupéré).

Les complications des instillations de MMC sont de trois ordres :

- Complications liées à un passage systémique (3 %) : la concentration systémique est directement dépendantes de la surface réséquée et la concentration sanguine peut être retrouvée élevée en cas de perforation vésicale. Cette complication reste néanmoins rare
- Complications locorégionales : troubles mictionnels (15 %), irritations locales (30 %) : elles sont le plus souvent transitoires et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement ;
- Réactions cutanées allergiques (12 %) : elles surviennent sous forme de rash et imposent le plus souvent l'arrêt du traitement.

2.3. La chimiothérapie intra-vésicale :

La chimiothérapie locale intravésicale présente l'avantage d'être mieux tolérée que la chimiothérapie générale. L'injection intravésicale permet une grande concentration du produit au contact de l'urothélium, et ce sur une longue période en minimisant la toxicité systémique [56].

Son but est:

- De détruire les cellules tumorales persistant après résection et donc de réduire le risque de vraies récidives et d'implantation ;
- De retarder ou d'éviter l'infiltration musculaire et donc de différer au maximum l'indication de la cystectomie.

Le choix du produit chimiothérapique s'est porté sur la Mitomycine C grâce à son efficacité dans la prévention des récidives des tumeurs superficielles de la vessie et sa bonne tolérance.

Il n'y a pas de consensus sur les doses à utiliser mais divers travaux expérimentaux indiquent que la quantité du produit recueilli dans les urines est fonction du temps de retenue et que le pourcentage de destruction des cellules urothéliales in vitro est une fonction linéaire du temps d'exposition. Ces observations amènent à diminuer les doses et à augmenter le temps de retenue intravésicale pour des raisons économiques.

Il n'y a pas un schéma idéal en ce qui concerne le début du traitement, l'intervalle entre 2 instillations, et la durée du traitement prophylactique. Les schémas actuels proposent le plus souvent un traitement «intensif» initial (1 instillation par semaine pendant 4 à 8 semaines) et un traitement « d'entretien » ultérieur (1 fois par mois pendant 6 à 12 mois. Chez les patients qui ne récidivent pas au bout d'un an, il ne semble pas y avoir un intérêt à poursuivre le traitement car le risque de récidive ultérieur devient faible.

Cette chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée pour les lésions uniques. En cas de tumeurs Ta bien différenciées, le risque de récidive et de progression est très faible. Elle est justifiée en principe pour toutes les autres TVNIM, mais à l'autre bout de la courbe des facteurs pronostiques, soit pour des tumeurs T1, récidivantes, multiples, peu différenciées dont le pronostic est fâcheux, ce traitement est vraisemblablement insuffisant.

Des facteurs individuels (morbidité liée à d'autres affections, problèmes urèthraux, âge, absentéisme au travail….) viennent moduler les indications de ce traitement, le coût individuel et communautaire du traitement peut aussi constituer un facteur limitatif.

3. Laser thérapie :

Le laser peut être utilisé dans la résection des tumeurs superficielles.

Cette méthode ne semble pas présenter d'avantages par rapport aux méthodes traditionnelles.

En théorie, le recours au laser permet de détruire des tumeurs de petit volume mais il ne permet pas le recours à l'examen histopathologique.

Idéalement, on commence par une résection de la tumeur pour obtenir du matériel pour étude anatomopathologique, puis on terminera par l'utilisation du Laser.

4. L'électrocoagulation simple: [57]

Cette méthode est rarement employée car elle ne s'applique qu'à des tumeurs de très petites dimensions, et n'apporte aucun renseignement histologique.

5. L'interféron :

L'Interféron est une protéine induite possédant des propriétés antivirales, antiprolifératives et d'immunomodulation [58].

L'Interféron est utilisé en seconde ligne dans le traitement des TVNIM en cas d'intolérance ou d'échec de la BCG-thérapie ou de la chimiothérapie locale.

Il existe plusieurs voies d'administration, intramusculaire, intralésionnelle et intravésicale. Cette dernière reste la plus reconnue et dont l'efficacité a été confirmé par plusieurs études [58].

Plusieurs études ont objectivé que l'association entre l IFN-α et le BCG donne des résultats spectaculaires, ce qui confirme la synergie d'action qui existe entre les deux.

Les complications sont rares et des manifestations à type de fièvre et d'arthralgies sont décrites en particulier pour les doses élevées.

6. La thérapie photodynamique : [58]

L'objectif de la photothérapie dynamique est d'obtenir la mort des cellules tumorales grâce à leur sensibilisation photochimique.

Il est nécessaire de disposer de trois éléments pour obtenir une sensibilisation photochimique et la mort cellulaire : Un photosensibilisateur (les porphyrines, les naphtalocyanines, les purpurines, les chlorines et les bactériochlorines et la Photofrine), de la lumière et de l'oxygène.

La photothérapie dynamique est une technique dont la diffusion est encore restreinte en raison de la nécessité de disposer d'un matériel spécifique et de la fréquence des complications secondaires au traitement.

L'indication idéale semble être les TVNIM et surtout les CIS récidivants malgré les traitements locaux conventionnels. L'amélioration de l'efficacité de ce traitement et la diminution de ses effets secondaires devraient permettre une plus grande diffusion de la thérapie photodynamique.

VI. Les moyens de surveillance :

La découverte d'une TVNIM fait entrer systématiquement le patient dans un cycle de surveillance endoscopique. Cette surveillance a pour but de dépister le plus tôt possible les récidives et la progression. La constatation d'une récidive conduit à poser l'indication d'une nouvelle RTUV sous anesthésie en hospitalisation [58]. La constatation d'une progression conduit généralement à une escalade thérapeutique pouvant aller jusqu'à la cystectomie. [59]

1. Tumeurs à faible risque :

La cystoscopie à 3 mois est décisionnelle, si elle est négative, le patient a 80% de chance de ne pas récidiver dans les 5 ans, la surveillance semestrielle est nécessaire pendant 1 an. [60]

2. Tumeurs à risque intermédiaire :

Après un cycle d'instillations, les endoscopies à 3 mois et 6 mois sont décisives.

Si elles sont négatives, il faut entreprendre une surveillance semestrielle pendant 5 ans, puis annuelle jusqu'à 10 ans ou plus si les facteurs de risque persistent.

En cas de récidive, l'attitude dépendra du délai et du mode de la récidive. Dans ce cadre, un deuxième cycle de traitement est à envisager le plus souvent. Le traitement radical se discute en cas de récidive précoce ou sur un mode T1 ou indifférencié (G3, CIS). [60]

3. Tumeurs à haut risque :

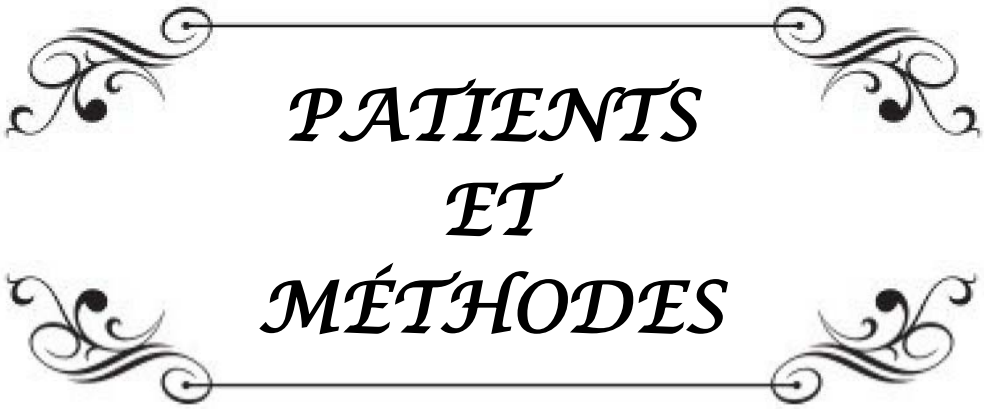
Il faut insister sur la nécessité d'une résection complète et de l'évaluation du stade. Il est donc indispensable de s'assurer de la présence d'un muscle non envahi sur les prélèvements où la tumeur est mise en évidence.

L'utilisation d'une résection de deuxième intention pour s'assurer de ces deux éléments est recommandée par de nombreux auteurs dans un délai de 3 semaines.

L'endoscopie sera réalisée tous les 4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 5 ans et annuellement probablement à vie.

En cas de récidive tardive (>18 mois), se discute l'utilisation d'un deuxième cycle de traitement plus qu'un traitement radical. [60]

En cas de récidive précoce, le traitement radical doit être envisagé. En pratique, une tumeur à haut risque qui n'est pas contrôlée dans les 6 mois de sa prise en charge doit être traitée par exérèse radicale.


PATIENTS
ET
MÉTHODES

L'étude s'est déroulée au sein du service d'urologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech. Il s'agit d'une étude prospective non randomisé monocentrique portant sur 47 patients sur une durée de 3 ans, de Janvier 2012 à Décembre 2014.

I. La sélection des patients :

1. Critères d'inclusion:

Tous les patients ayant une tumeur de vessie non infiltrant le muscle et qui ont bénéficié d'une BCG thérapie ont été inclus dans notre étude, soit un total de 47 patients.

2. Critères d'exclusion :

- Les patients dont le dossier médical ne contient pas le résultat de l'anatomopathologie sont exclus de l'étude.
- Les patients ayant eu moins de 6 séances de BCG thérapie.

II. Le recueil des données:

Nous avons élaboré une fiche d'exploitation détaillée sur laquelle l'ensemble des données recueillies ont été rapporté. Ces données émanent des registres des patients, des dossiers médicaux au cours de l'hospitalisation et des dossiers de l'hôpital de jours. Les données concernant la faisabilité du BCG thérapie ont été recueillies d'après un médecin du service.

III. Le déroulement de l'étude :

1. La phase diagnostique :

Le but de cette étape est de confirmer le diagnostic de TVNIM et de poser l'indication de l'instillation endovésical par BCG thérapie tout en recherchant les éventuelles contre indications.

Tous les patients ont bénéficié d'une enquête clinique, d'un bilan biologique comportant une numération formule sanguine et un bilan d'hémostase ainsi que l'examen cytobactériologique des urines (ECBU) et une cystoscopie en plus de la résection trans-uréthrale de la vessie (RTUV) avec étude anatomopathologique et une échographie de l'appareil urinaire. La cytologie urinaire n'est pas toujours réalisé. Après le recueil des données anatomopathologique, le risque de récidive et de progression a été calculé en utilisant le tableau EORTC.

2. La phase thérapeutique :

Le protocole de BCG thérapie démarre en générale 1 mois après la RTUV, le produit utilisé est le BCG culture. Une cystoscopie pré-thérapeutique est souvent utilisée pour éliminer un résidu tumoral. L'administration du traitement se fait en hôpital du jour. Le protocole utilisé est de 6 séances hebdomadaires en induction puis un repos de 6 semaines suivi de 3 séances hebdomadaires en fin d'induction puis le schéma d'entretien qui contient une à trois instillations à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois, 30 mois puis à 36 mois.

La réalisation de la BCG thérapie passe par les étapes suivantes :

2.1. L'information du patient :

Une information préalable aux instillations est délivrée en consultation par le médecin traitant. Il précise l'objectif, les modalités de réalisation, les complications éventuelles des

instillations. Elle précise le délai et le calendrier choisi pour le rythme, la fréquence et la durée de ces instillations.

Cette information doit permettre au patient de recevoir le traitement en toute connaissance de cause (c'est-a-dire d'accepter ou de refuser cette proposition de recevoir des instillations endovésicales). Le patient doit être prévenu par son urologue qu'il faudra peut-être déroger au calendrier d'instillation initialement prévu et l'adapter continuellement en fonction des effets secondaires du traitement, dans l'unique but d'arriver au terme des instillations prévues afin d'éviter une perte de chance en terme de contrôle carcinologique.

Un bilan standard est demandé avant chaque instillation notamment l'étude cytobactériologique des urines (ECBU) qui date d'au moins 5 jours et qui doit être sans anomalie.

2.2. L'installation du patient:

a. Plan de travail :

Les instillations sont réalisées dans une salle de soins, porte et fenêtre fermé et qui doit être propre.

Le matériel utilisé doit être stérile y compris des compresses, des seringues de 10cc, des gants, un pot de 400cc, une aiguille pompeuse, une sonde urinaire autolubrifiée calibre 12, 50cc de sérum physiologique en ampoule et le produit de BCG utilisé.

Pour le médecin traitant : un masque et des lunettes de protection.

b. Préparation du produit :

Pour le BCG Culture®, la dose nécessaire recommandée pour le traitement initiale est de 120 mg (4 flacons de BCG Culture SSI® ou un flacon de ImmuCyst®). Elle doit être mise en suspension dans une solution de chlorure de sodium à 0.9 pour cent, dans une zone stérile en respectant les techniques d'asepsie tout au long de la préparation.

Pour le BCG Culture SSI®, on enlève le capuchon de chacun des 4 flacons sans ôter son bouchon. On désinfecte chaque bouchon à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool.

On ajoute 2 à 3 ml de solution de chlorure de sodium à 0.9 pour cent dans chacun des 4 flacons en utilisant une seringue stérile et en piquant à travers le bouchon. Chaque flacon devra être retourné plusieurs fois puis remué doucement (ne pas agiter de manière vigoureuse). Il faut bien remettre en suspension toute la poudre de chaque flacon avant de prélever le contenu.

A l'aide d'une seringue de 50 ml on récupère le contenu de chacun des flacons, puis, on complète le volume de la seringue à 50 ml en prélevant la solution de chlorure de sodium à 0.9 pour cent. La suspension doit être homogène et trouble.

La suspension doit être utilisée immédiatement ou dans les 4 h après reconstitution et ne doit pas être exposée à la lumière.

Il faut homogénéiser doucement la suspension au moment de l'administration.

Les spécialités disponibles pour l'immunothérapie intra-vésicale sont :

- BCG Culture SSI® : souche danoise 1331, commercialisé par le laboratoire SANOFI Canada depuis juillet 2012, 4 flacons chacun dosé à 30mg, soit une dose de 120mg, environ 10^9 CFU. Le produit le plus utilisé au Maroc mais actuellement en rupture de stock. Prix hospitalier : 910DH, remboursable à 100%.
- ImmuCyst® : produit lyophilisé, un flacon dosé à 81mg, fabriqué par le laboratoire SANOFI, il était en rupture du marché depuis Mai 2012 et actuellement il est en remise à disposition progressive depuis octobre 2015. Prix hospitalier 840dh remboursable à 100%.
- OncoTICE® : c'est un générique, produit lyophilisée contient 1 à 8×108 UFC de BCG de souche TICE qui sont équivalentes à environ 50 mg de poids frais. Fabriqué par le laboratoire MSD en quantité limité en Octobre 2012 pour pallier la rupture du stock de l'IMMUNOCyst. Non disponible au Maroc. Prix : 59,91 €

- BCG MEDAC : fabriqué par le laboratoire MEDAC depuis 2012, il a permis de répondre aux besoins français en BCG-thérapie en période de rupture de l'ImmuCyst. Comme pour ONCOTICE, la distribution de BCG-MEDAC a été très perturbée entre 2012 et 2015, alternant des périodes de rupture de stock et des remises à disposition en quantité limitée. (non commercialisé au Maroc)
- SII Onco BCG : fabriqué par SERUM INSTITUTE OF INDIA (LTD), c'est un produit lyophilisée dérivé d'une souche vivante atténuée de BCG. Le plus disponible actuellement sur le marché. 3 flacons chacun dosé à 40mg, soit une dose de 120mg. Remboursable à 100%.

Figure 8 : BCG culture SSI

Figure 9 : flacon d'ImmuCyst® dosé à 120mg

Figure 10 : OncoTice®

Figure 11 : flacon d'ImmuCyst® dosé à 120mg

Figure 12 : SII Onco BCG. 40mg

2.3. La technique de réalisation:

Avant de débuter les instillations endovésicales, il faut systématiquement interroger et examiner le patient et notamment sur le plan urologique pour s'assurer de l'absence de symptômes et de signes contre-indiquant temporairement une instillation (exemple : orchite, prostatite, geste endovésical récent …).

Une sonde urétrale est mise en place dans la vessie dans des conditions d'asepsie. On procède au drainage de la vessie, puis on instille lentement la suspension, par gravité, après quoi on retire la sonde.

Pour bien imprégner toute la paroi vésicale, le patient doit rester allongé pendant 2 heures, et se tourner sur le dos (30 min), sur le coté droit (30min), sur le coté gauche (30min) et sur le ventre (30min), il ne doit ni uriner ni boire pendant cette période.

L'instillation du BCG ne nécessite pas une hospitalisation, elle se fait à titre ambulatoire.

A la fin de la séance, le médecin explique au patient la conduite à tenir avant son retour et avant la prochaine instillation et lui délivre une ordonnance pour le prochain rendez-vous avec un bon d'examen pour l'ECBU.

Après la miction, on demande au patient de verser 2 tasses d'eau de Javel non dilué dans les toilettes et le laisser pendant 15min avant de tirer la chasse pour désactiver le BCG.

Il faut conseiller au patient d'augmenter ses apports en eau (2 à 3 litres) deux heures après le traitement et pendant les 2 à 3 jours qui suivent.

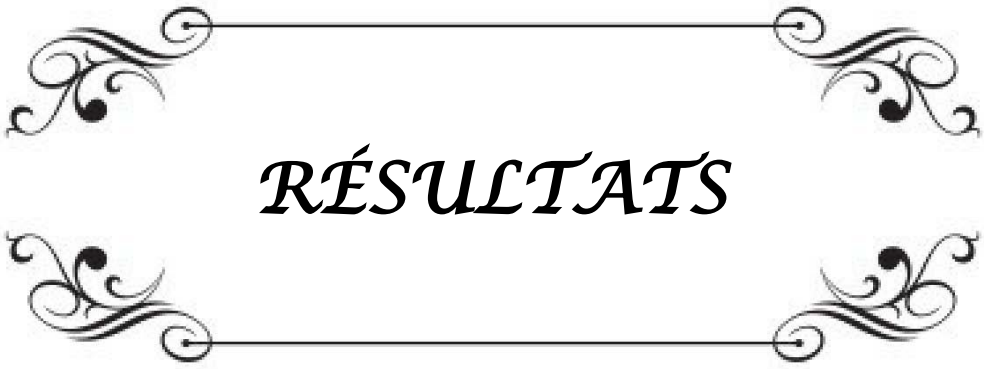
Le patient doit se rendre au service en cas d'apparition d'effets secondaires.

3. Phase évolutive :

Dans cette phase les effets secondaires seront notés ainsi que le traitement envisagé selon le cas. Une cystoscopie de contrôle selon le protocole de LAMM. Le résultat sera noté dans chaque étape ; en cas de récidive ou de progression on notera les autres éventualités thérapeutiques qui seront justifiés.

IV. L'analyse des données :

La saisie des données a été réalisée sur Excel 2007. 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 16.



RÉSULTATS

I. Données démographiques :

1. Âge:

L'âge moyen des patients était de 58 ans avec des extrêmes allant de 34 à 80 ans.

L'histogramme suivant correspond à la répartition des patients de notre série en différentes tranches d'âge. (Figure 13).

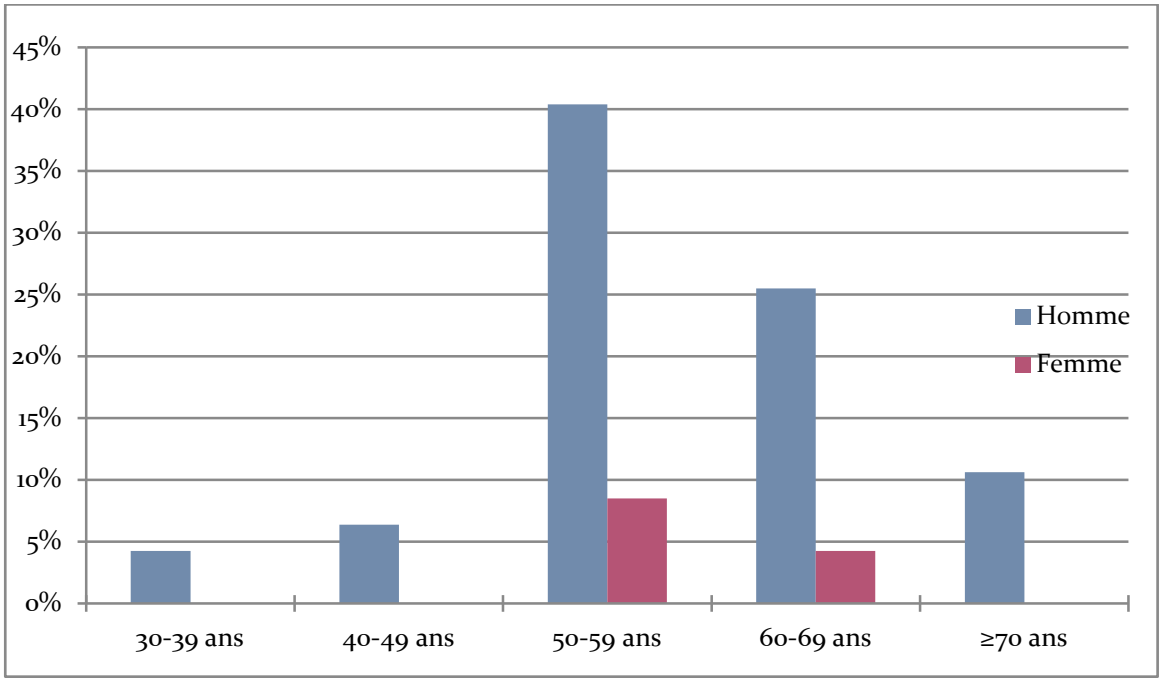


Figure 13 : Répartition des patients en fonction de l'âge

2. Le sexe :

Le sexe ratio est de 5,7 à prédominance masculine avec 7 femmes inclues dans l'étude. (Figure 14).

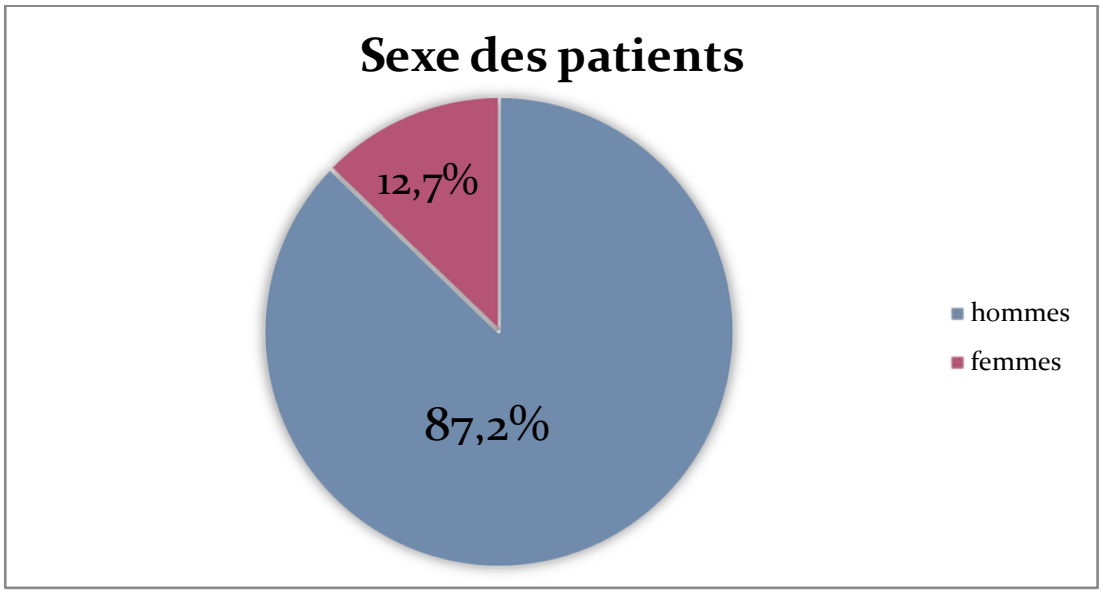


Figure 14 : Répartition du sexe dans notre série

II. Données cliniques :

1. Les antécédents :

1.1. Les habitudes toxiques :

Sur les 47 patients compris dans l'étude, 31 patients étaient tabagiques (65,9%) et dont la moitié ont fumé plus que 30 paquet-année. L'acoolisme n'a été retrouvé que chez 3 patients.

Aucune exposition professionnelle à des produits toxiques n'a été retrouvée.

1.2. Antécédents médicaux :

Les patients ayant comme antécédent une tumeur de vessie était au nombre de 9 patients dont 6 patients ont été traité uniquement par RTUV et 2 patients ont été traité par BCG thérapie en plus de la RTUV et un seul patient n'a pas reçu de traitement spécifique.

Un seul patient avait des urétrites à répétition, 5 patients étaient diabétiques, 8 patients étaient hypertendus.

1.3. Antécédents chirurgicaux :

Aucun antécédent chirurgical n'a été retrouvé dans notre série.

1.4. Antécédents familiaux :

Aucune pathologie familiale n'a été retrouvée dans notre série.

Tableau III : les antécédents toxiques et médicaux des patients étudiés

Les antécédents	Nombre de patients	Le pourcentage
Tabagisme	31	65,9%
Alcoolisme	3	6,3%
Exposition professionnelle	0	0%
Tumeur de vessie	9	19,1%
Urétrites à répétition	1	2,12%
Diabète	1	2,12%
HTA	1	2,12%
Tuberculose pulmonaire	1	2,12%

2. circonstances diagnostiques :

Le motif de consultation prédominant est l'hématurie macroscopique dans 87,2%, suivi de trouble de remplissage vésicale (TRV) dans 42,5% puis de rétention aigue d'urine (RAU) dans 4,25%. L'association de plusieurs signes cliniques a été retrouvée dans 55,3%. (Tableau IV).

Tableau IV : Les circonstances diagnostiques des tumeurs de vessie dans notre série.

Signes clinique	Nombre de patients	Pourcentage
Hématurie seul	21	44,6%
Hématurie+ TRV	20	42,5%
Hématurie+RAU	2	4,2%
Hématurie+ colique néphrétique	1	2,12%
Hématurie+ syndrome anémique	1	2,12%
Hématurie+douleur pelvienne	1	2 ,12%
Hématurie+TRV+RAU	1	2,12%

3. Examen clinique :

Tous nos patients avaient bénéficié d'un examen clinique et hémodynamique. Tous les patients étaient stables.

Le reste de l'examen clinique recherche une sensibilité hypogastrique (1 cas), un contact lombaire (1 cas), ainsi que les signes faisant évoquer une infiltration tumorale.

Le toucher rectale a objectivé une hypertrophie prostatique dans 3 cas.

III. Données paracliniques :

1. Le bilan biologique:

1.1. Numération formule sanguine :

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

La moyenne d'hémoglobine était de 12,53 g/dl, avec un minimum de 6,7 g/dl et un maximum de 15,35 g/dl. La moyenne concernant l'hématocrite était de 33,02% [22-49%]. 8,5% (n=4) ayant bénéficié d'une transfusion sanguine avant la cystoscopie diagnostique.

1.2. Bilan d'hémostase :

Le bilan d'hémostase a été demandé chez tous nos patient d'une part pour éliminer un trouble de l'hémostase responsable de l'hématurie et d'autre part dans le cadre du bilan préopératoire.

Deux patients ont présenté une altération non significative du bilan d'hémostase. Un patient a présenté un taux de prothrombine (TP) à 70% avec un temps de céphaline activée (TCA) à deux fois le témoin. L'autre a présenté un allongement isolé du TCA à deux fois le témoin

également sans thérapeutique spécifique. Ces deux patients n'ont développé aucune complication hémorragique ni au cours de la cystoscopie ni dans les suites postopératoire.

1.3. Etude cytobactériologique des urines (ECBU):

Tous les patients ont bénéficié d'un examen cytobactériologique des urines dans le cadre du bilan pré-cystoscopique et pré-thérapeutique.

Seulement 4 malades ont présenté une infection urinaire dont trois à Escherichia coli et une à Staphyloccocus aureus. Ceci a justifié un traitement antibiotique adapté à l'antibiogramme avant la cystoscopie et la BCG thérapie avec un ECBU de contrôle après le traitement.

1.4. Cytologie urinaire :

Aucun résultat de la cytologie urinaire à visée diagnostique n'a été retrouvé dans les dossiers.

2. bilan radiologique :

2.1 les moyens :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une imagerie de la vessie et des voies urinaires excrétrices dont 42 patients ont bénéficié d'une échographie vésicale et des voies excrétrices et 5 patients ont bénéficié d'un uro-scanner.

2.2 Les résultats :

a. Aspect de la tumeur :

La tumeur de la vessie a été décrite sous forme d'un épaississement vésical chez 6 patients (12,7%), et sous forme de tumeur vésicale bourgeonnante chez 37 patients (78,7%), une papillomatose vésicale a été retrouvé chez 4 patients (8,5%). (Figure 15)

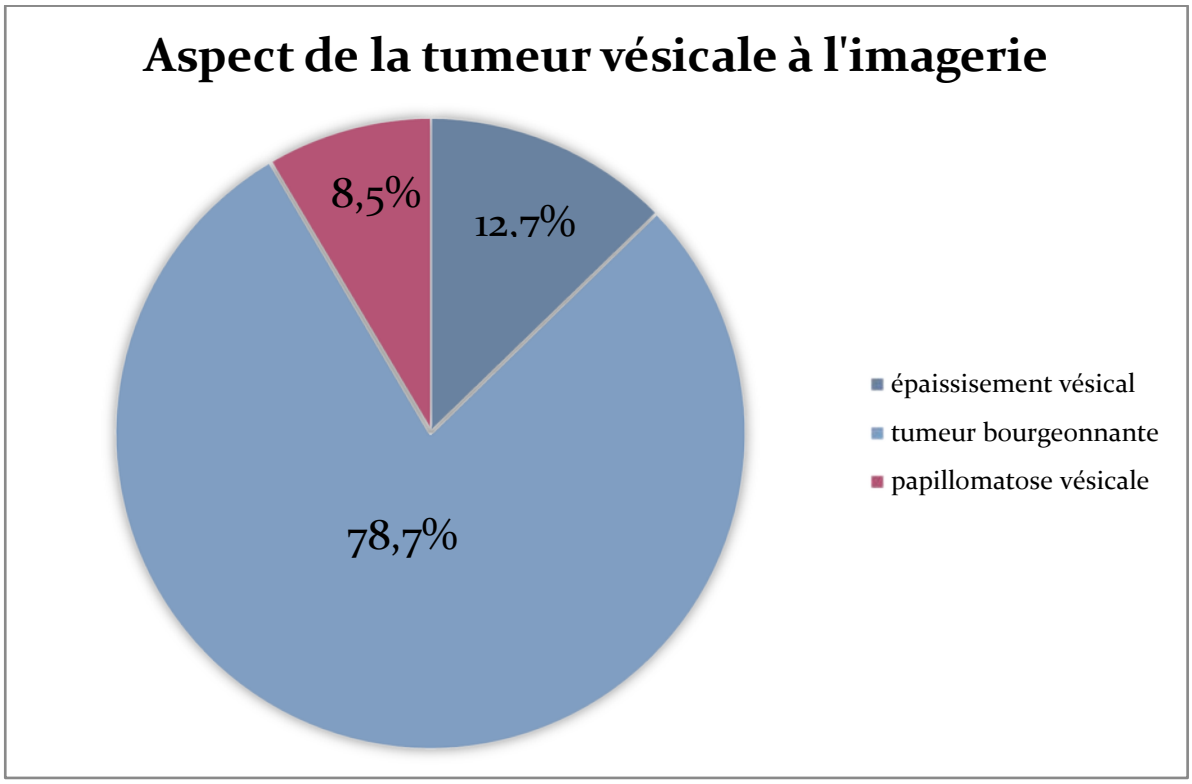


Figure 15 : Aspect de la tumeur de vessie à l'imagerie

b. Retentissement sur le haut appareil urinaire :

L'imagerie a permis aussi de décrire le retentissement de la tumeur vésicale sur le haut appareil urinaire qui dépend de la localisation tumorale et de la présence d'une pathologie associée notamment prostatique. Ceci a un impact sur la prise en charge globale du patient.

Une dilatation pyélocalicielle a été décrite chez 4 patients dont trois parmi eux avaient une localisation tumorale périméatique et un patient avait une hypertrophie prostatique associé. L'urétérohydronéphrose (UHN) était minime chez un seul patient (4,54%) et modéré chez trois patients (18,2%).

Un urétérocèle isolée a été retrouvé chez un seul patient.

Aucun retentissement sur le haut appareil urinaire n'a été objectivé chez 42 des patients.

3. bilan endoscopique : cystoscopie diagnostique

3.1. les moyens :

La cystoscopie a été réalisée chez la totalité de nos patients. Elle a permis de visualiser la tumeur, de préciser son aspect macroscopique et son siège, sa base d'implantation et l'infiltration des méats urétéraux. Des résections biopsiques profondes emportant le muscle vésical ont été effectuées chez tous les patients (RTUV).

3.2. Les résultats :

a. Le siège :

Une localisation tumorale unique a été mentionné chez 18 patients (38,2%), et multifocale chez 29 patients (61,7%).

La paroi latérale est la localisation la plus fréquente dans notre série (36,1%), suivi du fond vésical (23,4%), trigone vésical (12,7%), le col de la vessie (8,5%), localisation périméatique chez 3 patients (6,3%) et une papillomatose vésicale chez 4 patients (8,5%).

Ce tableau résume les localisations de la tumeur de vessie non infiltrant le muscle dans notre série.

Tableau V : Siège des TVNIM dans notre série

La localisation tumorale	Le nombre de patients	Le pourcentage
Paroi latérale	17	36,1%
Fond vésical	11	23,4%
Trigone vésical	6	12,7%
Col vésical	4	8,5%
Péri-méatique	3	6,3%
Papillomatose vésicale	4	8,5%

b. L'aspect macroscopique :

Dans notre série, l'aspect papillaire était le plus fréquent (87,2%) dont 4 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 6 patients (12,7%).

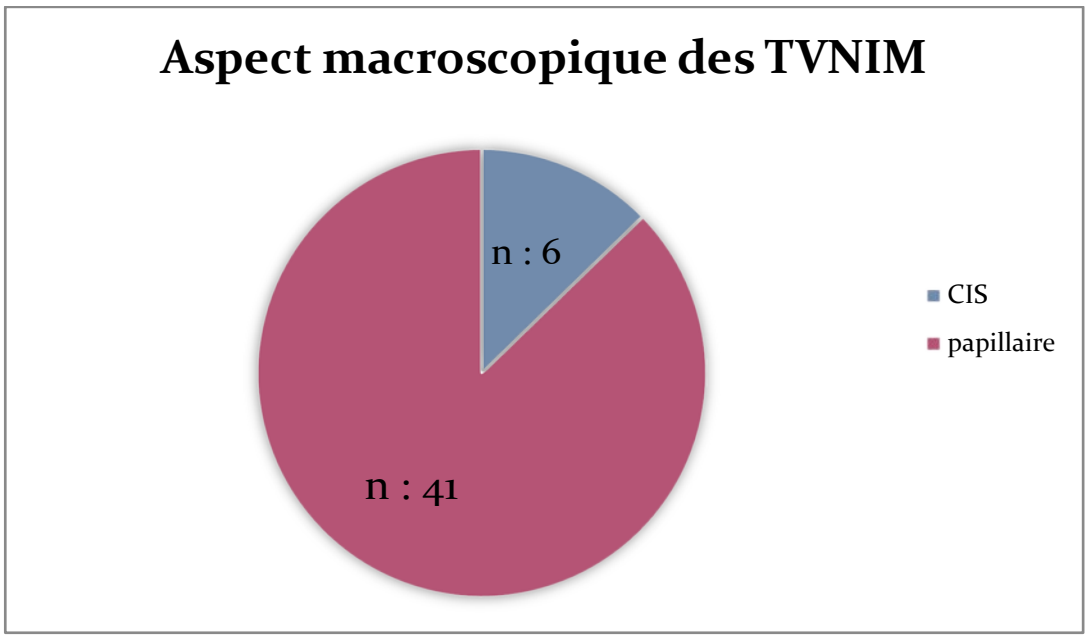


Figure 16 : Aspect macroscopique des TVNIM dans notre série

c. Nombre de tumeur :

Dans notre série, le nombre de tumeur n'a pas été toujours décrit à la cystoscopie. Seulement 23 patients avaient le nombre de tumeurs mentionné dans le compte rendu de la cystoscopie.

Treize patients avaient moins de trois localisations tumorales (56,5%) et 10 patients avaient plus de trois localisations (43,4%). (Figure 17)

d. Taille de la tumeur :

Dans notre série, la majorité des patients avaient une taille tumorale de moins de 3cm (46,8%), et 36,1% avaient une taille tumorale de plus de 3cm. (Figure 18)

La taille de la tumeur n'a pas été mentionnée chez 8 patients.

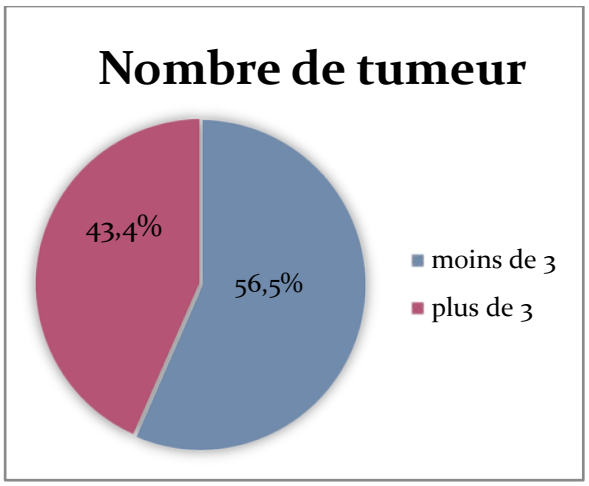


Figure 17 : Nombre de tumeur dans notre série

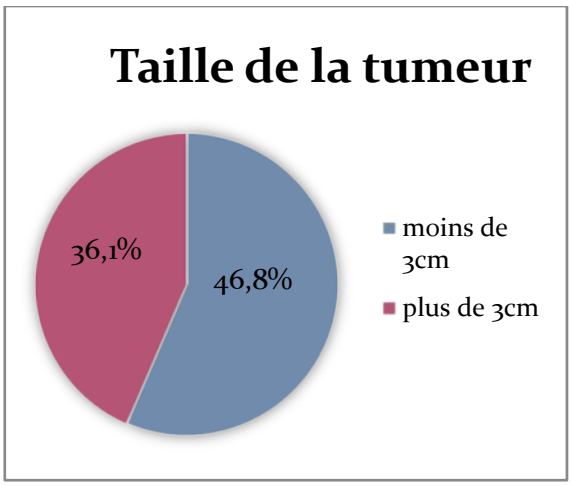


Figure 18 : Taille de la tumeur dans notre série

4. 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.

4.1. Type histologique :

Dans notre série, l'étude anatomopathologique après résection trans-urétrale a dévoilé un seul type histologique : le carcinome urothélial, qui était papillaire chez tous les patients sauf un seul patient qui avait un carcinome in situ (CIS).

4.2. Grade histologique :

Le grade histologique a été classé selon la dernière classification de l'OMS 2004 en tumeur de bas grade et tumeur de haut grade.

Dans notre série, 48,9% des patients avaient une tumeur de bas grade et 51% avaient une tumeur de haut grade. (Figure 19)

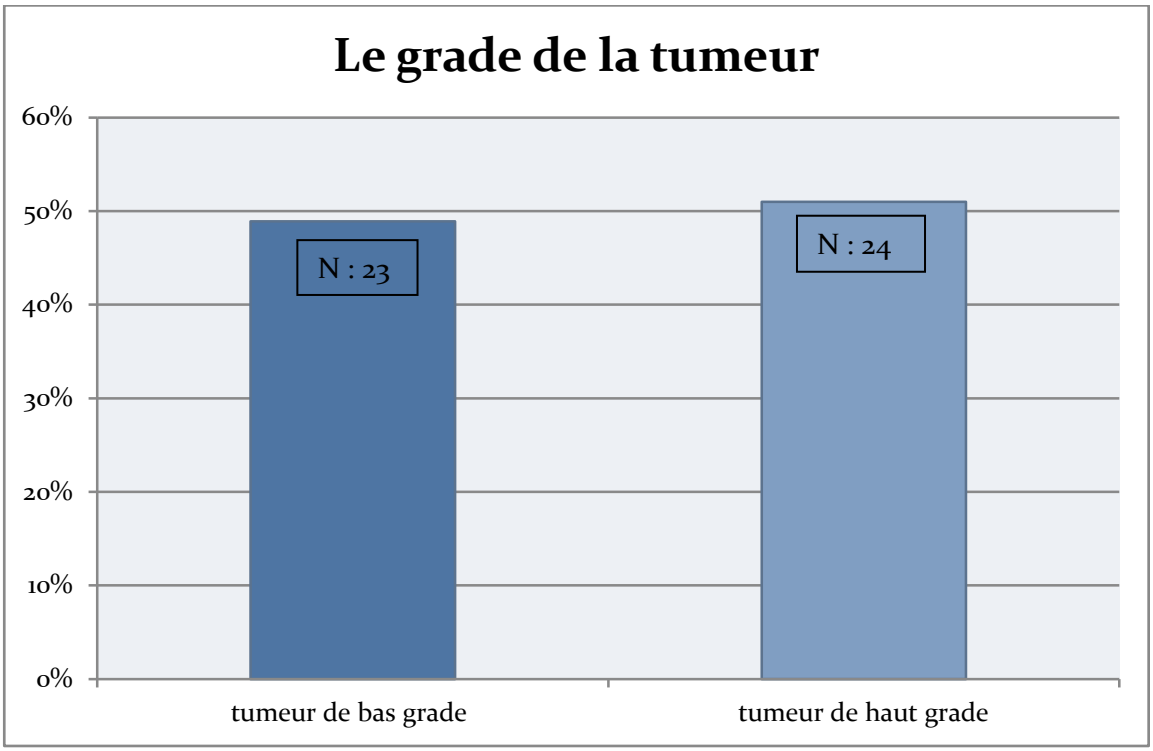


Figure 19 : Le grade de la tumeur dans notre série

4.3. Stade histologique :

Selon la classification TNM de l'OMS des tumeurs de la vessie, les tumeurs non infiltrant le muscle (TVNIM) correspondent au stade Ta, Tis et T1.

Dans notre série, la majorité des patients avaient une tumeur Ta (61,7%), suivi des tumeurs T1 chez 16 patients (34%) et un seul patient avait un Tis. (Figure 20)

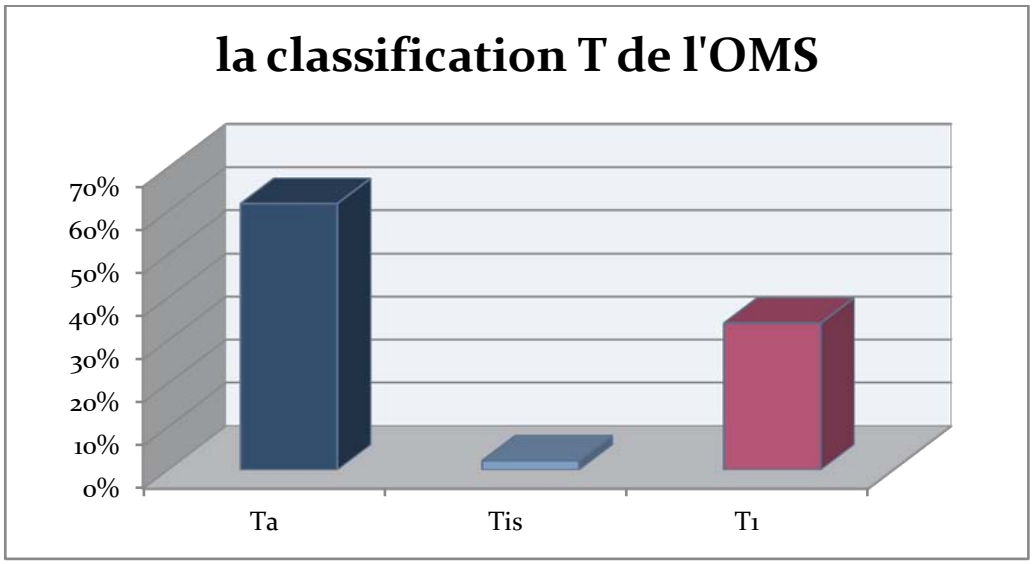


Figure 20 : la classification T de l'OMS dans notre série

4.4. risque de récidive et de progression :

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

Tableau VI : l'estimation du risque de récidive et de progression selon les caractéristiques tumorales

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)
Risque élevé	Haut grade (grade 3) (quel que soit le stade) ou T1 récidivante ou CIS

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

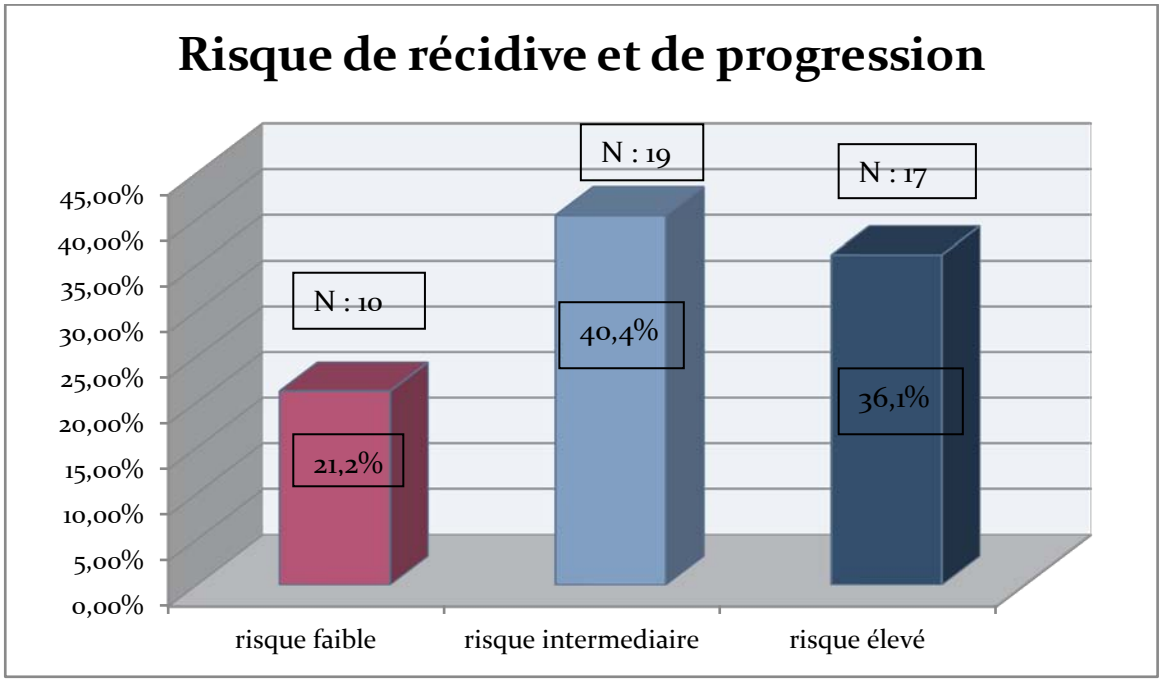


Figure 21 : Le risque de récidive et de progression dans notre série

IV. Le protocole des instillations endovésicales :

1. Le délai des instillations après RTUV :

Il varie entre 4 et 6 semaines, la majorité des patients ont réalisé la première instillation de BCG thérapie 6 semaines après une RTUV complète sauf pour deux patients qui l'ont réalisé à 4 mois.

2. Produit et dose utilisée :

Le produit le plus utilisé dans notre service est le BCG culture® 120mg. ImmuCyst® 81mg est en rupture du marché ce qui a réduit son utilisation.

Un autre produit récent est devenu de plus en plus utilisé, c'est l'OncoBCG SII® 120mg, qui est une souche indienne de BCG.

La dose recommandée est de 120mg/ instillation et c'est la dose utilisée pour tous nos patients.

3. Cystoscopie et RTUV 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.

4. Le bilan pré-thérapeutique :

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

L'ECBU pré-thérapeutique a objectivé deux infections urinaires chez deux 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.

Un ECBU stérile est essentielle avant chaque instillation.

5. Protocoles des instillations :

5.1. Schéma d'induction :

Le schéma d'induction réalisé dans notre service contient 6 instillations hebdomadaires en début d'induction et 3 instillations hebdomadaires en fin d'induction après un délai de 6 semaines.

Plus que la moitié des patients (55,3%) ont terminé les 6 instillations recommandées en début d'induction. Le schéma de fin d'induction a été réalisé chez 42,5% des patients.

5.2. Schéma d'entretien :

Le schéma d'entretien contient 1 à 3 instillations hebdomadaires à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois.

Dans notre série, seulement cinq patients ont eu des instillations d'entretien, quatre cas ont eu deux séries d'instillations à 3 mois et à 6 mois, et un seul cas a eu trois séries d'instillations à 3 mois, 6 mois et à 12 mois.

6. Les effets secondaires :

Les effets secondaires des instillations sont recherchés après chaque instillation au cours de la consultation qui suive.

Dans notre série, on a colligé deux patients qui ont eu des effets secondaires de la BCG thérapie. Un patient a présenté une hématurie macroscopique et un autre patient a présenté des troubles mictionnels à type de dysurie.

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

V. L'évolution :

1. Cystoscopie de contrôle :

La cystoscopie est un outil fondamental pour le suivi des tumeurs de vessie, en particulier pour les TVNIM, elle constitue un moyen d'évaluation pronostic et de réponse thérapeutique sous BCG thérapie.

Dans notre série, 29 patients (70,7%) ont eu une cystoscopie normale au cours de la période de l'étude, une récidive a été mentionnée dans 5 cas (12,1%), dont un seul était un stade Ta et 4 étaient un stade T1; et une progression a été retrouvé dans 7 cas (17%) dont 2 étaient des stades Ta et 5 étaient des stades T1.

Le résultat de la cystoscopie de contrôle n'a pas été mentionné chez 6 patients.

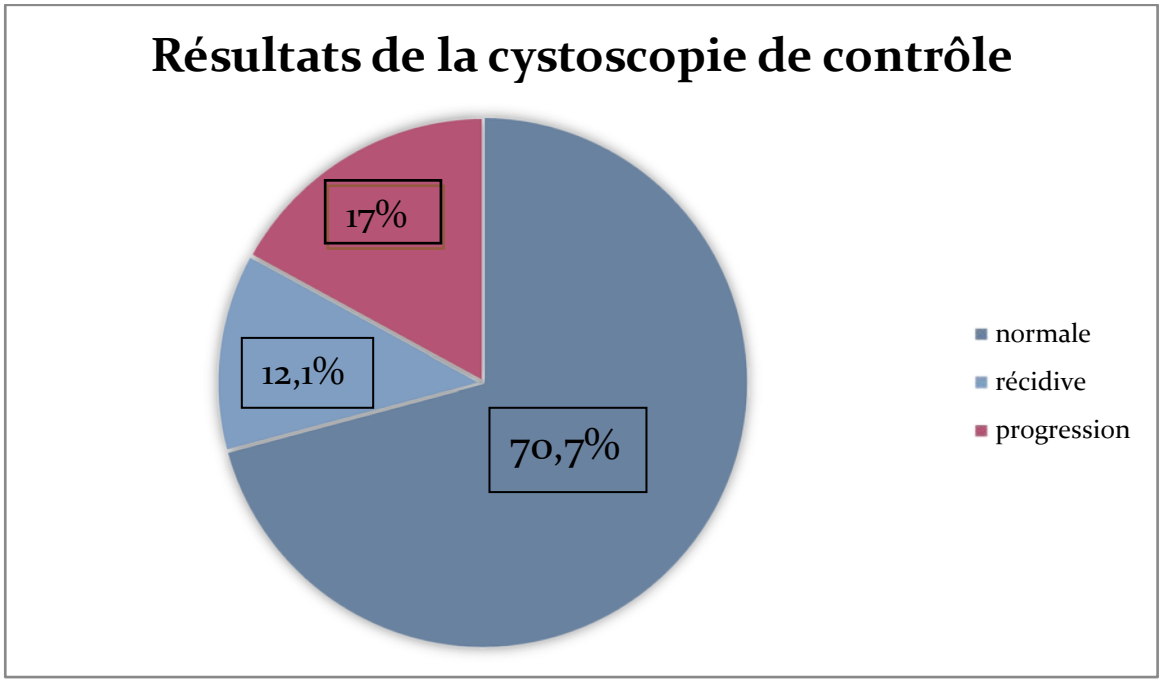


Figure 22 : les résultats de la cystoscopie de contrôle

2. Cytologie de contrôle :

L'examen cytopathologique des urines est un examen complémentaire de la cystoscopie qui prend tout son intérêt pour la surveillance des patients au cours et après le traitement.

Dans notre étude, les résultats de la cytologie urinaire a été mentionné dans 18 cas (38,29%). Onze patients ont eu une cytologie négative (61,1%) et Sept patients ont eu une cytologie positive (38 ,8%).

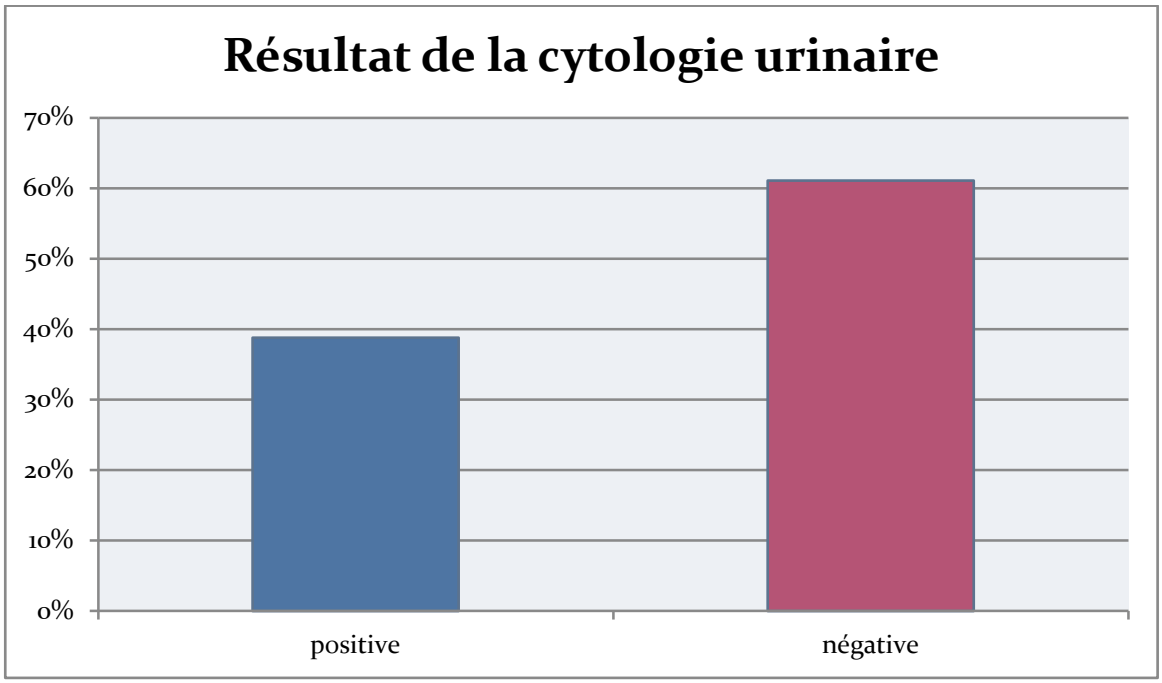


Figure 23 : Le résultat de la cytologie urinaire

3. Autres thérapeutiques envisagées :

Le traitement adjuvant par BCG thérapie a dû être interrompu chez 16 patients pour les raisons suivantes :

- La constatation d'une tumeur à haut risque de récidive et de progression : 6 cas
- La tumeur est devenue infiltrante : 3 cas
- Le manque de moyen pour se procurer le traitement : 5 cas
- Les effets secondaires de la BCG thérapie : 2 cas

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

Dans notre série, on a colligé 9 patients dont l'alternative thérapeutique était de refaire RTUV, chez 2 patients du faite des effets secondaires de la BCG thérapie, 1 patient n'avait pas les

moyens pour continuer le protocole de la BCG thérapie, et 6 patients avaient un haut risque de récidive et de progression.

Trois 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 3 patients qui n'avaient pas les moyens pour se procurer le traitement.

Tableau VII : les alternatives thérapeutiques et ses raisons

	Refaire RTUV	CPT+ RCTH	Abstention et surveillance	Total général
Haut risque de récidive et de progression	6 cas	-	-	6 cas
Tumeur devenue infiltrante	-	3 cas	-	3 cas
Manque de moyens	1 cas	-	4 cas	5 cas
Effets secondaires de la BCG thérapie	2 cas	-	-	2 cas
Total général	9 cas	3 cas	4 cas	16 cas

DISCUSSION

I. La BCG thérapie endo vésicale :

1. MODE D'ACTION DE LA B.C.G-THERAPIE

1.1. Différentes souches de BCG :

Le BCG provient d'une souche de mycobacterium bovis utilisée par CALMETTE & GUERIN à l'institut Pasteur de Lille. [61]

Parmi les diverses souches récentes les plus utilisées, on a le 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). [62]

Les méthodes de production du BCG utilisées pour la vaccination, puis les instillations endovésicales adjuvantes à la RTUV des TVNIM, a induit des différences génomiques qui se traduisent par une cytotoxicité, une immunogénicité et une efficacité clinique différente d'une souche à l'autre. En plus, cette souche homogénéisée et atténuée progressivement, a été distribuée à travers le monde. Elle a subi des modifications au fil des passages sur différents milieux de culture. [62]

Cependant, des différences génétiques entre les souches de BCG ont été mises en évidence et corrélées à leur délai de différenciation depuis leur mise en culture initiale, présumant d'une moindre résistance aux défenses immunitaires de l'hôte des souches Tice et danoise vis-à-vis de la souche Connaught. Les données comparatives précliniques ont montré un effet cytotoxique et une immunogénicité supérieure de la souche Connaught par rapport aux souches Tice et danoise. Les études de phase III ont montré une efficacité supérieure du BCG Connaught vis-à-vis du BCG Tice et du BCG danois vis-à-vis du BCG Tice en termes de survie sans récidive. Ceci a permis de conclure que Parmi les souches de BCG utilisées en France pour le traitement des TVNIM, l'efficacité préclinique et clinique de la souche Connaught a été supérieure à celle de la souche Tice. [62]

L'immucyst ® est un produit lyophilisé, donc stable, permettant un délai de conservation de 2 ans, alors que l'immun BCG devrait être utilisé dans les 4 mois après sa fabrication. [61]

1.2. Adhésion et internalisation bactérienne:

Le B.C.G adhère aux cellules urothéliales grâce à certaines molécules d'adhésion comme la fibronéctine, cette adhésion est nécessaire à l'activité antitumorale du B.C.G.

Le B.C.G est phagocyté par les cellules présentatrices d'antigènes mais aussi par les cellules urothéliales. Cette phase correspond à la libération précoce de cytokines dites inflammatoire types interleukines (L'IL-1, L'IL-6, L'IL-8). Ces cytokines pourraient être en cause dans certains effets indésirables mais elles pourraient également participer au phénomène cytotoxique.

Par ailleurs, l'expression des molécules d'histocompatibilité de classe I et II sur les cellules urothéliales, est augmentée après B.C.G thérapie augmentant – de même- la capacité des cellules urothéliales à présenter l'antigène.

1.3. La présentation antigénique:

a. Les antigènes mycobactériens

Après l'infection par les mycobactéries, les macrophages apprêtent les antigènes mycobactériens et libèrent des cytokines : Interleukines (IL-1, IL-6, IL-8,IL-10,IL-12), Tumor Nécrosis Factor-µ (TNF-µ), Interféron-µ (IFN-µ).

Ces antigènes mycobactériens sont présentés à la surface de la cellule par les molécules d'histocompatibilité de classe II aux lymphocytes CD4(T Helper), qui sont alors activés. En effet, les infections mycobactériennes induisent préférentiellement une réponse T Helper 1(TH1) d'ou la libération de l'interleukine-2 et de l'interféron-g.

La réponse immunitaire induite par l'infection mycobactérienne concerne aussi bien les lymphocytes TμB (CD4 ou CD8), αδ que des cellules effectrices non spécifiques telles que les cellules Natural Killer (NK) et les macrophages. L'ensemble de ces phénomènes cellulaires concoure à l'élimination des cellules tumorales résiduelles.

b. Les antigènes tumoraux:

L'antigène de rejet tumoral (TRA) est présenté à la surface de la cellule par une molécule HLA de classe I. Le complexe HLA et TRA est reconnu par un lymphocyte TCD8 cytotoxique spécifique (CTL). Ce CTL est capable de lyser la cellule tumorale.

1.3. Cytotoxicité antitumorale:

Les différentes cellules pouvant avoir un effet cytotoxique sur les cellules tumorales après activation par le B.C.G sont : les lymphocytes TCD4, lymphocyteTCD8, lymphocyte αδ, les cellules NK (Naturel Killer)

LAK (Lymphokine Activated Killer), BAK (BCG Activated killer) et les macrophages.

Ces cellules sont responsables de la production de cytokines qui permettent la communication entre les cellules immunocompétentes et ont un rôle de régulation de la réponse immunitaire, ainsi qu'un rôle cytotoxique.

De nombreuses études ont montré que ces cytokines étaient présentes dans les urines des patients traités par le BCG.

2. Indications et mode de prescription des instillations de BCG

3.1. Indications :

Le choix d'une immunothérapie face à une TVNIM à risque évolutif, implique une gestion rigoureuse à 4 niveaux. [63]

- La sélection des patients

- La réalisation des instillations
- L'analyse des résultats du traitement initial

L'immunothérapie endovésicale est un traitement adjuvant à la résection endoscopique (RTUV) d'une tumeur de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM).

Ces indications concernent toutes les tumeurs à risque majeur et certaines tumeurs à risque intermédiaire, soit : [64]

- Les tumeurs TaG2G3 multi-récidivantes ;
- Les tumeurs T1 ;
- Le CIS.

En effet, elle est utilisée dans un but :

- Prophylactique : carcinomes urothéliaux Ta, T1 ;
- Thérapeutique : carcinome in situ.

Actuellement, le BCG constitue à la fois un traitement préventif de la récidive et de la progression des TVNIM à haut risque, et un traitement curatif hautement efficace du carcinome in situ. [64].

3.2. Contre-indications : [64 ; 65].

Il y a plusieurs groupes de patients chez qui la BCG-thérapie_intravésicale est très probablement peu efficace. On y inclut les patients avec une tumeur envahissant le muscle détrusor ou s'étendant aux régions telles que la prostate et les uretères où il n'y a pas de contact avec le BCG.

Les lésions associées de l'urothélium au niveau de la voie excrétrice supérieure ou de l'urètre prostatique constituent une contre indication à la BCG- thérapie intravésicale.

La BCG- thérapie est formellement contre – indiquée dans les situations suivantes :

- Les antécédents de réaction systémique au BCG : La prévention des réactions d'hypersensibilité repose sur l'éviction du contact avec l'antigène.
- la tuberculose active : Un patient présentant une tuberculose active a un risque de réactivation de l'hypersensibilité en cas d'exposition au BCG. En plus, la tuberculose active nécessite un traitement antibiotique. Ce traitement a un effet bactéricide sur le BCG et diminue donc théoriquement l'efficacité antitumorale de la BCG thérapie.
- La résection ou après cathétérisme traumatique : augmente le risque de dissémination hématogène du BCG.
- Chez les patients atteints d'une infection des voies urinaires symptomatique : La cystite liée à l'infection bactérienne a provoqué une érosion de l'urothélium et une diminution de la production de mucus vésical. L'imperméabilité de la barrière urine/sang est donc diminuée et le risque de dissémination hématogène du BCG est augmenté. De plus, les antibiotiques nécessaires pour traiter l'infection bactérienne des urines, notamment les fluoroquinolones, peuvent être bactéricides ou bactériostatiques sur le BCG et diminuer l'efficacité de la BCG thérapie.
- Immunodéficience (SIDA, leucémie, maladie d'Hodgkin, patients greffés, Chimiothérapie systémique, corticothérapie au long cours) : des patients recevant un traitement immunosuppresseur ou souffrant de certains déficits immunitaires ont été traités par BCG sans effet indésirable majeur. Cette contre-indication n'est donc pas absolue mais nécessite d'être d'avantage évaluée dans le cadre d'essais cliniques.
- Radiothérapie de l'aire vésicale: L'irradiation vésicale provoque une altération des jonctions intercellulaires et la production de mucus par l'urothélium de façon dose dépendante. Ces effets ont persisté après l'irradiation et ont pu provoquer une altération de la barrière urine/sang.

La BCG- thérapie n'est plus contre- indiqué en cas de grossesse et de lactation.

La transmission sexuelle du BCG n'a pas été rapportée, mais il est recommandé qu'un préservatif soit utilisé jusqu'à une semaine après le traitement.

3.3. Les modalités du traitement :

a. Moment de la BCG :

De 1985 à 1990, la BCG thérapie était débutée 48 heures après la résection.

Devant la présence de complications systémiques pouvant être secondaires au passage intravasculaire de BCG dans le lit de la résection, un délai de 2 semaines a été respecté avant le début des instillations. [66]

Actuellement la plupart des auteurs commencent les instillations de BCG, 3 semaines après la RTU de la tumeur de manière à obtenir une cicatrisation complète de la muqueuse vésicale. [67]

Avant chaque instillation, la stérilité des urines est vérifiée et le patient est interrogé sur les effets indésirables éventuels. [63 ; 64]

L'instillation n'est pas réalisée si l'ECBU est positif, si le patient présente des signes de cystite sévère ou s'il existe une hématurie.

b. Doses de BCG : [64 ; 68]

Les doses varient suivant le type de BCG utilisé .Les doses classiquement utilisées dans la littérature sont de 120 à 150 mg. Selon KELLEY, des doses de 120mg de BCG Pasteur (Institut Armand Frappier, Québec, Canada) sont efficaces.

PAGANO a montré dans le cadre d'une étude randomisée que de faibles doses (75mg) de BCG Pasteur (Institut Pasteur-Paris, France) sont efficaces dans la prophylaxie des TVNIM et le traitement du CIS.

Actuellement, selon CHOPIN, la dose est variable en fonction du type de préparation et l'on distingue schématiquement la dose standard (équivalent à 2x75 mg de BCG frais immun Pasteur ou 3x27 mg de BCG Connaught lyophilisé) et les faibles doses ou demi-dose (30 mg, 60 mg).

c. Protocoles et Durée du traitement: [42 ; 64]

Morales en 1976 a administré le BCG (Institut Armand Frappier) une fois par semaine pendant 6 semaines.

En 1990, BROSMAN avait utilisé un protocole différent comprenant une instillation hebdomadaire pendant 6 semaines suivie d'une instillation bimensuelle pendant 3 mois puis une instillation tous les 3 mois pendant 2 ans puis une instillation tous les 6 mois pendant deux ans.

En 1995, LAMM avait proposé 3 instillations hebdomadaires à 3 mois, à 6 mois puis tous les 6 mois pendant 3 ans.

Selon BOCCON – GIBOD, le plan habituel du traitement comporte :

- Soit un traitement court : 6 instillations hebdomadaires suivies de 3 semaines de repos, puis de l'évaluation de l'efficacité du traitement par la cystoscopie.
- Soit un traitement long : comportant une première série de 6 instillations suivie de 3 semaines de repos, une deuxième série de 6 instillations suivie d'un traitement « d'entretien » comportant une série de trois instillations tous les trois mois pendant l'année qui suit. Cette dernière formule semble avoir fait la preuve de sa supériorité dans les dernières années.

CHOPIN avait proposé un traitement d'attaque qui comporte une instillation par semaine pendant 6 semaines et un traitement d'entretien comprenant 3 instillations hebdomadaires à 3 mois, à 6 mois puis tous les 6 mois pendant 36 mois.

LOSA en 2000 avait traité 70 patients porteurs de CIS par une instillation par semaine pendant 6 semaines, puis une instillation par mois pendant 12 mois.

En 2001, PALOU, avait utilisé le protocole suivant : Une instillation par semaine pendant 6 semaines suivie de 6 instillations tous les 6 mois pendant 24 mois.

SAINT en 2001, avait traité 72 patients par un traitement d'attaque de 6 semaines suivi d'un traitement d'entretien comportant une instillation tous les 3 mois pendant 6 mois puis une instillation tous les 6 mois pendant 30 mois.

La seule étude randomisée disponible ayant montré un avantage du traitement d'entretien en termes de survie sans récidive et de progression tumorale a été réalisé par Lamm et al. [54] du SWOG (*South West Oncology Group*). Le protocole utilisé consistait en 6 instillations hebdomadaires pour le traitement d'induction, suivies ou non de 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois. Une différence significative ($p < 0,0001$) de survie sans récidive.

d. Schéma optimal de prescription d'immunothérapie par BCG : [64]

Après le traitement initial, qui comporte 6 instillations hebdomadaires 4 à 6 semaines après le RTUV suivi de 3 instillations hebdomadaires après un arrêt de 6 semaines, il est proposé un traitement d'entretien (maintenance) qui consiste à réaliser des instillations de rappel, 1 instillation par semaine pendant 1 à 3 semaines, 3 mois après la fin du 1er cycle puis 3 mois plus tard, puis 5 autres cycles à 6 mois d'intervalle. Au totale, le malade aura reçu, après un premier cycle de 6 semaines ,7 à 21 instillations selon la tolérance, et aura été traité 3 ans (voir schéma)

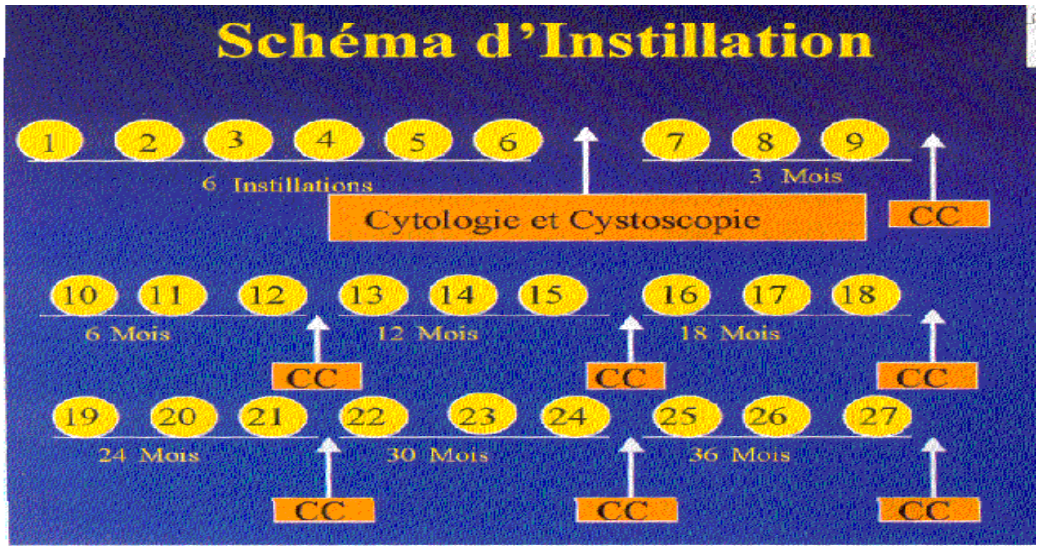


Figure 24 : Schéma de prescription d'immunothérapie par BCG pour TVNIM à risque.

3. Les complications de la BCG thérapie :

Les effets indésirables consécutifs à un traitement par instillations endovésicales de BCG peuvent être secondaires aux caractéristiques spécifiques du BCG ou avoir une origine bactérienne non spécifique.

Les risques spécifiques sont liés au Bacille lui même :

- La virulence est atténuée mais il reste vivant
- Le bacille possède des propriétés allergisantes

Les risques bactériens non spécifiques sont ceux du cathétérisme vésical rétrograde et leur prévention repose avant tout sur un cathétérisme atraumatique réalisé dans des conditions d'asepsie rigoureuse avec un ECBU stérile au préalable. [68]

4.1. Fréquence :

Le risque de survenue d'une complication du BCG endovésical a été initialement évalué à 2% à partir d'une étude multicentrique internationale faite par LAMM en 1986. Il s'agissait d'une

étude rétrospective établie d'après les données de dix équipes ayant répondu à un même questionnaire concernant l'utilisation de BCG (tableau VIII). [69]

Tableau VIII : La fréquence des effets secondaires liés à la BCG thérapie

Effets secondaires	Fréquence
Fièvre	2,9%
Prostatite granulomateuse	0,9 %
Pneumonie/hépatite	0,7%
Arthralgie	0,5%
Hématurie	1,0%
Rash cutané	0,3%
Abcès cutané	0,4%
Obstruction urétérale	0,3%
Epididymite	0,4%
Rétraction vésicale	0,2%
Abcès du rein	0,1%
Sepsis	0,4%
cytopénie	0,1%
Total	7,8%

La survenue des complications post thérapeutique est liée aux différentes préparations de BCG.

LAMM avait démontré, après une étude portant sur 2602 patients les principaux effets secondaires en fonction du type de BCG-thérapie utilisé [69]. D'après LAMM, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les différentes souches de BCG concernant la survenue d'effets secondaires locaux. Les complications locorégionales et générales n'apparaissent pas plus fréquentes, quelle que soit la souche utilisée. (Tableau IX)

Tableau IX : La fréquence des effets secondaires en fonction du type de la BCG-thérapie [69].

complications	RIVM	Armand Frappie	Tice	Connaught	pasteur	total
Fièvre	2,1%	3,8%	4,7%	4,7%	0,6%	75%
Prostatite granulomateuse	0,0%	1,8%	1,0%	0,2%	0,6%	23%
Pneumopathie	0,8%	0,4%	0,8%	0,6%	1,2%	18%
Arthralgie	0,0%	0,7%	0,1%	0,6%	1,8%	12%
Hématurie	0,4%	0,3%	0,6%	2,4%	1,0%	24%
Rash	0,0%	0,4%	0,0%	0,9%	0,0%	8%
Obstruction urétérale	0,0%	0,6%	0,4%	0,2%	0,0%	8%
Epididymite	0,8%	0,4%	0,0%	0,2%	1,2%	10%
Rétraction vésical	0,0%	0,0%	0,3%	0,2%	0,6%	6%
Abcès rénal	0,0%	0,0%	0,0%	0,4%	0,0%	2%
Sepsis	0,0%	0,1%	0,4%	0,9%	0,2%	10%
cytopénie	0,0%	0,0%	0,3%	0,0%	0,0%	2%

Une étude a été faite par CHAMPERTIER sur série de 89 patients afin de comparer la toxicité de la nouvelle souche (Connaught) à celle précédemment utilisée en France (souche Pasteur).

Cette étude n'avait pas montré une différence significative de toxicité entre les deux souches, par contre une autre étude faite par COLOMB avait conclu que l'Immunocyst paraît mieux toléré que le BCG Immun Pasteur.

Par ailleurs, l'étude de S. Holz a montré que le nombre d'effets indésirables et d'effets indésirables sévères a été réduit de façon significative au cours du temps, potentiellement suite au changement de la souche Connaught (Immucyst®) vers la souche Tice (Oncotice®) [70].

Tableau X : la fréquence des effets secondaires selon les souches de BCG.

	Absence d'effets secondaires	Effets secondaires mineurs	Effets secondaires moyens	Effets secondaires majeurs
BCG pasteur	13	24	8	5
BCG connaught	9	18	5	7

L'étude des effets secondaires du BCG en fonction de la date de début des instillations montre un taux de BCGite locale significativement plus élevé en cas de traitement précoce, avec un pourcentage de manifestations systémiques comparable dans les deux groupes. [71]

Tableau XI : Manifestations secondaires en fonction de la date du début de la BCG-thérapie [71].

Manifestation observée	BCGthérapie immédiat (61 patient)	BCG thérapie retardée (82 patients)
BCG ite vésicale	36	29
Atteinte hépatique	4	2
Atteinte pulmonaire	0	4
Arthralgies	1	1
Fièvre isolée	2	0
Prostatite	0	2
orchiépididymite	0	1
Absence de manifestation secondaire	28	38

Une étude rétrospective avait évalué 148 patients dont 12 avaient des antécédents de tuberculose. Le but était de rechercher l'existence de manifestations liées à la BCG-thérapie, en fonction de la modalité du traitement et des antécédents de tuberculose. Les malades se répartissent comme suit:

- 26 patients ont bénéficié d'un traitement d'attaque seul ;
- 53 patients ont bénéficié d'un traitement d'attaque et d'un traitement d'entretien de 6 mois.
- 69 patients ont bénéficié d'un traitement d'attaque et d'un traitement d'entretien de 12 mois.

Tous ces patients ont été surveillés pendant une durée de 40 mois.

On note l'augmentation de la fréquence de la BCGite locale (vésicale et prostatique) avec la durée du traitement.

Tableau XII : Manifestations secondaires en fonction du protocole de BCG-thérapie [69].

Manifestations observées	Traitement d'attaque seul (26 pts)	Traitement d'attaque+ entretien de 6 mois (53 pts)	Traitement d'attaque+ entretien de 12 mois (69 pts)
Pas de complication	11	29	31
BCGite vésicale	11	21	37
Prostatite	0	2	2
Orchiépididymite	1	0	0
Fièvre isolée	0	2	0
Hépatite	3	2	1
Atteinte pulmonaire	3	0	1
arthralgie	0	2	0

Il apparaît que la fréquence des complications liées à la BCG-thérapie augmente chez les patients présentant des antécédents de tuberculose, ce qui impose une surveillance attentive.

Tableau XIII : Manifestations secondaires en fonction des antécédents de tuberculose [69]

Manifestations observées	Pas d'ATCD de tuberculeuse (136 pts)	ATCD de tuberculeuse (12pts)
Pas de complication	68	3
BCGite vésicale	62	7
Prostatite	4	0
Orchiépididymite	0	1
Fièvre isolée	2	0
Hépatite	3	3
Atteinte pulmonaire	3	1
arthralgie	1	1

4.2. Le mécanisme physiopathologique des effets secondaires de la BCG thérapie : [71].

Trois mécanismes physiopathologiques ont été décrits pour expliquer les EI de la BCG thérapie :

- infectieux, lié à la prolifération et la dissémination par voie hématogène du BCG. La présence de BCG a été objectivée dans les prélèvements sanguins après instillation de BCG, ainsi que dans les prélèvements tissulaires à distance. La réaction

immunitaire innée, non spécifique, contre le BCG a été responsable d'une réaction inflammatoire locale. Dans la vessie, cette réaction inflammatoire induite par le BCG n'est pas physiologiquement différente de celle observée dans les autres cystites bactériennes.

- immuno-allergique, lié à une réaction d'hypersensibilité de type IV de la classification de Gell et Coombs. Cette hypersensibilité a été expliquée par la production d'IL10 qui oriente la réaction immunitaire vers une réponse Th2.
- auto-immun, lié, d'une part, à des réactions immunitaires croisées entre des antigènes du BCG et des « protéines du soi », notamment au niveau articulaire, et d'autre part, à une suppression des mécanismes immunitaires de régulation considérés comme protecteur vis-à-vis de l'auto-immunité.

Les premiers auteurs à avoir rapporté des cas de réactions systémiques au BCG distinguaient les réactions liées à la dissémination du BCG, caractérisées par la mise en évidence de mycobactéries sur les cultures des prélèvements granulomateux, et les réactions « immuno-allergiques » lorsque les cultures restaient stériles.

L'avènement de la PCR dans les années 1990 a permis de mettre en évidence l'ADN des mycobactéries dans des granulomes dont la culture était stérile. À ce jour, la présence de BCG peut être retenue comme responsable des mécanismes infectieux et immuno-allergiques et comme initiatrice des phénomènes auto-immuns.

4.3. Les facteurs favorisants des effets secondaires de la BCG thérapie : [72 ; 73].

Plusieurs facteurs de risque ont été associés aux effets indésirables du BCG. Parmi ces facteurs favorisants, l'instillation traumatique est probablement celui qui est associé aux complications septiques les plus graves (miliaire, hépatite, décès). L'instillation traumatique contre-indique formellement la réalisation de l'instillation endovésicale de BCG.

Le délai par rapport à la résection est un autre des facteurs de risque des effets indésirables associés au BCG. Un délai minimal de 4 semaines entre la résection transurétrale et la première instillation endovésicale de BCG est maintenant recommandé.

La réalisation d'un traitement d'entretien semble aussi majorer le risque d'effets indésirables, comme l'ont rapporté de nombreux auteurs. Ce risque semble majeur lors des neuf premières instillations, avec 92% des effets indésirables graves observés (dont 75% les six premières instillations), mais aussi lors des deux premiers traitements d'entretien selon le protocole proposé par Lamm.

La réalisation de l'instillation, alors que les signes cliniques d'irritation vésicale sont persistants (notamment l'hématurie) est un facteur favorisant l'apparition d'effets indésirables potentiellement graves. Il est recommandé de différer l'instillation jusqu'à disparition des signes et de discuter de la poursuite du traitement ou d'une éventuelle diminution de dose.

L'inflammation de la muqueuse vésicale, créée par une infection urinaire, peut en effet augmenter considérablement la perméabilité de la paroi de la vessie et favoriser une dissémination par voie hématogène du produit. Une hyperhydratation pendant les 48 heures suivant chaque instillation est recommandée en l'absence de contre-indications médicales spécifiques. Cette pratique permet en effet d'éliminer les bacilles en excès ainsi que certaines cytokines produites par la réaction immunitaire déclenchée par le BCG et responsables de réactions indésirables locales.

Enfin certains facteurs favorisants, beaucoup plus rarement incriminés, ont été décrits : la présence de matériel prothétique et les contre-indications classiques de la BCG thérapie (traitement immunosuppresseur, tuberculose active, antécédents de réactions systémiques, fièvre inexpliquée et les antécédents de vessie radique).

4.4. Les effets secondaires habituels :

a. Les effets locaux : [74, 75, 76, 77]

Il s'agit en général d'un tableau de cystite associant des brûlures mictionnelles, une pollakiurie (80% des cas) et une hématurie macroscopique (40% des cas). [64]

Ces symptômes ont été très tôt rapportés lors des instillations et sont classiquement du même type que ceux rencontrés lors des cystites infectieuses bactériennes.

Ces signes de « cystite » apparaissent en général entre deux et 48 heures après l'instillation endovésicale. Leur incidence ne semble pas modifiée par l'administration préventive d'isoniazide.

La sévérité des symptômes étant évaluée en 4 stades : discrets, modérés, intenses et insupportables. Ils sont le plus souvent discrets, n'atteignant pas le stade modéré que le jour de l'instillation, et n'atteint jamais le stade intense.

Il est habituel que ces symptômes débutent deux heures après l'instillation et persistent pour une durée d'environ 48 heures.

Il ne faut jamais réaliser l'instillation suivante lorsque les brûlures persistent.

b. Les effets secondaires généraux: [48]

La fièvre et le syndrome grippal sont les symptômes les plus fréquents.

Toute fièvre modérée mais prolongée de plus de 48 heures, et toute fièvre supérieure à 38,5° correspondent à une complication de la BCG thérapie endovésicale .

4.5. Les complications de la BCG thérapie :

a. Les complications locales et régionales

a.1. Prostatite granulomateuse:[64]

Une prostatite granulomateuse est presque constante après BCG thérapie endovésicale, alors qu'elle n'est symptomatique que dans 0 ,9 à 3,77%.

Au toucher rectal, la prostate est granulomateuse parfois indurée. En échographie, des zones hypoéchogènes peuvent apparaître.

Cette prostatite peut être associée à l'élévation du PSA dans 42% des cas et peut persister pendant 3 mois.

Un possible cancer de la prostate doit être éliminé.

a.2. Epididymite:[78,79 ; 80]

C'est une complication rapportée dans 0.4% des cas, et qui impose l'arrêt définitif de la BCG thérapie.

a.3. Obstruction urétérale : [78 ;80]

C'est une complication rare (0.3%). Elle est souvent réversible et semble être favorisée par le CIS vésicale et le reflux vésico-urétéral.

a.4. Balanite : [78 ;80]

Elle est secondaire à une instillation traumatique de BCG avec projection de BCG sur le gland. Son diagnostic repose sur la biopsie des lésions du gland.

a.5. Les complications parenchymateuses rénales : [79]

Elles sont souvent associées à un reflux vésico-urétéral qui n'est pas une contre indication à l'utilisation du BCG.

La survenue d'une insuffisance rénale aigue(IRA) au décours d'instillations intravésicales de BCG doit faire évoquer la possibilité d'une néphrite interstitielle granulomateuse.

a.6. Rétraction vésicale: [79]

Il s'agit d'une complication rare, survenant surtout après des résections endoscopiques itératives, ou l'association au BCG d'autres traitements chimiothérapiques endovésicaux .

b. Les complications générales de la BCG-thérapie:

b.1. La BCGite généralisée:

La BCGite systémique est une complication rare de la BCG thérapie, puisqu'elle concerne moins de 1% des patients traités par des instillations intravésicales de BCG. Son incidence peut être plus importante en cas de traumatisme lors du cathétérisme urétro-vésical ou en présence d'une hématurie.

Le délai entre l'administration du BCG et les manifestations cliniques est variable allant de quelques jours à plusieurs semaines voire plusieurs années. [79 ; 81]. Cette atteinte systémique survient habituellement après la 3ème instillation intravésicale de BCG, mais des cas ont été décrits lors de la 1ère administration.

Devant ce tableau de sepsis, tous les prélèvements permettant de faire le diagnostic doivent être exploités. De plus, toute infection à germe banal doit être éliminée. En 1999, Viallard et al. font l'expérience de 2 cas de BCGite généralisée dont un mortel. C'est la mise en culture de moelle osseuse prélevée par ponction qui a permis de faire le diagnostic de BCGite disséminée. Malgré cela, la preuve de la responsabilité du BCG est rarement faite. [82]

b.2. Atteintes spécifiques des différents organes ou appareils:

La miliaire pulmonaire et l'hépatite granulomateuse peuvent survenir de façon isolée ou associée. La recherche du BCG doit être entreprise (lavage broncho-alveolaire, biopsie transbronchique ou hépatique) mais le résultat n'est pas nécessaire pour débuter un traitement antituberculeux. [81]

Gilles Rival,et al. avaient rapporté un cas de miliaire pulmonaire révélé par une détresse respiratoire aigue suite à la 5ème instillation endovésicale de BCG. Le patient a tété mis sous traitement antituberculleux et corticothérapie avec une bonne évolution. [83]

L. Raffraya, et al. avaient rapporté un cas d'hépatite granulomateuse révélé par une altération de l'état générale. La dernière instillation de BCG thérapie remontait à 2ans. Le malade était traité par antibacillaire avec une bonne évolution clinique et paraclinique. [84]

Plusieurs études ont permis d'estimer la fréquence des complications articulaires de la BCG-thérapie intravésicale entre 0,5 et 1 % [85 ; 86]. Il s'agit le plus souvent d'arthralgies. Quarante-trois observations d'arthrites aseptiques ont été rapportées [87 ; 88]. Il s'agit le plus souvent de polyarthrite, parfois d'oligoarthrite. Le traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est efficace dans deux tiers des cas.

Les complications infectieuses ostéoarticulaires à *M. bovis* après BCG-thérapie intravésicale sont exceptionnelles **[**86**],** mais demeure la complication ostéo-articulaire la plus redoutée et doit être éliminée devant toute manifestation articulaire survenant chez les patients traités par BCG thérapie intravésicale. De fait, les analyses microbiologiques du liquide articulaire (examen direct, cultures,PCR) sont indispensables chez ces patients afin de s'affranchir d'une infection secondaire et pour porter le diagnostic d'arthrite réactionnelle à la BCG-thérapie **[**89**].** Le syndrome de Fiessinger Leroy Reiter (FLR) est une forme clinique particulière associant une urétrite, une arthrite et une conjonctivite. Cette complication est très rare puisque seule une dizaine de cas sont rapportés dans la littérature ; L'évolution est habituellement favorable sous AINS et après arrêt définitif de la BCG-thérapie. [90].

Les autres atteintes sont exceptionnelles : [64 ; 81]

- Ostéomyélite vertébrale
- Abcès du psoas
- Anévrysme mycotique de l'aorte
- Infection vasculaire ou de matériel prothétique implanté.

b.3. Les complications allergiques:

Le BCG peut être responsable de rares complications allergiques, leur fréquence est estimée entre 0,5 à 1%. Il s'agit d'éruptions cutanées, d'arthrites ou oligoarthrite et d'arthralgies migratrices.

Le mécanisme de survenue des lésions articulaires correspond à une réaction croisée entre certains épitopes de l'antigène B27 et du BCG. [81]

4.6. Classification des effets secondaires: [78]

Les effets secondaires de la BCG-thérapie sont classés en :

- Mineurs : constatation durant moins de 48 heures de pollakiurie, mictions impérieuses, brûlures mictionnelles, hématurie macroscopique, fièvre inférieure à 38°C.
- Moyens : symptomatologie d'emblée sévères ou de durée de plus de 48 heures. Dans ce cas il faut suspendre toute instillation jusqu'à résolution complète des symptômes, puis reprise avec réduction des doses au 1/3 voire 1/10 de la dose initiale.
- Majeurs : fièvre >38.°5, symptômes irritatifs vésicaux intenses et prolongés, prostatite, épididymite, tuberculose viscérale et BCGite généralisée. Ces complications imposent l'arrêt définitif du traitement.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a distingué cinq classifications des effets indésirables médicamenteux : selon leur fréquence, leur nature, leur mécanisme de survenue, leur prévisibilité ou leur gravité. Le tableau suivant regroupe les critères de chaque stade :

Tableau XIV : Classification des effets secondaires de la BCG thérapie selon l'OMS

Classe IA	Classe IIA	Classe IIIA	Classe IV
Syndrome grippale ≥2h et ≤48h T° ≥38°C et ≤38,5°C Douleurs musculaires ≤ grade 3 Asthénie ≤ grade 3	Syndrome grippal ≥ 48h et ≤ 7 jours T°C ≥38,5°C et ≤48h ou ≥39,5°C et ≤ 12h Douleurs musculaires =grade 3 (affectant les activités de la vie quotidienne) ≤ grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveinneux)	Syndrome grippal ≥7 jours T°C ≥38,5°C et ≥48h ou ≥39,5°C et ≥ 12h Réactions allergiques	Collapsus cardiovasculaire Détresse respiratoire aigue CIVD Hépatite Infection vasculaire Infection de prothése

Tableau XIV (suite)

Classe IB	Classe IIB	Classe IIIB
Signes locaux ≥2h et ≤48H Cystite Pollakiurie nocturne ≥2 et ≤5 mictions/nuit Pollakiurie diurne≥6 et ≤20 mictions/nuit ≤grade3 : hématurie ≤grade3 : brulures mictionnelles ≤grade3 : fuites fin de miction ≤grade3 : dysurie Signes régionaux : douleurs sus-pubiennes isolées Grade 3 Douleurs rénales isolées ≤grade3 Douleurs péri-anales ≤grade 3 Constipation Grade 3	Signes locaux ≥48h et ≤7jours Cystite : Pollakiurie nocturne ≥5 mictions/nuit Pollakiurie diure≥20 mictions/nuit - Impériosité mictionnelle =grade3 : nécessitant des nacrotique - Hématurie =grade3 : nécessitant des trnsfusion/chirurgie - Brulures mictionnelles =grade3 : nécessitant des antalgique intraveinneux - Fuites fin de miction : =grade3 : affectant la vie quotidienne malgré le port de protections - Dysurie =grade3 : antalgique intraveineux/cathéterisme Signes régionaux: - douleurs sus-pubiennes Grade3 : nécessitant des antalgiques intraveineux - Douleurs rénales isolées Grade3 : nécessitant des antalgiques intraveineux - Douleurs péri-anale Grade 3 : nécessitant des antalgiques intraveineux - Constipation Grade3 : fécalome nécessitant une évacuation manuelle	Signes locaux ≥7 jours Cystite Signes régionaux Prostatite Epididymite Orchite Abcès rénal Sténose urétrale

4.7. Traitement des effets secondaires de la BCGthérapie:[91]

a. **Prophylaxie par INH:**

a.1. Quand donner l'INH en prophylaxie ?

- Quand la température est supérieure à 38° et résiste aux antipyrétiques
- Quand le syndrome d'irritation vésicale dure plus de 24 heures ;
- Quand il existe une hématurie importante.

a.2. Protocole d'utilisation de l'INH en prophylaxie ?

Prendre 300mg d'INH le jour de l'instillation et continuer les 2 jours suivants avec surveillance de la fonction hépatique.

a.3. Quand arrêter la BCG-thérapie ?

- Fièvre persistante au delà de 48 heures
- Altération des fonctions hépatiques
- Complications graves.

Le traitement de chaque effet secondaire sera détaillé dans l'annexe.

4. Résultats du traitement par BCG thérapie :

4.1. En fonction des indications : [61]

a. RTUV seule versus RTUV + BCG-thérapie :

Des études prospectives randomisées ont démontré l'efficacité du BCG endovésicale dans la prévention des récidives des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle. Les taux de récidives varient de 0 à40% chez les patients recevant du BCG contre 40 à 80% chez les patients traités par RTU seule.

CHOPIN [64] avait rapporté que le BCG diminue le taux de récidive des TVNIM à 3,16% alors que celui-ci était à 8,15% dans le groupe contrôle.

LAMM en 1985 avait suivi pendant 5 ans des patients traités par BCGthérapie, il avait trouvé que seul 6 des 30 patients traités par BCG thérapie avaient une récidive tumorale (20%) comparé à 14 des 27 patients traités par RTU seule (52%) qui avaient eu une ou plusieurs récidives. Le délai de récidive était passé de 24 à48 mois.

En 1996, AYED [67] avait noté que 62% des patients traités par BCG étaient indemnes de récidives alors que ce taux était de 18% pour les patients traités par RTU seule. Les patients ont été suivis pendant 48 mois.

Sylvester et al. [42] ont publié en 2002 les résultats d'une méta-analyse faisant la synthèse de 24 essais comparant résection seule versus résection plus BCG ou un autre agent. Selon les conclusions de cette étude, les instillations endovésicales de BCG permettent de réduire de 37 % le risque de progression tumorale à la condition qu'un traitement d'entretien soit instauré.

Ainsi, l'utilisation du BCG apparaît comme l'agent thérapeutique le plus efficace en ce qui concerne la prévention de la récidive. En dépit de ces statistiques imprécises, un effort continu est mis en route pour améliorer l'efficacité de l'immunothérapie.

b. BCG versus Mitomycine C

Dans une méta-analyse de 2003, Bohle et al. [92] ont analysé 11 études comparatives regroupant 1 421 patients ayant une tumeur n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) traités par BCG et 1 328 traités par Mitomycine C. Les auteurs ont montré dans une analyse statistique globale que le BCG était supérieur à la Mitomycine C dans la prévention des récidives. Ces résultats étaient d'autant plus marqués qu'un traitement d'entretien par BCG était utilisé. En outre, la toxicité du BCG était significativement supérieure à celle de la Mitomycine C, mais ne différait pas significativement entre les groupes avec ou sans traitement d'entretien par BCG.

Dans une autre méta-analyse réalisée par les mêmes auteurs, le BCG a prouvé sa supériorité sur la Mitomycine C en ce qui concerne le risque de progression tumorale, à la condition d'être utilisé avec un traitement d'entretien. [93].

En effet, dans l'analyse globale, la différence entre BCG avec ou sans entretien et Mitomycine C n'était pas concluante sur le risque de progression. La différence était en revanche significative dans le sous-groupe ayant reçu un traitement d'entretien par le BCG [93].

4.2. En fonction du stade:

a. BCG thérapie et carcinome in situ :

Les meilleurs résultats avec la BCG-thérapie ont été observés en cas de CIS [94].

STEG avaient rapporté dans une série de CIS associé à des tumeurs papillaires une disparition des lésions sans récidive chez 64% des patients avec un recul moyen de 16,1mois. Chez tous les patients, les lésions de CIS avaient disparu [94].

LAMM en 1992, dans une étude rassemblant 18 séries avec un total de 709 patients traités pour CIS, avait trouvé que la réponse complète était de l'ordre de 70%. [53]

Dans l'étude de SWOG chez 64 patients traités pour CIS par BCG CONNAUGHT, 70% avaient une réponse complète avec une durée moyenne de cette réponse de 39 mois [36].

Dans une autre étude évaluant l'efficacité de la BCG-thérapie sur le CIS, on retrouve les chiffres suivants [94] :

- échec dans 18,75%;
- un taux de complications de 59% avec arrêt du traitement dans 15,6% des cas.
- Une réponse complète dans 81,25% avec un recul moyen de 22,5 mois
- Pour les patients porteurs d'un CIS isolé, le taux de succès était de 84,6% avec un recul moyen de 12 mois.
- Pour les patients porteurs d'un CIS associé à une tumeur Ta, le taux de succès était de 80% ;
- Pour les patients porteurs d'un CIS associé à une tumeur T1, le taux de succès était de 75% avec un recul moyen de 25,66 mois.

Dans une étude de SWOG chez 278 patients qui présentaient un carcinome in situ, 141 patients (50,7%) avaient une réponse complète. La durée moyenne de cette réponse était de 3 mois.

Selon MALMSTROM, le risque de progression à 64 mois pour les patients traités par BCG et présentant un CIS était de 23%; et le taux de survie à 5 ans était de 55% [95].

Il ressort néanmoins que les rémissions complètes totales, c'est-à-dire sans récidive après un délai allant de 15 à 60 mois, étaient très intéressantes, allant de 65 à 82% (tableau 9) [54].

En conclusion, le BCG endovésical est le traitement de 1ére intention du cancer in situ de la vessie.

b. BCG thérapie et stade Ta:

Les résultats des études à long terme (>10ans) ont permis de préciser les risques évolutifs des différents types de tumeur et d'adapter la surveillance. [96]

Selon PROUT, qui avait analysé 178 tumeurs TaG1, le risque de récidive était de 46% et celui de la progression de 2%, pour MULDER qui avait étudié 179 tumeurs Ta G1 n'ayant pas présenté de récidive la première année, le risque de récidive était de 43% à 2ans, de 22% à 5 ans et de 2% à10 ans.

Il existe donc pour les tumeurs à faible risque une possibilité de récidive mais un taux faible de progression.

FITZPATRICK, avait noté que si la cystoscopie à 3 mois était négative, 80% des patients présentant une tumeur TaG1 ne récidivaient pas à 5 ans contre 10% si la cystoscopie à 3 mois montrait une récidive. [97]

AYED [67], dans une série de 189 patients, avait obtenu un taux d'absence de récidive de 69% pour les tumeurs PTa après un recul moyen de 48 mois et 89% de survie sans progression à 60 mois, ce qui confirme l'efficacité de la BCG-thérapie dans la prévention des récidives et de la progression des TVNIM.

c. Résultats du BCG dans le traitement des TVNIM stade PT1: [97]

BRETHEAU, dans une étude concernant les tumeurs T1 avait aboutit aux résultats suivants:

- Taux de récidive : pT1a (envahissement des axes du chorion) (32%), pT1b (envahissement de la base du chorion)(65%)
- Taux de progression : 9%.

MALMSTROM, pour les patients présentant une tumeur PT1, avait noté un taux d'absence de récidive de 39%, et un taux de 48,1% étaient en réponse complète, 4/27 ont progressé dont 2 décès par la tumeur.

4.3. Résultats en fonction du grade: [67]

Pour un recul moyen de 15 mois, AYED avait noté que le taux de survie sans récidive était de:

- 75% pour les tumeurs de bas grade
- 61% pour les tumeurs de grade moyen
- 35% pour les tumeurs de haut grade.

Dans cette étude le passage vers l'infiltration a été toujours observé dans les 18 mois suivant l'instauration de la BCG-thérapie et aucune évolution péjorative ultérieure n'a été observée.

4.4. Résultats en fonction des protocoles thérapeutiques : [67 ; 91]

a. Protocole court:

MORALES qui avait proposé pour 9 patients présentant un CIS une administration simultanée de BCG Pasteur en intravésical à la dose de120 mg et 5 mg en intradermique une fois par semaine pendant 6 semaines avait obtenu 89% d'absence de récidive.

SCHELLHAMMER et COLL avaient rapporté un taux de réponse complète de 71% chez des patients ayant eu une résection incomplète suivie de BCG PASTEUR à la dose de 120 mg par semaine pendant 6 semaines.

CATALONA avait montré que si le risque de progression était de 12% au moment du début du traitement, il devient de 25% après l'échec d'une première cure et de 80% après échec d'une deuxième cure.

HAAB, avait rapporté 81,25% de réponses complètes pour des séries d'instillations endovésicales de 150 mg de BCG hebdomadaire pendant 6 semaines, renouvelée une fois en cas de persistance de lésions lors du premier contrôle endoscopique chez des patients porteurs d'un CIS.

BRETTON avait rapporté un taux de progression de 46% chez les patients n'ayant pas répondu à une première cure et ayant été traité une deuxième fois. Le bénéfice d'une seconde cure est donc à mettre en balance avec le risque de progression. La conclusion de BRETTON était que les patients qui peuvent bénéficier d'une seconde cure sont ceux qui ont eu une réponse durable à un premier cycle de BCG-thérapie (supérieur à 21 mois).

MACK en 2001, avait traité 44 patients dont 33 Ta et 11 T1 par des faibles doses de BCG (1/3 dose) pendant 6 semaines. Après un délai de 36 mois il avait obtenu 61% d'absence de récidive et 2,3% de progression.

b. Protocole long:

BROSMAN en 1984 avait utilisé un protocole différent pour les tumeurs Ta-T1 et les CIS, comprenant une instillation hebdomadaire pendant 6 semaines suivies d'une instillation bimensuelle pendant 3 mois puis mensuelle pendant 2 ans, Il avait administré 120 mg de BCG CONNAUGHT ou 50 mg de BCG TICE. Après un recul moyen de 24 mois, il avait obtenu 100% de succès mais avec des effets indésirables graves dans 28% des cas.

DE KERNION avait utilisé un protocole comprenant une instillation hebdomadaire pendant 6 semaines suivie d'instillations mensuelle pendant un an dans la prophylaxie des CIS, Ta et T1. Il avait obtenu 67% de réussite après un recul allant de 10 à 28 mois.

LAMM avec un protocole d'injection trimestriel pendant 2 ans, avait rapporté un taux de récidives de 20% dans le groupe sans traitement contre 9% dans le groupe avec traitement d'entretien.

Une étude a été faite par AYED afin d'évaluer un protocole de BCGthérapie endovésicale utilisant 75 mg de BCG souche Pasteur, avec un traitement d'entretien de 2 ans. Après un recul atteignant 60 mois, il avait noté un taux de récidive de 62% et un taux de progression de 11%. Cette étude avait confirmé l'efficacité de ce protocole de BCG dans la réduction du potentiel de récidive et de progression des tumeurs superficielles de la vessie, malgré la réduction de la dose à 75 mg.

SAINT en 2001, avait utilisé un protocole comprenant une instillation par semaine pendant 6 semaines suivie d'une instillation chaque 3 mois pendant 6 mois, puis une instillation tous les 6 mois pendant 30 mois.

Après un recul moyen de 72 mois il avait noté 89,9% d'absence de récidive et un taux de progression de 2,6%.

Ces études confirment la nécessité d'un traitement d'entretien dans la prévention des récidives des TVNIM. En outre, la BCG-thérapie comporte des effets indésirables, et les traitements prolongés favorisent ces derniers, d'où l'importance du calcul de l'équilibre entre le risque et le bénéfice.

5. Echec des instillations endovésicales par BCG thérapie :

5.1. Définitions [35]

Le traitement par instillations de BCG doit être considéré comme un échec dans les situations cliniques suivantes :

- Lorsqu'une tumeur infiltrant le muscle est détectée lors du suivi systématique.
- Si une tumeur de haut grade non infiltrant le muscle est présente à 3 mois et à 6 mois.
- Toute aggravation de la maladie vésicale sous traitement par BCG : une récidive multifocale, un stade tumoral ou un grade cellulaire plus élevé; la persistance d'un carcinome in situ malgré une réponse initiale.

5.2. Différents types d'échecs de la BCG thérapie [35]

a. Patients intolérants au BCG :

Il existe une récidive tumorale après un traitement non adéquat, interrompu prématurément à cause d'effets secondaires importants.

b. Patients réfractaires au BCG :

Persistance d'une tumeur à 6 mois après un traitement d'induction associé à un traitement d'entretien ou à un traitement de réinduction après le bilan à 3 mois. Dans ce groupe sont inclus les patients qui présentent une progression du grade cellulaire ou du stade tumorale à 3 mois, après le premier cycle d'induction.

c. patients résistants au BCG

Persistance d'une lésion de plus faible grade cellulaire et /ou de stade tumoral ou récidive tumoral après le traitement initial, mais il existe 6 mois après la résection initiale une réponse thérapeutique aux instillations de BCG.

d. patients récidivants à distance du traitement initial

Absence de récidive tumorale durant les 6 mois suivant la résection, mais apparition d'une récidive précoce (avant 12 mois), intermédiaire (12-24mois) ou tardive (après 24mois).

5.3. Traitement [31] :

a. Traitement des patients intolérants au BCG

Les effets secondaires sèvères apparaissent chez moins de 5% des patients traités par BCG thérapie et une vaste majorité des patients peuvent être traités.

a.1. Stratégies thérapeutiques :

Réduction des doses : un traitement à tiers de dose a montré la même efficacité à prévenir la récidive tumorale et le risque de progression avec moins de toxicité.

Les auteurs recommandaient une dose standard pour les patients à haut risque ou ayant une tumeur multifocale et une réduction de dose pour les patients présentant une tumeur à risque intermédiaire et pour le traitement d'entretien.

a.2. Traitement pharmacologique associé :

La prescription d'ofloxacine, 6 heures après instillations de BCG semble diminuer de manière significative les effets indésirables graves.

b. Traitement des patients réfractaires, résistants ou récidivants au BCG :

La récidive est observée dés le premier contrôle cystoscopique à 3 mois. Elle est un facteur très péjoratif associé à un taux de progression tumorale de 60 à 80%. Une importante étude de l'EORTC a montré un taux de progression de 10% à un an et 29% à 5 ans pour les T1G3. La multifocalité est un facteur de récidive tumorale mais seule l'étude de Sylvester a montré qu'il s'agissait d'un facteur de progression. [45]

c. Traitement des échecs de la BCG thérapie :

c.1. Cystectomie totale :

Dans la prise en charge des TVNIM, en cas d'échec de BCG sous forme de récidive de haut grade ou de carcinome in situ dans l'année, la traitement de référence reste la cystectomie totale. Cette chirurgie permet une survie à 5 ans comprise entre 80 et 90%.

Quoi qu'il en soit, lorsque le diagnostic de non réponse au BCG est établi, la cystectomie doit être réalisée sans délai. Les alternatives à la cystectomie n'ont en 2007 pas fait la preuve de leur efficacité. [98]

c.2. 2éme traitement par BCG : [98]

Selon Herr, un temps total de traitement et de suivi d'au moins 6mois est nécessaire pour identifier l'échec précoce du traitement par BCG. Les patients qui récidivent sur le même stade tumoral ou grade cellulaire à 3 mois ne doivent pas être considérés comme échecs puisque un 2éme traitement d'induction de 6 semaines de BCG va permettre d'obtenir une réponse dans 35% des cas (patients résistants au BCG).

Au contraire l'apparition d'une lésion plus péjorative en stade tumorale ou en grade cellulaire ou la présence de CIS au décours du traitement doit être considérée comme un échec et faire discuter la réalisation rapide d'une cystectomie.

D'autre part lorsque la récidive tumorale est tardive après 2ans, il est possible de proposer de nouvelles instillations de BCG avec le même pronostic que le traitement initial.

c.3. Combinaison BCG et interferon

Après échec de BCG, il existe en 2éme ligne de thérapie intravésicale une place pour l'interféron alfa 2b. [98]

Dans un essaie multicentrique de phase II comparent le suivi de 467 patients en échec de BCG traités par faible dose de BCG et interféron alfa 2b et 536 patients BCG naïfs traités par une dose standard et BCG et interféron alfa, 45% des patients en échec de BCG et 59% des patients naïfs de BCG étaient indemnes de récidive tumorale aves un suivi médian de 24 mois.

En dehors d'essais thérapeutiques, une cystectomie totale immédiate doit être indiquée chez les patients présentant une tumeur T1 de haut grade, avec des lésions associées de CIS, ou en cas de récidives multifocales de lésions de haut grade.

6. La prévention des tumeurs de vessie:

La prévention des tumeurs de la vessie repose sur la lutte contre les principaux facteurs de risque que sont le tabagisme et l'exposition professionnelle (carcinogènes chimiques).

Ainsi, les mesures préventives sont :

- Ne pas fumer ou arrêter de fumer diminue considérablement les risques;
- Les personnes exposées à des produits chimiques cancérigènes lors de leur travail doivent utiliser l'équipement de sécurité fourni par l'employeur;
- Une consommation régulière de fruits et de légumes pourrait prévenir l'apparition de cellules cancéreuses dans la vessie;
- Boire beaucoup diminue aussi les risques, puisqu'en augmentant la quantité d'urine, on dilue les produits toxiques et cancérigènes présents dans la vessie.

La connaissance des facteurs de risque des tumeurs vésicale a permis non seulement de les prévenir mais aussi de les dépister précocement chez les sujets prédisposés.

La stratégie de surveillance des sujets exposés à des agents cancérigénes pour la vessie recommandée par l'AFU est présentée dans l'annexe.

II. Discussion des résultats :

1. La faisabilité de la BCG thérapie :

1.1. l'étape pré-thérapeutique

a. La préparation du patient :

Le patient contribue significativement à la réussite du traitement, il doit être informé sur l'intérêt de la BCG thérapie, le protocole de son administration, son coût et les effets secondaires possibles.

Ainsi toute information manquante peut être responsable d'un abandon du traitement, soit par un effets indésirables mal toléré par le patient, soit par la non conviction de l'intérêt de

respecter l'intervalle entre les instillations ou bien encore du risque élevé de progression et de récidive en absence du traitement.

Le patient doit être aussi prêt sur le plan socio-économique. Il doit être informé sur la non disponibilité du traitement au sein de l'hôpital et sur les frais totaux du traitement.

Les patients de notre série proviennent des différentes régions du sud du Maroc, il y avait seulement 5 patients qui sont originaires et résidents à Marrakech et sept patients sont en dehors de la région de Marrakech-Tensift-Elhaouz. Ainsi le patient doit être informé aussi sur la possibilité ou non d'être suivi par l'urologue de sa région.

b. **Délai de réalisation de la BCG thérapie :**

De 1985 à 1990, la BCG thérapie était débutée 48 heures après la résection. Devant la présence de complications systémiques pouvant être secondaires au passage intravasculaire de BCG dans le lit de la résection ; un délai de 2 semaines a été respecté avant le début des instillations. [99],

Actuellement, le traitement d'induction par le BCG est débuté dans un délai de quatre semaines au moins après la dernière résection tumorale.

Dans notre service, une fois l'indication d'un traitement par instillation endovésicale de BCG thérapie est posée, les instillations sont démarrées 3 à 6 semaines après une RTUV complète et en l'absence de toute hématurie macroscopique et de toute infection urinaire, afin de permettre une cicatrisation complète de la vessie et éviter les effets indésirables de la BCG thérapie. Par ailleurs 2 patients ont démarré la BCG thérapie 4 mois après sans qu'une cause soit déterminée.

c. **Bilan pré-thérapeutique :**

Le bilan pré-thérapeutique a pour but d'éliminer toutes contre-indications à la réalisation de l'instillation endo-vésicale de BCG thérapie. Il est d'abord clinique, en interrogeant le patient sur la présence d'une hématurie, signes d'irritation vésicale, les antécédents d'une réaction

systémique à la BCG thérapie et de cathétérisme traumatique. Ensuite, le bilan pré-thérapeutique paraclinique notamment une cystoscopie qui a pour objective de rechercher un résidu tumoral, une perforation vésicale, et aussi de réaliser une RTUV en cas de résidu.

L'ECBU est aussi primordiale avant chaque instillation afin d'éliminer une infection urinaire qui nécessitera un traitement antibiotique et un ECBU de contrôle avant d'entamer la BCG thérapie.

Ainsi, le bilan pré-thérapeutique peut être responsable d'un retard des instillations endo-vésicale de BCG thérapie. La présence d'un résidu tumorale ou d'une infection urinaire peut retarder le traitement de 1 à 4 semaines.

1.2. l'étape thérapeutique :

a. Le produit utilisé:

Le BCG culture SSI ® est le produit le plus utilisé au niveau du service d'urologie au CHU de Marrakech. Il contient 4 flacons de 30mg soit une dose de 120mg. Il n'est pas disponible en pharmacie de ville, il faut le commander de l'institut Pasteur à Casablanca. Le patient devrait commander le traitement au moins 3 jours avant la séance de traitement pour s'assurer de son disponibilité. Les flacons ne devraient pas être ouverts que lors de son utilisation.

Le produit n'est pas toujours disponible et peut être en rupture pendant une certaine période, ce qui constitue un obstacle à la réalisation des instillations endovésicales de BCG thérapie.

b. La réalisation des instillations:

Les instillations endovésicales de BCG thérapie peuvent être réalisées par un urologue qualifié ou par un résident en urologie. L'instillation se déroule à titre ambulatoire en hôpital de jour.

c. Le schéma des instillations :

Après 4 à 6 semaines de la résection, le traitement d'induction par le BCG est débuté. Il est de six instillations hebdomadaires de 81 mg d'Immucyst® (début d'induction), complété par

trois instillations hebdomadaires de 120 mg de BCG SII après six semaines d'arrêt (fin d'induction). [69 ; 100,101]

Le traitement d'entretien par BCG semble être l'option de choix pour diminuer à la fois le risque de récidive et de progression tumorale. Les modalités de ce traitement n'étaient pas clairement définies. Divers protocoles ont été testés. La seule étude randomisée disponible ayant montré un avantage du traitement d'entretien en termes de survie sans récidive et de progression tumorale a été réalisé par Lamm et al. [102] du SWOG (*South West Oncology Group*). Le protocole utilisé consistait en 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois.

Ce dernier protocole est celui adopté dans notre pratique. Cependant, on a remarqué que seulement un seul patient a terminé ses séances de BCG thérapie à 12 mois. Ceci peut être expliqué par la durée réduite de l'étude et par le retard des instillations pour des raisons socio-économiques et thérapeutiques (disponibilité du traitement, effets secondaires, progression ou récidive tumorale).

1.3. L'étape post-thérapeutique :

a. Les moyens de surveillance des TVNIM sous BCG thérapie.

Compte-tenu des risques imputables au traitement, un bilan spécifique à l'initiation du traitement est recommandé et chaque nouvelle instillation est précédée d'un examen clinique, d'une évaluation de la tolérance des instillations précédentes et d'un ECBU (< 4 jours). [103],

Concernant le suivi oncologique, la cystoscopie couplée à la cytologie, demeure l'examen de référence pour la surveillance des TVNIM.

Par ailleurs, d'autres outils diagnostiques pourraient permettre d'alléger cette surveillance endoscopique. Concernant les marqueurs tumoraux, de nombreux tests urinaires sont disponibles [67]. Parmi les tests urinaires les plus performants, on peut citer : le BTA® (*bladder tumor antigen*) qui détecte les produits de dégradation de la membrane basale, le NMP22® détectant une protéine impliquée dans la formation des fuseaux au cours de la mitose,

l'ImmunoCyt® associant cytologie et immunofluorescence, mais requérant une courbe d'apprentissage pour l'interprétation de la fluorescence, l'UroVysion® mettant en évidence des altérations chromosomiques par FISH semi-automatisée. Ces tests nécessitent un plateau technique spécialisé et une connaissance plus approfondi de leurs indications ce qui constitue une limite à leur utilisation sur le plan pratique. La performance diagnostique de ces tests comparée à celle de la cytologie urinaire est détaillée dans le tableau XVII.

Tableau XVII : Performance diagnostique des tests urinaires comparée à celle de la cytologie urinaire pour le diagnostic et le suivi des TVNIM

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Cytologie	48	96
Hématurie à la BU	68	68
NMP-22	75	75
NMP-22 bladderchek	55,7	85,7
BTAstat	68	74
BTA-TRAK	61	71
Immunocyt	74,3	80

Dans notre pratique quotidienne, la cytologie urinaire et la cystoscopie gardent leurs places dans le suivi des TVNIM du fait de leurs rapports coût/efficacité satisfaisant.

b. Rythme de surveillance des TVNIM :

Le rythme et les moyens utilisés pour la surveillance des TVNIM ont été adaptés à leurs risques de récidives et progressions établies selon les tables de l'EORTC. Le rythme de la surveillance endoscopique des TVNIM de faible risque (EORTC < 7) se justifie de par le taux de récidive (23,7 % pour les lésions pTa-1 faible potentiel de malignité ou bas grade), d'aggravation (4,7 % de tumeurs évoluant vers le haut grade) et de progression (2,6 % de tumeur évoluant vers une TVIM) [104]. Pour ce sous-groupe, seul un examen cystoscopique se justifie à 3 et 12 mois puis annuellement pendant 10 ans (à vie en cas de poursuite de l'intoxication tabagique). L'utilisation de la cystoscopie de fluorescence n'est pas justifiée pour ce sous-groupe à faible risque. De manière inverse, la surveillance des lésions à haut risque (EORTC > 14) doit être

réalisée de manière plus rapprochée en ayant recours à la fois à la fibroscopie, l'imagerie et la cytologie. Cette attitude est justifiée par un risque de récidive et de progression à 1 an élevé (de 30 à 61 % et 11 à 17 % respectivement). La surveillance doit être prolongée en raison d'un risque maintenu à long terme vis-à-vis de la récidive (49 à 78 % à 5 ans) et de progression (26 à 45 % à 5 ans) [45,105]. La cystoscopie et la cytologie doivent donc être réalisées de manière trimestrielle la première année, puis semestrielle la deuxième année puis annuelle à vie. L'Uro-TDM sera réalisé tous les 2 ans ou en cas de cytologie positive ou symptôme évoquant une TVES. La surveillance des lésions de risque intermédiaire (EORTC 7-13) est également adaptée au risque de récidive et de progression.

L'évaluation cystoscopique des patients dans notre série se fait aussi selon le risque de récidive et de progression mais aussi adapter au rythme de la réalisation de BCG thérapie.

c. Le taux de récidive et de progression des TVNIM :

Le risque de récidive et de progression dépond de plusieurs paramètres notamment le stade, le grade, la multifocalité et du délai moyen de suivi des malades, ce qui explique la variabilité des pourcentages retrouvés dans les différentes études.

Concernant les tumeurs Ta, Martinache a objectivé dans une étude rétrospective portant sur 193 patients que les tumeurs de vessie pTa sont associées à un fort risque de récidive. Après un suivi moyen de 58 mois, 56,5 % de ses patients ont présenté au moins une récidive et 9,3% ont présenté une progression des lésions. Ce qui était proche des résultats rapportés par d'autres auteurs. [106]

Dans notre étude, parmi les tumeurs Ta, on a colligé un seul cas de récidive et 2 cas de progression, cette différence peut être expliqué par le nombre réduit des patients et la courte durée du suivie. (Tableau XVIII)

Pour les tumeurs T1, la BCG thérapie occupe une place prépondérante. Plusieurs études ont affirmé le rôle de l'immunothérapie dans la réduction du taux de récidive et de progression tumorale. Cependant, on constate une grande disparité dans les taux affichés (tableau XIX). [107]

Tableau XVIII : les différentes études comparant les taux de récidive et de progression des tumeurs Ta

Les études	Nombre de patient	Taux de récidive(%)	Taux de progression(%)	Suivi moyen (mois)
G. Martinache [106]	193	56,5	9,3	58
Heney [108]	249175	59	11	39
Kurth [109]	576	54	13,2	48
Holmang [110]	77	57	14,5	240
Lachand [111]	138	70	22	60
Notre étude	**29/47**	**3,4**	**6,8**	-

Tableau XIX : les différentes études comparant les taux de récidive et de progression des tumeurs T1.

auteurs	Nombre de patients	Taux de récidive(%)	Taux de progression (%)	Suivi moyen (mois)
Lebret 1998 [97]	35	22,9	17	45
Shahin 2003 [112]	92	70	30	63
Patard 2001[113]	50	50	22	65
Peyromaure 2004 [114]	57	42	23	56
Notre série	**16/47**	**25**	**31,25**	-

Ces différences s'expliquent par plusieurs raisons : [112 ; 113]

- les patients n'ont pas tous été sélectionnés de la même façon notamment pour les études les plus anciennes où la deuxième résection n'était pas systématique.
- les durées de suivi s'échelonnent de 23 mois à 15 ans. Il est probable que pour les études affichant un suivi limité, une durée plus longue d'observation verront les taux de récidive et/ou de progression se majorer.
- les protocoles d'instillation varient d'une étude à l'autre et à l'intérieur d'une même série.

d. Les effets secondaires de la BCG thérapie :

Les taux de complications liées aux instillations endovésicales de BCG rapportés dans la littérature sont très variables.

Dans notre série, on a colligé seulement deux patients (4,2%) qui ont eu des effets secondaires mineurs à la BCG thérapie, un patient a eu une hématurie et un autre patient a eu une dysurie. Ces complications ont survenu au cours du premier cycle de BCG thérapie. Ce qui a justifié l'abandon de ce traitement.

Nos résultats sont différents de ceux rapportés par HOLZ. et al, qui a objectivé dans son étude portant sur 146 patient, que 20,6 % des patients ont arrêté le traitement compte tenu des effets secondaires. Il a été observé aussi que dans 80 % des cas, les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement sont survenus lors des 3 premiers cycles de BCG [70]. Ce taux élevé d'effets secondaires rapporté par HOLZ a été expliqué par le changement de la souche de BCG utilisé, de la souche Connaught 81 mg vers Tice 60 mg. Par ailleurs, LAMM avait démontré, après une étude portant sur 2601 patients, qu'il n'existe pas de différence statiquement significative entre les différentes souches de BCG. [69]

Cette différence entre les résultats des différentes séries peut être expliquée par la variabilité de la taille de l'échantillon ainsi de la prise en compte subjective de l'apparition de ces complications et de leur prise en charge.

2. L'évaluation du coût général de la BCG thérapie :

L'évaluation du coût d'un traitement joue un rôle important dans le choix thérapeutique, surtout dans notre contexte où le bas niveau socio-économique de la population ne permet pas une aisance dans la prescription du traitement.

Le coût total d'une instillation de BCG thérapie comprend :

- Le prix du produit.
- Le prix du séjour en hôpital du jour avec le prix de l'acte thérapeutique.

Le montant total et la charge du traitement dépond du statut du patient : RAMED, assurance, autres…

Le RAMED permet une gratuité de tout acte au sein de l'hopital, mais le traitement n'est pas disponible.

Le traitement et les frais de l'acte thérapeutique sont remboursables selon l'assurance du patient (CNOPS, CNSS,…)

Tableau XX: Evaluation du prix de la BCG thérapie

	RAMED	Sans mutuelle
Prix du produit (BCG culture SSI®)	1050 dh	1050 dh
Frais de l'acte (dh)	0 dh	70 dh
total	1050 dh	1120 dh

Pour un traitement d'induction de 6 instillations hebdomadaires pendant 6 semaines, le montant total est de 6720 dh pour les non Ramediste et de 6300 dh pour les Ramediste.

Pour un traitement total de 3 ans, avec 27 instillations, le montant total est de 30 240 dh pour les non Ramediste et de 28 350 dh pour les Ramediste.

Ce qui signifie qu'il n y a pas de différence significative et que la non disponibilité du traitement à la pharmacie de l'hôpital constitue un grand obstacle à la réalisation des instillations.

3. Les altérnatives thérapeutiques de la BCG thérapie :

La réalisation de la BCG thérapie peut être sujette à des contraintes qui sont responsables de l'arrêt du traitement. Ses contraintes sont liées soit :

- A la tumeur : tumeur devenue infiltrante ou à haut risque de récidive et de progression.
- Au patient : la non adhérence au traitement, l'intolérance du traitement, niveau socio-économique
- Au produit : son coût et sa non disponibilité

Les alternatives thérapeutiques dépondent des raisons sus-indiquées. Ainsi pour les patients intolérants au BCG, il est recommandé de réduire les doses pour les tumeurs de risque faible à intermédiaire et de maintenir une dose standard pour les tumeurs à haut risque associé à une prophylaxie par l'Ofloxacine 6 heures après l'instillation de BCG. [35]

Dans notre série, chez les 2 patients qui ont présentés des effets secondaires, l'attitude était d'arrêter la BCG thérapie et de faire une surveillance cystoscopique avec RTUV.

Pour les 6 patients dont la tumeur est devenue de haut risque de récidive et de progression, l'attitude était de refaire une RTUV et de recommencer le protocole de BCG thérapie, mais chez les 3 patients dont la tumeur a progressé et devenu infiltrante, une cystoprostatectomie totale a été réalisé suivie d'une radio-chimiothérapie.

Pour les patients qui n'avaient pas les moyens pour se procurer le traitement, l'attitude était de s'abstenir et de surveiller avec éventuellement une RTUV en cas de lésion suspecte.

Au total, cette vue globale sur la faisabilité des instillations endo-vésicale par le BCG devrait permettre la réalisation d'une approche thérapeutique adopter à notre contexte. Faut-il élargir les indications de la cystectomie totale pour les patients qui n'ont pas les moyens et les patients mal observant ? Peut-on proposer un suivi cystoscopique plus rapprocher ? Peut-on réaliser un schéma d'entretien adapté aux possibilités de suivi du patient ?

LES RECOMMANDATIONS DES PRINCIPALES ASSOCIATIONS D'UROLOGIE

I. Recommandations en onco- urologie 2013 du CCAFU : [35 ; 115]

1. Examens diagnostiques recommandés :

- Examen physique avec touchers pelviens
- Cytologie urinaire :

Elle a une sensibilité élevée pour la détection des cellules tumorales 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 (Niveau de preuve 2).

- Echographie vésicale :

L'échographie par voie sus- pubienne a une sensibilité de 61 à 84 % pour les tumeurs de type polypoïde > 5 mm (Niveau de preuve 3). Une échographie négative n'élimine pas le diagnostic et une cystoscopie doit être réalisée en cas de doute.

- La cystoscopie diagnostique :

Elle permet de préciser le nombre, la taille, la topographie et l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale (Niveau de preuve 3). Sa sensibilité est alors de 71 % et sa spécificité de 72*%.

- Résection transurétrale de la vessie (RTUV)

Le diagnostic de la tumeur de la vessie dépend principalement de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée. La résection doit être si possible complète et profonde (présence de faisceaux du détrusor) (Niveau de preuve 2). L'absence de muscle sur les copeaux de résection est associée à un risque significativement plus élevé de maladie résiduelle et de récidive précoce en cas de tumeur pT1 et/ou de haut grade.

- la fluorescence vésicale par Hexvix© lors de la RTUV :

Elle améliore significativement la détection des lésions tumorales (Ta, T1), et plus particulièrement du carcinome *in situ*, ainsi que la qualité de la résection avec un impact sur la

survie sans récidive tumorale (Niveau de preuve 2). La fluorescence vésicale est indiquée en cas de suspicion d'une lésion à haut risque (cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie, d'antécédents de tumeur à haut risque T1G3 et/ou CIS.

❖ Autres examens :

- marqueurs urinaires sans modification du suivi cystoscopique (Niveau de preuve III-1)
- En cas de tumeur de vessie superficielle à haut risque : scanner thoraco-abdomino-pelvien (Niveau de preuve IV-2) ·

2. Traitement des TVNIM :

2.1. Traitement initiale : RTUV

La RTUV, aussi complète que possible, constitue le premier temps du traitement. Dans la mesure du possible, les tumeurs doivent être réséquées en un seul bloc emportant en profondeur la paroi vésicale sous- jacente jusqu'au muscle vésical.

Une seconde RTUV systématique dans un délai de 4 à 6 semaines est recommandée en cas :

- de tumeur de stade T1 et/ou de grade élevé ;
- de tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète)
- ou d'absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale.

2.2. Traitement adjuvant : instillations endovésicales

En fonction de l'histologie de la RTUV, la prise en charge thérapeutique est discutée selon le risque estimé de récidive et de progression tumorale.

✓ TVNIM à faible risque

Une IPOP réduit le risque de récidive, surtout pour les tumeurs unifocales et de petite taille : elle représente donc une option thérapeutique. Aucun autre traitement ne devrait être proposé chez ces patients en l'absence de récidive tumorale (Niveau de preuve 1).

✓ TVNIM de risque intermédiaire

L'instillation postopératoire précoce de chimiothérapie ne semble pas modifier l'évolution des patients de risque intermédiaire avec des lésions tumorales multiples (Niveau de preuve 2).

Une métaanalyse de 9 études prospectives randomisées comparant le BCG à la MMC a permis de conclure que le seul BCG avec traitement d'entretien retardait la progression vers une maladie envahissant le muscle, tout en diminuant la fréquence des récidives tumorales vésicales (Niveau de preuve 1).

Les données de l'essai EORTC 30911 suggèrent que le BCG est supérieur à la chimiothérapie pour le traitement des TVNIM de risque intermédiaire en terme de délai d'apparition de la première récidive tumorale, de survies globale et spécifique (Niveau de preuve 1).

Une méta- analyse de 6 études prospectives randomisées comparant la Gemcitabine à la MMC ou au BCG a conclu à une efficacité supérieure et à un profil de toxicité inférieur de la Gemcitabine par rapport à la MMC, à une équivalence d'efficacité par rapport au BCG dans les tumeurs de risque intermédiaire (Niveau de preuve 1).

Au total, les TVNIM de risque intermédiaire incluent un groupe hétérogène de tumeurs de la 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.

✓ TVNIM à haut risque

- Indication d'une seconde résection avant la BCG-thérapie

Les TVNIM à haut risque répondent aux critères de sélection d'une seconde RTUV (Niveau de preuve 2) [4]. Par ailleurs, toute immunothérapie par le BCG n'est efficace que si la RTUV a été complète excepté pour le CIS.

- Immunothérapie d'induction par BCG

Quatre à 6 semaines après résection endoscopique complète, le traitement adjuvant de référence consiste en 6 instillations hebdomadaires de BCG suivies de 3 instillations hebdomadaires après un arrêt de 6 semaines (schéma classique 6 + 3).

- Traitement d'entretien par BCG

L'objectif de ce traitement chez les patients à haut risque est avant tout de prévenir la progression tumorale.

Le schéma optimal du traitement d'entretien reste à définir. Le protocole proposé par Lamm (6 instillations hebdomadaires pour le traitement d'induction, suivies de 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) reste actuellement le plus utilisé, même si le nombre optimal de cycles d'entretien sur 3 ans n'est pas toujours réalisable, les patients étant encouragés à accepter au moins 3 cycles d'entretien (soit un traitement d'entretien pendant 1 an) et à continuer les instillations tant qu'elles sont bien tolérées (Niveau de preuve 1).

Pour les patients présentant un carcinome *in situ* vésical, la réponse à la BCG- thérapie doit absolument être évaluée 3 mois après le traitement d'induction (cytologie urinaire, biopsies vésicales randomisées ou sous fluorescence) (Niveau de preuve 4). En cas de persistance du CIS, il est recommandé de poursuivre le traitement par 6 nouvelles instillations hebdomadaires. Si une réponse complète n'est pas obtenue après 6 mois, la cystectomie totale est alors nécessaire.

Tableau XXI: traitement adjuvant à la RTUV selon le risque de récidive et de progression

Risque	Traitement adjuvant à la RTUV
Faible **(EORTC < 7)**	IPOP + 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.

3. Les modalités de suivi des TVNIM :

3.1. Suivi lié aux instillations vésicales

- Mitomycine C : les effets indésirables principalement rapportés sont des effets locaux à type de cystite chimique, ainsi que des allergies cutanées.
- BCG : compte tenu des risques imputables au traitement, un bilan spécifique à l'initiation du traitement est recommandé et chaque nouvelle instillation est précédée d'un examen clinique, d'une évaluation de la tolérance des instillations précédentes et d'un ECBU (< 36 h).

Les principaux effets indésirables principalement rapportés sont :

- locaux : cystite (pollakiurie, dysurie, hématurie, fuites urinaires) ;
- régionaux : douleurs pelviennes, constipation, prostatite, épididymite, orchite, abcès rénal ;

- généraux : fièvre >38,5 °C, syndrome grippal, douleurs musculaires, asthénie, arthralgie, signes allergiques et rash cutané.

3.2. Suivi carcinologique :

La fréquence des cystoscopies est à moduler en fonction du groupe de risque pour une surveillance adaptée. L'objectif du suivi est d'éviter un retard dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de récidives tumorales de haut grade à fort potentiel d'infiltration musculaire menaçant la vie du patient.

Ainsi, le résultat de la première cystoscopie à 3 mois de la RTUV initiale est un facteur pronostique très important tant pour la récidive tumorale que pour le risque de progression musculaire (Niveau de preuve 3).

Les examens du suivi sont effectués selon le groupe de risque de la tumeur vésicale (Recommandation de grade C) (tableau XXII) :

Tableau XXII: Les examens du suivi selon le groupe de risque de la tumeur vésicale.

Risque	Examen de suivi
Faible **(EORTC < 7)**	Cystoscopie : au 3e et 12e mois puis annuelle pendant 10 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique).
Intermédiaire **(7 < EORTC< 13)**	Cystoscopie : au 3e, 6e, 12e mois puis annuelle pendant 15 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique). Cytologie urinaire : recommandée, couplée à la cystoscopie Uro- TDM : tous les 2 ans et en cas de cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil.
Élevé **(EORTC > 14)**	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. Uro- TDM : tous les 2 ans ou si cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil.

4. Traitement des échecs de BCG thérapie:

4.1. Cystectomie totale

Dans la prise en charge des TVNIM, en cas de tumeur résistante ou de tumeur réfractaire au BCG, sous forme de récidive de haut grade ou de CIS dans l'année, le traitement de référence reste la cystectomie totale. Cette chirurgie permet une survie à 5 ans comprise entre 80 et 90 %. Lorsque le traitement radical est décidé, il doit être réalisé sans délai (avant 3 mois), car le risque de progression de la maladie vésicale est important (Niveau de preuve 2) [116,117].

4.2. Deuxième traitement par BCG

Un temps total de traitement et de suivi d'au moins 6 mois est nécessaire pour identifier l'échec précoce du traitement par BCG. Les patients qui récidivent sur le même (ou moindre) stade tumoral et grade cellulaire à 3 mois ne doivent pas être considérés comme des échecs puisqu'un deuxième traitement d'induction de 6 semaines de BCG va permettre d'obtenir une réponse dans 35 % des cas (patients résistant au BCG) (Niveau de preuve 2) [118].

4.3. Combinaison BCG et interféron

Après échec du BCG, il existerait en deuxième ligne de thérapie intravésicale une place pour l'interféron alpha 2b. Dans un essai multicentrique de phase II, comparant le suivi de 467 patients en échec de BCG traités par faible dose de BCG et interféron alpha 2b et 536 patients BCG naïfs traités par une dose standard et BCG et interféron alpha, 45 % des patients en échec de BCG et 59 % des patients naïfs de BCG étaient indemnes de récidive tumorale avec un suivi médian de 24 mois (**Niveau de preuve 3**) [119].

4.4. Gemcitabine endovésicale

Dans la situation d'une récidive de TVNIM après un traitement par BCG, l'efficacité de la gemcitabine semble supérieure à celle de la MMC avec une fréquence de récidive observée de 29 % *vs* 38 % avec un recul de 36 mois [117], et également supérieure à celle d'une seconde cure de BCG avec une fréquence de récidive observée de 52,5 % *vs* 87,5 % à 15,2 mois [118] (Niveau de preuve 3).

5. Prise en charge des effets secondaires de la BCG thérapie :

Des manifestations locales ou systémiques peuvent survenir au cours des instillations de BCG pouvant conduire a une contre-indication temporaire ou définitive a l'utilisation du produit [116, 120,121]. Il faut donc impérativement savoir reconnaitre ces EI pour en évaluer la gravite et prendre ainsi la décision adaptée pour la poursuite ou non de ces instillations et pour la prise en charge des EI.

5.1. classification des effets secondaires :

Les classifications des EI de la BCG thérapie qui ont été rapportées sont fondées sur la clinique. Saint et al. [117] ont classe les EI de la BCG thérapie selon trois critères : son type, sa sévérité et sa durée. Cette classification a ainsi défini quatre groupes (I, II, III, IV) et deux sous-groupes en fonction du caractère général (A) ou locorégional (B) de l'EI observe (annexe).

5.2. Traitement des effets secondaires

La prise en charge des EI de la BCG thérapie a été améliorée par la prévention des effets secondaires les plus fréquents en proposant la prescription d'ofloxacine et par la réduction des doses de BCG.

L'administration orale d'un comprime d'ofloxacine 200 mg, six heures après la première miction post-instillation puis une seconde prise dix a 12 heures plus tard, permet de diminuer significativement les effets indésirables de classe 2 (modérés) et classe 3 (sévères) sans impact sur la survie sans récidive a 12 mois [118] (niveau de preuve 2). Elle n'est pas recommandée systématiquement mais doit faire partie de l'arsenal thérapeutique de l'urologue.

Néanmoins, à ce jour, l'association d'une polyantibiothérapie dirigée contre le BCG, d'anti-inflammatoires stéroïdien ou non stéroïdien et du traitement symptomatique constitue la triade sur laquelle repose la prise en charge adaptée des EI sévères.

II. RECOMMANDATIONS DE L'EAU pour les TVNIM 2015 : [122]

1. Les recommandations pour le diagnostic des TVNIM :

- Les antécédents du patient doivent être pris. (recommandation grade A)
- Echographie rénale et vésicale peut être utilisée pour le diagnostic initial chez les patients présentant une hématurie. (recommandation grade C)
- Au moment du diagnostic initial de TVNIM, uroscanner (ou UIV) doit être effectuée uniquement dans certains cas (par exemple, les tumeurs situées dans le trigone, tumeurs multiple ou à haut risque). (recommandation grade B)
- La cystoscopie est recommandée chez tous les patients présentant des symptômes évocateurs de tumeur vésicale. Il ne peut pas être remplacé par la cytologie ou par tout autre test non invasif. (recommandation grade A)
- La cystoscopie doit décrire toutes les caractéristiques macroscopiques de la tumeur (site, la taille, le nombre et aspect) et les anomalies de la muqueuse. Un diagramme de la vessie est recommandé. (recommandation grade C)
- La cytologie urinaire est préconisée pour prévoir les tumeurs de haut grade avant la RTUV. (recommandation grade C)
- La cytologie doit être effectuée sur des urines fraîches avec fixation adéquate. Les urines du matin ne convient pas en raison de la présence fréquente de cytolyse. (recommandation grade C).
- Concernant les marqueurs urinaires, aucun n'a été préconisé pour le diagnostic ou le suivi des tumeurs de vessie car :
    - La sensibilité est généralement plus élevé et au prix d'une plus faible spécificité par rapport à la cytologie urinaire.
    - Les conditions d'utilisation et BCG influence de nombreux tests urinaires.

- La sensibilité et spécificité d'un test urinaire dépendent du contexte clinique du patient.

2. Les recommandations concernant la RTUV :

- Effectuer une résection d'une seule pièce pour les petites tumeurs papillaires (<1 cm), y compris une partie de la paroi de la vessie sous-jacent. (Recommandation grade B)
- Effectuer une résection dans les fractions y compris la partie exophytique de la tumeur, la paroi de la vessie sous-jacente avec le muscle detrusor, et les bords de la zone de résection de tumeurs> 1 cm de diamètre. (Recommandation grade B)
- Éviter cautérisation autant que possible au cours de la RTUV pour éviter la détérioration des tissus. (Recommandation grade C)
- Prendre des biopsies de l'urothelium anormale.
- Les biopsies de muqueuse d'aspect normal (trigone, dôme de la vessie, et les parois de la vessie droite, gauche, antérieure et postérieure) sont recommandés si la cytologie est positive ou si une tumeur exophytique à haut risque est suspectée (non-papillaire). (Recommandation grade C)
- Prendre une biopsie de l'urètre prostatique en cas de tumeur du col vésical, lorsqu'un CIS est présent ou suspectée, si la cytologie est positive sans tumeur détéctée, ou lorsque des anomalies de l'urètre prostatique sont visibles. Si une biopsie n'est pas effectuée au cours de la résection initiale, il devrait être achevé au moment de la deuxième résection. (Recommandation grade C)
- Prendre une biopsie des régions anormales de l'urètre prostatique et de la zone péri-méatique (entre la position 5 et 07 heures) en utilisant une anse de résection. Dans les TVNIM lorsque l'invasion du stroma n'est pas suspecté, la biopsie à froid avec une pince coupe peut être utilisé. (Recommandation grade C)

- Si l'équipement est disponible, utilisez les biopsies guidées par la fluorescence lorsqu'un CIS ou une tumeur de haut grade est suspectée (par exemple, cytologie positive, tumeur récidivante avec antécédent d'une lésion de haut grade). (Recommandation grade B)
- Reportez les spécimens de différentes biopsies et les fractions de résection au pathologiste dans séparément et les étiqueter. (Recommandation grade C)
- Le protocole de la RTUV doit décrire l'aspect de la tumeur, et toutes les étapes de la procédure, ainsi que la mesure et l'exhaustivité de la résection. (Recommandation grade C)
- Chez les patients avec une cytologie positive, mais cystoscopie négative, il faut exclure un UTUC, CIS (biopsies randomisées ou ciblées par flurescence) et tumeur dans l'urètre prostatique (biopsie de l'urètre prostatique).
- Effectuer une seconde résection dans les situations suivantes:
  - Après une résection incomplète;
  - Si il n'y a aucun muscle dans l'échantillon après résection initiale, à l'exception de TaG1 et CIS primaire;
  - Dans toutes les tumeurs T1;
  - Dans toutes les tumeurs du G3, à l'exception du CIS
- La seconde résection si indiqué, devrait inclure la résection du site de la tumeur primaire.

3. Recommandations dans le traitement des TVNIM :

3.1. Les règles générales :

- Conseiller au patient avec une TVNIM d'arrêter de fumer. (Recommandation grade B)
- Le type de traitement adjuvant après BCG devrait être fondé sur les risques de récidive et de progression. (Recommandation grade A)

- Chez les patients atteints de tumeurs présumés à faible ou à risque intermédiaire, une IPOP est recommandée. (Recommandation grade A)
- Chez les patients présentant des tumeurs à faible risque, une IPOP est recommandé comme traitement adjuvant. (Recommandation grade A)
- Chez les patients présentant des tumeurs à risque intermédiaire, l'IPOP devrait être par 1 an de traitement par le BCG dose complète, ou encore par l'instillation de la chimiothérapie pour un maximum de 1 an. Le choix final dépond du risque de récidive et de progression ainsi que l'efficacité et les effets secondaires de chaque modalité de traitement. (Recommandation grade A)
- Chez les patients présentant des tumeurs à haut risque, une dose complète de BCG par voie intravésicale pour 1-3 ans est indiquée. L'effet bénéfique des deuxième et troisième années de l'entretien doit être pesé contre son coût et ses inconvénients. (Recommandation grade A)
- Chez les patients atteints de CIS de l'urètre prostatique, une résection trans-urétérale de la prostate suivie par les instillations intravésicales de BCG peut être proposées. (Recommandation grade C)
- Chez les patients à haut risque de progression de la tumeur, la cystectomie radicale immédiate devrait être considérée. (Recommandation grade C)
- En cas d'échec de la BCG thérapie, la cystectomie radicale est indiquée. (Recommandation grade B)

3.2. Les indications du traitement adjuvant selon l'évaluation du risque :

Tableau XXIII: Les indications du traitement adjuvant selon l'évaluation du risque

Catégorie du risque	définition	Recommandations
Tumeurs à faible risque	- primaire, unique, - Ta, faible Grade / G1, - <3 cm, - aucune CIS	Une instillation immédiate de chimiothérapie
Risque intermédiaire	Tous les cas entre les catégories de faible et de haut risque	Une instillation immédiate de chimiothérapie suivie d'une autre instillation, soit de la chimiothérapie pour un maximum d'une année ou une année de BCG dose complète.
Tumeurs à haut risque	- tumeurs T1 - tumeurs haut Grade/ G3; - CIS; - multiples et récurrentes et grande (> 3 cm) - tumeurs Ta G1G2 (tous ces conditions doivent être présentes)	BCG thérapie pleine dose pdt 1-3 ans ou cystectomie (risque plus élévé).
Sous-groupe de risque le plus élevé	- T1G3 associé à CIS, - multiple et / ou grande T1G3 et / ou T1G3 récurrente, - T1G3 avec la CIS dans l'urètre prostatique, - histologie inhabituelle du carcinome urothélial , - invasion lympho-vasculaire	Cystectomie radicale devrait être pris en compte ; Pour ceux qui refusent la cystectomie radicale, la BCG-thérapie pleine dose pdt 1-3 an. si échecs du BCG, la cystectomie radicale est conseillé.

3.3. Recommandations du traitement de l'échec de BCG et les récidives après BCG

a. Tumeur BCG-réfractaire :

- La cystectomie radicale
- traitement conservateur de la vessie chez les patients qui refusent la cystectomie (autres traitements adjuvants)

b. Récidive de tumeur de haut grade après BCG :

- La cystectomie radicale
- Répétez les instillations de BCG
- Autres traitement conservateurs de la vessie

c. Récidive de tumeur non haute Grade après BCG pour les tumeurs initialement à risque intermédiaire :

- Répéter la BCG ou la chimiothérapie intravésicale
- La cystectomie radicale

4. Les recommandations pour le suivi des TVNIM :

- Le suivi des TVNIM est basé sur la cystoscopie régulière. (Recommandation grade A)
- Les patients atteints de tumeurs à faible risque Ta devraient subir une cystoscopie à 3 mois. Si elle est négative, la cystoscopie est conseillée 9 mois plus tard, puis chaque année pendant 5 ans. (Recommandation grade C)
- Les patients atteints de tumeurs à haut risque devraient subir une cystoscopie et cytologie urinaire à 3 mois. Si négative, la cystoscopie et la cytologie ultérieure doivent être répétés tous les 3 mois pour une période de 2 ans, et tous les 6 mois par la suite jusqu'à 5 ans, puis annuels. (Recommandation grade C)
- Les patients atteints de tumeurs à risque intermédiaire Ta devraient avoir le choix entre-deux système de suivi ; cystoscopie et cytologie, selon les facteurs personnels et subjectifs. (Recommandation grade C)
- imagerie des voies supérieure annuelle (UIV ou uro-scanner) est recommandée pour les tumeurs à haut risque.

- Cystoscopie sous anesthésie avec des biopsies doivent être effectuée lorsque la cystoscopie montre des lésions suspectes ou si la cytologie urinaire est positif. (Recommandation grade B)
- Effectuer des biopsies randomisées ou des biopsies guidées à la fluorescence après le traitement intravésicale (à 3 ou 6 mois) chez les patients avec la CIS. (Recommandation grade C)
- Au cours du suivi, chez les patients avec une cytologie positive sans tumeur visible, biopsies randomisées ou des biopsies guidées à la fluorescence (si l'équipement est disponible) et une enquête sur les lieux extravésicale (uro-scanner, biopsie de l'urètre prostatique) sont recommandés. (Recommandation grade B)

III. RECOMMANDATIONS 2007 DE L'AUA [124]

1. Diagnostic et bilan :

- Analyse du passé clinique du patient en particulier la recherche d'une éventuelle exposition à des agents carcinogènes
- Examen physique du patient
- ECBU
- Cystoscopie
- Cytologie urinaire
- Imagerie du haut appareil urinaire
- Résection endoscopique de la tumeur avec d'éventuelles biopsies randomisées.

2. Traitement

Pour toutes les tumeurs de la vessie non infiltrat le muscle, la référence est la résection endoscopique complète de toutes les tumeurs visibles.

2.1. Instillations endo vésicales :

- Les tumeurs pTa de bas grade, petite taille : une IPOP peut être administrée
- Les tumeurs pTa de bas grade, grande taille et/ou multifocale ou pTa récidivant : un traitement d'induction de thérapie intravésicale avec le BCG ou la Mitomycine C est recommandé. Un traitement d'entretien par BCG ou Mitomycine C peut être considéré.
- Les tumeurs pTa haut grade, pT1 et/ou Tis : une deuxième résection est recommandée suivie par des instillations de BCG. Au moins 6 cures d'induction sont nécessaires, associé à des instillations d'entretien sans pouvoir préciser la fréquence et le nombre des instillations.
- Les tumeurs pTa haut grade, pT1 et/ou Tis qui récidivent après la première thérapie intravésicale : une deuxième résection est recommandée suivie soit par une cystectomie précoce, soit par un second cycle d'instillations endovésicales.

2.2. Cystectomie :

La cystectomie devrait être considérée comme une alternative thérapeutique pour certains patients présentant une tumeur de haut grade

Ta, T1 et/ou Tis qui a récidivé après un traitement initial par instillations intravésicale.

La cystectomie peut être proposée comme une option thérapeutique chez certains patients présentant une tumeur de haut grade Ta, T1 et/ou Tis à haut risque de progression.

Les facteurs augmentant le risque de progression sont les tumeurs de grande taille, les hauts grades, les tumeurs situées dans une zone vésicale rendant difficile leur résection endoscopique macroscopiquement complète, les tumeurs diffuses, les tumeurs avec atteinte des lymphatiques ou des vaisseaux intra tumoraux et les tumeurs associées à une atteinte prostatique.

3. Surveillance :

La surveillance classique associe la cystoscopie et la cytologie urinaire tous les 3 mois pendant 18 à 24 mois, après le traitement initial de la tumeur vésicale. Puis, tous les 6 mois pendant 2 ans et ensuite annuellement.

Les tumeurs pTa de bas grade non récidivantes peuvent bénéficier d'une surveillance allégée.

Les tumeurs vésicales peuvent récidiver après une longue période, ce qui incite à recommander une surveillance indéfinie dans le temps. Il est nécessaire de surveiller régulièrement le haut appareil urinaire par urographie intraveineuse, en particulier lorsque la tumeur est de haut grade, de stade CIS ou située prés des orifices urétéraux.

CONCLUSION

Les tumeurs urothéliales font partie des tumeurs fréquentes ; Lors du diagnostic initial, 70% des tumeurs sont des TVNIM, 25 % sont invasives et 5 % sont métastatiques. Parmi les tumeurs superficielles, 60 à 70 % vont récidiver et 10 à 20 % vont progresser vers des tumeurs qui envahissent le muscle en devenant potentiellement métastatiques. Cette évolution défavorable des tumeurs primitivement superficielles doit être détectée au plus tôt. En amont, la prévention par la lutte contre le tabagisme et les facteurs de risque professionnels est essentielle.

Les progrès faits dans la prise en charge des TVNIM ces dernières années ont permis d'améliorer les résultats en terme de taux de récidive et de progression. Parmi les règles admises, on retrouve la réalisation d'une IPOP systématiquement dans les TVNIM (sauf contre indication), la seconde résection pour les TVNIM à haut risque, l'intérêt grandissant de la résection couplée à la fluorescence.

La BCG thérapie est considérée actuellement comme le traitement adjuvant de choix après une RTUV totale dans le traitement des TVNIM. Plusieurs études ont montré sa supériorité par rapport aux autres traitements. Un progrès colossal a été réalisé en matière du schéma optimal des instillations endovésicale à la BCG. L'objectif majeur était de maintenir une balance équitable et satisfaisante entre l'efficacité et la tolérance car elle peut aussi engendrer des effets secondaires qui sont rares mais parfois grave, d'où l'intérêt de les détecter précocement et savoir les traiter et surtout les prévenir.

Néanmoins, la BCG thérapie est sujette à des contraintes liées à la fois au patient et au traitement lui-même. Ce qui peut entrainer l'abondant du traitement et le passage à une autre alternative thérapeutique.

ANNEXES

Fiche d'exploitation :
(la BCG thérapie dans les Tumeurs de vessie non infiltrant le muscle)

➢ **identité :**

-nom : - Prénom :

- sexe : masculin ☐ féminin ☐

- profession :

- Exposant aux amines aromatiques : oui ☐ non ☐

-origine :

➢ **Antécédents :**

- Toxiques :

*tabagisme : - Passive ☐ Active ☐

- paquet-année :

* cannabisme : oui ☐ non ☐

* alcool : oui ☐ non ☐

- Médicaux :

*ATCD infectieuse : - Infection urinaire à répétition ☐

-Bilharziose uro-génital ☐

-Tuberculose uro-génital ☐

* ATCD urologiques :

-Tumeur de la vessie : oui ☐ non ☐

-traitement envisagé si oui :

- RTUV : oui ☐ non ☐

-Instillation endovésical : oui ☐ non ☐

* IPOP : oui ☐ non ☐

* BCG thérapie

* autres :

-Abstention : *oui *non ☐

*cause si oui :

- calcul vésical : * oui ☐ * non ☐

* Traité ☐ *non traité ☐

1

Fiche d'exploitation :

(la BCG thérapie dans les Tumeurs de vessie non infiltrant le muscle)

*Prise médicamenteuse : - cyclophosphamide ☐

-Autres :

*Déficit immunitaire : * oui ☐ *non ☐

- familiaux :

* tumeurs urothéliales : oui ☐ non ☐

-Parents de 1er degrés : oui non ☐

-Parents 2éme degrés : oui non ☐

➢ Motif de consultation :

-Hématurie : - macroscopique ☐ microscopique ☐

- Permanente ☐ intermittente ☐

-trouble de remplissage vésicale : oui ☐ non ☐

-Douleur pelvienne : oui ☐ non ☐

-Rétention aigue d'urine : oui ☐ non ☐

-Anémie : oui ☐ non ☐

-Colique néphrétique : oui ☐ non ☐

-Masse pelvienne : oui ☐ non ☐

-Découverte fortuite : - touché pelvien ☐

- Insuffisance rénale aigue ☐

- Echographie ou TDM pelvienne ☐

➢ L'examen clinique :

-Etat hémodynamique : stable ☐ instable ☐

-Examen abdominal : *sensibilité hypogastrique ☐

* masse hypogastrique ☐

* contact lombaire ☐

* sensibilité lombaire ☐

* normal ☐

-Toucher pelvien : * normal * douloureux * blindage pelvien ☐

Fiche d'exploitation :

(la BCG thérapie dans les Tumeurs de vessie non infiltrant le muscle)

➢ Les examens complémentaires :

-Echographie de l'appareil urinaire:

* tumeur vésicale bourgeonnante ☐
* dilatation pyélocalicielle ☐
* retentissement rénal ☐

- ECBU : *stérile ☐ *non stérile ☐
* sang : *positif ☐ *négatif ☐
* cytologie urinaire : * positive ☐ *négative ☐

-Cystoscopie+biopsie :

- siège : *fond vésical ☐ *trigone vésical ☐
* col vésical ☐ * paroi latéral ☐
- nombre : *moins de 3 ☐ * plus de 3 ☐
- taille : * moins de 3 cm ☐ * plus de 3 cm ☐
- type : *CIS ☐
*papillaire ☐

Anatomopathologie :

- types histologique: *Carcinome in situ ☐ *Carcinome urothéliale ☐
- grade histologique : * Bas grade ☐ *Haut grade ☐
- risque de récidive et de progression :
* faible ☐ * intermédiaire ☐ * élevé ☐

➢ Classification TNM :

*Ta ☐ *Tis ☐ *T1 ☐

➢ Traitement envisagé :

Traitement chirurgical :

RTUV compléte : oui ☐ non ☐

Traitement non chirurgical :

Instillation de BCG : - délai d'induction : *avant 6 semaines ☐ *6 semaines ☐
- produit : * BCG culture SSI ☐ *immunocyst81 ☐ *oncotice ☐
- dose :

3

Fiche d'exploitation :
(la BCG therapie dans les Tumeurs de vessie non infiltrant le muscle)

- ECBU: *stérile ☐ * non stérile

*pH urinaire : *acide ☐ *alcalin ☐

*cytologie urinaire : * positive ☐ *négative ☐

- cystoscopie pré-thérapeutique : oui ☐ non ☐

*résidu tumoral : oui ☐ non ☐

- schéma d'induction : *début d'induction ☐ * fin d'induction ☐

- schéma d'entretien : * 3 mois ☐ * 6 mois ☐ *12 mois ☐

*18 mois ☐ *24 mois ☐

* au delà de 24 mois ☐ * aucun ☐

NB : * début d'induction : 6 instillations hebdomadaire pendant 6 mois

*Fin d'induction : 6 instillations hebdomadaire après un repos de 6 semaines

* entretien : 3instillations par semaine à 3 mois , 6 mois , ...

-Effets secondaires :

*Fièvre ☐

*Troubles mictionnels ☐

*Hématurie ☐

*Arthralgie ☐

*Dermite ☐

*Allergie ☐

*Douleurs des OGE ☐

*Prostatite granulomateuse ☐

*Vessie rétractée ☐

*Autre :

Aucun traitement :

- oui ☐ :

* rupture du traitement ☐

* cout du traitement ☐

*Désir du malade ☐

- non ☐ :

* cystectomie ☐

* autres alternatives thérapeutiques ☐

➢ ***Evolution :***

- *Cystoscopie de contrôle :* *oui ☐ *non ☐
  - *Délai :* *6 mois ☐ *12 mois ☐ *Plus de 12 mois ☐
  - *Résultats :* * normal ☐ * récidive ☐ *Progression ☐
- *cytologie de contrôle :* *oui ☐ *non ☐ *positive ☐ *négative ☐
- *Uro-scanner :* *oui ☐ *non ☐ *Normal *récidive ☐ *progression ☐
- *Aucun suivi :* *oui ☐ *non ☐

- *autres décisions thérapeutiques :* * refaire une RTUV ☐ * abstention et surveillance ☐ *cystoprostatectomie totale ☐ * radiothérapie ☐ * chimiothérapie ☐
- *si oui pourquoi :* * haut risque de progression et de récidive ☐ *tumeur devenue infiltrante ☐ *contre indications aux instillations ☐ * impossibilité du suivi et du recul des malades ☐ * désir du malade ☐

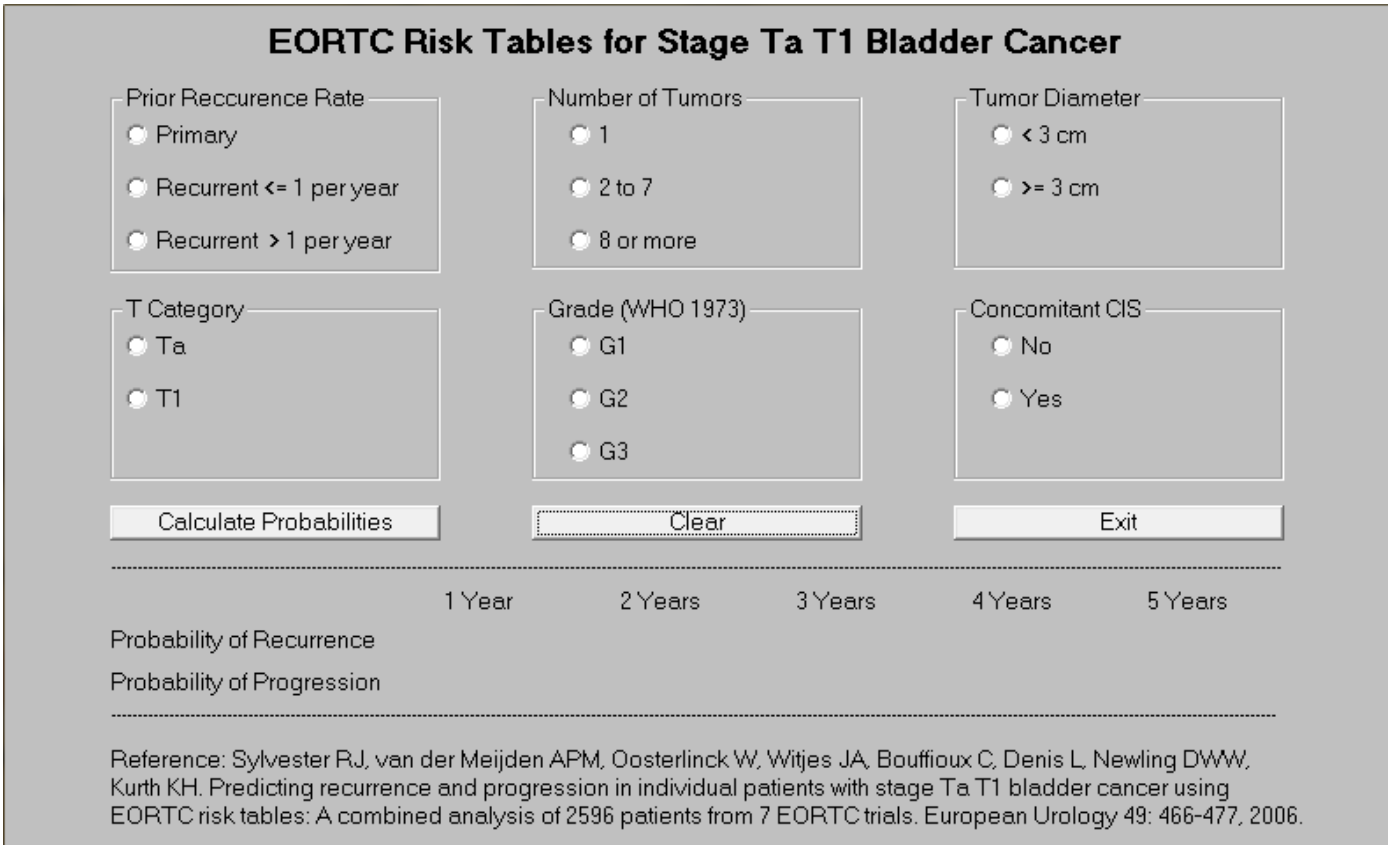
5

Score CUETO

facteurs	Score
Genre : - Homme - Femme	 0 3
Age : - < 60 - 60 - 70 - > 70	 0 1 2
Récidive tumorale : - Non - Oui	 0 4
Nombre de la tumeur : - < 3 - > 3	 0 2
Catégorie T : - Ta - T1	 0 0
CIS associé : - Non - Oui	 0 2
Grade : - G1 - G2 - G3	 0 1 3
Score total	0-16

- **Risque faible** : 0 -4
- **Risque intermédiaire** : 5 - 6
- **Risque élevé** : 7- 9
- **Risque très élevé** : >10

Tables EORTC (www.eortc.be/tools/bladdercalculator/download.asp)



Traitement des effets indésirables selon leur classe

[77]

Traitement des effets indésirables de classe I	La plupart du temps pas de traitement Rarement – Antalgiques non opiacés (paracétamol) – Anticholinergiques (oxybutinine) – Antispasmodiques (phloroglucinol) – Pas d'hospitalisation
Traitement des effets indésirables de classe II	Occasionnellement – Antalgiques non opiacés (paracétamol) – Anticholinergiques (oxybutinine) – Antispasmodiques (phloroglucinol) – Vérification de l'absence d'infection urinaire – Pas d'hospitalisation
Traitement des effets indésirables de classe IIIA (fièvre persistante)	Hospitalisation/ECBU/ASAT et ALAT/Rx de thorax – Antalgiques non opiacés (paracétamol/AINS) Si inefficace à 48 heures – AINS + Oflocet 200 mg × 2/jour pdt 7 jours **Si échec** – Arrêt du BCG – Corticoïdes IV 0,5 à 1 mg/kg/jour + Oflocet 200 mg × 2/jour **ou** – INH 300 mg/jour – Éthambutol 1200 mg/jour – Rifampicine 600 mg/jour – (±) corticoïdes IV 0,5 à 1 mg/kg/jour jusqu'à résolution des signes
Traitement des effets indésirables de classe IIIB (cystite persistante)	– Si persistance à j8→classe III (instillation suivante) – Pas d'hospitalisation/ECBU – Reporter d'une semaine – AINS + Oflocet 200 mg × 2/jour pdt 7 jours **Si inefficace :** – Oflocet 200 mg × 2/jour + corticoïdes oral 0,5 à 1 mg/kg/jour **ou :** – INH 300 mg/jour – Rifampicine 600 mg/jour jusqu'à résolution des signes (±) corticoïdes oral 0,5 à 1 mg/kg/jour Discuter à la disparition des signes – Concessions temporelles ? – Reprise du BCG?

	– Réduction des doses pour les instillations futures (2/3,1/2,1/3,1/10) ?
Traitement des effets indésirables de classe IIIB régionaux	Infection des organes génitaux externes ou prostatite symptomatique – Hospitalisation/ECBU – Arrêt définitif du BCG – INH 300 mg/jour – Rifampicine 600 mg/jour (3 mois) – Pas de réponse clinique = chirurgie des OGE Infection rénale – Hospitalisation/ECBU – Arrêt définitif du BCG – INH 300 mg/jour – Rifampicine 600 mg/jour (3 mois) – Ethambutol 1200 mg/jour Réactions articulaires – AINS 48 heures Réaction allergiques < G3 – Anti-histaminiques 48 h Si inefficace – INH 300 mg/jour jusqu'à disparition des signes arrêt définitif du BCG
Traitement des effets indésirables de classe IV	– Hospitalisation – Arrêt définitif du BCG – INH 300 mg/jour – Rifampicine 600 mg/juor – Ethambutol 1200 mg/jour – (±) Cortancyl IV 0,5 à 1 mg/kg/jour

Stratégie de surveillance des sujets exposés à des agents cancérigénes pour la vessie. [116].

Niveau de risque de groupe professionnel	Groupe de travailleurs à risque très élevé (RR ou OR ou SMP >5j) ou professions avec niveaux d'exposition élevés documentés X	Groupe de travailleurs à risque élevé (2<RR ou OR ou SMP <5j)	Groupe de travailleurs à risque modéré (1<RR ou OR ou SMP <2j)
Durée d'exposition	≥ 1 an	< 1an ≥ 1an	< 1an
Surveillance	Recommandée (dans tous les cas)	Proposée (au cas par cas)	Non recommandée (en l'état des performances des tests disponible)
Latence minimale après le début de l'exposition	20 ans		
Examens proposés en première intention et tous les 6 mois	Cytologie urinaire		

RESUMES

Résumé

Un carcinome vésical est diagnostiqué ou traité dans le monde chez 2,7 millions de personnes chaque année et, dans la majorité des cas, les tumeurs urothéliales apparaissent après 60 ans. En France, cette pathologie avec 11 965 nouveaux cas estimés en 2012, dont 80 % chez l'homme, occupe la 5e place en incidence et le 7e rang des décès tous cancers confondus.

Notre étude avait comme objectif principale d'étudier la faisabilité de la BCG thérapie, son coût et les contraintes rencontrées et de discuter un protocole de suivi évolutif adapter à notre contexte.

Sur une durée de 3 ans de 2012 au 2014, 47 patients ont bénéficié d'une BCG thérapie adjuvante à la RTUV. L'âge moyen des patients est de 58 ans avec des extrêmes d'âge allant de 34 ans à 80 ans. Le sexe ratio est de 5,7 à prédominance masculine avec 7 femmes inclues dans l'étude. Le tabagisme est retrouvé chez 65,9% des patients. Les patients ayant comme antécédent une tumeur de vessie était au nombre de 9 patients. Le motif de consultation prédominant est l'hématurie dans 87,2%, suivi de trouble de remplissage vésicale dans 42,5%. Examen clinique était normal chez 45 patients. L'échographie de l'appareil urinaire avait montré une tumeur vésicale bourgeonnante chez 78,7%% des cas, avec épaississement vésicale chez 6 patients et une papillomateuse vésicale chez 4 patients. Le retentissement sur le haut appareil urinaire a été objectivé chez 5 patients. Lors de la cystoscopie avec RTUV à visée diagnostique, la tumeur était unifocal dans 38,2% et multifocal dans 61,7%. La taille de la tumeur qui était souvent papillaire était moins de 3 cm dans 46,8% et plus de 3cm dans 36,1%. Dans l'étude anatomopathogique, il s'agissait de carcinome urothéliale chez 46 patients, 1 seul patient avait un carcinome in situ et 2 patients avaient les mêmes lésions à la fois. Le haut grade histologique est trouvé dans 51 % et bas grade dans 46,8%. Le risque de récidive et de progression était faible dans 21,2% des cas, intermédiaire dans 40,4% et élevé dans 36,1%. Le stade TNM était un stade Ta dans 61,7% des cas suivi du stade T1 dans 34%. Tous les patients ont bénéficié d'une RTUV

compléte suivie de BCGthérapie. Le produit le plus utilisé est le BCG culture à la dose de 120mg par instillation.

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. Deux patients ont présenté des effets secondaires à la BCG thérapie. Une RTUV avec surveillance ont été réalisé chez ses malades. La cystoscopie et la cytologie urinaire sont les moyens de surveillance utilisés. La cystoscopie de contrôle a objectivé une récidive chez 5 patients. Une progression de la tumeur a été retrouvée chez 7 patients. L'alternative thérapeutique est discuter cas par cas. Cinq patients n'ont pas pu compléter le protocole de BCG thérapie par manque de moyens.

Pour conclure, l'instillation endovésicale au BCG est un geste non invasive qui a prouvé son efficacité à travers de nombreuses études, cependant, plusieurs facteurs peuvent contribuer à son échec et à son abandon, entre autre son coût et ses effets secondaires.

ABSTRACT

Bladder carcinoma is diagnosed or treated in the world at 2.7 million people each year and, in most cases, urothelial tumors appear after the age of 60. In France, this disease with 11,965 new cases estimated in 2012, with 80% are men, occupies the 5th place and the 7th impact of all cancer deaths.

The main objective of our study is to strengthen the literature regarding the role of intravesical BCG instillations in reducing the risk of recurrence and progression.

Over a period of 3 years from 2012 to 2014, 47 patients have received BCG adjunctive therapy with TURB. The average age of patients was 58 years with extremes of age ranging from the age of 34 to 80. The sex ratio was 5.7 male-dominated with 7 women included in the study. Smoking was noticed in 65.9% of patients. Patients with history of bladder tumor were among 9. The predominant reason for consultation is hematuria in 87.2%, followed by bladder filling disorder in 42.5%. The hemodynamic status was stable in all patients. Ultrasound of the urinary tract showed a burgeoning bladder tumor in 78,7% of cases with bladder thickening in 6 cases and impact on the top unit in 5 cases. During cystoscopy with TURB for diagnostic, the tumor was unifocal in 38.2% and multifocal in 61.7%. The size of the tumor which was often papillary was less than 3cm in 46.8% and more than 3cm in 36.1%. 46 had urothelial carcinoma, 1 patient had carcinoma in situ and 2 patients had both. The high histological grade is found in 51% and 46.8% in low grade. The risk of recurrence and progression was low in 21.2% of cases, intermediate in 40.4% and high in 36.1%. TNM stage was a Ta in 61.7% of cases followed by the T1 stage in 34%. All patients received complete TURB followed by BCG therapy. The most commonly used product is the BCG culture at the 120mg dose instillation.

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. Two patients

experience side effects to the BCG therapy. TURB with a monitoring were performed in his patients. Cystoscopy and urine cytology are the monitoring methods used. The cystoscopy objectified recurrence in 5 patients over a period less than one year. His patients underwent a second TURB. A tumor progression was noticed in 7 patients. The therapeutic alternative is discussed individually. Five patients did not complete the protocol BCG therapy for lack of means.

In conclusion, bladder instillation of BCG is a non invasive move that has proven effective through numerous studies; however, several factors may contribute to its failure and abandonment, among other cost and side effects.

ملخص

يتم تشخيص سرطان المثانة في العالم عند 2,7 مليون شخص كل سنة, و في أغلب الأحيان, أورام المثانة تظهر بعد 60 عام. في فرنسا, هذا المرض مع 11965 حالة جديدة محتملة في 2012 , 80% منهم رجالا, تحتل المرتبة الخامسة في التردد والمرتبة السابعة من كل الوفيات بالسرطان.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم العلاج بواسطة التقطير داخل المثانة بال ب.س.ج و تحديد تكلفته و مُعَوِقَاتِه و وضع بروتوكول مراقبة قابل للتكيف مع سياقنا.

على مدى 3 سنوات من 2012 الى 2014 .47 مريض استفادوا من التقطير بال ب.س.ج كعلاج مساعد للبثر عبر الإحليل للمثانة. متوسط عمر المرضى هو 58 عاما تتراوح بين 34عاما و80 عاما. نسبة الجنس هي 7, 5 مع ميمنة الذكور. نسبة المرضى المدخنين هو65,9%,كلهم من الرجال. عدد المرضى الذين كإنو يعانون من سرطان المثانة من قبل هو 9 .السبب الغالب الذي يقود الناس إلى الفحص هو وجود الدم المتكبد في بول المريض بنسبة % 87,25, يليه الاضطرابات أثناء التبول بنسبة 42,5%. الفحص السريري كان طبيعيا عند 45 مريضا.

أظهر الفحص بالموجات فوق الصوتية للمسالك البولية وجود ورم في المثانة من نوع مزدهر في 78,7% من الحالات و أظهر سماكة المثانة في 12,7% من الحالات و تأثير الورم على المسالك البولية العليا في 5 حالات. خلال الفحص بالمنظار مع بثر عبر الإحليل للورم, تبين أن الورم كان وحيد البؤرة في 38,2%و متعدد البؤر في 61,7%. الورم كان في أغلب الأحيان حليميا,و تجاوز حجم 3cm في 36,1% وأقل من 3cm في . 46,8% بين الفحص بالتشريح, أن 46 مريضا لديهم النوعين معا . 51% لهم درجة عالية من الصنف النسيجي و 46,8% لهم درجة منخفضة. نسبة خطر تكرار و تقدم الورم كان منخفضا بنسبة 21,2 %, متوسطا بنسبة 46,4% و عاليا بنسبة 36,1% . بالنسبة للتصنيف التشريحي, كان الصنف T_a

بنسبة 61,7%, و الصنف T_1 بنسبة 34%.كل المرضى استفادوا من البثر الكلي عبر الإحليل للورم متبوعا بالتقطير بال ب.س.ج. المحلول المستعمل هوBCG culture بمقدار 120mg في كل عملية تقطير.

البروتوكول المستعمل هو تقطير في الأسبوع لمدة ستة أسابيع تليها سلسلة أخرى من التقطير بعد الوقف لمدة 6 أسابيع, و بعد ذلك نقوم بجدول للصيانة على أساس 3 حصص أسبوعيا تقطيره في 3 أشهر, 6 أشهر ثم كل 6 اشهر لمدة 3 سنوات. تم العثور على الآثار الجانبية للتقطير في حالتين. في هذه الحالات أجريت عملية البثر عبر الإحليل للورم مع تتبع الحالة. تم إجراء الفحص بالمنظار من أجل المراقبة بشكل منتظم بعد حصص التقطير مدة 3 أشهر ثم 6 أشهر ثم 12 شهرا. و لقد تبين تكرار المرض في خ

مس حالات خلال فترة أقل من سنة, و اخضع هؤلاء المرضى للبثر عبر الإحليل للورم. و ثم العثور على تطور المرض في 7 حالات. و العلاج البديل للتقطير يناقش حسب الحالات. 5 مرضى لم يتمكنوا من إكمال بروتوكول التقطير بال ب.س.ج لأسباب مادية.

و في الختام, التقطير داخل المتانة بال ب.س.ج أثبت فعاليته من خلال دراسات عديدة، ومع ذلك، يمكن أن تساهم عدة عوامل في فشلها ، بما في ذلك التكلفة و الآثار الجانبية.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al.**
EAU Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract.
Presented at the EAU Annual Congress Madrid 2015.

2. **Siegel R, Naishadham D, Jemal A.**
Cancer statistics, 2012.
J Clin 2012;62:10-29.

3. **Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al.**
Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer.
Eur Urol 2013 Feb;63(2):234-41.

4. **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.**
Cancer incidence and mortality worldwide
International Agency for Research on Cancer; 2010; 10: 11-4.

5. **Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, et al.**
Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008.
Eur Urol 2011 Jul;60(1):1-15.

6. **Chavan S, Bray F, Lorter-Tieulent J, et al.**
International Variations in Bladder Cancer Incidence and Mortality.
Eur Urol 2014 Jul;66(1):59-73.

7. **FERLAY A., JBRAY N., PISANI F., PARKIN PD.**
Unit of descriptive epidemiology. Cancer Incidence Base Lyon IRAC Press, 2001.
International agency for research on cancer. Globocan 2000.

8. **KOGEVINAS M, et al.**
Occupation and bladder cancer amongs men in Western Europe.
Cancer. Causes. Control, 2003; 14 : 907-14.

9. **Mohamed S. Zaghloul.**
Bladder cancer and schistosomiasis.
Journal of the Egyptian National Cancer Institute (2012) 24, 151-159

10. **EL MAWLA N.G., EL BOLKAINY M.N., KHALED H.M.**
Bladder cancer in Africa: update.
Semin. Oncol, 2001 Apr., 28 (2) : 174-8.

11. **RICHMANN P., BARON J.C., COLOBY P.**
Tumeurs urothéliales.
Prog Urol, 2002 ; 12 (5), Supp 2 : 15-27.

12. **IRANI J.**
Epidémiologie du cancer de la vessie.
Prog Urol, 2003 ; Supp 2 ; 13 : 1207-1208

13. **B. Diao, T. Amath, B. Fall, P.A. Fall, M.J. Diémé, N.N. Steevy, et al.**
Les cancers de vessie au Sénégal: particularités épidemiologiques, cliniques et histologiques.
Prog urol (2008) ; 18: 445-448

14. **A. Koffi; T. Kodjo; D. Tchin; M. A. Abdel-Kadre; N.K. Gado**
Tumeurs de la vessie au Togo : aspects épidémiologiques et diagnostiques. À propos de 36 cas observés au CHU de Lomé.
Ann pathol (2010) 30, 68-69

15. **A. Benchekroun, H.A. El Alj , H. Essayegh, A. Iken, Y. Nouini, A. Lachkar, et al.**
Tumeurs infiltrantes de vessie : étude rétrospective à propos de 225 cas
Annales d'urologie. 2003 ; 37 :279-283

16. **H.Y.H. Rantomalala, et al.**
Les cancers de la vessie vus au CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona
Rev Trop Chirurgie 1 (2007) 74-76

17. **L. Niang, R. Kane, I. Labou, M. Jalloh, M. Ndoye, K.A. Konté, et al.**
Cystectomies totales pour cancers localement avancés de vessie au service d'urologie de l'hôpitalgénéral de Grand-Yoff.
Prog urol (2011) 21, 121-125

18. **M. Horstmann, R. Witthuhn, M. Falk, and A. Stenzl**
Gender-Specific Differences in Bladder Cancer: A Retrospective Analysis gender medicine/vol. 5, No.4, 2008

19. **P. Rischmann, X. Gamé, C. Mazerolles, H. Bittard, O. Bouchot, J. L. Descottes, et al.**
Etude prospective des résultats à 2 ans d'un ou deux cycles d'instillations endovesicales de BCG dans les tumeurs urothéliales de vessie pt1g3 après résection transuréthrale complété
Prog Urol (2005), 15, Supp. N°1, 1266-1270

20. **Ben Slama M. R., R. El Atat, M. Sfaxi, A. Derouiche, N. Kourda, M. Chebil**
Clinical Presentation and Outcome of Bladder Schistosoma-Unrelated Squamous Cell Carcinoma: Report on 33 Consecutive Cases
Clinical Genitourinary Cancer, Vol. 5, No. 6, 409-412, 2007

21. **H.Z. Zhang, C.f. Wang, J.j. Sun, B.-h. Yu**
A Combined Clinicopathologic Analysis of 658 Urothelial Carcinoma Cases of Urinary Bladder.
Chin Med Sci J 2012; 27(1):24-28.

22. **MATSUDA T., REMONTEL L., GROSCLAUDE P.**
Incidence of bladder cancer in France : Trends from 1980 to 2000.
Prog. Urol., 2003; 13: 602-607

23. **Al Hilal M.**
Etude: Epidémiologie du cancer (maladies de l'INO entre 1985-2002).
Le cancer au Maroc 2005.

24. **American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2010, March 31).**
Bladder cancer.
American Society of Clinical Oncology (ASCO).

25. **Zeegers M.P., Tan F.E., Dorant E., Vn Den Brandt P.A.**
The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk : A meta-analysis of epidemiologic studies.
Cancer 2000; 89:630-9.

26. **A.ELMAHFOUDI**
Profil épidémiologique des tumeurs de la vessie dans la région de Marrakech
Thése N°32/2013. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech

27. **National Toxicology Program. (2011).**
12th Report on Carcinogens. (12th Édition).
Department of Health and Human Services.

28. **Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., et al.**
Carcinogenicity of some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. (2008, April). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France.
World Health Organization. 9(4): pp. 322-323.

29. Vineis P., Simonato L.
Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: A systemic approach.
Arch Environ Health 1991; 46:6-15.

30. C.MAZEROLLES.
Histoire naturelle des tumeurs de vessie.
Progrès en Urologie (2005), 15 1065-1066

31. TEILLAC P.
Tumeurs de vessie : diagnostic, formes cliniques, marqueurs.
Urologie, 18-243-A-30, 1995, 3p

32. Lokeshwar VB, et al.
Bladder tumour markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumour markers.
Urology 2005;66:35-63.

33. Mowatt G, 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. 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.

35. 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.

36. Hermanek P., Hutter R.V., Sobin L.H., Wagner G., Wittekind C.
TNM Atlas. Guide illustré de la classification TNM/pTNM des tumeurs malignes.
Paris : Springer Verlag,1997.

37. Dimitri Vordos, Guillaume Ploussard.
Fluorescent cystoscopy for superficial tumors of the bladder: the contribution of hexaminolevulinate (Hexvix®) and a photodynamic diagnosis.
Prog Urol – FMC Vol. 19 – Mars 2009 – N°1.

38. H. Wallerand,
Interest and terms of using fluorescence-guided cystoscopy in 2011 for bladder cancer management: Review of the French Urological Oncology Committee.
Prog urol (2011) 21, 823—828.

39. CUSSENOT O., RAVERY V.
Classification, facteurs pronostiques des tumeurs épithéliales de la vessie.
EMC, Nephro-Urologie, 1995, 18 -243-A20 : 5p.

40. SUH.R.S, G.J. FAERBER AND J.S. WOLF JR.,
Predictive factors for applicability and success with endoscopic treatment of upper tract urothelial carcinoma,
J. Urol. 170 (2003) (6Pt1), pp. 2209–2216.

41. SUN W., HERRERA G.A.
E-cadherin expression in invasive urothélial carcinoma.
Ann Diagn Pathol, 2004, 8: 17-22.

42. SYLVESTER R.J, M.A. VAN DER AND D.L. LAMM
Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials,
J. Urol. 168 (2002), pp.1964-1970

43. Y. Nguyen-Huu et al.
Muscularis mucosae invasion: Pronostic factor for intravesical BCG immunotherapy failure for T1 bladder carcinoma.
Prog urol (2012) 22, 284—290.

44. E. Xylinas et al.
Validation externe des tables de l'EORTC et du score CUETO pour la prédiction de la récidive et de la progression tumorale des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle.
Prog urol.2013.08.245

.

45. Sylvester RJ, et al.
Predicting recurrence and progres-sion in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients fromseven EORTC trials.
Eur Urol 2006;49:466—75.

46. Schips L, et al.
Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer?
Urology 2002;9:220—3.

47. 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.

48. Babjuk M.
Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer.
Eur Urol Suppl 2009;8:542—8.

49. Grimm MO, et al.
Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study.
J Urol 2003;170:433-7.

50. Divrik RT, Sahin AF, Yildirim U, Altok M, Zorlu F.
Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial.
Eur Urol 2010;58:185—90.

51. Lipsker A, et al.
Faut-il proposer une seconde résection systématique pour toutes les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle vésical à risque élevé ?
Prog Urol (2014).

52. Nicolas Brichart, Jacques Irani.
Deuxième résection à un mois (re-résection) dans les tumeurs de vessie T1 de haut grade.
Prog Urol- FMC Vol. 20 - Juin 2010 - N° 2.

53. CHOPIN D., SAINT F., GATTEGNO B.
Immunothérapie endovésicale: le Bacille de Calmette-Guérin.
Prog urol 2001, vol 11, N°5, 1065-1115.

54. H. Wallerand.
Instillations endovésicales et cancer de la vessie.
Prog urol (2009) 19, 868—871.

55. E. Xylinas.
Tumeurs urothéliales.
Prog Urol - FMC 2015;25:F53-F54

56. ARIE S., GOMELLA L.G.
Traitement par instillations vésicales de BCG et mitomycine C dans les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle : enquête de pratique de l'Afu auprès des urologues français.
Prog Urol, Volume 19, Issue 9, October 2009, Pages 624-631.

57. KERBL K., RALPH V., CLAYMAN.
Treatment of multifocal superficial transitional cell cancer of the bladder using roller ball electrovaporisaton.
J. Urol, 2001, 165: 141-142.

58. J. Irani.
Prise en charge des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM).
Prog urol (2009) 19, 248—253

59. G. Pignot et al.
New concepts in management of NMIBC in 2010.
Prog urol (2011) 21, supplément 2, S34-S37.

60. Irani J, Lebret T, Theodore C, Davin JL.
Comité de cancérologie de l'AFU : suivi des tumeurs urothéliales.
Prog Urol 2005;15:581—6.

61. CHAMPETIE D., VALIGNAT C., LOPEZ J.G., RUFFION A.
BCG-therapie intravésicale : Comparaison des effets Secondaires des souches Connaught (Toronto) et Pasteur (Paris).
Prog Urol, 2000,10:542-547.

62. Y. Neuzillet et al.
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 franc¸aise d'urologie (CCAFU).
Prog urol (2016) 26, 121—128

63. BROSMAN S.A.
Bacillus Calmette Guérin, Immunotherapy, Techniques and Results.
J.Urol, 1992, 19, 3:557-564.

64. CHOPIN D.K.
Traitement des tumeurs superficielles de la vessie.
Rev.prat, 1997, 47 :382-387.

65. Y. Neuzillet*, T. Lebret.
Les vraies contre-indications du BCG dans le traitement des tumeurs de vessie.
Prog urol 2010. 20 Suppl. 1, S41-S45.

66. ARIE S., GOMELLA L.G.
Traitement par instillations vésicales de BCG et mitomycine C dans les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle : enquête de pratique de l'Afu auprès des urologues français.
Prog Urol, Volume 19, Issue 9, October 2009, Pages 624-631

67. 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.

68. Colombel M, Picard A.
Prevention of Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy complications.
Prog Urol. 2008 May;18 Suppl 5:S105-10.

69. ARGYROPOULOS A.N. AND TOLLEY D. A.
Upper Urinary Tract Transitional Cell Carcinoma: Current treatment overview of minimally invasive approaches.
BJU International 2007; 99: 982-987.

70. S. Holz et al.
Evaluation of adverse events caused by intravesical BCG instillations: Has the strain used a potential implication?
Prog urol (2016) 26, 73—78

71. **Y.Neuzillet et al,**
Diagnostic et prise en charge des événements indésirables de la BCG thérapie.
Prog urol 2012 ; 22, 989—998

72. **F. Saint et al.**
Classification, facteurs favorisants, prévention et traitement des effets indésirables (EI) associés au bacille de Calmette-Guérin (BCG) dans le traitement des tumeurs superficielles de vessie.
Ann Urol 2002 ; 36 : 120-31

73. **Debois H, Loupi E, Saliou P, Blangy H, Loeuille D, Gillet P.**
Évaluation de la tolérance de la BCG thérapie endovésicale en France : analyse des évènements indésirables graves notifiés sur une période de trois ans.
Prog Urol 2001 ; 11 : 458-65.

74. **Saint F, Irani J, Patard JJ, Salomon L, Hoznek A, Zammattio S, et al.**
Tolerability of Bacillus Calmette- Guérin maintenance therapy for superficial bladder cancer.
Urology 2001; 57: 883-8.

75. **Lamm DL, et al.**
Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer.
J Urol 1992; 147: 596-600.

76. **Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispen RG.**
Complications of Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer.
J Urol 1986; 135:272-4.

77. **Morales A.**
Long-therm results and complications of intracavitary Bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer.
J Urol 1984; 132: 457-9.

78. **RICSHMANN P., MAZEROTTES C., BOUCHOT O., CHOPIN D.K.**
Carcinomes urothéliales de vessie T1G3: Résultats du traitement d'induction par BCG. Etude multicentrique prospective.
Prog Urol, 1999, 9, 1 : 5.

79. RISCHMANN P., et al.
Protocole du sous-comité des tumeurs superficielles de la vessie étude de cohorte : Résultats et efficacité d'un cycle d'instillation endovésicale de BCG dans les tumeurs urothéliales pT1G3 après résection transuréthrale complète.
Prog urol. 1996, 7:42.

80. SAM S, et al.
Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis). The American Urological Association.
J Urol. 178 :2314-2330, 2007.

81. VAN GRUNDERBEECK .N, et al.
Complications graves de l'immunothérapie intravésicale par Bacille de Calmette et Guérin: caractéristiques cliniques et thérapeutiques – à propos de 11 cas.
Méd et Mal Infect, Volume 38, Supplement 2, June 2008, Page S187.

82. Viallard JF, et al.
Disseminated infection after bacille Calmette-Guerin instillation for treatment of bladder carcinoma.
Clin Infect Dis 1999 Aug;29(2):451-2.

83. Gilles Rival, et al.
Atteinte respiratoire sévère et choc septique à *Mycobacterium bovis.* Une complication rare de la BCG thérapie intravésicale.
Presse Med. 2006; 35: 980-2.

84. Raffray L, et al.
Hépatite granulomateuse révélant une infection disséminée à Mycobacterium bovis après BCG-thérapie intravésicale.
Rev Med Interne (2014).

85. Allouch, Benoît G, Paradis V, Blanchet P, Jardin A.
Le risque de complications au cours du traitement endovésical par le BCG pour tumeur superficielle de vessie.
Presse Med 1997;26:1284-8.

86. G. Clavel et al.
Complications rhumatologiques de la BCG-thérapie.
Revue du Rhumatisme 73 (2006) 27-31

87. **Belmatoug N, et al.**
Polyarthrite chez quatre patients traités par BCG-thérapie intravésicale pour carcinome de la vessie.
Rev Rhum [Ed Fr] 1993;60:162-6.

88. **Bartolome Pacheco MJ, et al.**
Reactive arthritis after BCG immunotherapy: T cell analysis in peripheral blood and synovial fluid.
Rheumatol 2002;41:1119-25.

89. **S. Miranda et al.**
Arthrites réactionnelles secondaires à la BCG-thérapie. Deux observations et revue de la littérature.
Rev médinter 31 ;2010 ;558-561.

90. **M. Versini, et al.**
Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, complication rare de la BCG-thérapie intravésicale.
Rev médinter;31S;2010;S84-S193.

91. **PATARD J. et al.**
Intravesical Bacillus Calmette-Guerin treatment improves patient survival in T1G3 bladder tumours,
Eur. Urol. 41 (2002), pp. 635-642.

92. **Böhle A, Jocham D, Bock PR.**
Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superfi cial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity.
J Urol 2003; 169:90-5.

93. **Böhle A, Bock PR.**
Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superfi cial bladder cancer: formal metaanalysis of comparative studies on tumor progression.
Urol 2004; 63:682-6.

94. **PALOU ,J, et al.**
Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ and/or high-grade bladder tumors.
J. Urol. 165 (2001), pp. 1488-1491.

95. MALMSTROM P.U., WIJKSTROM H., LUNDHOLM C.
Year followup of randomized prospective study comparing Mitomycin C and Bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma.
J.Urol, 1999, 161: 1124-1127.

96. HERV J.M., et al.
Suivi des tumeurs de vessie stade Ta grade 1: Récidive, Progression et Pronostic.
Prog Urol, 2000, 10, 5.

97. LEBRET T., BOHIN D., HERVE J.M., BARRE P., LUGAGNE.
Tumeurs superficielles de vessie grade 3 : Comparaison des résultats de la BCG-thérapie en fonction des stades : stade Ta ou stade T1.
Prog Urol, 1999, 9, 1, 5.

98. T. Lebret.
Non muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): when to perform cystectomy?
Prog Urol 2008; 18 Suppl. 5, S111-S114.

99. Y. Neuzillet et al.
Comment suivre un schéma d'instillation du BCG en toute sécurité en 2013 ?
FPUROL 126 No. of Pages 7

100. ALLOUCH H., BENOIT G., PARADIS V., BLANCHET P.
Le risque de complications au cours du traitement endovésicale par le BCG pour tumeur superficielle de vessie.
Presse. Med, 1997, 26 : 1284-1287.

101. BILLERY C.
Classification histologique et marqueurs pronostiques : tumeurs de vessie.
Prog urol 1998.

102. Lamm DL, et al.
Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized South West Oncology Group study.
J Urol 2000;163:1124—9.

103. Colin P, et al.
Surveillance des carcinomes urothéliaux : revue du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie.
Prog Urol (2015)

104. Linton KD, Rosario DJ, Thomas F, Rubin N, Goepel JR, AbbodMF, et al.
Disease specific mortality in patients with low risk bladder cancer and the impact of cystoscopic surveillance.
JUrol 2013;189(3):828—33.

105. Fernandez-Gomez J, et al.
The EORTC tables overestimatethe risk of recurrence and progression in patients withnon-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: external validation of the EORTC risk tables.
Eur Urol 2011;60(3):423—30.

106. G. Martinache, M. Zerbib, A. Descazeaud, B. Debré, M. Peyromaure.
Tumeurs de vessie pTa : facteurs de récidive et de progression.
Prog urol (2008) 18, 35-40.

107. Bas W.G. van Rhijn , et al.
Recurrence and Progression of Disease in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy.
EUR UROL 5 6 (2 0 09) 4 3 0 – 4 4 2.

108. Heney NM, et al.
Superficial bladder cancer: progression and recurrence.
J Urol 1983;130:1083—986.

109. Kurth KH, et al.
Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours.
Eur J Cancer 1995;31: 1840-6.

110. Holmang S, Hedelin H, Andersrom C, Holmberg E, Johansson SL.
The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patient with stage Ta and T1 transitional cell carcinoma of the bladder followed for at least 20 years.
J Urol 1997;153:654—8.

111. **Lachand AT, Texier J, Texier P.**
Surveillance and prognosis of Ta superficial tumors of the bladder. Homogeneous series of 138 cases followed for 1 to 18 years.
Prog Urol 2001;11:466—71.

112. **Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE.**
A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival.
J Urol 2003;169:96-100.

113. **Patard JJ, Rodriguez A, Leray E, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B.**
Intravesical Bacillus Calmette-Guerin treatment improves patient survival in T1G3 bladder tumours.
Eur Urol 2002;41:635-42.

114. **PEYROMAURE M, et al.**
Prognostic value of p53 over expression in T1G3 bladder tumors treated with bacillus Calmette-Guerin therapy.
Urol. 59 : 409-13, 2002.

115. **C. Pfister et al.**
CCAFU Recommendations 2013: Bladder carcinoma.
Prog Urol (2013), Suppl. 2 S105-S125.

116. **Van den Bosch S, Alfred Witjes J.**
Long- term cancer- specific survival in patients with high- risk, non- muscle- invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review.
Eur Urol 2011;60:493-500.

117. **Lebret T, Neuzillet Y.**
Indication and timing of cystectomy in high- risk bladder cancer.
Curr Opin Urol 2012;22:427-31.

118. **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- muscleinvasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. Cancer 2010;116:1893-900.

119. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell M.A.
Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha- 2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. Urol Oncol 2006;24:344-8.

120. Gontero P, Cattel L, Paone TC, Milla P, Berta G, Fiorito C, et al.
Pharmacokinetic study to optimize the intravesical administration of gemcitabine.
BJU Int 2010;106:1652-6.

121. Sylvester RJ, Van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al.
High- grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder.
Urology 2005;66:90-107.

122. M. Babjuk (Chair),et al.
Non-muscle-invasive bladder cancer (ta, t1 and cis) limited update march 2015. European Association of Urology 2015.

123. Marko babjuk et al.
EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update.
Europ urol 59; 2011; 997 – 1008.

124. Maurizio Brausi, et al.
Current guidelines for management of nonmuscle invasive bladder cancer.
Jurol. Vol. 186, 2158-2167, December 2011

قسم الطبيب

اقَسِمُ باللهِ العَظِيمْ

أن أراقبَ الله في مِهنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّةِ أطوَارهَا في كل الظروف والأحَوال

بَاذِلاً وسْعِي في استنقاذها مِن الهَلاكِ والمرَضِ والألَم والقَلق.

وأن أَحفَظ لِلنّاسِ كرَامَتهُم، وأسْتر عَوْرَتهُم، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، باذلا رِعَايَتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أُسَخِره لنفعِ الإنسَان ..لا لأذَاه.

وأن أُوَقّرَ مَن عَلَّمَني، وأُعَلّمَ مَن يَصغرني، وأكون أخاً لِكُلّ زَميلٍ

في المِهنَةِ الطُبّيّة مُتعَاونِينَ عَلى البرّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إيمَاني في سِرّي وَعَلانيَتي ،

نَقيّةً مِمّا يشينهَا تجَاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

والله على ما أقول شهيد

كليـــــــة الـطـب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD
MARRAKECH

سنة 2016 أطروحة 51

التقطير داخل المثانة بالـ ب. س. ج في علاج أورام المثانة السطحية . دراسة مستقبلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم **02 / 05 /2016**

من طرف

الآنسة هدى الصحراوي

المزدادة في 05 ماي 1990 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

ورم المثانة – العلاج بالتقطير داخل المثانة – العلاج المناعي – الـ ب. س. ج.

اللجنة

السيد	**إ. الصرف** أستاذ في أمراض المسالك البولية	**الرئيس**
السيد	**ز. دحمي** أستاذ في أمراض المسالك البولية	**المشرف**
السيد	**ع. غندال** أستاذ في أمراض المسالك البولية	**الحكام**
السيد	**إ. أدمو** أستاذ في أمراض المناعة	