

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 140/14

**PRISE EN CHARGE DES TUMEURS INFILTRANT
LE MUSCLE VÉSICAL
(A propos de 35 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/12 / 2014

PAR

Mlle. BOUCHRA ABOU EL JAUD

Née le 13 Août 1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeurs Infiltrantes – Vessie – Chimiothérapie – Radiothérapie

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN.....	PRESIDENT
Professeur d'Urologie	
M. MELLAS NAWFEL	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d' Oncologie médicale	
M. TAZI MOHAMMED FADL	} JUGES
Professeur agrégé d'Urologie	
Mme. ELFATEMI HINDE.....	
Professeure agrégée d'Anatomie pathologique	
M. MELLAS SOUFIANE.....	
Professeur agrégé d'Anatomie	

PLAN

ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
RAPPEL	14
MATERIEL ET METHODES	26
I. Type d'étude :	27
II. Population cible :	27
III. Collecte de données :	27
IV. Objectifs de l'étude :	28
V. Fiche d'exploitation :	28
RESULTATS	37
I. Taille de l'échantillon global :	38
II. Profil épidémiologique :	38
1. Age	38
2. Sexe :	39
III. Antécédents :	39
IV. Clinique:	41
1. Circonstances de découverte :	41
1.1. Délai diagnostic :	41
1.2. Signes cliniques révélateurs :	41
2. Données de l'examen clinique:	43
V. Para-clinique :	44
1. Biologie :	44
2. Imagerie :	44
3. Endoscopie:	45
a. Le siège de la tumeur sur la paroi vésicale :	46
b. Aspect macroscopique de la tumeur :	46

c.	Nombre des lésions :	47
d.	Capacité vésicale :	47
e.	Type histologique :	48
VI.	Bilan d'extension :	49
1.	Clinique :	49
2.	Bilan d'extension para-clinique :	50
a.	Echographie abdomino-pelvienne :	50
b.	TDM thoraco-abdomino-pelvienne:	50
c.	Radiographie pulmonaire :	51
d.	Scintigraphie osseuse :	51
VII.	Bilan pré-thérapeutique :	51
a.	Bilan d'opérabilité :	51
b.	Bilan pré-chimio-radiothérapie :	51
VIII.	Traitement :	52
1.	Traitement chirurgical :	52
1.1.	Opérabilité :	52
1.2.	Types de chirurgie pratiquée :	52
a.	Cystectomie radicale :	52
b.	Autres traitements chirurgicaux :	53
c.	Récapitulatif du traitement chirurgical :	54
2.	Chimiothérapie :	54
3.	Radiothérapie :	55
4.	la radio-chimiothérapie concomitante :	56
IX.	Stadification histo-pathologique finale de la pièce opératoire :	56
a.	Type histologique :	56
b.	Stadification pTNM finale :	57

c. Envahissement ganglionnaire :	57
X. Evolution:	58
1. A court terme:	58
a. Les suites postopératoires :	58
b. Complications en post radio–chimiothérapie:	58
2. L'évolution au long terme :	58
Discussion	60
I. Epidémiologie:	61
1. Incidence et répartition géographique:	61
2. Age de survenu :	65
3. Fréquence selon le sexe :	66
4. Facteurs de risque :	66
a. Intoxication tabagique :	66
b. Carcinogène d'origine industrielle :	68
c. Infections chroniques des voies urinaires :	69
d. Radiothérapie :	69
e. Bilharziose urinaire :	70
f. Susceptibilité génétique :	71
g. Cyclophosphamide :	71
h. Facteurs alimentaires :	72
II. Anatomopathologie :	73
A. Histoire naturelle du cancer de la vessie :	73
B. Classifications des tumeurs de la vessie :	74
1. Classification TNM 2010 :	74
2. Classification anatomopathologique de l'OMS 2004:	76
C. Etude histologique :	77

D.	Grading des tumeurs vésicales :	84
E.	Facteurs histo-pronostiques :	85
III.	Diagnostic positif :	86
1.	Circonstance de découverte et signes fonctionnels :	86
2.	Examen clinique:	87
3.	Examens complémentaires :	88
a.	Biologique:	88
b.	Imagerie médicale :	90
c.	Examen endoscopique :	94
IV.	Bilan d'extension :	96
A.	Extension locorégionale:	96
1.	Clinique :	96
2.	Echographie :	97
3.	Uro-scanner abdomino-pelvien :	98
4.	Imagerie par résonance magnétique :	98
5.	Etude anatomopathologique:	99
B.	Extension ganglionnaire:	99
1.	TDM et IRM :	99
2.	PET Scan : Positron emission tomography :	100
C.	Extension systémique :	100
V.	Traitement des tumeurs infiltrant le muscle vésical :	101
A.	But du traitement :	101
B.	Moyens thérapeutiques :	101
1.	Traitement chirurgicale radical :	101
1.1.	Cystectomie totale :	101
1.2.	Cystectomie par cœlioscopie :	103

1.3.	Dérivations urinaires :.....	103
1.4.	Remplacement de la vessie :.....	104
2.	Traitement chirurgical conservateur :.....	105
2.1.	Cystectomie partielle :.....	105
2.2.	Résection tans-urétrale de la vessie :	105
3.	Radiothérapie :.....	106
3.1.	Radiothérapie externe exclusive :.....	106
3.2.	Radio-chimiothérapie concomitante:.....	107
4.	Chimiothérapie :.....	108
4.1.	Chimiothérapie des stades métastatiques :.....	109
a.	Monothérapie :	109
b.	Poly chimiothérapie :.....	110
4.2.	Chimiothérapie péri-opératoire :.....	113
a.	Chimiothérapie néo-adjuvante :.....	114
b.	chimiothérapie adjuvante :.....	114
C.	Indications thérapeutiques :.....	115
1.	Tumeurs T2, T3 :.....	115
2.	Tumeurs pT4 :.....	115
3.	Tumeurs avec envahissement ganglionnaire :.....	115
4.	Tumeurs d'emblée métastatiques :	116
VI.	Evaluation du pronostic :	118
1.	Pour les stades non métastatiques :.....	118
2.	Pour les stades métastatiques :.....	118
VII.	Modalités et rythme de surveillance :.....	118
1.	But de la surveillance :.....	118
2.	Moyens :	118

3. Rythme du suivi :.....	119
3.1. Pour les tumeurs non métastatiques :	119
3.2. pour les tumeurs métastatiques :	119
Conclusion.....	120
Résumés.....	122
BIBLIOGRAPHIE.....	128

ABREVIATIONS

5-FU : 5- Fluorouracile.

CDDP: Cis-diamine-dichloro-platine : cisplatine.

CIS: carcinome in situ.

ECBU: examen cyto bactériologique des urines.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.

GC : Gemecitabine-Cisplatine.

GETUG : Groupe d'étude des tumeurs urogénitales.

GCSF: Granulocyte-colony stimulating factor.

Groupe ABC: Advanced Bladder Cancer group.

HD-MVAC: Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicine et Cisplatine à haute dose.

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2.

HTIC : hypertension intracrânienne.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

MVAC: Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicine et Cisplatine

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

OMS: Organisation mondiale de la santé.

PS: performance score.

RCC: Radio-chimiothérapie concomitante.

RTE: radiothérapie externe.

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group.

RTUV : résection trans-urétéro-vésicale.

RTUP: résection trans-urétéro-prostatique.

TAP: thoraco-abdomino-pelvienne.

TDM: tomодensitométrie.

TVIM : tumeur vésicale infiltrant le muscle.

TVNIM : tumeur vésicale non infiltrant le muscle.

UHN : urétéro-hydronéphrose.

UIV : urographie intraveineuse.

WHO : World Health Organization.

INTRODUCTION

Le cancer de la vessie est un véritable problème de santé publique. Il occupe le 2^{ème} rang des cancers urologiques après le cancer de la prostate. [1]

Au Maroc, il représente le 4^{ème} cancer chez l'homme, tandis que chez la femme, il a été classé parmi les autres localisations, occupant ainsi le 20^{ème} rang.

Dans notre étude, le cancer de la vessie représente 2.46% de l'ensemble des cancers pris en charge au sein du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès ; ces résultats sont basés sur le registre du service.

On distingue deux entités de tumeurs en fonction de l'atteinte du muscle vésical :

- les tumeurs non infiltrant le muscle, appelées auparavant les tumeurs non invasives ou superficielles de la vessie.

- les tumeurs infiltrant le muscle vésical, dites préalablement invasives, qui représentent 25% de l'ensemble des tumeurs de la vessie et qui sont dotées d'un potentiel évolutif important. Notre travail détaille cette deuxième entité.

Le carcinome urothélial, représente le type histologique le plus fréquent avec un pourcentage de 90%.

Le facteur de risque le mieux établi reste le tabac.

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

D'importants progrès, concernant les moyens diagnostiques, la compréhension de la carcinogénèse ont été réalisés.

La prise en charge des tumeurs infiltrantes de la vessie, demeure un problème majeur. Le traitement par cystectomie radicale, représente le standard des stades précoces. La chimiothérapie est indiquée dans les situations néo-adjuvantes et métastatiques. Tandis que la radio-chimiothérapie trouve son indication dans les stades avancés et chez les patients non opérables.

Dans un but d'évaluer la prise en charge des tumeurs infiltrantes de la vessie, au sein du service d'oncologie médical du CHU Hassan II de Fès, nous avons réalisé une étude rétrospective incluant 35 cas, durant une période de 4 ans, allant de janvier 2009 au décembre 2013. Et ce en évaluant les aspects épidémiologiques, anatomo-pathologiques, diagnostiques et thérapeutiques de cette maladie puis en les comparant avec les données de la littérature.

RAPPEL

I. Anatomie de la vessie:

A. Généralités [1] :

La vessie est un réservoir musculo-membraneux, où s'accumule dans l'intervalle des mictions, l'urine sécrétée de façon continue par les reins. Elle reçoit à sa partie postéro-inferieure les deux uretères et donne naissance à sa partie postéro-inferieure, au canal de l'urètre. La morphologie de la vessie, sa situation et ses rapports sont différents selon l'état de vacuité ou de réplétion.

B. Situation [2] :

La vessie occupe la quasi-totalité de la loge vésicale.

- Lorsqu'elle est vide, elle est entièrement contenue dans la cavité pelvienne, en arrière de la symphyse pubienne et du pubis. Elle déborde en haut de l'excavation pelvienne.
- Lorsqu'elle est distendue, elle fait saillie dans l'abdomen.

Chez l'homme elle est située au-dessus du plancher pelvien et de la prostate, en avant et au-dessus du rectum et des vésicules séminales. (Figure1) [3]

Chez la femme, elle est placée au-dessus du plancher pelvien, en avant de l'utérus et du vagin. (Figure 2) [3]

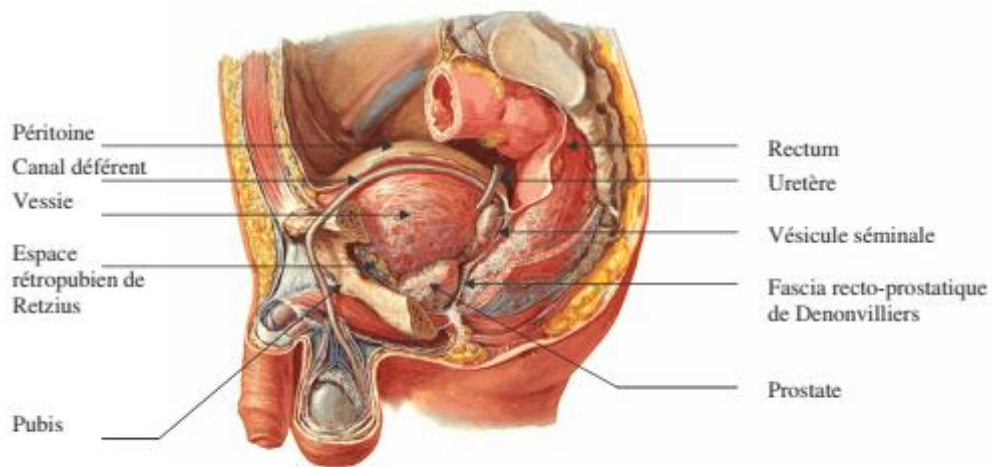


Figure 1 : Coupe sagittale décrivant la situation, les rapports péritonéaux et la fixité de la vessie chez l'homme. [3]

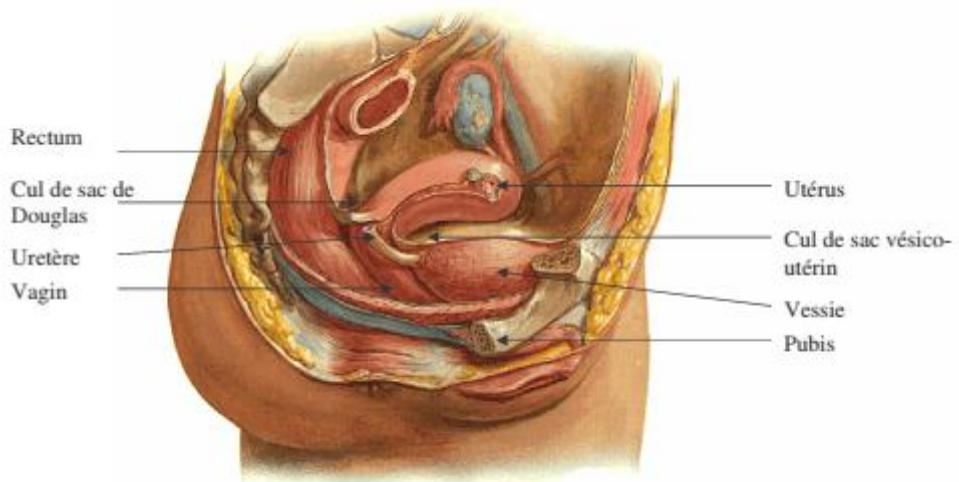


Figure 2 : Coupe sagittale montrant : la situation et les rapports de la vessie chez la femme. [3]

C. Dimensions et capacité :

La capacité vésicale physiologique est de 150 à 500 ml, correspondant à un diamètre moyen de 6 à 8 cm. Sa capacité maximale, peut atteindre 2 à 3 l chez le vivant si la distension s'effectue progressivement.

D. Moyens de fixité de la vessie [4] :

Les moyens de fixité de la vessie sont représentés :

- Avant tout par les connexions de la vessie avec l'urètre, et chez l'homme, avec la base prostatique. (Figure 1)
- Par les ligaments pubo-vésicaux qui amarrent la partie antérieure et inférieure de la vessie au pubis.
- Plus accessoirement par l'ouraqué et les artères ombilicales oblitérées qui vont se fixer à la face postérieure de l'ombilic.
- Enfin, par le péritoine qui recouvre la face postérieure et les faces latérales de la vessie.

E. Configuration interne :

Elle est étudiée par la cystoscopie qui objective :

- Une muqueuse: rouge, d'aspect variable.
- Un trigone vésical: triangulaire, correspondant à la base vésicale.
- Un dôme vésical : représenté par le reste de la vessie.

F. Configuration externe:[4]

Elle dépend également de l'état de la vessie :

1. Vide, elle est aplatie de haut en bas et d'avant en arrière, de forme prismatique triangulaire.
2. Pleine, elle devient ovoïde à grosse extrémité postéro-inférieure, la distension est maximale en haut et en arrière et le point culminant de la vessie pleine devient postérieur au sommet.

G. Structure [1] :

La paroi vésicale est formée de trois tuniques qui sont de la superficie à la profondeur:

- L'adventice : conjonctive, doublée par le péritoine.
- La musculuse ou le détrusor.
- La muqueuse : lisse, unie, assez mince, et très résistante.

II. Rapports de la vessie : (figures 1 ,2) [1]

a. Rapports antérieurs :

La vessie répond à la symphyse pubienne et à la paroi abdominale.

- Elle reste séparée des parois abdomino-pelviennes par le plan celluleux de glissement du fascia ombilico-prévésical.

b. Rapports latéraux:

La vessie répond aux parois latérales ostéo-musculaires du pelvis et aux vaisseaux iliaques.

c. Rapports inférieurs:

La vessie répond au plancher pelvien et surtout à la partie élévatrice du muscle élévateur du rectum.

d. Rapport postérieurs:

Ils sont différents chez l'homme et chez la femme :

- Chez l'homme, la vessie répond à la prostate et aux vésicules séminales, puis au rectum par l'intermédiaire du septum recto-prostatique. Entre vessie et rectum se trouve le cul de sac recto-génital (de Douglas).
- Chez la Femme : elle répond à l'utérus et au vagin, duquel elle est séparée par le septum vésico-vaginal.

e. Rapports supérieurs:

Le dôme vésical n'est qu'en partie tapissé de péritoine. Par son intermédiaire, elle répond à la grande cavité péritonéale. Chez la femme se crée entre utérus et vessie, un cul de sac inter-vésico-utérin dont la profondeur varie en fonction de l'état de remplissage de la vessie.

A. Vascularisation et innervation de la vessie :

a. Vascularisation artérielle : [5] (fig. 3) (fig. 4).

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

- Les artères destinées à la partie mobile de la vessie : artères ombilicales, troncs ombilico-vésiculo-déférentiel et vésiculo-déférentiel naissant le plus

souvent d'un tronc commun qui forme la première collatérale antérieure de l'hypogastrique; l'artère vésiculo-déférentielle, homologue de l'artère utérine chez la femme, passe au-dessus de l'uretère qu'elle croise en X pour atteindre les vésicules séminales et la face postérieure de la vessie.

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

Le système sous-lévatorien donne de façon inconstante une artère vésicale antérieure et ascendante.

b. Vascularisation veineuse : [1]

Les veines vésicales ont une disposition différente de celle des artères.

Elles tirent leur origine d'un important réseau superficiel qui chemine dans l'épaisseur de la gaine allantoïdienne, particulièrement à la face antérieure de la vessie.

Les veines efférentes de ce réseau superficiel se regroupent en trois pédicules :

- Un pédicule antérieur, formé par deux veines paramédianes, qui se déversent en bas dans le plexus veineux pré-prostatique de Santorini.
- Un pédicule latéral, le plus important, qui se jette dans les plexus veineux vésico-prostatiques et de là gagne les veines iliaques internes.
- Un pédicule postérieur, rejoignant les veines séminales et déférentielles chez l'homme, formant ainsi le plexus séminal, et chez la femme les veines vésico-utérines.

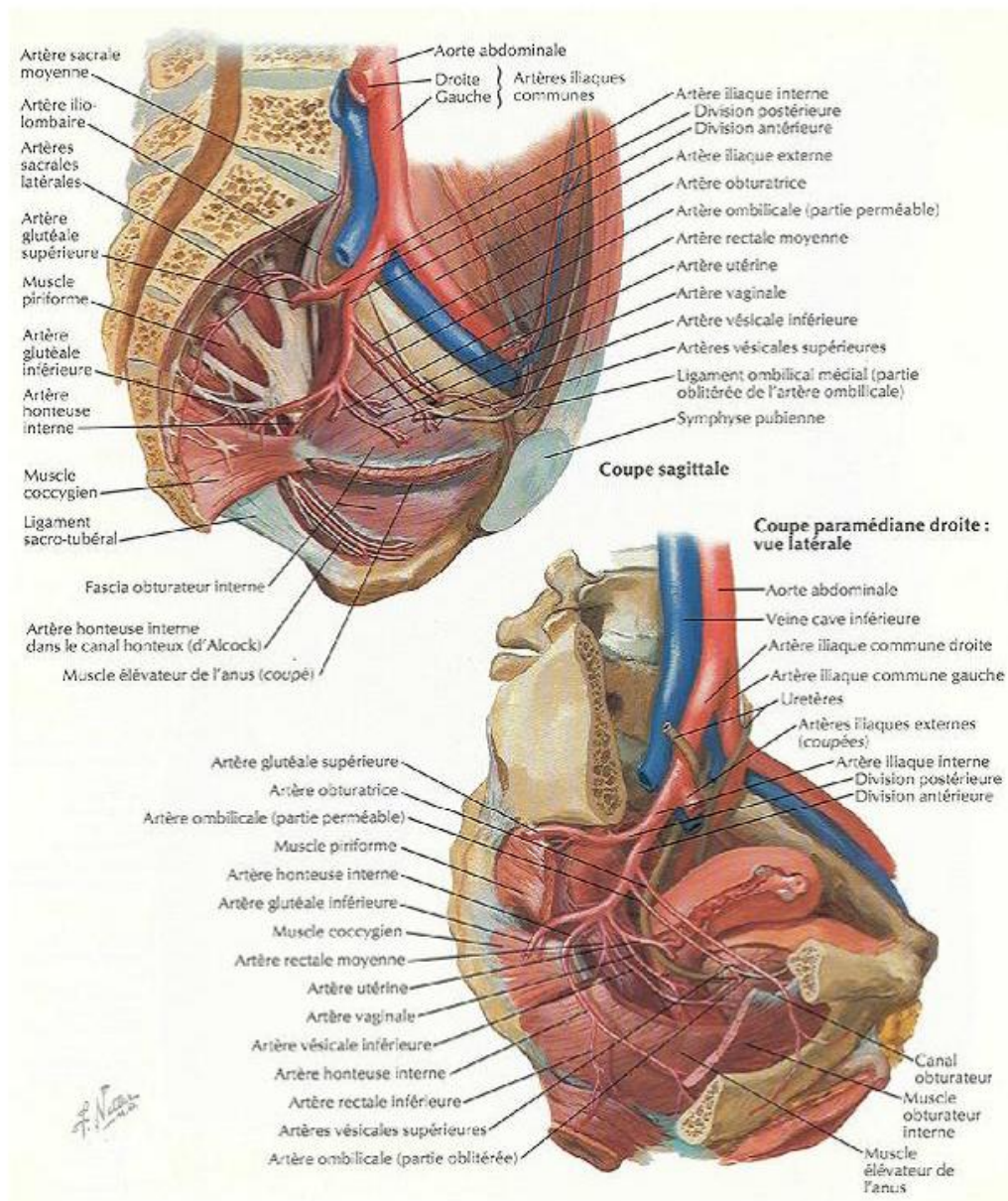


Figure3 : Vascolarisation des organes pelviens chez la femme. [2]

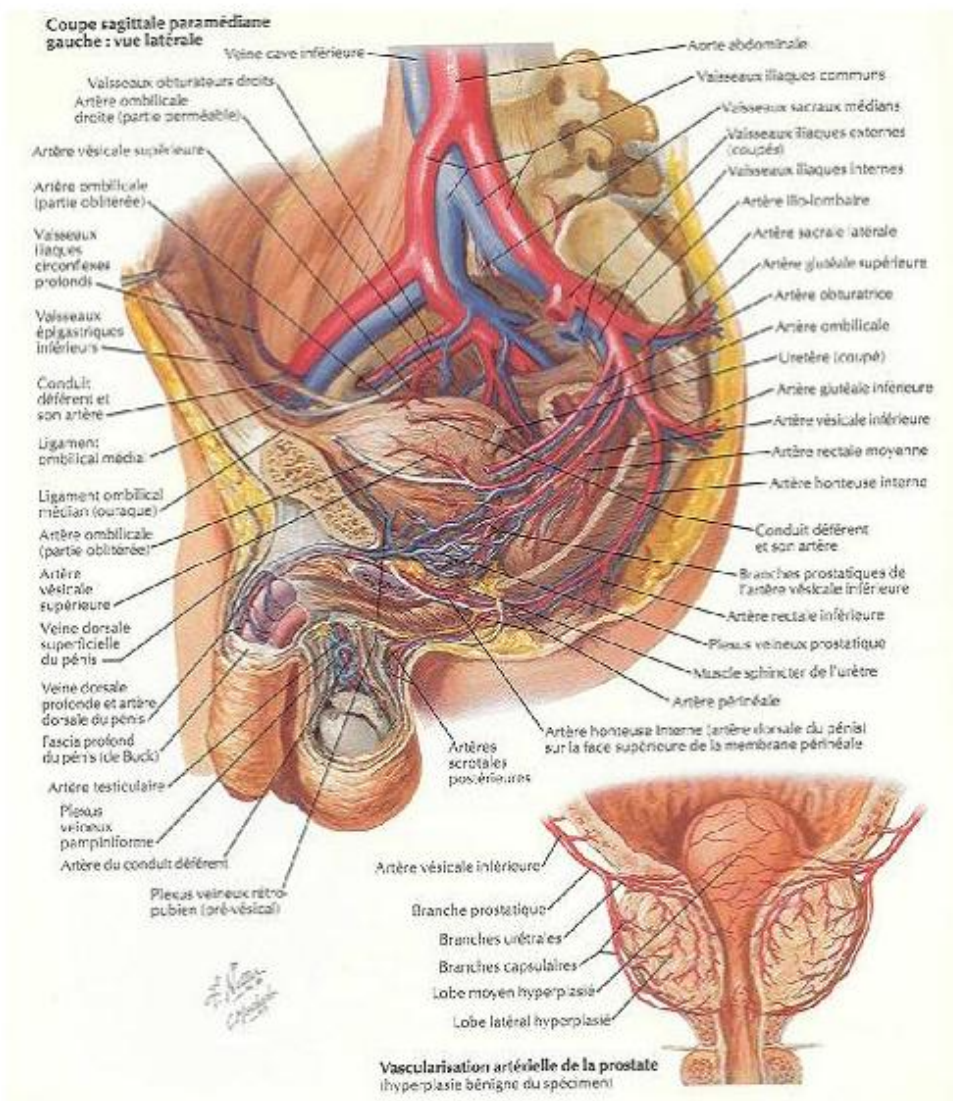


Figure 4 : vascularisation des organes pelviens chez l'homme. [2]

c. Vascularisation lymphatique :

Les lymphatiques de cette loge présentent des ganglions para-vésicaux sur la paroi de la vessie. Ils gagnent essentiellement les ganglions iliaques externes. Et accessoirement les ganglions iliaques internes et primitifs.

d. Innervation : [1]

Les nerfs vésicaux proviennent des troisième et quatrième nerfs sacrés et du plexus hypogastrique.

III. HISTOLOGIE DE LA VESSIE : [6]

La paroi vésicale est constituée de 3 couches : muqueuse, musculuse et adventice.

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

A. L'urothélium :

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

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

On décrit 3 couches de cellules urothéliales :

- La couche des cellules basales qui comporte des noyaux non alignés.
- La couche intermédiaire qui est formée de 1 à 4 assises. Ces cellules sont difficiles à distinguer des cellules basales. Elles sont aussi appelées cellules en raquettes : ce qui a valu à cet épithélium le terme de pseudo-stratifié. [7]
- La couche superficielle, en contact avec la lumière vésicale, est composée de cellules de grande taille encore appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules en parapluie.
- Au sein de l'assise basale, il existe des cellules neuroendocrines mises en évidence par les marqueurs immuno-histochimiques (chromogranine A et synaptophysine).

B. Le chorion ou la lamina propria :

Il est composé d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous jacent, d'une épaisseur d'environ 1,4 mm selon Cheng [8]. Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme.

Il comporte deux parties, l'une superficielle, et l'autre profonde, séparées par la musculaire muqueuse ou muscularis mucosae située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculaire propre. Cette musculaire muqueuse décrite seulement en 1983 par Dixon et Gosling [9], se présente comme une mince couche de cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus. Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince.

C. Le plan musculaire :

Le détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés.

Au niveau du trigone, la musculature résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche longitudinale de l'uretère intra-mural et du muscle détrusor.

Le col vésical est formé par la contribution de muscle lisse provenant du trigone, du détrusor et de l'urètre.

La vessie est richement innervée par des fibres d'origine sympathique et parasympathique. [10]

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive.

II. Population cible :

La population cible est constituée de tous les patients, présentant une tumeur de la vessie infiltrant le muscle, pris en charge au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU Hassan II de Fès, sur une période s'étalant de Janvier 2009 à Décembre 2013.

III. Collecte de données :

Notre source de données était :

- ✓ Les registres d'hospitalisations.
- ✓ Les dossiers médicaux du service d'Oncologie Médicale du CHU Hassan II de Fès.
- ✓ Les registres des comptes rendus opératoires.
- ✓ Les registres des comptes rendus anatomo-pathologiques.
- ✓ Le logiciel de gestion de l'hôpital des spécialités « Hosix » pour retracer l'historique des consultations, hospitalisations et les différentes explorations biologiques, radiologiques et fonctionnelles réalisées.

Ainsi ,35 dossiers ont été jugés exploitables sur un nombre total de 41 dossiers.

IV. Objectifs de l'étude :

- Déterminer la fréquence des tumeurs vésicales.
- Décrire leurs aspects cliniques et para-cliniques.
- Evaluer les moyens thérapeutiques.
- Evaluer les résultats du traitement.

V. Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation réalisée à cet effet, a permis le recueil des différentes données épidémiologiques ,cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives, afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

3. Cystoscopie :

- réalisée : oui = 1 Non = 2
- Tumeur : oui= 1 non =2
- Siège de la tumeur : Antérieure = 1 Plancher/face postérieure = 2
Latéral droit=3 latéral gauche=4
Dôme vésical=5 Toutes les parois/circonférentielle=6
- Capacité vésicale : Normale = 1 Diminuée = 2
- Caractère de la tumeur : Infiltrante = 1 Bourgeonnante = 2
Papillomateuse = 3
- Pathologies associées : Calcul = 1 Rétrécissement=2
- biopsie : faite=1 non faite=2
- type histologique : Cis=1 CE=2 CU=3 ADK=4
- infiltration du muscle : oui=1 non=2
- stade :

VII. Examen anatomopathologique

- Biopsie : oui = 1 non = 2
- Pièce opératoire : oui= 1 non = 2
- type histologique : Cis=1 CE=2 CU=3 ADK=4
- infiltrant le muscle : oui=1 non=2
- Stade de la Tumeur :

VIII. Bilan d'extension :

1. Tomodensitométrie : TAP
- Réalisée : oui=1 non=2
 - Tumeur : oui=1 non=2

- Caractère : Epaississement pariétale= oui
 Bourgeon ou masse intra-vésicale=2
- Siège de la tumeur : Antérieure = 1 Plancher/face postérieure = 2
 Latéral droit=3 latéral gauche=4
 Dôme vésical=5 Toutes les parois/circonférentielle=6
- Urétéro-hydronephrose : Unilatérale = 1 Bilatérale = 2 Absente = 3
- Infiltration de la graisse péri-vésicale : oui=1 non=2
- Métastases : pulmonaires= 1 hépatiques=2 osseuses=3 cérébrales=4
- Pathologies associées : Calcul = 1 Adénome = 2
- stade :

2. UIV :

- Réalisée : Oui = 1 Non = 2
- Image lacunaire : Présente = 1 Non présente = 2
- Image d'amputation : Présente = 1 Non présente = 2
- Image d'irrégularité : Présente = 1 Non présente = 2
- Urétéro-hydronephrose : Unilatérale = 1 Bilatérale = 2 Absente = 3
- Rein muet : Oui = 1 Non = 2

3. Uro-scanner :

- Réalisé : oui=1 non=2
- Extension au niveau de la graisse péri vésicale : oui=1 non=2
- Extension aux organes de voisinage : oui=1 non=2
- Urétéro-hydronephrose : Unilatérale = 1 Bilatérale = 2 Absente = 3
- Adénopathies : oui=1 non=2

4. IRM :

- Réalisée : oui=1 non=2

- Refus de la chimiothérapie :
- Surveillance :
- ❖ **Radiothérapie:**
 - Radiothérapie externe: oui=1 non=2 protocole :
 - Curiethérapie: oui=1 non=2 protocole :
 - RCC: oui=1 non=2 protocole :

XII. Les suites post-opératoires

 Simples = 1 Infection = 2 Fistule vésico-cutanée = 3
 Fistule digestive = 4 Décès = 5

XIII. Evolution :

- Rémission=1
- Réponse partielle=2
- Stabilité=3
- Progression=4
- Rechute=5
- Récidive=6
- Perdu de vue=7

RESULTATS

I. Taille de l'échantillon global :

Trente-cinq patients de tout âge, ont été pris en charge au service d'Oncologie Médicale durant la période d'étude.

II. Profil épidémiologique :

1. Age

La moyenne d'âge chez nos patients était de 65 ans avec des extrêmes de 49 et 87 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était celle de plus de 70 ans. (Figure 5)

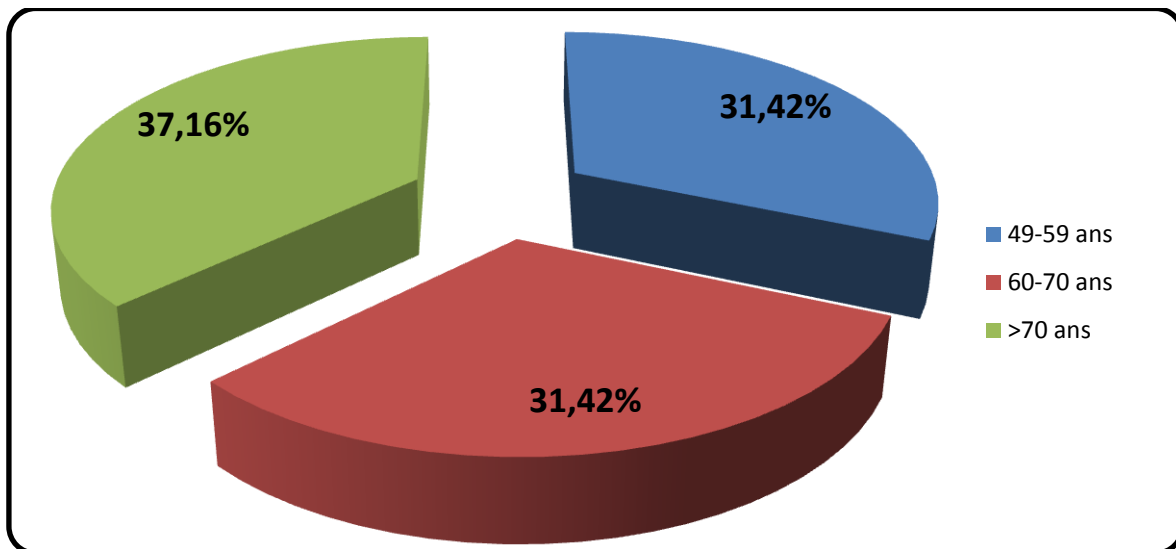


Figure 5 : Répartition des malades par tranches d'âge.

2. Sexe :

Notre série comportait 29 hommes et 6 femmes ce qui correspond respectivement à 82.9 % et 17.1%. Avec un sex-ratio de 4.8.

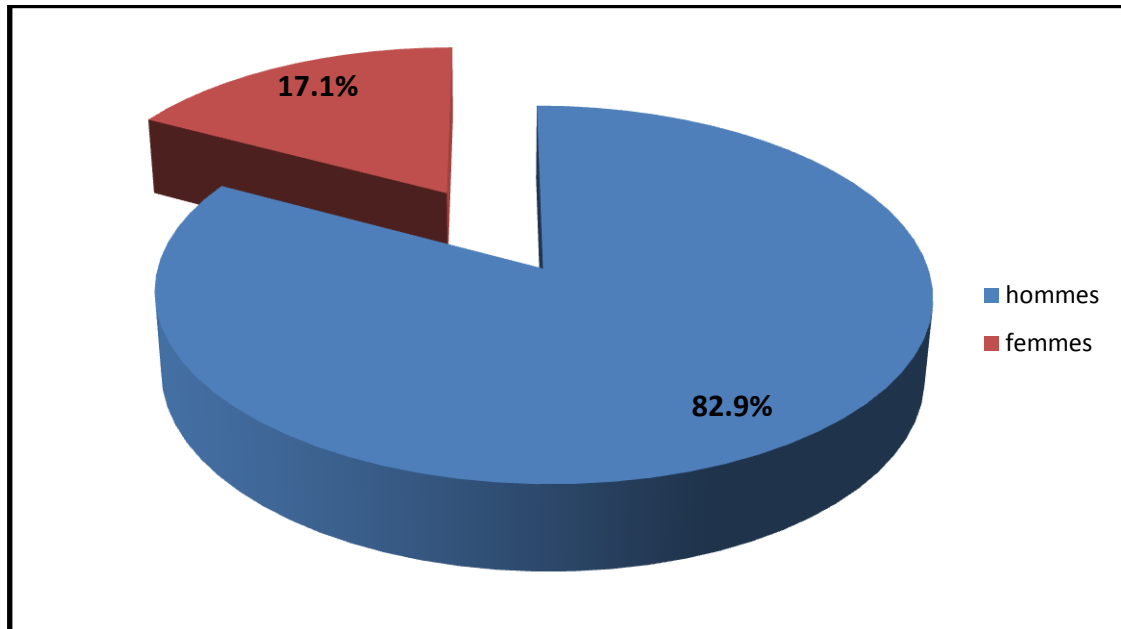


Figure 6 : répartition des patients selon le sexe.

III. Antécédents :

L'intoxication tabagique a été décrite chez 27 patients soit 77%, dont une seule femme.

57% étaient des tabagiques actifs non sevré.

On note l'arrêt du tabac chez 7 patients avec un délai moyen entre le sevrage et la découverte de la tumeur variant entre 2 ans et 13 ans

La consommation d'alcool fut noté chez 9 patients soit 25,7%.

Six patients avaient une profession à haut risque soit 17.14% :

- Trois malades travaillaient dans une industrie de teinture.

- Deux malades étaient ouvriers de mines.
- Un malade était cordonnier.

La durée moyenne d'exposition était de 19 ans et dans les 6 cas, la découverte de la tumeur a été faite au cours de l'exposition.

Un seul patient avait un antécédent de tumeur de la vessie dans la famille.

Un antécédent personnel de tumeur vésicale, a été retrouvé chez 54.3% soit 19 patients .Dont 13 étaient des tumeurs classées T1 et 6 classées T2 ayant tous bénéficié d'une RTUV.

Antécédents	Effectif	Pourcentage
Diabète	7	20%
Hypertension artérielle	6	17.1%
Insuffisance rénale chronique	1	2.9%
Calcul vésical	10	28.6%
Orchidectomie	1	2.9%
Adénomectomie	1	2.9%
Appendicectomie	1	2.9%
Hernie inguinale	5	14.28%
Cholécystectomie	3	7.1%

Tableau 1 : tableau résumant les différents antécédents retrouvés chez les patients.

IV. Clinique:

1. Circonstances de découverte :

1.1. Délai diagnostic :

Le délai de consultation moyen était de 12.6 mois, avec des extrêmes de 2 mois et 4 ans.

1.2. Signes cliniques révélateurs :

a. Hématurie :

L'hématurie : était par excellence, le signe révélateur le plus fréquent. Avec un pourcentage de 73.8 %. Elle était intermittente dans 71.4% et caillotante dans 69% des cas.

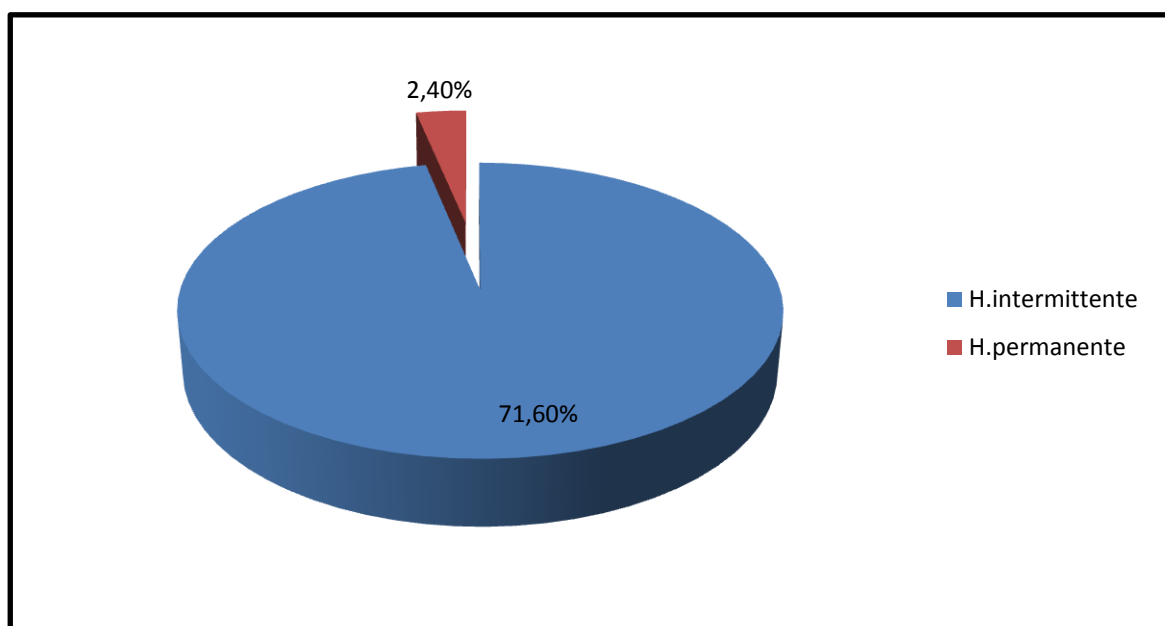


Figure 7 : répartition de l'hématurie en fonction du caractère permanent ou intermittent.

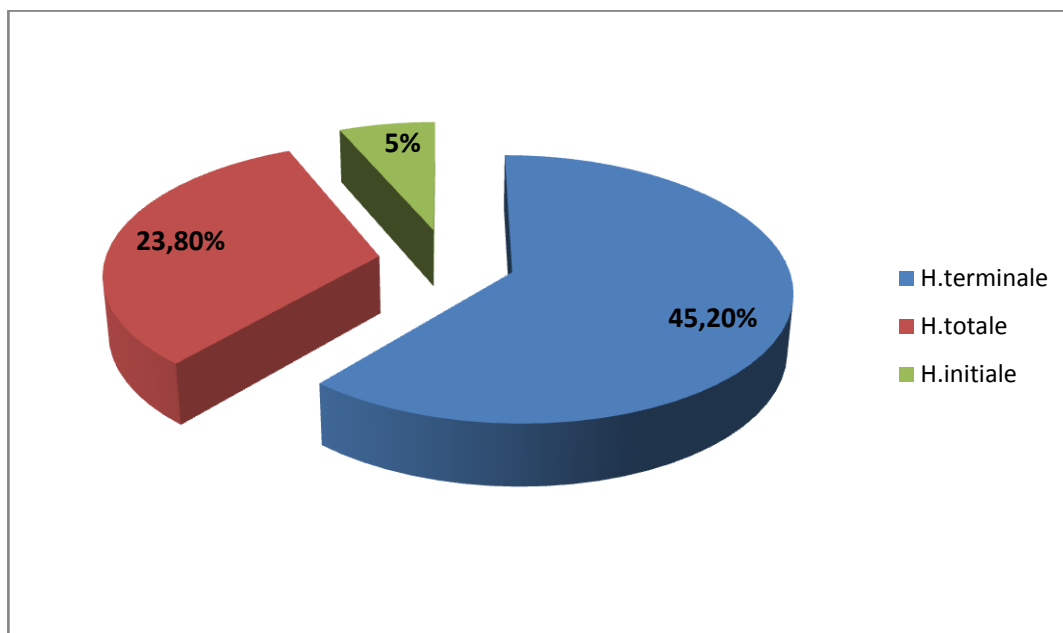


Figure 8 : répartition en fonction des caractères de l'hématurie.

b. Autres signes révélateurs :

A côté de l'hématurie, les autres signes fonctionnels retrouvés comportaient la dysurie (51,4%), la pollakiurie (31.42%), les lombalgies (27.5%).

Signes cliniques/biologiques	Effectif	pourcentage
Dysurie	18	51.4%
Oligurie	6	17.1%
Pollakiurie	11	31.42%
Brulures mictionnelles	10	28.5%
Rétention d'urine	3	8.6%
Incontinence urinaire	8	22.9%
Lombalgies	9	27.5%
Altération de l'état général	14	39.4%

Tableau 2 : tableau résumant les taux des signes fonctionnels retrouvés.

2. Données de l'examen clinique:

- 57.1% des patients avaient un état général conservé.
- L'indice de performance OMS, de l'ensemble des patients à l'admission, variait entre 0 et 2.

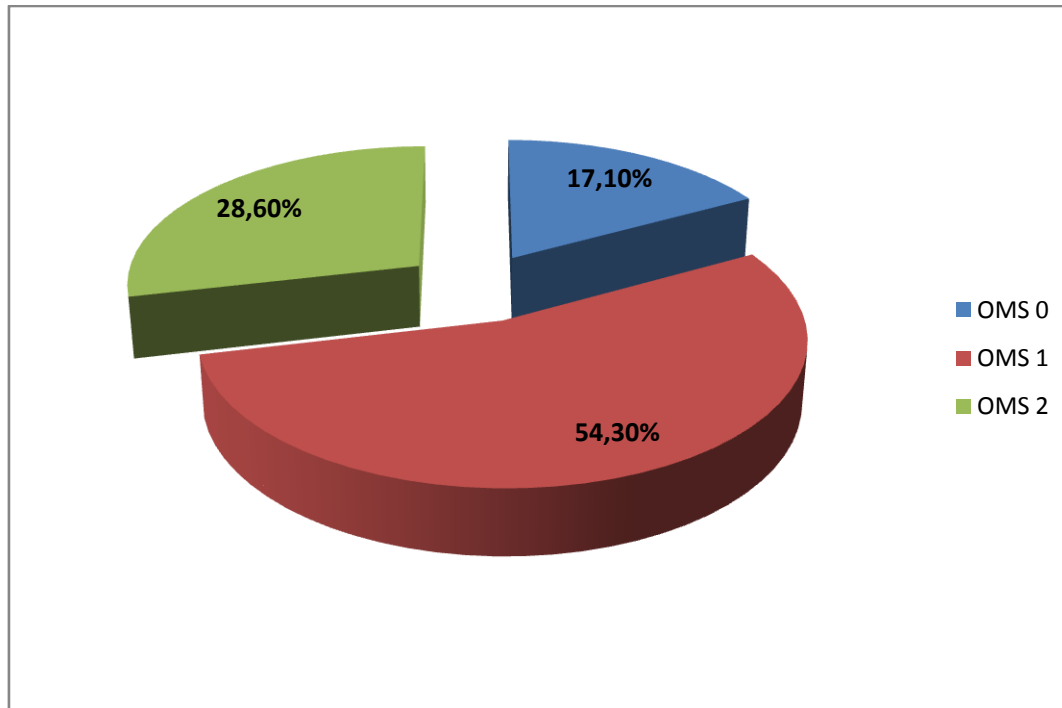


Figure 9 : Répartition des patients selon leur indice de performance : OMS.

- Un œdème des membres inférieures a été retrouvé chez 3 patients soit 8.6%.
- L'examen abdomino-pelvien a permis de mettre en évidence :
 - des douleurs hypogastriques chez 5 patients soit 14.3%.
 - une masse hypogastrique chez 2 patients soit 5.7%.
 - un contact lombaire chez 4 patients soit 11.4%.
 - un globe vésical chez 6 patients soit 17.1%.
- Le toucher rectal a mis en évidence :
 - un blindage pelvien chez 8 patients soit 22.9%.
 - une infiltration de la base vésicale chez 21 patients soit 60%.

- une prostate augmentée de volume chez 8 patients.
- Au toucher vaginal : une patiente avait une tumeur dure infiltrant la paroi vaginale.
- L'examen des aires ganglionnaires a retrouvé chez deux patients des adénopathies inguinales bilatérales.
- Le reste de l'examen était normal, sauf pour un patient, chez qui, des nodosités sous cutanées métastatiques ont été diagnostiquées.

V. Para-clinique :

1. Biologie :

L'anémie était définie comme une hémoglobiniémie inférieure ou égale à 10 g/dl, elle a été retrouvée chez 27 patients soit 77.1%. Elle serait secondaire à la maladie néoplasique, ainsi qu'à la spoliation sanguine par hématurie.

L'insuffisance rénale était définie comme une créatinémie supérieure à 15 mg/l, et était diagnostiquée chez 9 patients soit 22.9%.

L'ECBU avait montré une hématurie microscopique chez tous nos patients, et une infection urinaire chez 2 patients.

Aucun de nos patients n'avait bénéficié d'une cytologie urinaire.

2. Imagerie :

L'échographie vésico-rénale était réalisée faite chez la totalité de nos patients et elle a objectivé :

- une UHN (urétéro-hydronéphrose) unilatérale dans 18 cas soit 42.9%.
- une UHN bilatérale dans 6 cas soit 14.3%.

- un calcul vésical associé dans 3 cas soit 7.1%.
- un adénome chez un seul patient.

Elle a permis la visualisation de la tumeur chez 32 patients soit 76.2%.

L'échographie a aussi permis de définir le siège de la tumeur sur la paroi vésical :

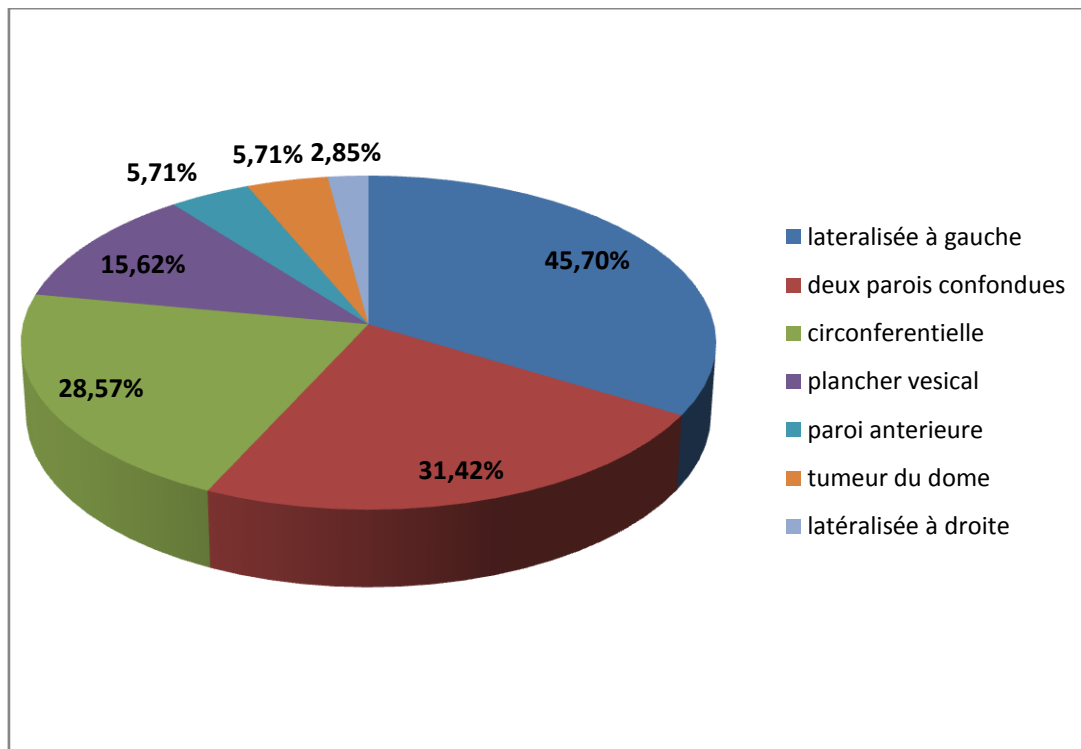


Figure 10 : Répartition selon le siège de la tumeur sur la paroi vésical à l'échographie.

3. Endoscopie:

La cystoscopie a été réalisée chez 33 patients soit 94,28% des patients ayant tous bénéficié d'une RTUV diagnostique.

L'endoscopie a permis de définir les caractères sémiologiques de ces tumeurs :

a. Le siège de la tumeur sur la paroi vésicale :

Siège de la tumeur	Effectif	Pourcentage
Paroi antérieure	2	5.71%
Plancher vésical	5	15.62%
Latéralisée à droite	1	2.85%
Latéralisée à gauche	4	45.71%
Tumeur du dôme	2	5.71%
Deux parois confondues	11	31.42%
Circonférentielle	10	28.57%

Tableau 3 : répartition selon le siège de la tumeur sur la paroi vésical à la cystoscopie.

b. Aspect macroscopique de la tumeur :

Chez nos patients la cystoscopie a permis de différencier des tumeurs bourgeonnantes, papillaires et infiltrantes.

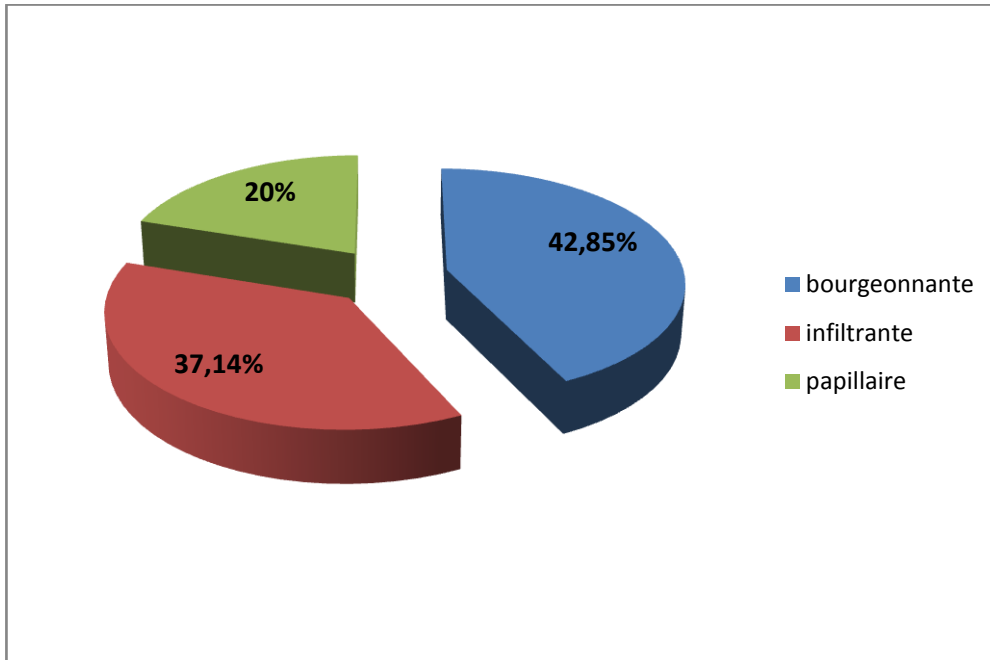


Figure 11 : Répartition en fonction de l'aspect macroscopique des tumeurs à la cystoscopie.

c. Nombre des lésions :

Il s'agissait d'une lésions unique chez 31 patients soit 88.5%.

Les deux cas restants avaient une double lésion.

d. Capacité vésicale :

Elle était normale dans 40.5% des cas.

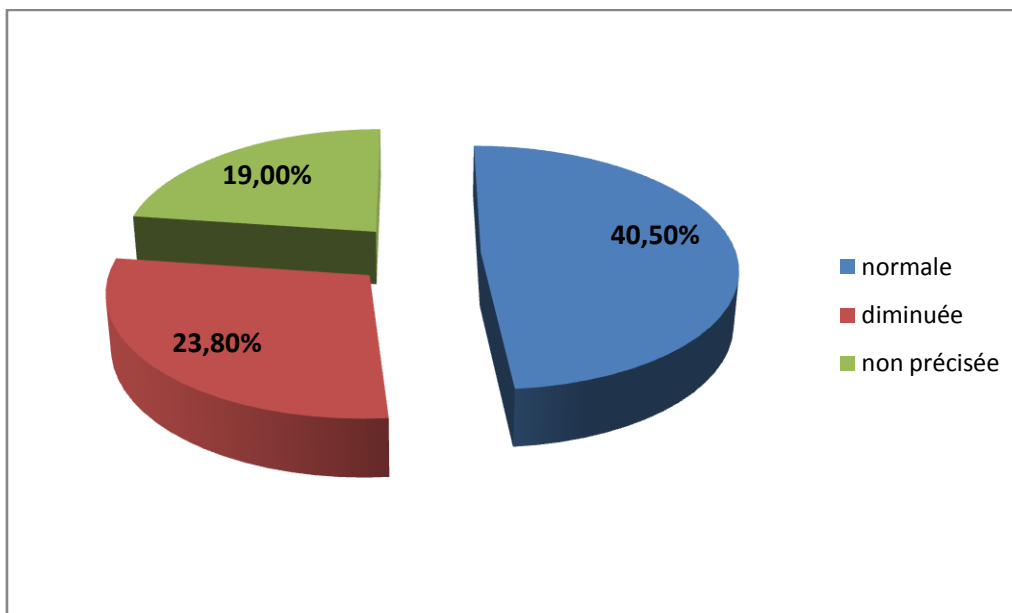


Figure 12 : Répartition en fonction de la capacité vésicale.

e. Type histologique :

L'examen anatomopathologique des coupes de résection endoscopique nous a permis de diagnostiquer le type histologique, le stade tumoral, et le grade cellulaire :

- Les types histologiques retrouvés sont réparties comme suit :

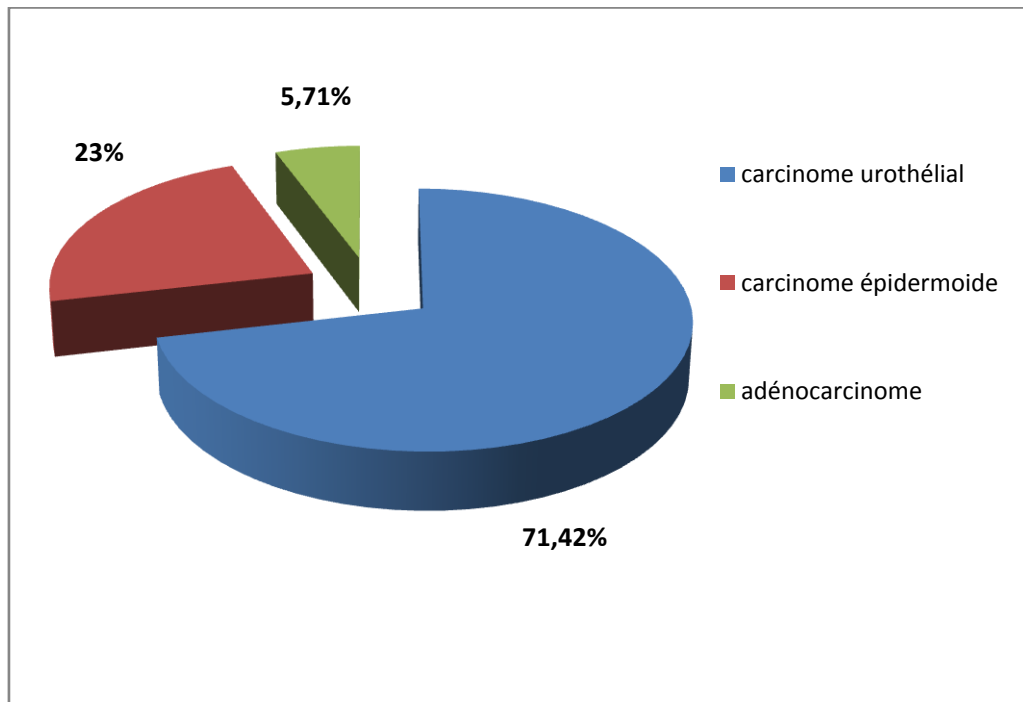


Figure13 : Répartition selon le type histologique.

Une nette prédominance du carcinome urothélial était retrouvée avec un pourcentage de 71.42%.

L'étude histologique a permis le diagnostic de bilharziose chez un seul patient présentant un carcinome épidermoïde.

Le stade tumoral a été évalué selon la classification OMS 2010 :

Stade tumoral :	Effectif :	Pourcentage valide :
pT2a	13	37.14%
pT2b	8	22.85%
pT3a	5	14.28%
pT3b	3	8.57%
pT4a	3	8.75%
pT4b	2	5.71%

Tableau 4 : Répartition en fonction des stades tumoraux.

Un Carcinome in situ (CIS) péri-tumoral a été mis en évidence chez un seul patient.

VI. Bilan d'extension :

1. Clinique :

L'examen clinique a permis de mettre en évidence, une masse hypogastrique chez 2 patients, témoin d'une énorme tumeur vésicale envahissant la paroi abdominale antérieure.

Le toucher rectal a retrouvé une infiltration de la base vésicale chez 21 patients soit 60%.

Tandis qu'au toucher vaginal : une patiente avait une tumeur dure infiltrant la paroi vaginale.

L'examen des aires ganglionnaires a retrouvé chez 2 patients, des adénopathies inguinales bilatérales.

Le reste de l'examen somatique, a diagnostiqué des nodosités sous cutanées métastatiques au niveau du tronc chez un seul patient soit 2.85%.

2. Bilan d'extension para-clinique :

a. Echographie abdomino-pelvienne :

Elle a mis en évidence chez 3 patients la localisation secondaire hépatique.

Ainsi que des adénopathies inguinales bilatérales chez 2 patients soit 2.85%.

b. TDM thoraco-abdomino-pelvienne:

Une TDM a été réalisée chez 29 patients soit 82.8%, et chez qui elle a permis de retrouver :

- un retentissement sur le haut appareil urinaire chez 6 patients (17.14%).
- une extension tumorale à la graisse péri-vésicale chez 8 patients (22.85%).
- une extension vésico-prostatique chez un patient (2.85%).
- un envahissement de la paroi vaginale chez une seule patiente.
- une localisation hépatique diagnostiquée d'emblée chez 2 patients.
- une extension pulmonaire de la maladie était retrouvée chez 1 patient.

La TDM cérébrale n'a été réalisée chez aucun patient au cours du bilan d'extension initial, vu l'absence de signe d'appel.

c. Radiographie pulmonaire :

Elle n'a été réalisée que chez 4 patients, ne pouvant se permettre une TDM TAP. Elle n'a pas objectivé de localisation secondaire.

d. Scintigraphie osseuse :

Elle a été réalisée chez 32 patients et n'a pas objectivé d'atteinte osseuse initiale.

VII. Bilan pré-thérapeutique :

a. Bilan d'opérabilité :

Tous les malades avaient bénéficié d'un bilan d'opérabilité, comprenant un examen cardio-vasculaire et pleuro-pulmonaire avec un bilan biologique fait d'un groupage, d'une numération de la formule sanguine, un bilan d'hémostase, un bilan hydro-électrolytique et d'une protidémie.

Ce bilan avait révélé une anémie chez 11 patients (31,42%) et une insuffisance rénale chez 2 patients.

Au terme de ce bilan, deux patients étaient jugés non anesthésiables :

- le 1^{er} présentait une insuffisance cardiaque globale décompensée.
- le deuxième vu son état général altéré.

b. Bilan pré-chimio-radiothérapie :

Ce bilan a révélé :

- une anémie chez 15 patients soit 42.85% des cas.

- une insuffisance rénale chez 3 patients soit 8.57%, dont un patient présentait une insuffisance rénale terminale.
- une fraction d'éjection entre 52% et 89%.
- une progression de la maladie, objectivée sur une TDM postopératoire qui a mis en évidence :
 - une atteinte hépatique chez 2 patients.
- une atteinte pulmonaire chez 4 patients.

Au terme de ce bilan, l'abstention thérapeutique était décidée pour deux patients :

- le premier déjà cité ci-dessus présentant une insuffisance rénale terminale.
- le deuxième vu son âge avancé et l'altération de son état général.

VIII. Traitement :

1. Traitement chirurgical :

1.1. Opérabilité :

Sur les 35 cas de tumeur de la vessie, 26 patients ont été opérés soit un taux d'opérabilité de 74.28%.

L'abstention chirurgicale était la décision pour 5 patients : (14.28%)

- pour 3 cas, il s'agissait d'une tumeur très localement avancée inextirpable.
- pour les deux restants, c'était des patients inopérables.

Quatre patients ont refusé une chirurgie radicale : 11.42%.

1.2. Types de chirurgie pratiquée :

a. Cystectomie radicale :

16 patients ont bénéficié d'une cystectomie radicale dont 3 pélvectomies antérieures et 13 cysto-prostatectomies.

Un curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral a été réalisé de façon systématique dans tous ces cas.

Cette chirurgie radicale fut complétée par une dérivation urinaire :

- une urétéro-sigmoidostomie a été réalisée chez 3 patients.
- une urétérostomie cutanée bilatérale a été réalisée chez 2 patients dont quatre porteurs d'une tumeur très localement avancées et le 5ème avait un état général altéré.
- une urétérostomie cutanée trans-iléale (Briker) a été réalisée chez 9 patients.
- un remplacement vésical a été réalisé chez 2 patients de sexe masculin :
3 étaient de types Camey et le quatrième de type Hartmann.

b. Autres traitements chirurgicaux :

- la RTUV seule, réalisée lors de la cystoscopie diagnostique, était le traitement de 6 patients :
 - ✓ 3 patients ont été perdus de vue après RTUV diagnostique.
 - ✓ 2 patients jugés inopérables, et chez qui l'indication d'une cystectomie totale a été posée.
 - ✓ 1 patient a refusé le traitement chirurgical après une chimiothérapie néo-adjuvante et une radiothérapie hémostatique.

La cystectomie partielle n'a été réalisée chez aucun de nos patients.

c. Récapitulatif du traitement chirurgical :

Sur 35 patients, 26 seulement ont été jugés opérables répartis comme suit :

	Effectif	Pourcentage valide %
Cystectomie totale	16	45.71%
RTUV seule	6	17.14%
Refus de la chirurgie	4	11.42%

Tableau 5 : répartition des malades selon le taux d'opérabilité.

2. Chimiothérapie :

- Une chimiothérapie néo-adjuvante à base de Carboplatine–Gemcitabine a été réalisée chez 4 patients, soit 11.42% : 3 de ces patients présentaient une tumeur T3 et le patient restant présentait une tumeur T4.
- Une chimiothérapie adjuvante a été réalisée chez 5 patients, soit 14.28% des cas à base de Cisplatine–Gemcitabine chez 3 patients et chez les deux restants, le protocole utilisé était l'association Carboplatine–Xeloda.
- Une chimiothérapie palliative a été administrée chez 12 patients, soit 34.28%.
- Il s'agissait pour tous ces patients, d'une première ligne métastatique.

Les protocoles administrés étaient repartis comme suit :

Protocole palliatif	Effectif
Carboplatine-gemcitabine	7
Cysplatine- gemcitabine	4
Carboplatine-étoposide	1
Carboplatine en monothérapie	1

Tableau 6 : tableau résumant les effectifs des protocoles utilisés.

3. Radiothérapie :

Elle a trouvé son indication chez 7 patients soit :

- A visée curative : la radiothérapie externe exclusive était le traitement alternatif pour les deux patients jugés non anesthésiables. Le protocole utilisé pour les deux patients était de 46 GY en cinq fractions de 1.5 GY par semaine.
- A visée palliative :
 - ✓ décompressive : réalisée chez deux patients l'un présentait une compression médullaire en regard de D1-D2 ; et l'autre une HTIC suite à une métastase pariétale gauche.
 - ✓ hémostatique : administrée chez un seul patient qui présentait un saignement occulte avec une hémoglobine à 6g/dl.
 - ✓ antalgique : chez deux patients présentant à la scintigraphie une atteinte osseuse.

4. la radio-chimiothérapie concomitante (RCC) :

La RCC a trouvé son indication chez 3 patients : présentant des tumeurs très localement avancés T4b.

IX. Stadification histo-pathologique finale de la pièce opératoire :

a. Type histologique :

Les types histologiques étaient les mêmes que ceux de la RTUV à visée diagnostic.

b. Stadification pTNM finale :

Pour les 16 pièces de cystectomie totale, la stadification finale de la tumeur était répartie comme suit :

Stade	Effectif
Pt2nom0	1
Pt2n0m1	2
Pt2n1m0	3
Pt2n1m1	1
Pt3n0m0	1
Pt3n1m0	2
Pt3n1m1	2
Pt4nom0	2
Pt4n1m0	1
Pt4n0m1	2

Tableau 7 : Tableau résumant les effectifs des différents stades.

c. Envahissement ganglionnaire :

L'examen microscopique du produit du curage ganglionnaire ilio-obturateur, a trouvé un envahissement ganglionnaire chez 5 patients, soit 14.28%.

X. Evolution:

1. A court terme:

a. Les suites postopératoires :

Ils étaient simples sauf pour deux patients :

- le premier a présenté un lâchage de l'anastomose urétéro-sigmoïdienne.
- et le deuxième une fistule intestinale.

Aucun cas de décès postopératoire n'a été mentionné.

b. Complications en post radio-chimiothérapie:

Chez les patients ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie, on a noté des complications communes à la totalité des patients, à type de vomissements, diarrhées, constipation et alopecie. Trois patients ont développé une insuffisance rénale, suite à l'administration du Cisplatine. Un patient a présenté, après 3 cures de Carboplatine-Gemcitabine, une neutropénie fébrile.

2. L'évolution au long terme :

Nous avons été limités par le manque d'information concernant le devenir de nos patients.

Le recul, le délai de récurrence local ou locorégionale, de progression ou de rechute métastatique, ont été définis à partir du jour de la chirurgie, jusqu'au jour de la dernière nouvelle.

On avait un recul moyen de 10 mois avec des extrêmes de 3-36mois.

A noter que 8 patients étaient perdus de vue après leur troisième cure de chimiothérapie.

Au cours de ce recul :

- un patient a présenté 6 mois après le début de sa chimiothérapie une progression de sa maladie occasionnant chez lui une HTIC, avec à la TDM cérébrale, présence d'une métastase pariétale gauche.
- trois patients, ont rapportés des signes d'appel osseux après un délai minimum de 8 mois. Une scintigraphie osseuse ainsi réalisée, a objectivé une extension osseuse chez les 3 patients.
- un des patients ayant refusé la cystectomie radicale, et qui avait bénéficié d'une radiothérapie curative, s'est présenté 3 mois après, dans un tableau de compression médullaire suite une souffrance médullaire en regard de D1-D2, secondaire à une métastase à ce niveau.
- 3 patients, soit 8.8%, traités par cystectomie radicale, suivie de 6 cures de cisplatine-gemcitabine, sont jusqu'à présent en bon control après une réponse complète.

Discussion

I. Epidémiologie:

Il existe une importante variabilité, des pratiques d'enregistrement du cancer de la vessie, entre les registres, mais également, pour un même registre au cours du temps.

1. Incidence et répartition géographique: [1 1]

A l'échelle mondiale en 2008 :

Le cancer de la vessie a été recensable de 386 300 nouveaux cas, entraînant 150 200 décès.

En Europe, environ 110 500 nouveaux cas ont été diagnostiqués. [1 1]

Dans les pays développés, il occupe le 6^{ème} rang des cancers, et il représente le 4^{ème} cancer de l'homme et le 8^{ème} cancer chez la femme.

Les taux d'incidence les plus élevés, sont observés dans les pays de l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Afrique du Nord, particulièrement, en Egypte, où le taux d'incidence est le plus élevé : estimé à 37/100 000 habitants, à cause de l'infection chronique par le Schistosoma Hematobium.

Le cancer de la vessie est diagnostiqué le plus souvent (>70% des cas), à un stade non infiltrant le muscle ; 20% des cas sont diagnostiqués à des stades infiltrant le muscle, et seulement 5% des cancers de la vessie sont d'emblée métastatiques.

En France et en 2012 : [12]

Avec 11 965 nouveaux cas, dont 80 % survenant chez l'homme, l'évolution du cancer de la vessie reste divergente.

Il existe une légère baisse chez les hommes et une augmentation chez les femmes (9 549 cas chez les hommes et 2 416 chez les femmes en 2012). Les taux d'incidence standardisés sont de 14,7 chez l'homme et de 2,5 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 5,88.

Les taux de mortalité standardisés sont de 4,9 chez l'homme et de 1 chez la femme. [12]

Au Maroc :

- Selon le Registre des cancers de Rabat : (figure 14–15)

Le cancer de la vessie occupe le 3^{ème} rang par ordre de fréquence chez les hommes, avec une incidence 11 fois plus élevée que chez les femmes. [13]

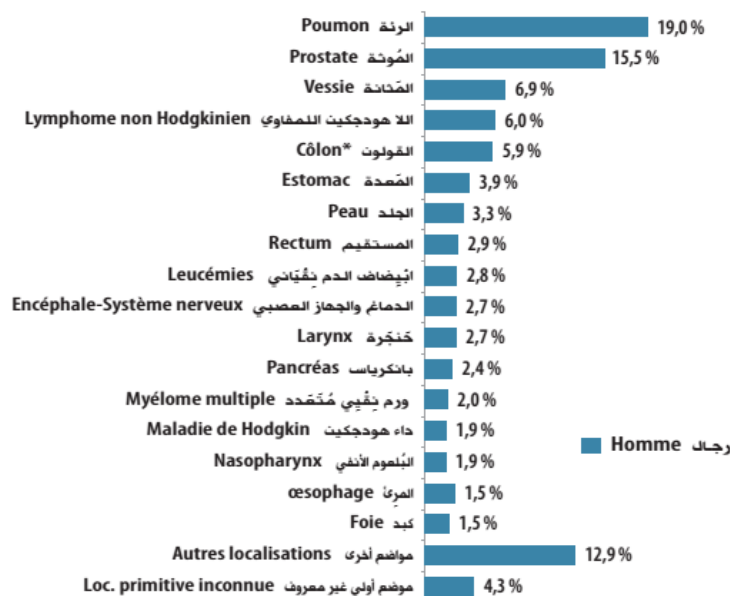


Figure 14 : Distribution (%) du cancer à Rabat selon la localisation chez l'homme (RECRAB, 2008)

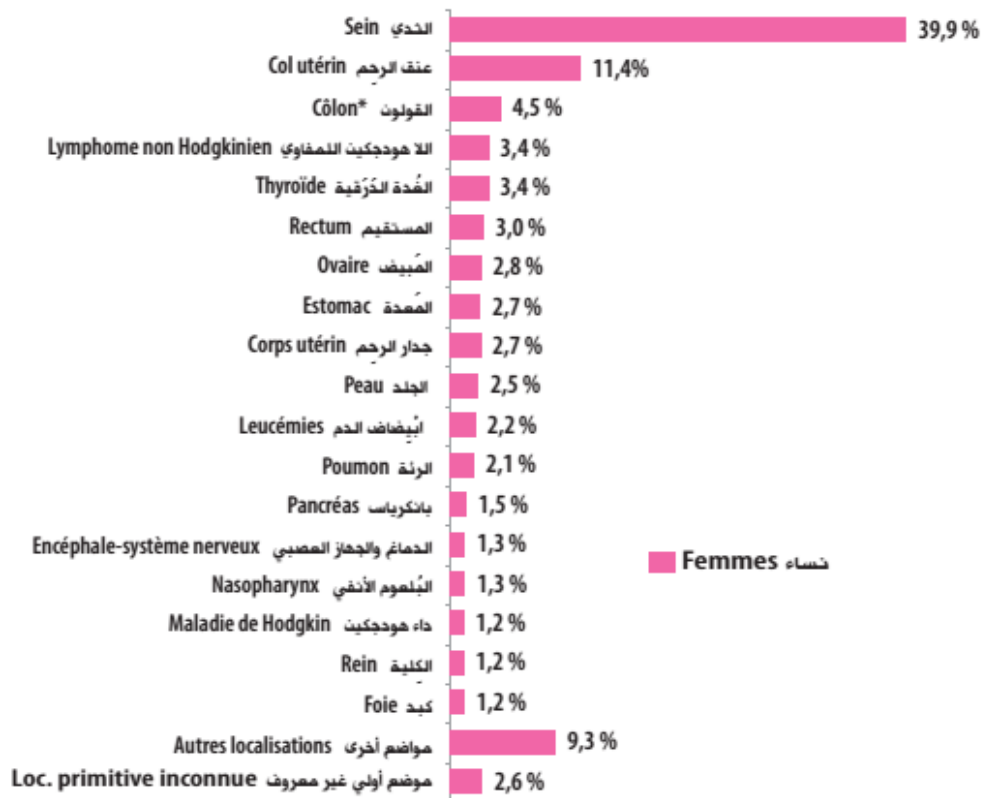


Figure 15 : Distribution (%) des cancers à Rabat selon la localisation chez la femme (RECRAB, 2008)

Par contre, selon le registre des cancers du grand Casablanca (Edition 2012) : Le cancer de la vessie représente le 4^{ème} cancer chez l'homme. Chez la femme, il a été classé parmi les autres localisations occupant ainsi le 20^{ème} rang. [14]

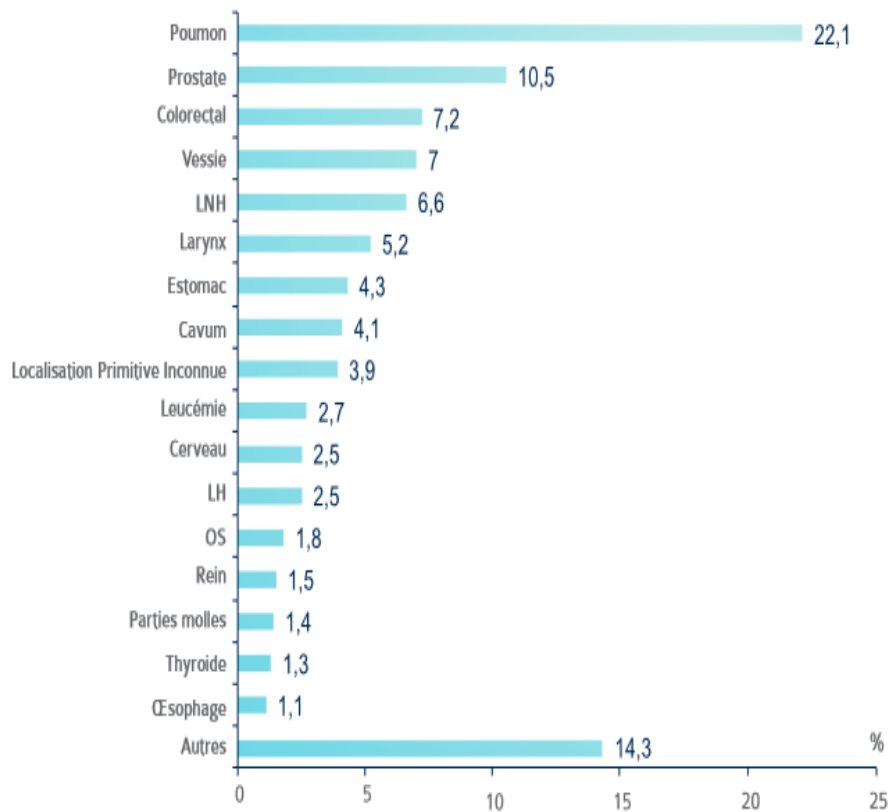


Figure 16 : principales localisations des cancers chez l'homme. RCRC ,2005–2007

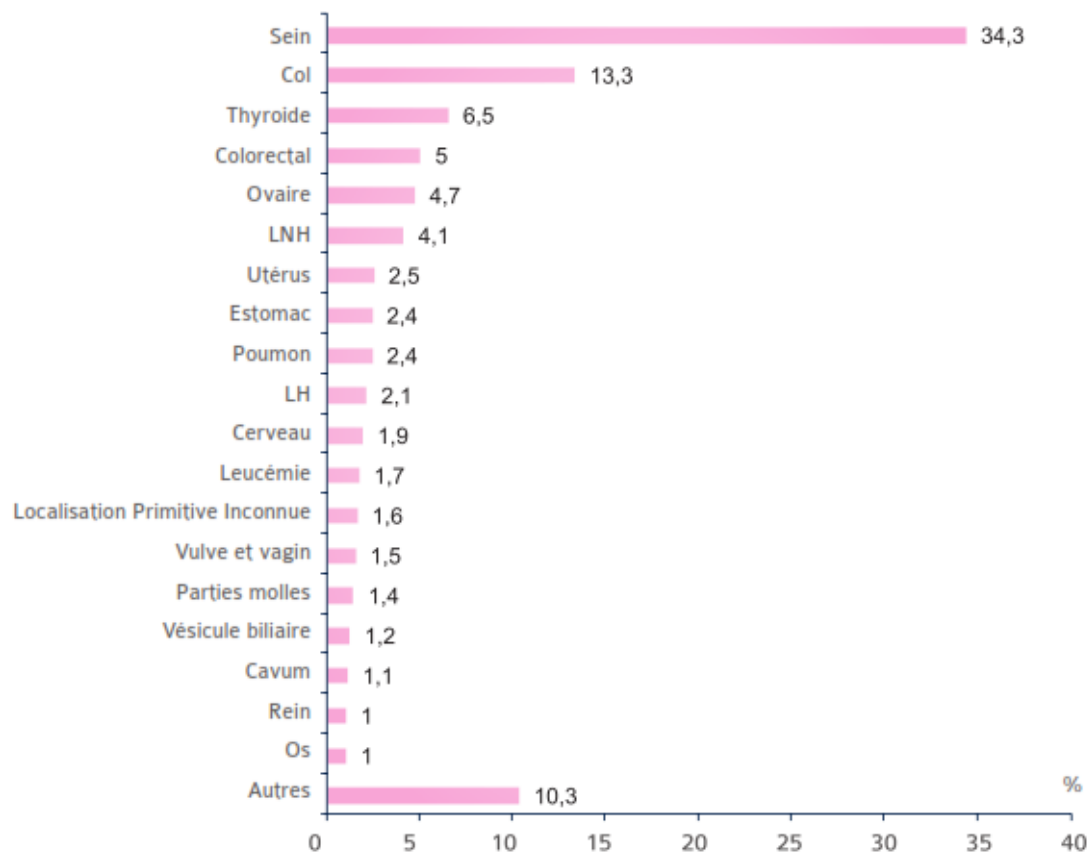


Figure 17 : principales localisations des cancers chez l'homme. RCRC ,2005–2007

Dans notre étude, le cancer de la vessie représente 2.46% de l'ensemble des cancers traités au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès. Ce résultat est basé sur le registre du service. Ce pourcentage, est moins important que ceux rapportés par la littérature. Par contre, il constitue le 2^{ème} cancer urologique après le cancer de la prostate.

2. Age de survenu :

- Dans la majorité des cas, le cancer de la vessie est diagnostiqué après 60 ans.

[15]

- En Europe, la moyenne d'âge lors du diagnostic était de 65 ans. [12]
- A. Ouattara et Al. ont démontré, par une étude rétrospective portant sur 158 cas au Benin, que la moyenne d'âge de survenue du cancer vésical, était de 49.77+/-13.96 ans. [16]
- Au Maroc : La moyenne d'âge du cancer de la vessie chez les femmes est de 65,5 ans, elle se situe aux alentours de 64,7 ans pour les hommes, avec près de 10% des patients sont âgés de moins de 50 ans. [14]

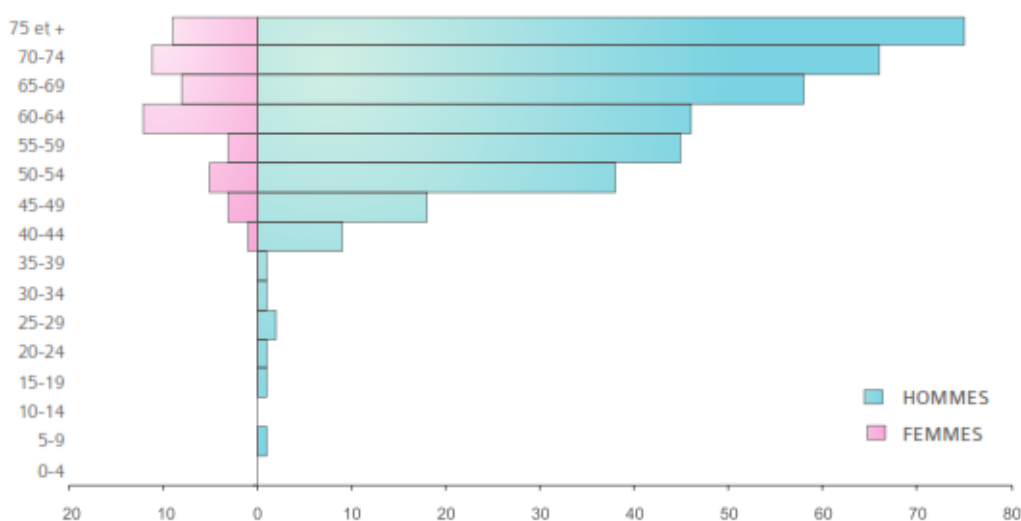


Figure 18 : répartition des cas de cancer de la vessie selon l'âge et le sexe, RCRC, 2005–2007.

- Dans notre étude, la moyenne d'âge était de 65 ans avec des extrêmes de 49 et 87 ans. Ce qui concorde avec les données de la littérature.

3. Fréquence selon le sexe :

La grande fréquence du cancer de la vessie chez l'homme est connue.

Plusieurs publications récentes au Danemark et en Finlande, avaient rapporté une stabilisation, voire d'une diminution de l'incidence de ce cancer chez l'homme et une légère augmentation chez la femme. [17]

Ceci est aussi le cas en France, où on observe une diminution du taux de survenu du cancer de la vessie chez les hommes, qui est passé de 15.2/100 000 personnes /an en 2010 à 14.7/100 000 personnes /an en 2012. Avec un sexe ratio de 5,88. [12]

- au Benin l'étude de : A. Ouattara et Al., a retrouvé un sexe ratio de 1/10. [16]
- Notre série comporte 29 hommes et 6 femmes ce qui correspond respectivement à 82.9 % et 17.1%. Avec une sex-ratio de 4.8.

Nos résultats concordent avec les registres nationaux.

4. Facteurs de risque :

a. Intoxication tabagique :

Le tabagisme actif est le facteur de risque le plus clairement démontré en matière de cancérogenèse vésicale et serait responsable de 25 à 75% des cancers de vessie dans les pays industrialisés[18][19], notamment de par le fait que la fumée du tabac contient de nombreux cancérogènes vésicaux avérés tels que des amines

aromatiques (4 amino-biphényl, β -naphtylamine, orthotoluidine), des métabolites des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ou encore des nitrosamines.[20] [21]

Le risque de développer un cancer de vessie chez un individu non-fumeur, serait 2 à 6 fois moindre que le risque chez un fumeur [22] [23] [24] [25].

Quel que soit le sexe, pour toute personne ayant fumé au moins 6 mois, on note une augmentation significative du risque de développer un cancer de vessie, au-delà de 10 cigarettes fumées par jour et pour une durée au moins égale à 10 ans. [22] [26]

En 2006, Bjerregaard, a également publié les résultats d'une étude européenne, réalisée auprès de 429 906 personnes, parmi lesquelles 633 ont développé une tumeur vésicale. Ici encore a été mis en évidence, un risque accru de cancer de vessie à la fois chez les fumeurs actifs et anciens fumeurs, comparativement aux non-fumeurs.

Cette étude mettait aussi en exergue, l'augmentation du risque avec la durée du tabagisme et l'intensité chez les fumeurs actifs ; ce risque décroît avec un âge tardif au début du tabagisme et avec l'augmentation de la durée de sevrage. [27]

Nous pouvons également citer les travaux de Clavel, qui a mis en évidence, de la même manière que les autres études, une augmentation du risque de cancer de la vessie avec la durée du tabagisme et l'intensité du tabagisme au quotidien. Cependant, il s'est aussi attaché à démontrer qu'il existait une association significative entre ces 2 facteurs puisque le risque n'augmentait, avec la consommation moyenne de cigarettes, qu'au-delà d'une période de tabagisme de 20 ans. [28]

Ce risque décroît avec l'arrêt du tabac, pour être sensiblement égal à celui d'un individu non-fumeur après 15 ans [29]. Cette décroissance suit le même modèle quel que soit le sexe des individus [24].

Le tabagisme passif, qu'il soit environnemental ou professionnel, n'a quant à lui pas fait la preuve d'un sur-risque de cancer de la vessie [30] ; nous pouvons noter cependant, que les sujets ayant subi un tabagisme passif au cours de leur enfance ont un risque accru de développer un cancer de vessie à l'âge adulte [27].

De même, dans notre étude, le tabac présente un facteur de risque fréquent, vu son incidence estimée à 77%. D'où l'intérêt de la prévention primaire qui pourrait contribuer à la diminution de l'incidence de ce type de cancer.

b. Carcinogène d'origine industrielle :

C'est le 2^{ème} facteur de risque après le tabagisme, car il a été estimé que les expositions professionnelles peuvent expliquer 20% des atteintes par le cancer de la vessie. [31]

Le 4-amino-biphényle (ABP), et la benzidine, sont les seuls agents spécifiques qui ont été clairement associés au cancer de la vessie. Ils sont connus dans la teinture, le textile et l'industrie du pneu et du caoutchouc. [32]

Les résultats de notre série étaient proches de ceux de la littérature, car 6 patients avaient une profession à haut risque soit 17.14% :

- 3 malades travaillaient dans une industrie de teinture.
- 2 malades étaient des ouvriers de mines.
- 1 malade était cordonnier.

Une surveillance continue sera donc nécessaire pour éventuel dépistage.

c. Infections chroniques des voies urinaires :

C'est un facteur de risque fréquemment décrit en cas de carcinome épidermoïde et surtout chez les femmes et les personnes porteuses de lésions médullaires.

Dans les cystites chroniques, il y a une formation des nitrites et nitrosamines par la flore bactérienne et/ou par le processus inflammatoire, et en conséquence on aura une augmentation de la prolifération cellulaire, et ainsi plus de possibilités pour les erreurs génétiques spontanées. [18] [33]

Pour nos patients, une notion d'infection urinaire récidivante a été retrouvée chez 6 patients soit 16.9%. Ce pourcentage ne reflète en aucun cas la fréquence décrite par la littérature.

d. Radiothérapie : (figure 19)

La radiothérapie est également connue comme facteur de risque du cancer de la vessie.

Kaldor et coll. ont démontré par une étude cas-contrôle, réalisées sur des femmes déjà traitées pour un cancer de l'ovaire par radiothérapie et chimiothérapie, comparées aux patientes traitées par chirurgie seule. En outre, le risque semble être beaucoup plus élevé chez les patientes qui ont reçu les deux. [18] [34]

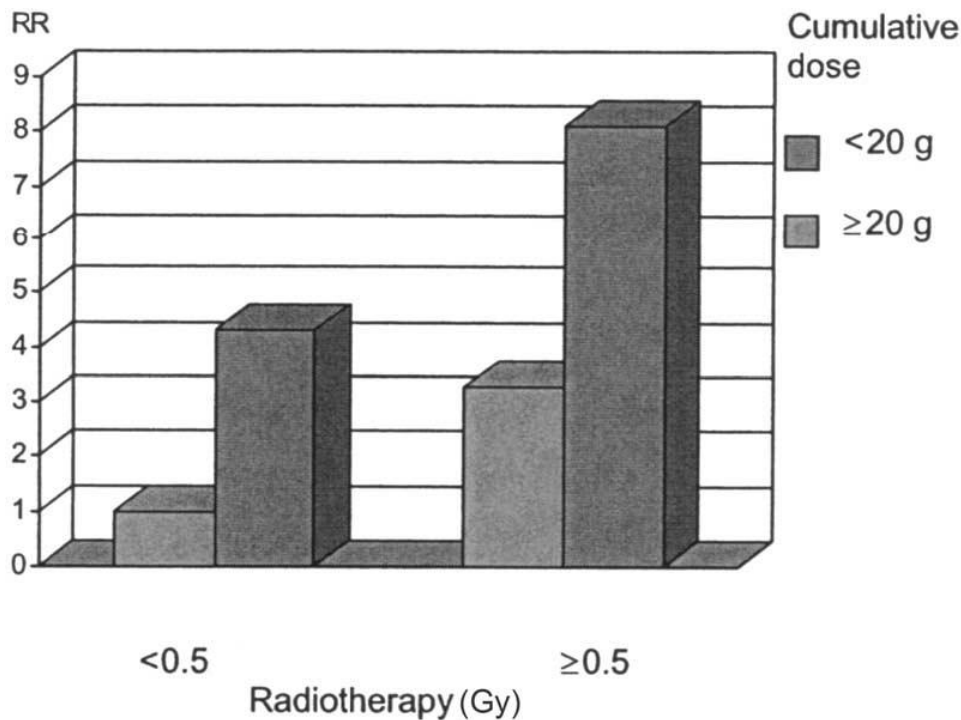


Figure 19 : Risque relatif du cancer de vessie selon les doses cumulative du cyclophosphamide et l'administration de radiothérapie. [18]

Aucun de nos patients n'avait un antécédent d'irradiation antérieure, donc une corrélation entre cancer de la vessie et radiothérapie ne peut être appréciée à partir de nos résultats.

e. Bilharziose urinaire :

L'association du carcinome épidermoïde de la vessie, à l'infection par *Schistosoma Haematobium*, a été connue pendant de nombreuses années. Elle est fondée à la fois sur les études cas-témoins et sur l'étroite corrélation de l'incidence du cancer de la vessie avec la prévalence de l'infection à *Schistosoma Haematobium* au sein des différentes régions géographiques [35][36].

Abol Enein a détaillé le rôle de la schistosomiase dans le cancer de la vessie (H. Abol Enein, données non publiées, 2005).

En ce qui concerne notre travail l'infection à *Schistosoma Haematobium* a été mise en évidence chez un seul patient, porteur d'un carcinome épidermoïde, après une étude anatomopathologique de la pièce opératoire.

Ceci prédit que nos résultats avec un pourcentage de 2.8% discordent et fortement avec les données de la littérature.

f. Susceptibilité génétique : [37]

La susceptibilité individuelle face au risque du cancer de la vessie, est mise en évidence au niveau de gènes impliqués dans le métabolisme des substances exogènes, notamment au niveau de l'enzyme N-Acétyltransférase (NAT) qui présente un polymorphisme responsable de variabilité quant à sa vitesse d'action.

En effet, il a été démontré qu'un individu avec un profil « acétyleur lent » présente un excès de risque de cancer de vessie [38].

D'autres études mentionnent également le rôle des Glutathion-S-Transférases dans la susceptibilité de développer un cancer de la vessie. [39]

Par ailleurs, il a été évoqué notamment par Hemminki, en 2003 que la descendance des personnes ayant eu un cancer de vessie présente un risque de 70 à 80% plus élevé que la population générale, de développer la même pathologie. [40]

Dans notre population d'étude, seul un patient avait un antécédent familial de cancer de la vessie.

g. Cyclophosphamide : [41]

Le cyclophosphamide est un médicament à élimination urinaire. Il multiplie le risque du cancer de la vessie par 9 avec une latence de 6 à 13 ans.

h. Facteurs alimentaires : [19]

Comme pour tous les autres cancers, les aspects nutritionnels ont été attribués comme facteurs de risque.

- ❖ La consommation du liquide est généralement évaluée en raison de son impact sur la miction, mais l'association avec les tumeurs vésicales est controversée. D'une part, la quantité de fluide ingéré peut réduire l'exposition de l'urothélium aux produits cancérigènes en diluant l'urine et en augmentant le nombre des mictions. D'autre part, ce risque est lié au type du fluide : contenant ou non des substances cancérogènes tels que l'arsenic et les produits de désinfection. [19] [42]

Michaud et al. ont conclu après une étude cas-témoin, que le risque d'être atteint par un cancer de la vessie, diminue de moitié chez les sujets consommant une plus grande par rapport à de plus petites quantités de liquide par jour. [23]

- ❖ le café, mélange complexe de produits chimiques, a été suggérée comme agent cancérigène possible des tumeurs vésicales. Illanueva et al. ont récemment évalué la relation entre la consommation du café et la survenue du cancer de la vessie par une étude cas-contrôle et ont démontré une modeste augmentation du risque, chez les buveurs de café, qui était biaisée par le tabagisme [43] [44]
- ❖ Dans une récente méta-analyse, faite de 16 études cas-témoins et de trois cohortes, Pelucchi et al. , n'ont retrouvé aucune association entre la consommation d'alcool et le cancer de la vessie. [45]
- ❖ L'arsenic est classé dans le groupe 1 de l'IARC (agent cancérogène pour l'homme); sa présence dans l'eau de boisson, augmenterait significativement le risque de cancer de la vessie pour une ingestion supérieure à 80 µg/jour. [46]

II. Anatomopathologie :

A la différence de la plupart des tumeurs, qui comportent une évolution progressive, des lésions superficielles de bas grade vers des lésions de haut grade, les tumeurs de la vessie se distinguent par une présentation initiale très variable qui conditionne, en grande partie, leur évolution. [47]

A. Histoire naturelle du cancer de la vessie [48] : (Figure 20)

Cancer de la vessie non infiltrant le muscle : « Ta -Tis et T1 »

- ✓ Cette entité représente en moyenne 70% des cas lors du diagnostic.
- ✓ Avec un taux de récurrence superficielle estimée à 52%.
- ✓ Et seulement 28% comme taux de progression ; ceci d'autant plus que la tumeur est grade 3. [Risque de progression à 5ans = 40%]

Cancer de la vessie infiltrant le muscle: « ≥ pT2 »

- ✓ Il représente 25% des cas diagnostiqués.
- ✓ Il est caractérisé par :
 - Une diffusion métastatique lymphatique, avec un curage ganglionnaire positif dans 20% des cas.
 - Une diffusion métastatique hématogène, concernant essentiellement le poumon, le foie, l'os et les surrénales.
 - et une atteinte des organes de voisinage : comme la prostate, le rectum, le vagin, l'utérus et l'uretère.

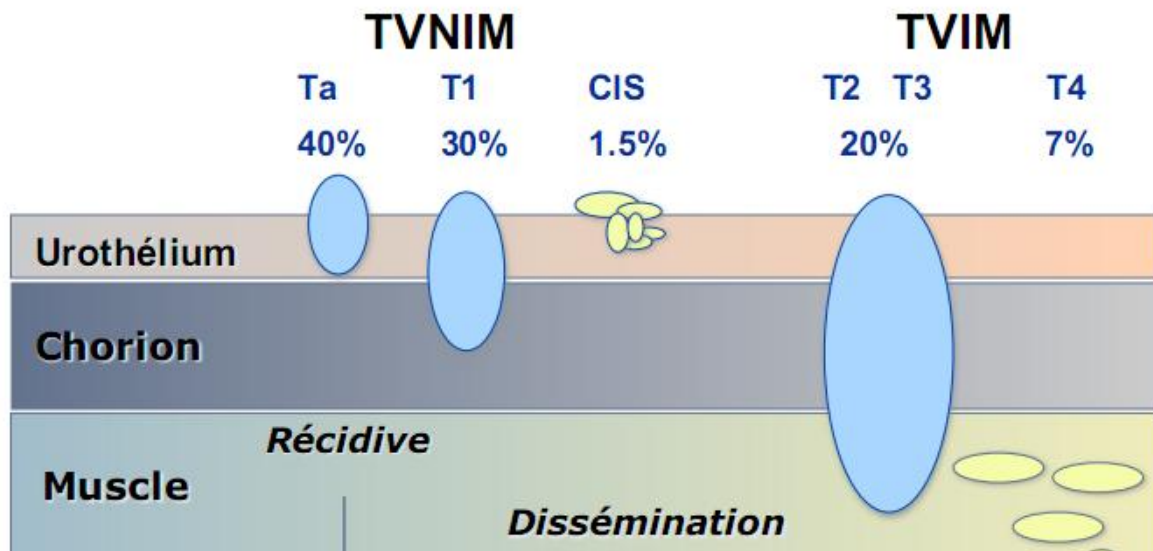


Figure 20 : Histoire naturelle du cancer de la vessie. [Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie]

B. Classifications des tumeurs de la vessie : [48]

Plusieurs classifications anatomopathologiques existent.

Selon les NCCN Guidelines [49], le tableau clinique du cancer de la vessie se divise en trois catégories qui diffèrent dans leur pronostic, prise en charge et objectif thérapeutique :

- Tumeur de vessie non infiltrant le muscle - TVNIM.
- Tumeur de vessie infiltrant le muscle- TVIM.
- Lésions métastatiques.

1. Classification TNM 2010 : (tableau 8)(figure 21)

- Le stade pT : correspond à l'évaluation précise, microscopiquement, du degré de pénétration de la tumeur dans la paroi vésicale. C'est un facteur pronostic déterminant.

- Métastase ganglionnaire pN : l'existence de métastases ganglionnaires est un facteur de risque majeur et de récurrence tumorale qui modifie le pronostic.
- Métastases systémiques : les sites métastatiques privilégiés sont le foie, les poumons et l'os.

T Tumeur primitive	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
Ta	Carcinome papillaire non invasif
Tis	Carcinome <i>in situ</i> « plan »
T1	Tumeur envahissant le chorion
T2	Tumeur envahissant la musculature – T2a : Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne) – T2b : Tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)
T3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical – T3a : Envahissement microscopique – T3b : Envahissement extra-vésical macroscopique
T4	Tumeur envahissant une structure péri-vésicale – T4a : Prostate, vagin ou utérus – T4b : Paroi pelvienne ou abdominale
N Ganglions lymphatiques régionaux	
Nx	Ganglions non évaluables
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase ganglionnaire unique < 2 cm
N2	Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm ou métastases ganglionnaires multiples < 5 cm
N3	Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm
M Métastases à distance	
Mx	Métastases non évaluables
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

Tableau 8 : Classification TNM 2010 des tumeurs de la vessie. [49]

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

Figure 21 : Classification des tumeurs de la vessie. [50]

2. Classification anatomopathologique de l'OMS 2004: (tableau 9) [51]

<p>Epithelial Tumors—Benign</p> <ul style="list-style-type: none"> Urothelial papilloma Inverted urothelial papilloma Villous adenoma Squamous papilloma 	<ul style="list-style-type: none"> Urachal adenocarcinoma Signet ring cell adenocarcinoma Clear cell adenocarcinoma Hepatoid adenocarcinoma Small cell carcinoma Large cell neuroendocrine carcinoma Carcinoid tumor
<p>Epithelial Tumors—Malignant</p> <ul style="list-style-type: none"> Urothelial carcinoma Urothelial carcinoma in situ Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential Papillary urothelial carcinoma, low grade Papillary urothelial carcinoma, high grade Invasive urothelial carcinoma Histologic variants of urothelial carcinoma <ul style="list-style-type: none"> Urothelial carcinoma with mixed differentiation Squamous differentiation Glandular differentiation Small cell differentiation Nested variant Microcystic variant Urothelial carcinoma with small tubules Micropapillary variant Plasmacytoid variant Lymphoepithelioma-like variant Inverted papilloma-like urothelial carcinoma Giant cell variant Urothelial carcinoma with syncytiotrophoblastic differentiation Urothelial carcinoma with osteoclastic giant cells Urothelial carcinoma with villoglandular differentiation Urothelial carcinoma with abundant myxoid stroma Urothelial carcinoma with chordoid features Clear cell (glycogen rich) variant Lipid rich (lipoid) variant Urothelial carcinoma with rhabdoid features Sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) Squamous cell carcinoma Verrucous carcinoma Adenocarcinoma Nonurachal adenocarcinoma 	<p>Mesenchymal Tumors—Benign</p> <ul style="list-style-type: none"> Leiomyoma Hemangioma Neurofibroma Schwannoma Granular cell tumor Lipoma Solitary fibrous tumor Other <p>Mesenchymal Tumors—Malignant</p> <ul style="list-style-type: none"> Leiomyosarcoma Rhabdomyosarcoma Angiosarcoma Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) Other <p>Hematopoietic and Lymphoid Tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> Lymphoma Leukemia Plasmacytoma <p>Other Tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> Malignant melanoma Paraganglioma Germ cell neoplasms <ul style="list-style-type: none"> Trophoblastic tumors Dermoid cyst or teratoma Yolk sac tumor Primitive neuroectodermal tumor/Ewing sarcoma <p>Secondary Tumors</p>

Tableau 9 : Classification anatomopathologique des tumeurs de la vessie WHO 2004.

C. Etude histologique :

1. Aspect macroscopique :

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

On doit obligatoirement préciser les caractères suivants :

- l'aspect : papillaire, bourgeonnant, ulcéré, ulcéro-bourgeonnant ou infiltrant. (Figure 22)
- le siège.
- la taille.
- l'uni ou la multi-focalité.
- le nombre.
- la base d'implantation : plus la base est large plus le risque d'infiltration est important.

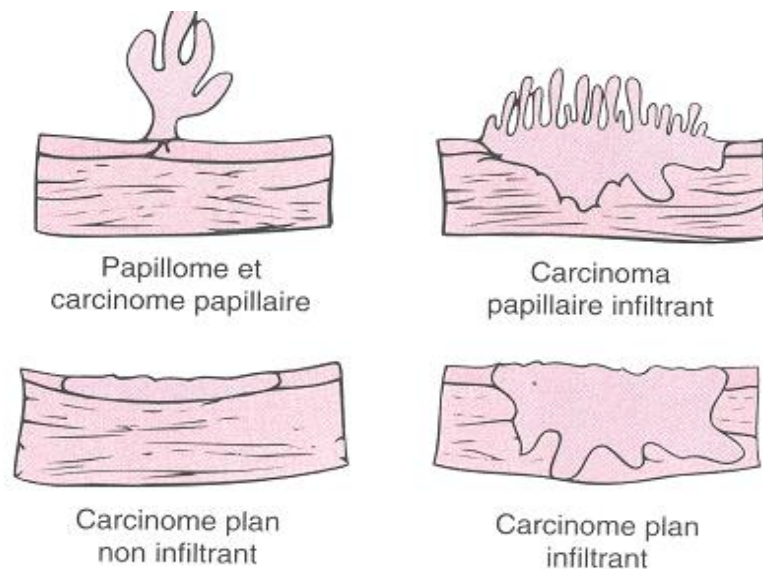


Figure 22 : schéma représentant les quatre aspects macroscopiques des tumeurs vésicales.

2. Aspect microscopique :

2.1. Carcinome urothélial :

Le carcinome urothélial de la vessie est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde. Il représente plus de 90% des tumeurs de la vessie. Il est conventionnellement divisé en deux types, le papillaire et le non papillaire. [51]

Constitué exclusivement de cellules urothéliales agencées en travées, en lobules ou massifs infiltrant, accompagnées de stroma à réaction fibreuse, il présente des signes d'anaplasie et d'atypies cyto-nucléaires. Ces tumeurs sont classées du grade I au grade III selon leurs degrés de différenciation. [50][51]

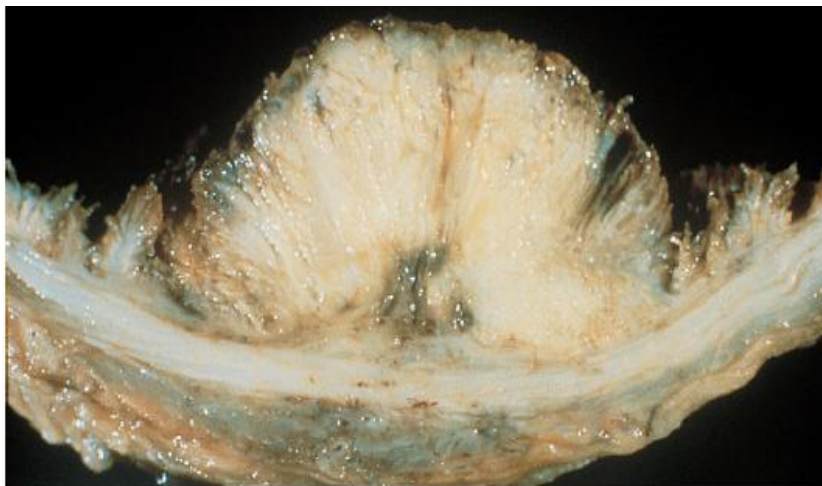
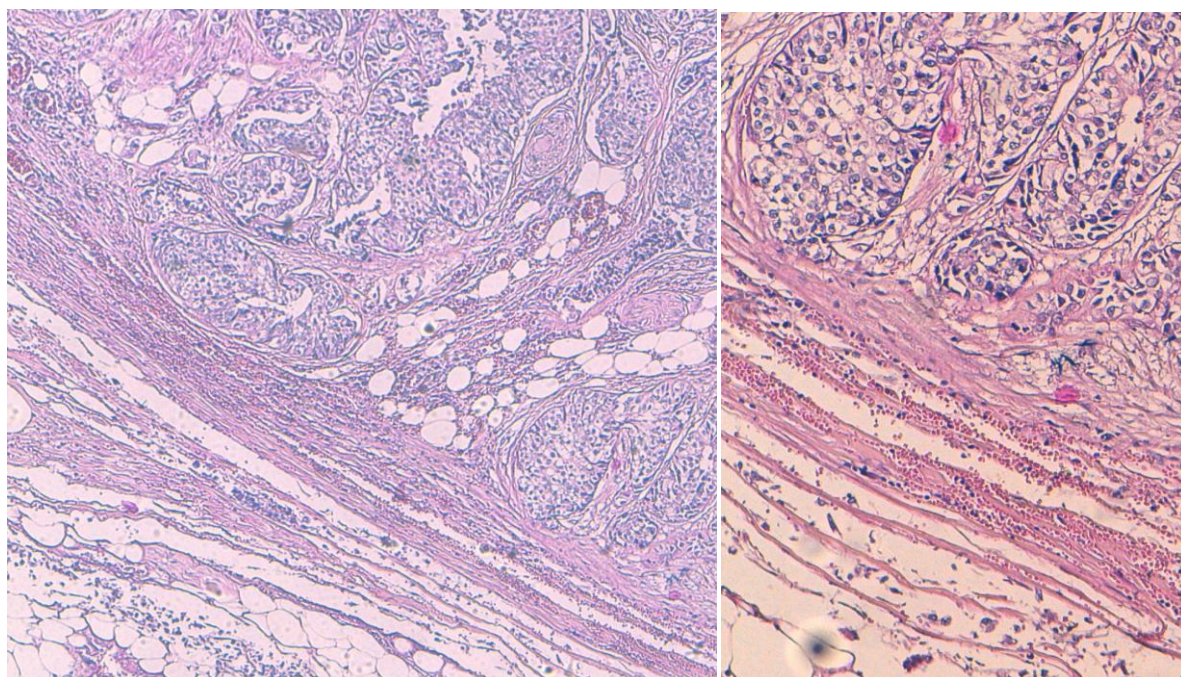


Figure 23: Aspect macroscopique d'un carcinome urothélial de la vessie. [51]



A

B

Figure 24 : Aspect histologique d'un carcinome urothélial de la vessie :

A : Hes x 5 : présence d'amas de prolifération tumorale dissociant les fibres musculaires.

B : Hes x10 : les amas de la prolifération tumorale atteignent la séreuse.

(Laboratoire d'Anatomo-pathologie du CHU Hassan II des Fès.)

2.2. Les variantes des carcinomes à cellules transitionnelles [50]

Ce sont des tumeurs dans lesquelles les carcinomes à cellules transitionnelles, contiennent des foyers d'éléments épidermoïdes ou glandulaires. Ces tumeurs se comportent comme des tumeurs de haut grade et sont en général infiltrantes.

2.3. Le carcinome épidermoïde : [52]

Il représente 5% des tumeurs vésicales, et survient souvent dans un contexte d'inflammation chronique.

Cette tumeur est bourgeonnante, ulcérée et habituellement infiltrant le muscle vésical lors du diagnostic. Histologiquement, elle peut être bien ou moyennement différenciée.

Elle est souvent accompagnée d'une leucoplasie sur la muqueuse plane avoisinante.

2.4. Adénocarcinome : [53]

Il représente 0.5% à 2% des tumeurs vésicales. [51]

Il est formé de cellules qui s'organisent en glandes ou en tubules, avec présence ou non de muco-sécrétion. Les formes les plus fréquentes sont d'origine ouraquiennes et s'étendent au sommet et à la paroi antérieure de la vessie. Celles qui surviennent sur une extrophie ou cystite glandulaire se développent au dépend du trigone ou de la paroi postérieure. [54]

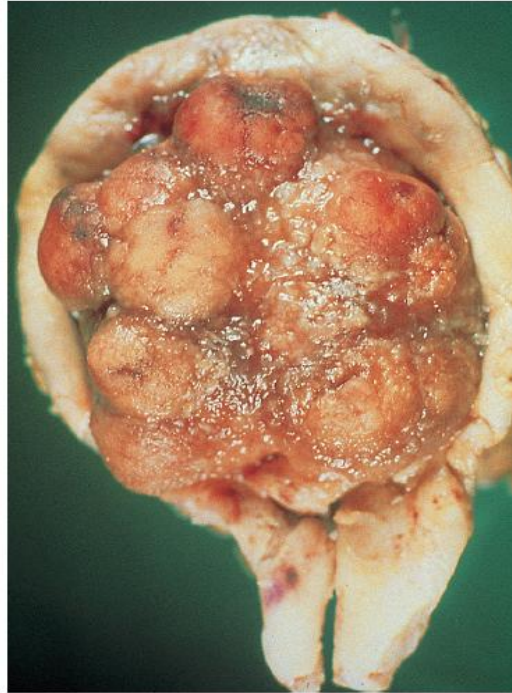


Figure 25 : aspect macroscopique d'un adénocarcinome vésical, survenant sur une extrophie donnant ainsi une large masse de la paroi abdominale. [51]

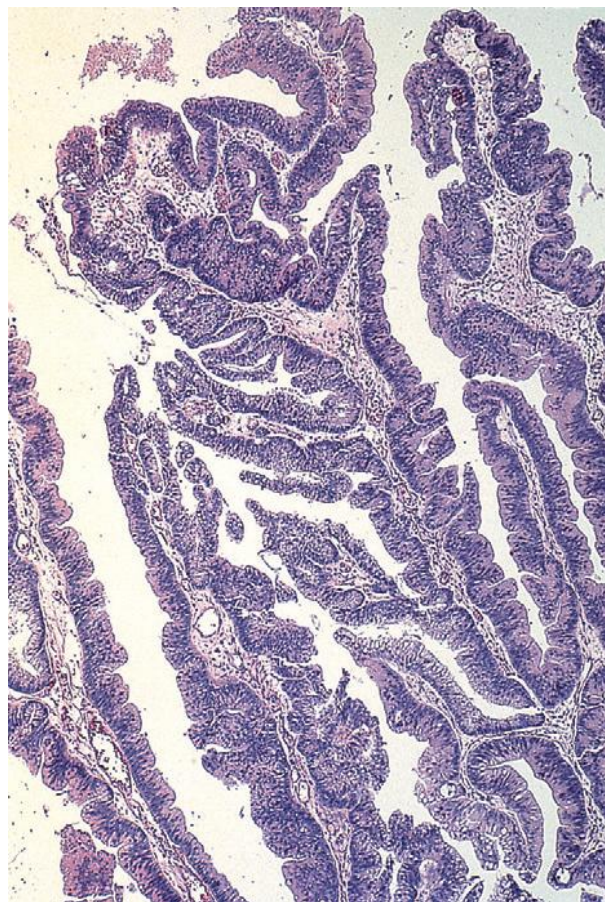


Figure 26: aspect histologique d'un adénocarcinome vésical dont l'architecture est glandulo-papillaire. [51]

2.5. Carcinome à petites cellules [52]

Il représente 0.5% des tumeurs vésicales .Cette tumeur est unique, bourgeonnante et prédomine au niveau du dôme. Elle est diagnostiquée au stade pT3 ou pT4 dans 95% des cas. (Figure 27)

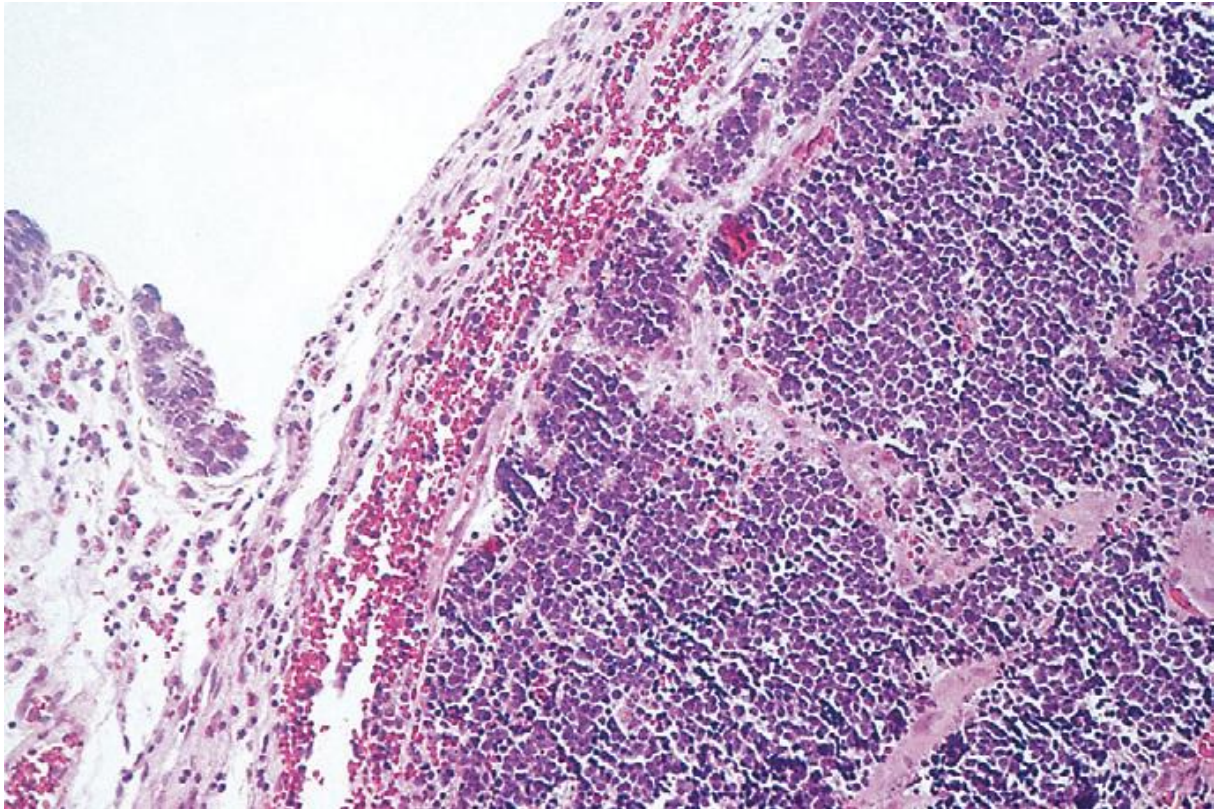


Figure 27 : aspect histologique d'un carcinome à petites cellules montrant une prolifération tumorale polyploïde occupant la quasi-totalité de la lumière vésicale.

[51]

2.6. Sarcomes [55]

Le léiomyosarcome est le plus fréquent chez l'adulte, avec un pourcentage de 57% [56]. Il est constitué d'une prolifération de cellules fusiformes, atypiques organisées en faisceaux enchevêtrés. (Figure 29)

Le rhabdomyosarcome est le plus fréquent chez l'enfant avec un pourcentage de 5 %, siège surtout au niveau du trigone et du col. Il se caractérise par un mélange de cellules fusiformes et rhabdomyoblastiques. [57] (figure28)

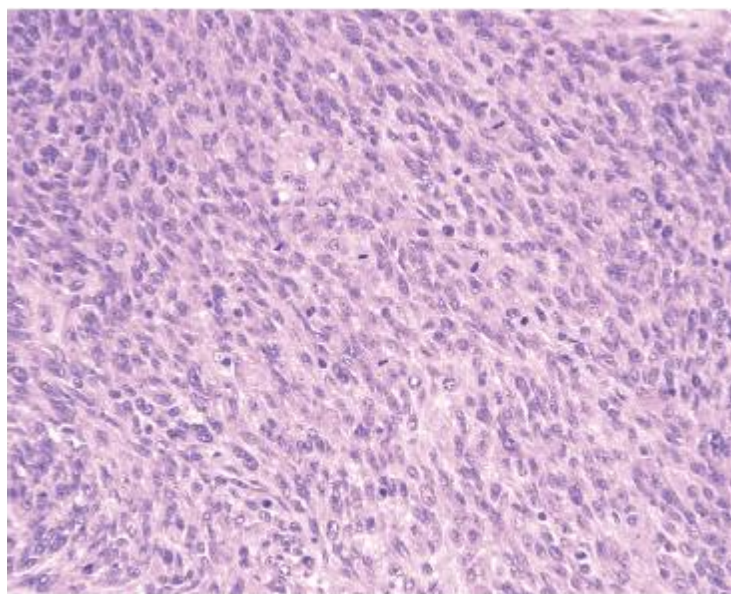


Figure 28 : aspect histologique d'un léiomyosarcome de la vessie : présence d'atypies cyto-nucléaires modérées et un score mitotique élevé. [51]

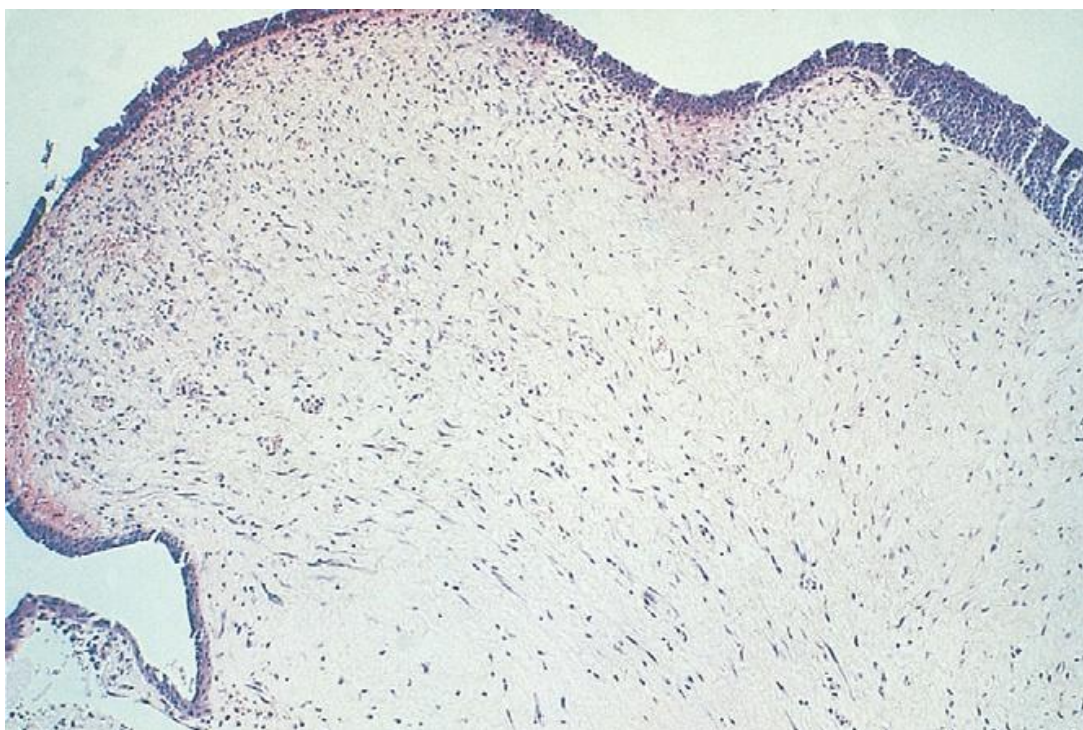


Figure 29: aspect histologique d'un rhabdomyosarcome vésical. A noter l'importance de l'œdème au sein de la prolifération tumorale. [51]

2.7. Lymphome malin : [58] [59]

Il est exceptionnel. Il s'agit le plus souvent d'un lymphome B de faible grade de type MALT caractérisé par un excellent pronostic.

2.8. Mélanome malin primitif : [60] [61]

Très rare. Il s'agit d'une tumeur polyploïde, noirâtre, unique, dont le potentiel métastatique est très élevé.

2.9. Tumeurs secondaires :

La vessie peut être le siège d'un envahissement par contiguïté, d'une tumeur de voisinage telle que la prostate ou le col utérin.

Elle peut également être la cible de métastases en particuliers d'origine digestives, pulmonaires et rénales.

D. Grading des tumeurs vésicales : [62]

Le grade histologique correspond au degré de différenciation de la tumeur. Il est extrêmement utile pour classer la tumeur et envisager le traitement de celle-ci.

Le grade le plus utilisé est celui proposé par Mostofi, définissant ainsi les tumeurs bien moyennement et peu différenciées.

	grade 1	grade 2	grade 3
architecture	Urothélium de >7couches, d'aspect organisé	Urothélium d'aspect moins organisé (perte de la polarité des cellules)	Désorganisation architecturale évidente
aspect cytologique	Noyaux de taille discrètement augmentée Mitoses rares en situation basale	Atypies plus franches mitoses nombreuses sur presque toute la hauteur de l'urothélium.	Atypies marquées mitoses nombreuses sur toute la hauteur de l'urothélium.

Tableau 10 : Grading des tumeurs selon grade de MASTOFI [62]

E. Facteurs histo-pronostiques :

- stade.
- grade.
- index mitotique.
- emboles vasculaires (surtout à distance d'une tumeur faiblement invasive).
- CIS associé.
- Certaines variantes histologiques dont le mauvais PC est reconnu: (micropapillaire, sarcomatoïde, à cellules indépendantes, inflexions épidermoïdes.....) [62]

Dans notre étude, le type histologique prédominant était le carcinome urothélial, avec un pourcentage de 71.42% suivi du carcinome épidermoïde représentant 23% et en dernier lieu on retrouve l'adénocarcinome avec un pourcentage de 5.71%.

III. Diagnostic positif :

1. Circonstance de découverte et signes fonctionnels : [63]

L'hématurie macroscopique est le mode de révélation le plus fréquent des tumeurs urothéliales.

Cette hématurie peut être abondante, responsable de caillots pouvant entraîner une rétention aiguë d'urine.

Il est indispensable, de rechercher une tumeur urothéliale, devant tout épisode d'hématurie macroscopique, même en présence de facteurs pouvant favoriser celle-ci, comme la prise d'anticoagulants.

Les tumeurs vésicales peuvent également se révéler par des troubles irritatifs du bas appareil urinaire, à type de douleurs vésicales, impériosités mictionnelles, pollakiurie avec un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) négatif.

En cas de tumeurs plus évoluées, la symptomatologie ressentie par le patient peut être en rapport avec des complications de la tumeur: douleurs lombaires, voire pyélonéphrite en rapport avec une obstruction urétrale sur son trajet ou au méat ; douleurs osseuses en rapport avec une métastase.

Le diagnostic peut aussi être fait au cours d'explorations réalisées dans le cadre d'autres pathologies.

Une étude menée au Sénégal par D.Diao et T.Amath, montre que l'hématurie était retrouvée dans 88 % des cas. [64]

Dans une thèse menée au sein du service d'urologie du CHU Hassan II de Fès, l'hématurie était présente chez la totalité des patients.

Dans notre travail, le signe clinique prédominant, était par excellence l'hématurie. Retrouvées dans 73.8% des cas .Ce résultat est moins significatif que ceux de la littérature.

Le délai moyen de consultation était de 12.6 mois.

Signes cliniques	Résultat de l'étude de D.Diao	Résultats de notre étude
Hématurie	88%	73.8%
Troubles mictionnels irritatifs	94.3%	79.2%
Rétention d'urine	23.8%	8.6%
Douleurs lombaires	19.3%	27.5%
Masse hypogastrique	31.3%	14.3%
Œdème des membres inférieurs	11.9%	8.61%
Altération de l'état général	46.7%	71.4%

Tableau 11 : tableau comparatif entre le pourcentage des différents signes cliniques de l'étude de D.Diao et T.Amath [64] et notre étude.

2. Examen clinique: [65] [66]

L'examen clinique est souvent pauvre surtout dans le cadre des tumeurs peu avancées.

L'examen abdominal, retrouve rarement une masse sus pubienne évoquent ainsi une volumineuse tumeur du dôme vésical.

L'examen des fosses lombaires, recherche une douleur évoquent une distension rénale.

Le toucher rectal reste un élément important du diagnostic. Associé au palper hypogastrique. Il recherche une infiltration de la base vésicale, ou une masse perçue souvent au bout du doigt et apprécie ses caractères.

Chez l'homme le toucher rectal apprécie aussi le volume de la prostate.

Chez la femme le toucher vaginal permet de rechercher l'envahissement du vagin et de la paroi pelvienne.

Sans oublier le reste de l'examen clinique à la recherche des signes de diffusion métastatique.

Selon une étude marocaine portant sur 147 cas de tumeurs infiltrant le muscle vésical, une infiltration de la base vésicale a été retrouvée chez 40% et une masse hypogastrique chez 14% des patients. [67]

Dans notre étude, une masse hypogastrique a été retrouvée dans 5.7% des cas et l'infiltration de la base vésicale a été retrouvée chez 60% des cas. Ce qui est discordant avec les données de la littérature.

3. Examens complémentaires :

a. Biologique:

- La cytologie urinaire est actuellement un examen de routine, car il permet de détecter les cellules tumorales de haut grade avec une très grande

spécificité. Cependant, elle présente une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade. Son interprétation reste très dépendante du médecin qui la réalise. [68]

Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire. [69]

La technique de FISH augmente la sensibilité de la cytologie en mettant en évidence des anomalies cytogénétiques spécifiques intéressantes dans les cas difficiles ou pour le dépistage des tumeurs des voies excrétrices supérieures [70].

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

Mais dans notre étude aucun patient n'a bénéficié d'une cytologie urinaire, donc ces résultats ne peuvent être comparés à ceux de la littérature.

- **Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)** : doit être fait en premier lieu, avant tout autre investigation afin d'éliminer une infection urinaire.

Dans Une étude menée au Burkina Faso à propos de 71 cas, l'ECBU était positif dans 26.2% des cas [71]. Ce pourcentage est plus important que celui de notre étude car seulement 2 de nos patients soit 5.71% présentait une infection urinaire.

- **La Numération de la formule sanguine et la fonction rénale** permettent d'évaluer le retentissement.

Dans notre étude, l'anémie a été retrouvée chez 27 patients soit 77.1%.A noter que nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature pour comparer ce résultat.

Fournier dans sa série de 60 patients rapporte une insuffisance rénale chez 3 patients soit 7.4% des cas. [72]

Ennis dans une étude portant sur 85 cas a retrouvé le même pourcentage que Fournier. [73]

Dans notre étude, une insuffisance rénale a été rapporté chez 22.9% ce qui dépasse largement les données de la littérature.

	Résultats de l'étude de Fournier	Résultats de l'étude de Ennis.	Nos résultats
Insuffisance rénale	7.4%	7.4%	22.9%

Tableau 12 : tableau comparatif du pourcentage de l'insuffisance rénale entre notre étude et celle de Fournier et d'Ennis.

b. Imagerie médicale :

✓ **Échographie sus pubienne : [74] figure29**

L'échographie vésicale, reste un bon examen de dépistage des tumeurs vésicales. Avec une sensibilité de 61 % à 84 % pour les tumeurs de type polyploïde > à 5 mm. Elle permet d'apprécier : le nombre, la morphologie, le siège, la taille et la base d'implantation.

Elle permet aussi d'éliminer certains diagnostics différentiels, tel que les caillots (mobiles, pas de vascularisation Doppler, fragmentables par pression de la sonde).

Ses limites sont bien connues :

- une vessie non suffisamment remplie.
- l'obésité.
- la superposition des gaz intestinaux.

Ces limites représentent l'indication de la voie endo-rectale.



Figure 29 : échographie vésicale montrant deux processus tumoraux au niveau de la paroi postéro-inferieure et latérale gauche de la vessie. (Service d'urologie CHU Hassan II de Fès)

Dans l'étude menée au Burkina Faso par Lougue Sorgho, la sensibilité de l'échographie pour la détection des tumeurs vésicales était de 98,5 %. [71]

Dans une autre étude menée au Cameroun par D. OMBEU, elle est de 95,23 %. [75]

Dans notre étude l'échographie, a été réalisée chez la totalité de nos patients et a permis le diagnostic de la tumeur dans 76.2%.

Lougue Sorgho a démontré dans son travail, que le dôme et le plancher sont les sièges de prédilection de ses tumeurs, avec respectivement 52% et 48%. [71]

Tandis que dans notre étude, la plupart de nos tumeurs étaient latéralisées à gauche avec un pourcentage de 47.5% ce qui est discordant avec les données de la littérature.

	Notre étude	Etude d'A. Benckroun
UHN unilatérale	42.9%	28%
UHN bilatérale	14%	16%

Tableau 13 : tableau comparatif entre le pourcentage d'UHN dans notre étude et celle de A.Benckroun. [76]

✓ **UIV :**

Cet examen permet de mettre en évidence un éventuel rétrécissement siégeant au niveau du haut appareil urinaire : il peut s'agir soit d'une dilatation urétéro-pyélo-calicielle ou encore d'un rein dilaté ou muet.

Elle recherche également d'autres localisations tumorales tout au long de l'arbre urinaire ainsi que des métastases lombo-pelviennes.

Cet examen n'est à la fois ni très spécifique ni très sensible des tumeurs de la vessie.



Figure 30 : UIV montrant une amputation de la corne vésicale gauche avec une urétéro–hydronéphrose homolatérale (archive du service d’urologie du CHU Hassan II de Fès.)

Dans la littérature, l’UIV a une sensibilité de :

- 100 % dans l’étude menée au Burkina Faso par Lougue–Sorgho [71],
- 90 % dans celle de Romero Aguirre [77] en Espagne,
- 87 % dans celle de BURUIAN [78].
- 78 % dans celle de DOMBEU [75].

L’exploitation de nos dossiers n’a pas permis d’évaluer les résultats de l’UIV vu le manque des comptes rendus.

✓ **L'uro-scanner :**

La tomodensitométrie est habituellement réservée au bilan d'extension, en particulier pour les TVIM. Elle a donc comme but, d'éliminer une lésion associée du haut appareil urinaire, il représente aujourd'hui un examen de référence (en hyperdiurèse avec temps excrétoire) et remplace ainsi l'UIV. [79]

c. Examen endoscopique :

C'est l'examen clé du diagnostic des tumeurs de la vessie. Il est réalisé sous anesthésie générale avec un ECBU stérile.

La cystoscopie a un double intérêt :

- La visualisation de la tumeur : aspect macroscopique végétant ou infiltrant, taille, nombre, topographie, état de la muqueuse environnante; il réalise une véritable cartographie de la vessie ; il permet aussi d'étudier l'urètre à la recherche d'autres localisations (ce qui modifie la thérapeutique). [80]
- La réalisation de prélèvements pour l'étude anatomopathologique ; il peut s'agir d'une véritable résection ultérieurement en cas de petite tumeur ou encore de prélèvements biopsiques à compléter par une résection profonde; l'étude histologique précise le grade et surtout le caractère infiltrant ou non de la lésion ; elle permet également de faire des prélèvements étagés autour de la lésion (recherche d'îlots de carcinome in situ).Elle permet ainsi de poser l'indication thérapeutique en distinguant entre les deux catégories de tumeurs : les tumeurs non infiltrantes où la résection diagnostique peut suffire et les tumeurs infiltrantes qui nécessitent une chirurgie radicale. [81]

La fiabilité de la résection profonde est excellente pour les tumeurs non infiltrant le muscle vésical [82]. Mais elle a une efficacité plus faible pour les tumeurs infiltrant le muscle vésical (supérieures ou équivalentes au stade pT2) avec un taux de surestimation voisin de 10 % et de sous-estimation autour de 30 %, pour différencier les stades pT3a et pT3b. Les erreurs d'appréciation du stade tumoral s'observent quel que soit le type de classification utilisée. [83]

De plus, elle présente plusieurs inconvénients : le risque de perforation de la paroi vésicale, en cas de résection trop profonde ou de tumeur plate, l'examen est impossible en cas d'abondants caillots. La présence d'une grosse hyperplasie prostatique gêne la visualisation du plancher. La résection d'une tumeur située au contact de l'orifice urétéral peut créer un reflux vésico-urétéral, source potentielle de dissémination secondaire dans le haut appareil urinaire. [74]

Mowatta rapporté en 2010, que la sensibilité de l'endoscopie dans le diagnostic des tumeurs vésicales, était de 71 % et sa spécificité de 72 % [84].

Dans notre étude, la cystoscopie a été réalisée dans 94,28% et a permis de mettre en évidence la tumeur pour tous les cas. Ce résultat reflète une bonne sensibilité de la cystoscopie dans le diagnostic des tumeurs vésicales.

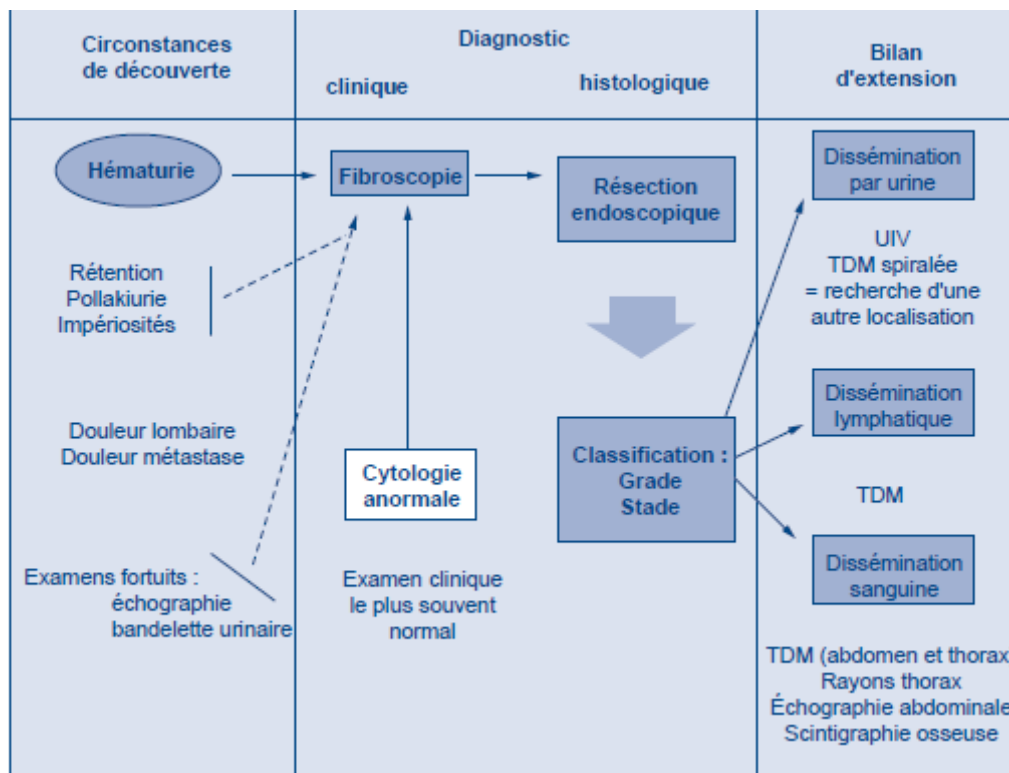


Figure 31 : Investigations complémentaires devant une hématurie. [84]

IV. Bilan d'extension :

A. Extension locorégionale:

1. Clinique :

Les touchers pelviens, permettent d'évaluer le degré d'extension péri-vésicale et d'apprécier la mobilité de la tumeur par rapport aux organes de voisinage, mais cette évaluation clinique, présente un pourcentage d'erreur de 25 à 50% par rapport aux résultats anatomopathologiques.

L'étude de B.Diao, préalablement citée, a retrouvé une masse hypogastrique chez 31.3% des patients. [64].

Par son étude rétrospective à propos de 225 cas, A. Benchekroun a retrouvé au palper abdominopelvien, une masse hypogastrique dans 4.88%. [76]

Nos résultats étaient moins importants que ceux de D.DIAO, mais étaient proche de ceux de A. Benckekroun, car à l'examen clinique 5.71% de nos patients présentaient une masse hypogastrique.

Une comparaison entre nos résultats et ceux de l'étude de A. Benckekroun est résumée dans le tableau suivant :

	Résultats d'A. Benckekroun	Nos résultats
Masse hypogastrique	4.88%	5.71%
Infiltration de la base vésicale	36%	60%
Blindage pelvien	2.6%	22.9%
Infiltration de la paroi vaginale	0.89%	1.85%

Tableau 14 : tableau comparatif entre les résultats de l'évaluation clinique de l'extension tumorale entre l'étude d'A. Benckekroun et notre étude.

2. Echographie :

L'échographie vésicale n'est pas suffisamment performante pour apprécier l'infiltration tumorale. Le caractère infiltrant se juge sur la disparition du liseré hyper-échogène péri-vésical et/ou sur la protrusion extra-vésicale de la tumeur. Mais la fiabilité de ces signes n'est valable que pour les envahissements massifs.

L'échographie endo-vésicale est plus performante mais ne peut remplacer la cystoscopie ni l'examen anatomo-pathologique des coupes de résection [85].

3. Uro-scanner abdomino-pelvien :

La TDM abdomino-pelvienne est un examen couramment utilisé pour déterminer le stade tumoral. Elle a remplacé l'UIV. Elle permet d'examiner en même temps, le pelvis, l'abdomen, le rétro-péritoine et les aires ganglionnaires. Sa fiabilité globale, comparativement au stade pathologique après cystectomie est de 32 à 85 % [86].

Mais les limites de la TDM sont :

- L'incapacité de différencier les couches de la paroi vésicale, à part l'extension péri-vésicale macroscopique, mais surestimation de l'extension si l'examen est réalisé après RTUV.
- L'impossibilité d'analyser, sur des coupes axiales, les tumeurs du dôme vésical et du trigone.

4. Imagerie par résonance magnétique :

C'est un examen qui permet d'adapter les plans de coupe à la morphologie de la vessie, pour explorer les tumeurs du dôme ou de la base et les organes de voisinage.

Une tumeur de la vessie apparaît en iso-signal par rapport à la paroi, pour les séquences T1 ; alors qu'en T2, elle a un signal supérieur à l'hypo-signal de la paroi et inférieur à l'hyper-signal de l'urine. L'appréciation de l'infiltration pariétale est basée sur l'analyse de l'hypo-signal pariétal rompu en cas d'envahissement.

La fiabilité de l'IRM est nettement supérieure à celle de la TDM, elle est de 85 à 90% grâce à de meilleures résolutions et à des antennes endo-rectales, mais le problème de manque d'accessibilité persiste toujours [87].

5. Etude anatomopathologique:

L'évaluation précise du degré d'extension et de l'agressivité des tumeurs vésicales superficielles peut être obtenue grâce à :

- La relecture des lames histologiques par un deuxième anatomopathologiste.
- La prise en compte de la présence ou non d'un envahissement de la muscularis mucosae dans la stadification des tumeurs pT1.
- La répétition d'une deuxième série de biopsie, avec en particuliers des prélèvements en profondeur au niveau d'implantation de la tumeur initialement réséquée.
- La recherche de localisation tumorale prostatique.
- La recherche de localisation tumorale sur le haut appareil urinaire.

B. Extension ganglionnaire:

1. TDM et IRM :

Ces deux techniques identifient une adénomégalie sur les critères suivants : une forme ronde et une taille $> 1\text{cm}$ (le plus petit diamètre en cas de masse ovale).

Aucun critère de densité ou de signal ne permet de distinguer une adénopathie inflammatoire d'une autre métastatique.

Dans l'étude de A. Benchekroun, la TDM a permis la recherche de l'envahissement ganglionnaire dont la fiabilité était de 70% à 90% ; par contre elle a été jugée non fiable pour la stadification tumorale. [76]

Dans notre étude, la TDM n'a pas permis de diagnostic de l'envahissement ganglionnaire diagnostiqué après étude anatomopathologique.

2. PET Scan : Positron emission tomography : [76]

Le PET Scanne avec injection intra veineuse de 2-[18F]-2-désoxy-D-glucose(FDG), est une technique d'imagerie métabolique qui étudie la fixation de cet analogue radioactif du glucose, au sein des cellules tumorales dont le métabolisme glucidique est augmenté par rapport aux tissus sains.

Il permet de distinguer les adénopathies métastatiques, car elles fixent plus de glucose radioactif.

Dans la littérature, les limites de détection étant de 0,9 cm .La sensibilité (< 70 %) et la spécificité (> 85 %), meilleures que celles de l'imagerie classique, encouragent à poursuivre les études.

C. Extension systémique :

- Poumon : la TDM est indispensable pour détecter les métastases pulmonaires plutôt que la radiographie standard.
- Foie : l'échographie hépatique est plus performante, mais elle n'est réalisée qu'en cas de doute sur la TDM.
- OS : La radiographie standard est demandée en cas de symptomatologie clinique. Alors que la scintigraphie est systématique pour certains, pour d'autres, elle ne sera réalisée que s'il y a un signe d'appel ou élévation de phosphatases alcalines. Et en cas de suspicion sur la scintigraphie, il est recommandé de réaliser une TDM ou une IRM centrée sur la zone douteuse pour confirmer le diagnostic.

V. Traitement des tumeurs infiltrant le muscle vésical :

A. But du traitement :

L'objectif du traitement des tumeurs de la vessie varie en fonction du stade de la maladie :

- TVNIM

- Traitement curatif.
- Diminution du taux des rechutes locales.

- TVIM

- Traitement curatif.
- Diminuer le taux des rechutes métastatiques.
- Améliorer la survie.

- Maladie métastatique

- Traitement des symptômes.
- Améliorer la survie et la qualité de vie.

B. Moyens thérapeutiques :

1. Traitement chirurgicale radical :

1.1. Cystectomie totale [88] :

La cystectomie totale reste le traitement de référence pour les tumeurs infiltrant le muscle vésical et au-delà .Elle consiste à l'ablation de la vessie et des organes avoisinants tels : la prostate et les vésicules séminales chez l'homme ; l'utérus et ses annexes chez la femme.

❖ chez l'homme :

- ✓ La cysto-prostatectomie totale : s'impose par nécessité carcinologique. Emportant ainsi vers l'aval l'urètre lorsque des foyers tumoraux ou de CIS ont été mis en évidence à ce niveau ou quand il y a envahissement du stroma prostatique.

Il existe deux voies d'abord : sous et trans-péritonéale. [89][90]

- ✓ La cystectomie avec conservation de la coque prostatique :

Elle permet de diminuer le risque d'impuissance et d'incontinence après la cysto-prostatectomie.

Elle fait suite à une RTUP en immédiat ou dans les jours précédant la chirurgie avec un examen extemporané permettant d'éliminer une marge positive. [91]

❖ Chez la femme [92]

La cystectomie totale obéit aux mêmes impératifs carcinologiques que chez l'homme.

Il s'agit d'une pélvectomie antérieure emportant la vessie, l'utérus, les annexes et l'urètre.

La voie d'abord est obligatoirement trans-péritonéale.

Dans le cadre des tumeurs antérieures de la vessie, chez les femmes jeunes on peut conserver l'appareil génital.

1.2. Cystectomie par coelioscopie :

La première cystectomie laparoscopique a été réalisée en 1992.

Les avantages de la laparoscopie ont été rapportés en termes de morbidité et de reprise plus précoce d'activité.

Les résultats carcinologiques actuels de cette voie d'abord sont difficilement comparables à ceux de la voie classique compte tenu d'un recul encore insuffisant.

Néanmoins, les séries publiées ne mettent pas en évidence une différence significative à moyen terme. [93]

En attendant des résultats probants, il paraît donc licite de laisser le temps aux équipes expertes en laparoscopie de faire la preuve de l'efficacité carcinologique de cette voie d'abord. À ce jour, le traitement de référence du cancer infiltrant de la vessie demeure la cystectomie par laparotomie. [94]

1.3. Dérivations urinaires : [92]

Le rétablissement du cours des urines s'impose après une cystectomie totale. Ce si se fait soit par remplacement vésical ou par dérivations des urines. Ce choix dépend de l'âge, de l'état général, du stade de la maladie et du choix du patient.

On distingue donc :

✓ Les dérivations incontinentes :

- l'urétérostomie directe : consiste à l'abouchement des uretères dans la paroi abdominale.

- l'urétérostomie cutanée trans-iléale : ou intervention de BRICKER : consiste à aboucher les uretères à la peau par l'intermédiaire d'une anse intestinale.
- ✓ Les dérivations continentales :
 - les dérivations internes : l'urétéro-sigmoidostomie : consiste à drainer les deux uretères dans le colon sigmoïde après vérification de sa normalité et de la continence du sphincter anal.
 - les dérivations externes : ces poches continentales ont l'avantage de reconstituer un réservoir que le patient vide par auto-sondage régulier. Elles permettent donc d'éviter le port d'appareillage externe.

1.4. Remplacement de la vessie : [95]

Le remplacement vésical par une poche intestinale tend à devenir le mode de dérivation le plus fréquent, parce qu'il respecte le schéma corporel du patient et lui évite le port d'un collecteur externe ou l'auto sondage d'une dérivation urinaire continente.

Pour cela certaines conditions doivent être respectées :

- l'urètre sain.
- le sphincter strié intact.
- le remplissage doit se faire à basse pression.
- la capacité vésicale physiologique doit être conservée.
- la vidange vésicale doit se faire de façon complète.

2. Traitement chirurgical conservateur :

2.1. Cystectomie partielle : [96]

Consiste à enlever uniquement la portion vésicale porteuse de la tumeur, en passant à distance et en assurant une marge de sécurité carcinologique de 2 à 3 cm.

Elle permet de conserver une capacité vésicale fonctionnelle, et la préservation de la fonction sexuelle chez l'homme.

Mais, elle présente des risques majeurs tels que, l'existence d'une tumeur résiduelle et l'apparition d'une récurrence tumorale intra ou extra vésicale.

Pour ces raisons, la cystectomie partielle n'a pas trouvé de place en pratique urologique, malgré les différentes modalités thérapeutiques associées.

Cependant la plupart des auteurs considèrent que la résection trans-urétrale seule est associée à un taux de récurrence plus important que la cystectomie totale.

Cette modalité thérapeutique, doit être réservée aux patients âgés, dont l'état général et les comorbidités associées contre-indiquent la cystectomie totale ou la radio-chimiothérapie concomitante. [97]

2.2. Résection trans-urétrale de la vessie : [98]

Elle constitue à la fois un pilier diagnostique et aussi le premier temps de la prise en charge thérapeutique des tumeurs de la vessie. Mais elle reste insuffisante en matière de stadification exacte de ces tumeurs.

Pour les tumeurs infiltrant le muscle vésical, l'indication idéale est une lésion T2 uni focale et de taille inférieure à 3 cm. [99]

3. Radiothérapie :

3.1. Radiothérapie externe exclusive (RTE) :

Elle implique l'irradiation du pelvis en entier, comprenant en outre la vessie et les aires ganglionnaires iliaques. Les techniques utilisées comportent quatre champs centrés sur le pelvis. Elle délivre des doses de 1.7 à 2.8 GY par séance, soit 45 GY étalées en cinq semaines. [100]

A stade égal, les résultats de la radiothérapie semblent inférieurs à ceux des séries chirurgicales. [101]

La RTE seule n'est envisagée qu'en cas de contre-indication (ou refus) à la chirurgie et à la chimiothérapie ou à visée hémostatique chez les patients fragiles. [101]

Le taux de contrôle local serait supérieur chez les patients opérés (90 % contre 75 %), mais les taux de survie globale sont du même ordre (survie à cinq ans de 26 à 59 % après chirurgie, et de 56 % après chimio-radiothérapie) [102] [103].

Mais par contre, l'étude du GETUG (Groupe d'étude des tumeurs urogénitales) a permis de montrer que la qualité de vie et la fonction urinaire sont satisfaisantes chez les patients ayant bénéficié d'un protocole de préservation vésicale. [104]

Une méta-analyse portant sur trois essais randomisés et un total de 439 patients, comparant la chirurgie et la radiothérapie, a montré des taux de survie globale à cinq ans respectivement de 36% et 28%. [105]

Effectivement dans notre étude, le seul patient traité par radiothérapie exclusive a présenté 3 mois après la fin de sa radiothérapie, une rechute faite de

métastase médullaire. Alors que 8.8% des patients traités par cystectomie puis chimiothérapie sont jusqu'à présent en bon control.

3.2. Radio-chimiothérapie concomitante (RCC) :

Devant l'action synergique anti-tumorale de la chimiothérapie et de l'irradiation, plusieurs associations entre radio-chimiothérapie ont été développées [106].

Le bénéfice attendu de la RCC repose sur deux hypothèses théoriques :

- la coopération spatiale et temporelle des deux traitements, permet de traiter en même temps les tumeurs primitives et ses métastases infra-cliniques.
- l'existence d'un effet supra-additif entre chimiothérapie et radiothérapie.

[101]

La RCC est basée sur l'utilisation de sel de platine de façon synergique à la radiothérapie menée jusqu'à un niveau de 60-65 GY. [101]

Selon la NCCN : le protocole administré est comme suit : [107]

- Cisplatine 15mg/m² de j1 à j5,
- Associé à de l'acide folinique 200 mg/m² et du 5 fluoro-uracile 400 mg/m² en perfusion de 1 heure par jour de j1 à j5.
- Chaque cycle de 5 jours est séparé de 3 semaines de repos.

Selon le manuel de cancérologie clinique, les taux de réponse complète à la RCC sont de 60% à 85%, la survie globale à 5 ans est de 50 à 60% et la survie avec vessie en place est de 40 à 45 %. [108]

Des critères de sélection stricts, en dehors des patients refusant la chirurgie, permettent d'inclure des patients dans cette stratégie thérapeutique : [108]

- Lésion unique de petite taille.
- Absence de carcinome in situ vésical associé.
- RTUV complète avec diagnostic définitif de lésion pT2
- Absence d'hydronéphrose.

L'essai RTOG 99-06 (Radiation Therapy Oncology Group) a évalué l'association RTUV et chimiothérapie (paclitaxel et cisplatine) à une radio-chimiothérapie dans le cadre de tumeurs de la vessie infiltrant le muscle : le taux de réponse complète était de 81% après un suivi médian de 50 mois, la survie globale et spécifique étant respectivement de 56% et 71%. [108]

L'étude GETUG (Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales) a évalué la qualité de vie de ces patients avec un taux de satisfaction proche de 67 %. [108]

Dans notre étude, la radio-chimiothérapie a trouvé son indication chez 3 patients, soit 8.57%. Nos résultats ne peuvent être comparés à ceux de la littérature vu que 2 de ces patients ont été perdus de vue et aussi à cause du recul.

4. Chimiothérapie :

Depuis 1980, des études de phase I et II ont démontré que les cellules tumorales urothéliales étaient sensibles à différents agents avec des mécanismes d'action variables. [88]

4.1. Chimiothérapie des stades métastatiques :

a. Monothérapie :

Plusieurs molécules ont démontré leur activité en monothérapie : (le cisplatine, la carboplatine, la vincristine, cyclophosphamide, 5-Fu) [109]

Le tableau suivant permet de comparer la réponse objective (RO) des patients aux drogues de chimiothérapie en monothérapie :

Drogues	Réponse objective
Cisplatine	33%
Méthotrexate	29%
Doxorubicine	23%
5-fluoro-uracile	35%
Vinblastine	-
Cyclophosphamide	-
MMC	21%
Carboplatine	12-14%
Gemcitabine	24-28%
Paclitaxel	10-40%
Docetaxel	13-31%
Vinflumine	15%
Eribulin	38%

Tableau15 : comparatif des réponses objectives des différentes drogues utilisées en monothérapie. [108]

Une étude phase II, menée par Lin CC en 2008, consistant à tester plusieurs molécules en mono-chimiothérapie en cas de tumeurs de vessie métastatiques, a démontré un taux de réponse objective variant de 7 à 28 %. [110]

Dans notre étude aucun patient métastatique n'a reçu une monothérapie.

b. Poly chimiothérapie :

• **Protocoles standard à base de cisplatine :**

❖ **MVAC :**

Depuis plus de 15 ans, le protocole MVAC :(méthotrexate, vinblastine,doxorubicine et cisplatine) est le standard thérapeutique en 1ere ligne métastatique. [108]

Les résultats de l'étude princeps du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ont rapporté des taux de réponse objective de 50 à 70% dont 15 %à 25% de réponse complète. [111]

Dans un essai randomisé de phase III, Pfister a démontré la supériorité de ce protocole contre le cisplatine seul. [112]

Bien que ce protocole est efficace, mais il est très toxique, car il est à l'origine de neutropénies fébriles, de mucites, de vomissements ; d'anorexie, d'alopécie, et d'insuffisance rénale. [113]

Le protocole Gemcitabine–CDDP (G–C) sur un cycle de 4 semaines a été comparé au protocole M–VAC sans G–CSF. Cet essai rapporté par Von Der Maas, parle de résultats équivalents : la médiane de survie globale est de 13.8 pour le G–C et 14.8 mois pour le M–VAC. Le taux de réponse objective respectivement est de 54.3% et 55%. [114]

On ne peut rapporter les résultats de notre étude en les comparant avec les données de la littérature vu qu'aucun de nos patients n'a été traité par le MVAC.

❖ Gemcitabine –cisplatine (G–C) :

Dès les années 1990, la Gemcitabine a constitué une nouvelle molécule dans la prise en charge des carcinomes urothéliaux de la vessie.

Sternberg a démontré à partir d'une étude randomisée phase III, comparant le régime M–VAC au G–C que ce dernier était le moins toxique parmi les deux : [113]

Toxicité	M–VAC	G–C
Neutropénie grade IV	65%	30%
Mucite grade 1–2	22%	1%
Décès	6 personnes	2 personnes

Tableau 16 : Tableau comparatif de la toxicité du M–VAC et celle du G–C : résultats de l'étude de Sternberg. [113]

Cependant cette étude n'a pas montré de supériorité du GC par rapport au M–VAC en terme de survie globale : étant respectivement 13.8 mois et 14.8 mois.

Compte tenu du bénéfice en toxicité, le G–C est devenu en pratique le nouveau standard thérapeutique. [111]

Dans notre étude, 3 patients métastatiques traités par G–C sont jusqu'à présent en bon control après une réponse complète, sur une durée de survie moyenne de 14 mois.

❖ M–VAC intensifié : [113]

En vue d'améliorer les résultats obtenus avec le M–VAC, une intensification de ce même protocole (HD–MVAC) avec administration systématique des facteurs de croissance granulocytaire a été évaluée.

Dans une étude prospective randomisée de l'EORTC, une comparaison entre le M–VAC et le HD–MVAC a été réalisée.

Sternberg rapporte les résultats de cette étude : le taux de réponse obtenu est supérieur dans le protocole intensifié ; 73% vs 58% ; de même que la survie sans progression (9.1 vs 8.2 mois). En revanche aucun gain sur la survie globale n'a été observé.

Le protocole HD-MVAC :

- Méthotrexate 30 mg/m², jour 1
- Vinblastine 3 mg/m², jour 2
- adriamycine (doxorubicine) 30 mg/m², jour 2
- cisplatine 70 mg/m², jour 2

Tous les 14 jours avec utilisation de G-CSF.

• Alternative au traitement standard : (patient « unfit ») Sur l'état général :

Une des options possibles pour les patients non éligibles à une poly-chimiothérapie, notamment à base de sels de platine, est une mono- chimiothérapie par Gemcitabine. [112]

Von Der Maase a démontrée dans 3 études phases II en monothérapie, que le taux de réponse objective variait entre 22% et 28 %, avec 9 % de réponse complète, et une survie qui reste limitée : de 8 à 12 mois. [114]

Sur la fonction rénale :

Environ un tiers des patients ne peuvent pas accéder au CDDP en raison d'une altération de la fonction rénale, l'alternative demeure le Carboplatine (hors AMM). [114]

Le dernier essai randomisé, comparant l'efficacité anti-tumorale, des combinaisons à base de carboplatine, aux combinaisons à base de CDDP, était une phase II comparant l'association gemcitabine-carboplatine au protocole G-C.

C'est un essai mené par Dogliotti, chez 110 patients atteints de tumeurs urothéliales avancées. Les taux de réponse objective étaient de 49,1 % et 40 %, alors que les médianes de survie globale étaient de 12,8 mois et de 9,8 mois, respectivement pour les bras G-C et G-carboplatine [115]

- **En deuxième et troisième ligne métastatique :**

Au-delà de la chimiothérapie métastatique de 1 ère ligne, le pronostic devient plus sombre.

Il n'y a pas de consensus sur la prise en charge des maladies réfractaires au cisplatine.

Le docetaxel, paclitaxel, ifosfamide, oxaliplatine-5FU, pemetrexed, topotecan, lapatinib, gefitinib, bortezomib et sunitinib ; en mono- chimiothérapie ou en association ont fait l'objet d'études phase II, avec des taux de réponse objective variant de 7 à 28 % [116].

La vinflunine, après plusieurs essais de phases II, a fait récemment l'objet d'un essai de phase III, à travers lequel, Bellmunt a comparé cette molécule aux soins de support. La différence en survie globale, était significative : 6,9 mois versus 4,3 mois respectivement. [117]

4.2. Chimiothérapie péri-opératoire :

Même après une chirurgie radicale, la moitié des patients ayant une tumeur infiltrant le muscle, développe une métastase à distance et meure de la maladie. Le bénéfice obtenu avec la chimiothérapie, en situation métastatique a conduit à étudier sa place en péri-opératoire. Elle peut être soit néo-adjuvante ou adjuvante.

a. Chimiothérapie néo-adjuvante :

Elle a plusieurs avantages théoriques :

- la réduction du volume tumoral ce qui facilite la technique chirurgicale.
- l'évaluation de la chimio-sensibilité de la tumeur.
- l'administration des drogues de chimiothérapie à doses optimales, avec une toxicité moindre vu que le traitement systémique est mieux toléré en préopératoire.

Le principal inconvénient est le retard du traitement radical.

Deux grands essais randomisés et une méta-analyse argumentent l'utilisation de la chimiothérapie néo-adjuvante pour les stades T2 et T3.

Le bénéfice de survie démontré, encourage l'utilisation de la combinaison chimiothérapie à base de platine avant cystectomie radicale, ou radiothérapie définitive. [118]

Une méta-analyse du groupe ABC incluant un nombre important de patients, a également confirmées le bénéfice en survie de la chimiothérapie néo-adjuvante dans les tumeurs infiltrant le muscle, avec une réduction du risque de décès de 14%. [119]

b. chimiothérapie adjuvante :

Les données bibliographiques, concernant la chimiothérapie adjuvante dans la prise en charge des tumeurs vésicales sont pauvres.

Les essais comparatifs menés dans ce cadre souffrent de biais méthodologiques majeurs.

Une méta-analyse du groupe ABC portant sur les données d'un nombre faible de patients (500 patients), a démontré que la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine permet une réduction significative du risque de décès de 25%. [120]

C. Indications thérapeutiques : [107]

1. Tumeurs T2, T3 :

- Le traitement consiste en une cystectomie totale à ciel ouvert associée à un curage ilio-obturateur + vessie de remplacement.
- Le curage ganglionnaire extensif est proposé dans le but d'améliorer la stadification et les résultats carcinologiques.
- Avant le traitement radical, la chimiothérapie néo-adjuvante est considérée un standard thérapeutique, à partir des stades pT2, sauf chez les patients altérés ou avec une IR.
- La chimiothérapie adjuvante reste un arsenal thérapeutique pour les tumeurs à haut risque (pT3/PT4/N+)
- La RCC trouve son indication en cas de :
 - ✓ traitement conservateur désiré.
 - ✓ ou après une RTUV, chez un patient dont l'état général ne permet pas un traitement radical.

2. Tumeurs pT4 :

On commence par une chimiothérapie néo-adjuvante (3 cycles), puis chez les patients répondeurs on envisage une chirurgie.

3. Tumeurs avec envahissement ganglionnaire :

Chimiothérapie première à base de Gemcitabine-Cisplatine puis une chirurgie si la réponse est significative.

4. Tumeurs d'emblée métastatiques : [112]

a. En première ligne de traitement :

❖ Pour les patients pouvant recevoir du cisplatine (CDDP) :

- MVAC (+ GCSF) ou HD-MVAC (+ GCSF) ou G-C. (Recommandation de grade A).

❖ Pour les patients « unfit » pour du cisplatine :

- Association de chimiothérapie contenant du carboplatine (CBDCA) ou en monothérapie. (Recommandation de grade B)

b. En deuxième ligne de traitement :

- ❖ Pour les patients ayant un PS < 2 : vinflunine en monothérapie. (Recommandation de grade B)
- ❖ Pour les patients ayant un état général altéré : traitement de support.

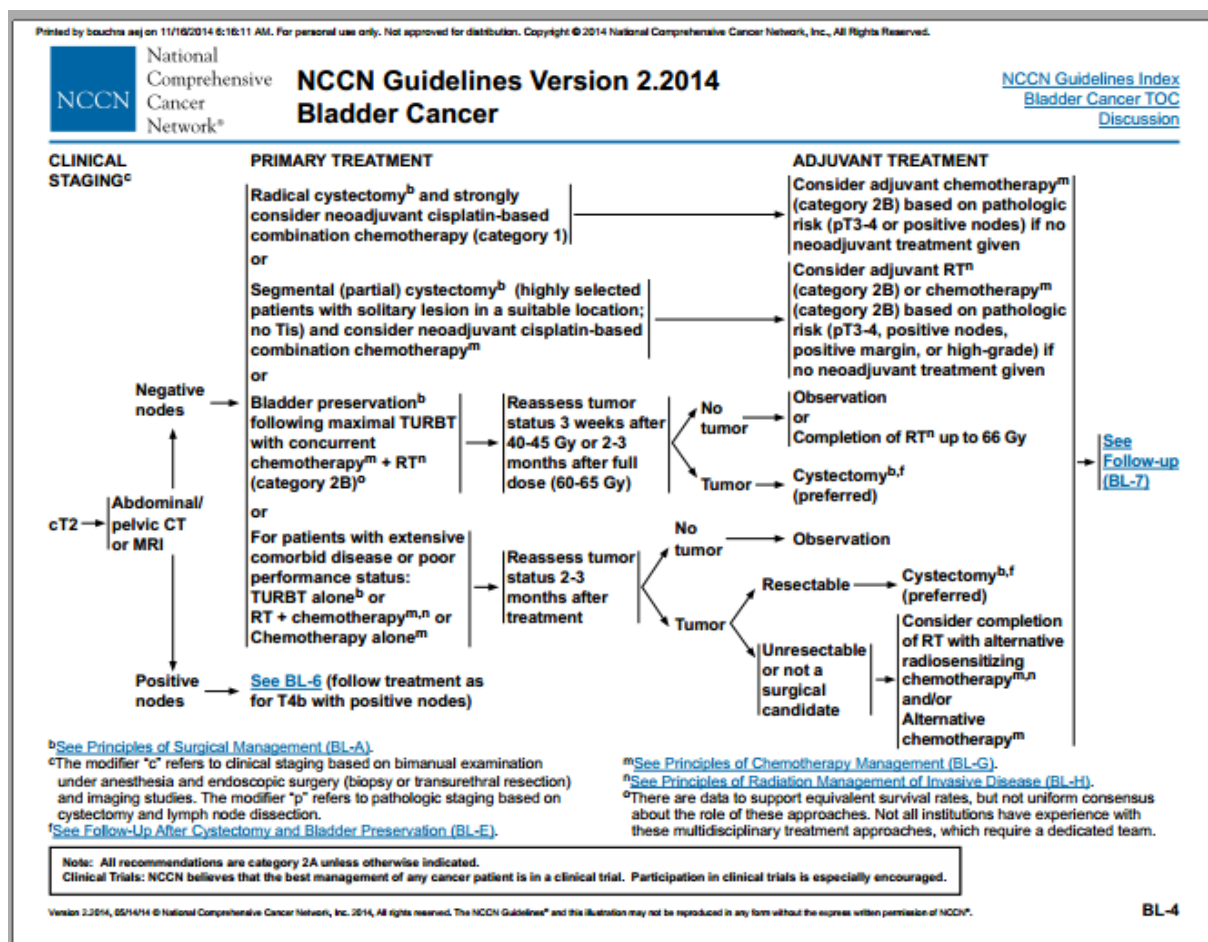


Figure 32 : Algorithme de prise en charge thérapeutique des tumeurs T2. [107]

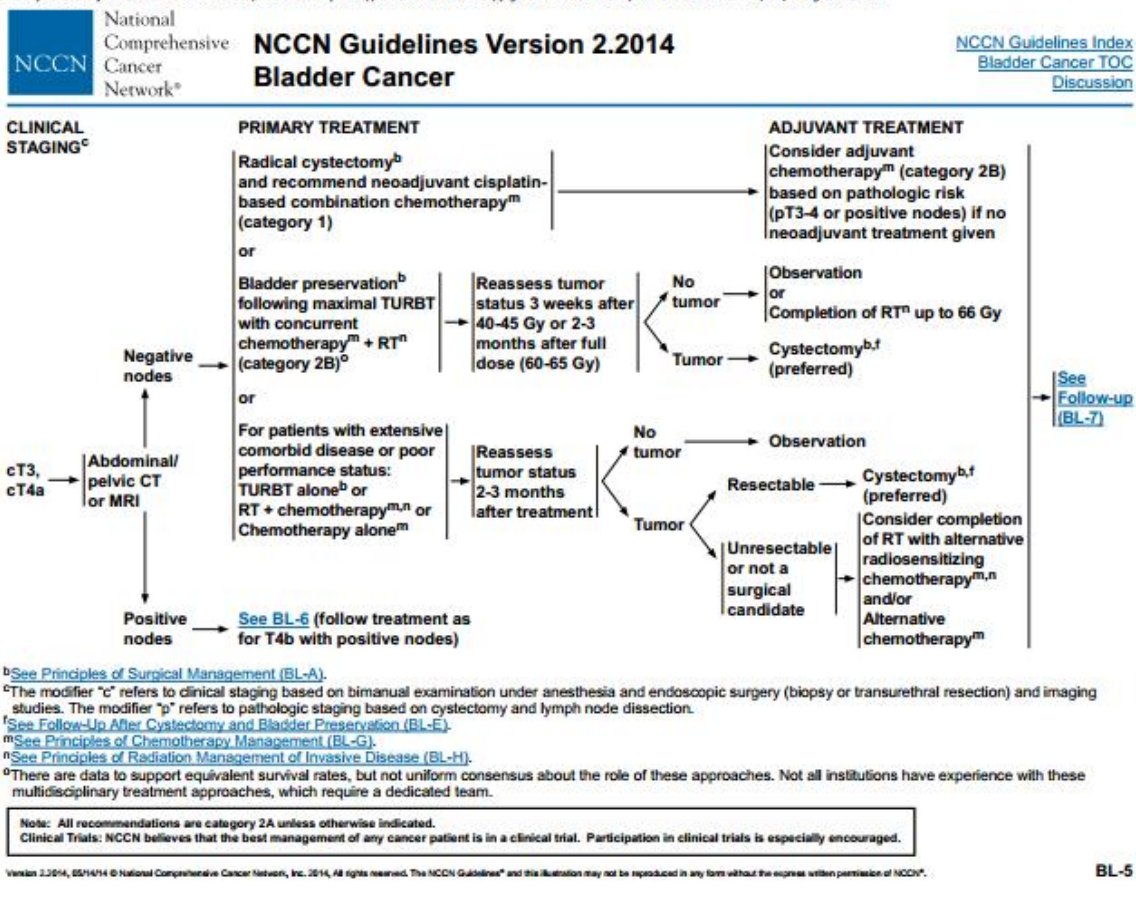


Figure 33 : Algorithme de prise en charge thérapeutique des tumeurs T3, T4.

[107]

VI. Evaluation du pronostic :

1. Pour les stades non métastatiques :

- L'âge est un facteur pronostic associé à un stade tumoral plus avancé et une survie spécifique moins favorable.
- L'hydronéphrose préopératoire est habituellement suspecte d'une extension extra-vésicale, voire la présence de métastases ganglionnaires associées.
- L'infiltration lympho-vasculaire de la pièce de cystectomie, est un élément péjoratif.
- La présence de marges positives sur la pièce de cystectomie, constitue un facteur de mauvais pronostic avec un taux de récurrence tumorale important.

2. Pour les stades métastatiques :

Un PS (score de performance) inférieur ou égale à 2 et la présence de métastases viscérales surtout hépatiques sont reconnus comme des facteurs indépendants de mauvais pronostic.

VII. Modalités et rythme de surveillance : [108]

1. But de la surveillance :

Le principal but du suivi de ces patients est le diagnostic précoce des rechutes, des progressions et des complications du traitement.

2. Moyens :

- cytologie urinaire.
- cystoscopie.
- biologie.
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne.(TDM TAP)

3. Rythme du suivi :

3.1. Pour les tumeurs non métastatiques :

❖ Après une cystectomie radicale :

Après une cystectomie radicale, le suivi se fait par une :

- Une cytologie urinaire, une créatinémie et un ionogramme tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans.
- Une TDM TAP : tous les 3 à 12 mois pendant 2 ans.
- En cas de CIS associé : un lavage urétrale puis une cytologie tous les 6 à 12 mois.
- Et en cas de dérivations urinaires un dosage de la Vitamine B12 annuellement est requis.

❖ Après cystectomie partielle :

On adopte le même rythme et les mêmes modalités du suivi, en plus d'une cystoscopie et cytologie urinaire tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans.

3.2. pour les tumeurs métastatiques :

L'évaluation thérapeutique est plus rapprochée.

Elle se fait après chaque 3 cycles de chimiothérapie.

Conclusion

Les tumeurs infiltrant le muscle vésical restent d'une importante fréquence dans le monde entier. Leur incidence est en augmentation continue. Le facteur de risque le mieux établi est le tabagisme d'où l'intérêt de la prévention primaire. Le tableau clinique est dominé par l'hématurie et les signes d'irritation vésicale.

La sophistication des techniques d'imagerie ainsi que le développement des moyens endoscopiques permet en outre une meilleure caractérisation de cette pathologie.

Le traitement de ces tumeurs a connu de véritables progrès durant les dernières années, permettant ainsi une prise en charge adéquate.

Plusieurs nouvelles approches thérapeutiques sont à l'étude afin :

- d'identifier des facteurs pronostic et prédictifs moléculaires dans les stades localisés ou métastatiques.
- de développer de nouveaux cytotoxiques et de nouvelles thérapeutiques ciblées : anti-HER2, anti-EGFR, inhibiteurs d'angiogenèse, etc.....

Résumés

Résumé

Introduction :

Les tumeurs infiltrant le muscle vésical représentent 30% de l'ensemble des néoplasmes de la vessie. Elles atteignent surtout l'homme âgé, tabagique chronique.

Des progrès importants ont été réalisés concernant les moyens diagnostiques, la compréhension de la carcinogénèse et la prise en charge thérapeutique de ces tumeurs.

La chirurgie radicale reste le traitement de référence sans oublier le rôle de la chimiothérapie et de la radiothérapie dans la prise en charge de ces tumeurs.

Objectifs :

Notre étude avait comme objectif l'analyse des aspects épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques de cette affection.

Matériel et méthode :

Etude rétrospective portant sur 35 cas de tumeurs infiltrant le muscle vésical, pris en charge au sein du service d'Oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 4 ans s'étendant de janvier 2009 au décembre 2013.

Les paramètres analysés étaient l'âge, le sexe, les facteurs de risque, les données anatomopathologiques, les signes cliniques et les méthodes thérapeutiques pratiquées.

Résultats :

Ces patients représentaient 2.46% de la totalité des tumeurs pris en charge au sein du service d'Oncologie Médicale. L'âge moyen était de 65 ans avec des extrêmes de 49-87 ans et un sex-ratio de 4.9.

Sur le plan clinique, l'hématurie représentait le signe d'appel le plus fréquent ; elle a été retrouvée dans 73.8% des cas, associé dans 79.2% des cas à des signes d'irritation vésicale.

Sur le plan histologique, le carcinome urothélial était retrouvé dans 71.42% des cas.

Ainsi que, 37.14% des patients étaient classés stade pt2a.

Le traitement était essentiellement chirurgical, le taux d'opérabilité était de 74.28%.

Une cysto-prostatectomie a été réalisée dans 35.14% des cas.

Tandis que la pélvectomie antérieure a été réalisée dans 8.57% des cas.

Une chimiothérapie néo-adjuvante à base de Carboplatine-Gemcitabine a été administrée chez 4 patients soit 11.42%.

La radiothérapie a trouvé son indication chez 7 patients soit 20% des cas.

Une association radio-chimiothérapie était indiquée chez 80,57%.

Le suivi des patients a constitué un problème majeur pour notre étude, vu le recul qui était court.

L'évolution a été marquée par la rechute chez 8.57% des patients sur une durée de 8 mois et par une réponse complète chez 3 patients qui sont jusqu'à présent en bon control.

Conclusion :

Au terme de cette étude, nous retenons que le cancer infiltrant de la vessie dans notre pays, reste une pathologie assez fréquente, ayant un pronostic grave en rapport avec les stades avancés T3, T4 et les formes indifférenciées, d'où l'intérêt du diagnostic précoce devant toute hématurie macro ou microscopique, et la surveillance par cytologie urinaire des sujets exposés au risque.

Abstract

Introduction:

Muscle-infiltrating bladder tumors represent 30% of all bladder neoplasm. They occur mainly in elderly tabagic patients.

Significant progress has been made in diagnostic strategy, understanding of carcinogenesis and therapeutic management of these tumors.

Radical surgery is the standard treatment. Chemotherapy and radiotherapy have a major role in the management of these tumors.

Objective:

The objective of our study is to analyze epidemiological, clinical, pathological and therapeutic features of this condition.

Materiel and method:

This is a retrospective study of 35 cases of muscle-infiltrating bladder tumors, recruited from the records of the Medical Oncology department of the University Hospital Hassan II of Fez during a 4 year period from January 2009 to December 2013.

We studied the following parameters: age, sex, risk factors, pathological results, clinical signs and therapeutic methods.

Results:

These cases represent 2.46 % of all bladder tumors. The mean age was 65 years, ranging from 49 to 87 years old. The sex ratio is 4.9.

Clinically, hematuria was the most common functional sign, it was found in 73.8% of cases, associated in 79.2% of cases with bladder irritation signs.

Histologically, the urothelial carcinoma was found in 71.42% of cases. 37.14% of patients were classified as stage PT2A.

The treatment was essentially surgical. The rate of operability was up to 74.28%.

Cystoprostatectomy was performed in 35.14% of cases, while the anterior pelvectomy was performed in 8.57% of cases.

Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin–gemcitabine protocol was administered in 4 patients (11.42%).

Radiotherapy was indicated in 7 patients 20% of cases.

Concomitant radiochemotherapy was indicated in 80.57%.

The follow–up of our patients was limited by the short surveillance period.

The evolution was marked by the recurrence in 8.57% of patients within 8 months and a complete response in 3 patients who are so far in good control.

Conclusion:

According to this study, the invasive bladder cancer in our country remains a frequent condition, with a poor prognosis for advanced stages (T3, T4) and undifferentiated forms. Therefore, the early diagnosis is necessary in case of macro or microscopic hematuria, and the follow–up by urine cytology is recommended for predisposed population

ملخص

مقدمة:

أورام المثانة المخترقة للعضل تمثل 30% من جميع أورام المثانة. إنها تحدث بشكل رئيسي لدى المرضى المسنين المدخنين المزمنين. لقد تم إحراز تقدم كبير في فهم التسرطن واستراتيجية التشخيص والعلاج لهذه الأورام. العلاج عبارة عن جراحة جذرية. العلاج الكيميائي والإشعاعي لهما دور كبير في علاج هذه الأورام.

الهدف:

الهدف من دراستنا هو تحليل السمات الوبائية، السريرية، المرضية والعلاجية لهذا المرض.

المواد والأسلوب:

هذه دراسة رجعية ل 35 حالة من أورام المثانة المخترقة للعضل، تم اختيارهم من سجلات قسم الأنكولوجيا بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس خلال فترة 4 سنوات تتراوح من يناير 2009 إلى ديسمبر 2013. درسنا المتغيرات التالية: العمر، الجنس، عوامل الخطر، نتائج التشريح الدقيق، المظاهر السريرية والأساليب العلاجية.

النتائج:

تمثل هذه الحالات 2.46% من بين جميع أورام المثانة. وكان متوسط العمر 65 عاما، متراوحا ما بين 49 و87 سنة. عدد الرجال منسوبا إلى عدد النساء هو 4،9. سريريا، البيلة الدموية هي العلامة الوظيفية الأكثر شيوعا، فقد وجدت في 73.8% من الحالات، وترتبط في 79.2% من الحالات مع وجود علامات تهيج المثانة. تشريحا، تم العثور على سرطان الظهارة البولية في 71.42% من الحالات. تم تصنيف 37.14% من المرضى كمرحلة pT2a. كان العلاج جراحيا بالأساس وكان معدل إمكانية الجراحة يصل إلى 74.28%. تم استئصال المثانة والبروستات في 35.14% من الحالات، في حين تم إجراء استئصال أمامي للحوض في 8.57% من الحالات. تم العلاج الكيميائي ببروتوكول كاربوبلاتين- جيمسيتابين لدى 4 مرضى (11.42%). كما أوصي بالعلاج الإشعاعي عند 7 مرضى 20% من الحالات. اختير العلاج الكيميائي والإشعاعي المتوازيين في 80.57% حالة. متابعة مرضانا كانت محدودة بفعل فترة المراقبة القصيرة. وقد تميز التطور بالتكرار عند 8.57% من المرضى في غضون 8 أشهر والاستجابة الكاملة عند 3 مرضى الذين هم حتى الآن في مراقبة جيدة.

الخلاصة:

وفقا لهذه الدراسة، سرطان المثانة المخترق يمثل حالة شائعة في بلدنا، وهو مقرون بسوء المآل في المراحل المتقدمة (T3, T4) والأشكال غير المتميزة. ولذلك، فإن التشخيص المبكر ضروري في حالة بيلة دموية مجهرية أو مرئية، وينصح المتابعة عن طريق التحليل الخلوي للبول لدى الساكنة العرضة لهذا السرطان.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Frank H., Netter M.D : Atlas d'anatomie humaine : Pelvis périnée .4ème édition.
- [2] Henri Rouvière ; André Delmas. Anatomie humaine descriptive topographique et fonctionnelle 14ème édition, Tome 2.
- [3] Frank H., Netter M.D : Atlas d'anatomie humaine, Pelvis et périnée. 2eme édition, 1997, p:333–379
- [4] Alain Boucher, Jacques Cuilleret.
Anatomie : Topographique, descriptive et fonctionnelle. Tome 4. 2ème édition.
Edition: Masson. ISBN: 2-225-82467-3.
- [5] G Benoit ; F Giuliano.
Anatomie chirurgicale et voies d'abord de la vessie.
Service d'urologie, laboratoire d'anatomie, hôpital de Bicêtre, CHU Paris-Sud.
- [6] EL FASSI Md Jamal, ABOUDI Kh.
Thèse les tumeurs superficielles et profondes de la vessie, faculté de médecine et de pharmacie de Fès (2001–2006). (2007)
- [7] JOST S.P., GOSLING J.A., and DIXON J.S.,
The morphology of normal human bladder urothelium.
J. Anat, 1989. 167: 103–115
- [8] CHENG L., WEAVER A.L., NEUMANN R.M., SCHERER B.G., and BOSTWICK D.G
Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: A new proposal.
Cancer 1999, 86 (6): 1035–1043.
- [9] DIXON J.S. and GOSLING J.A.,
Histology and fine structure of the muscularis mucosae of the human urinary bladder.
J. Anat, 1983. 1983(136): 265–271.

[10] **L.Perlemuter J.Waligora.**

Cahiers d'anatomie. 3 ème édition

Edition : Masson ISBN : 2-225-21 51 6-2

[11] Manuel de cancérologie clinique de la société marocaine de cancérologie :
GLOBOCAN fast stats 2008.

[12] **X. Rébillard, P. Grosclaude , N. Leone , M. Velten, G. Coureau, A. Villers, J. Irani,
T. Lebret, J. Rigaud, C. Pfister, J.-J. Patard, P. Richaud, L. Salomon, P. Coloby,
M. Soulié**

Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en
2012.

Progrès en Urologie Volume 23, numéro S2pages 57-65 (novembre 2013).

[13] Registre des cancers de rabat 2006-2008 : édition 2012

[14] REGISTRE DES CANCERS DE la Région Du GRAND Casablanca.

Années : 2005-2006-2007 ; édition 2012.

[15] **Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ.**

Cancer statistics, 2009.

Cancer J Clin 2009; 59:225-49

[16] **A.ouattara ;R.Hodonou ;J.Avakoudjou.**

Epidémiologie des cancers urologiques au centre national hospitalier
universitaire Hubert Koutoukou Maga Coutonou, Benin. Analyse d'une série
hospitalière de 158 cas.

Progrès en urologie (2012) 22, 261-265.

[17] **Engholm G, Hakulinen T, Gislum M, Tryggvadottir L , Klint A, Bray F at al.**

Trends in the survival of patients diagnosed with kidney or urinary bladder
cancer in the Nordic countries 1964- 2003 and followed up to the end of 2006.
Acta Oncologica 2010; 49:655-64.

- [18] Ziya Kirkali, Theresa Chan, Murugesan Manoharan, Ferran Algaba, Christer Busch, Liang Cheng, Lambertus Kiemeneij, Martin Kriegmair, R. Montironi, William M. Murphy, Isabell A. Sesterhenn, Masaaki Tachibana, and Jeff Weider
Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis.
Elsevier Urology 66 (suppl 6a): 4–34, 2005.
- [19] Maximilian Burger a, James W.F. Catto b, Guido Dalbagni c, H. Barton Grossman d, Harry Herr c, Pierre Karakiewicz e, Wassim Kassouf f, Lambertus A. Kiemeneij g, Carlo La Vecchia h, Shahrokh Shariat i, Yair Lotan j
Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer
EUROPEAN UROLOGY 63 (2013) 234– 241
- [20] Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC.
Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women
JAMA 2011; 306:2220.
- [21] Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, et al.
Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender .
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15:1348–54.
- [22] Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez–Abente G, Tzonou A, Chang–Claude J, Bolm–Audorff U, Jöckel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T’Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P.
Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case–control studies.
Int J Cancer. 2000 Apr 15;86(2):289–94.

[23] Negri E, La Vecchia C.

Epidemiology and prevention of bladder cancer.

Eur J Cancer Prev. 2001 Feb;10(1):7-14.

[24] Castelao JE, Yuan J-M, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS, Ross RK, Yu MC.

Gender and smoking related bladder cancer risk.

JNCI. 2001 Apr 4; 93(7):538-45.

[25] Michaud DS, Kogevinas M, Cantor KP, et al.

Total fluid and water consumption and the joint effect of exposure to disinfection by-product risk of bladder cancer.

Environ Health Perspect 2007; 115 :1569-72.

[26] John N. Eble, Guido Sauter.

Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.

World Health Organization Classification of Tumours Lyon, 2004.

[27] Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, Frederiksen K, Christensen J, Tjonneland A, Overvad K, Clavel Chapelon F, Nagel G, Chang-Claude J, Bergmann MM, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Oikonomou E, Berrino F, Palli D, Yumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PHM, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny L, Gram IT, Braaten T, Lund E, Gonzalez CA, Berglund G, Allen N, Roddam A, Bingham S, Riboli E.

Tobacco smoke and bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.

Int J Cancer. 2006 Nov 15;119(10):2412-6. 95

[28] Clavel J, Cordier S, Boccon–Gibod L, Hemon D.

Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer*. 1989 Oct 15;44(4):605–10.

[29] IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans –

Volume 83. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking.

Lyon: IARC 2004.

[30] Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, Malats N, Real FX, Garcia–Closas M, Serra C, Carrato A, Garcia–Closas R, Sala M, Lloreta J, Tardon A, Rothman N, Silverman DT.

Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke and gender.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Jul;15(7):1348–54.

[31] Markowitz SB. and Levin K:

Continued epidemic of bladder cancer in work exposed to ortho–toluidine in a chemical factory.

J Occup Environ Med 46: 154–16 2004.

[32] Vineis P, and Simonato L:

Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation a systematic approach,

Arch Environ Health 46: 6–15, 1991

[33] Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, *et al*:

Urinary tract infection and risk of bladder cancer.

Am J Epidemiol 119: 510–515, 1984.

[34] Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, *et al*:

Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study.

Int J Cancer 63: 1-6, 1995

[35] Bedwani R, Renganathan E, El Kwahsky F, *et al*:

Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt.

Br J Cancer 77: 1186-1189, 1998.

[36] Mustacchi P. and Shimkin MD:

Cancer of the bladder and infestation with *Schistosoma haematobium*.

J Natl Cancer Inst 20: 825-842, 1958.

[37] Guey LT, Garcí a-Closas M, Murta-Nascimento C, *et al.*,

Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes.

Eur Urol 2010;57:283-92.

[38] Tao L, Xiang YB, Chan KK, Wang R, Gao YT, Yu MC, Yuan JM.

Cytochrome P450 1A2 phenotype and bladder cancer risk: the Shanghai bladder cancer study.

Int J Cancer. 2012;130:1174-83. 99

[39] Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, Tardon A, Serra C, Carrato A, Garcia-Closas R, Lloreta J, Castano-Vinyals G, Yeager M, Welch R, Chanock S, Chatterjee N, Wacholder S, Samanic C, Tora M, Fernandez F, Real FX, Rothman N. NAT2

Slow acetylation and GSTM1 null genotypes increase bladder cancer risk: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses.

Lancet.2005 August 20;366 (9486):649-59.

[40] Hemminki K, Li X. Familial

Risk of cancer by site and histopathology.

Int J Cancer. 2003; 103:105–9.

[41] Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al:

Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma.

J Natl Cancer Inst 87:524–530, 1995.

[42] Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL.

The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer.

Urol Oncol. 2012.04.006 :In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.>

[43] Villanueva CM, Silverman DT, Murta-Nascimento C, et al.

Coffee consumption, genetic susceptibility and bladder cancer risk.

Cancer Causes Control 2009;20:121–7.

[44] Straif K, Benbrahim-Tallaa, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V.

A review of human carcinogens Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres.

Lancet Oncol. 2009 May. 10(5), 453–45.

[45] Pelucchi C, Galeone C, Tramacere I, et al.

Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis.

Ann Oncol 2012; 23.

[46] Lamm SH, Engel A, Penn CA, Chen R.

Arsenic cancer risk confounder in Southwest Taiwan data set.

Environ Health Perspect. 2006;114(7):1077–82

- [47] J. Bellmunt, A. Orsola, T. Wiegel, M. Guix, M. De Santis & V. Kataja ;
On behalf of the ESMO Guidelines Working Group.
Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Annals of Oncology 22 [Supplement 6]: vi45-vi49, 2011.
- [48] Y. Pointreau et al.
Cancer de la Vessie Bladder cancer
Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 [2010] S189-S197.www.em-consult.com
- [49] NCCN national comprehensive cancer network guidelines.
Bladder cancer.
Version 2.2014.
- [50] Les différents stades tumeurs de la vessie 2012.
<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancervessie/formes-de-la-maladie/les-differents-stades.html>
- [51] FLETCHER: Diagnostic and Histopathology of Tumors: Volume 1.
4eme edition Hardcover - June 4, 2013
- [52] Olivier Cussenot et Vincent Ravery
Classifications et facteurs pronostiques des tumeurs épithéliales de vessie.
EMC nephro-uro 1995.
- [53] Eble J, Epstein J, Sauter G, Sesterhenn I
Pathology and genetics of tumours of the kidney, urinary bladder, prostate gland and testis.
IARC Press, World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France 2004.

[54] El Mekresh M.M ;El Baz M.A,ABOL–Enein H.,Ghorneim M.A.

Primary adenocarcinoma of the urinary bladder : a report of 185 cases.
British journal of Urology/1998;82:206–212

[55] Marthin S.A.,Sens D.L , sebo TF, Lohse C.M.

Smooth muscle neoplasms of the urinary bladder ,a comparative pathologic
comparison of leiomyoma and leiomyosarcoma.

Ann.J.Surg.Pathol.2002,26:292–300.

[56] Lee T K, Miyamoto H, Osunkoya A O et al.

Smooth muscle neoplasms of the urinary bladder: a clinicopathologic study of
51 cases.

Am J Surg Pathol 2010, 34: 502–509

[57] Meza J L, Anderson J, Pappo A S et al.

Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma
treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's
Oncology Group.

J Clin Oncol 2006 24: 3844–3851

[58] Kempton C.L; Kurtin P.J,WOLLAN P., Bostwick D.G

Malignant lymphoma of the bladder .

Am.J.Surg.Pathol.2002;21[11];1324–133

[59] Cabanne F ,Pagès A., Billery A., Opperman A., Carbillet JP.

Pathologie génitale masculine,

Urologie ,Paris, Masson; 1993: 336 –370

[60] De Torres I, Fortuno M A, Raventos A et al.

Primary malignant melanoma of the bladder: immunohistochemical study of a
new case and review of the literature.

J Urol.1995 154: 525–527

[61] Khalbuss W E, Hossain M, Elhosseiny A

Primary malignant melanoma of the urinary bladder diagnosed by urine cytology:
a case report.

Acta Cytol 2001. 45: 631–635

[62] Pr. Nadia Cherradi.

Les tumeurs de vessie :Cours d'anatomie pathologique Spéciale.

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. (HER- CHU de Rabat–Salé).2010

[63] Rouprêt M,Billaut C.

Tumeurs urothéliales de la vessie et de la voie excrétrice supérieure.

EMC–Traité de médecine Akos 2014 ;9(4) :1–6

[64] B.Diao,T .Amath,B.Fall .

Les cancers de la vessie au Sénégal : particularités épidémiologiques cliniques et
histologiques.

Progress en urologie 2008,18,445–448

[65] Rischmann P.

Diagnostic des tumeurs de la vessie.

Les revues du praticien 2002,52 :32–35

[66] T.Lebret :

Tumeurs vésicales ;

Encycl. Med.Chir.(Elsevier,Paris)2014.

AKOS Encyclopedie de Pratique de Medicine 5–0610.

[67] Moumkin mohamed ;

Le traitement chirurgical des tumeurs infiltrantes de la vessie à propos de 147
cas. Thèse Med.Casablanca 2003.

- [68] Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Chauvet B, Colombel M, Davin JL, et al.
Tumeurs urotheliales : Recommandations du CCAFU.
Prog Urol 2007 ; 17:1065–98.
- [69] Viswanath S, Zelhof B, Ho E, Sethia K, Mills R.
Is routine urine cytology useful in the haematuria clinic ?
Ann R Coll Surg Engl 2008; 90:153–5.
- [70] Lotan Y, Bensalah K, Ruddell T, Shariat SF, Sagalowsky AI, Ashfaq R.
Prospective evaluation of the clinical usefulness of reflex fluorescence in situ hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder.
J Urol 2008; 179:2164–9.
- [71] L. C. Lougue-Sorgho, R. Cisse, M. Kagone , Y. A. Bamouni , T. L. Tapsoba & A. Sanou
Radiographie et échographie dans la prise en charge des tumeurs de la vessie : à propos de 71 cas au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso).
- [72] Fournier F., Bon D., Doré B., Aubert J.
L'urétéro-sigmoïdo-stomie après cystectomie totale pour cancer. Résultats au long terme. A propos de 60 cas.
Progrès en Urologie, 1997, 7, pp.967–975
- [73] Ennis R.D., Petrylak D.P., Singh P.M , Bagieila E., O'toole M.K.
The effect of cystectomy and perioperative methotrexate, vinblastine; doxorubicine; and cisplatin chemotherapy on the risk and pattern of relapse in patients with muscle invasive bladder cancer.
J. of Urol., vol 123; May 2000; pp:1413–1418

- [74] Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Chauvet B, Colombel M, Davin JL, et al.
Tumeurs urothéliales. Recommandations du CCAFU.
Prog Urol 2007 ; 17:1065–98.
- [75] Dombeu A, Gonsu Fj & Yomi J –
Tumeurs vésicales à Yaoundé : aspects échographiques et urographiques à propos de 42 cas.
Communication 20èmes Journées françaises de Radiologie, Paris, 1999.
- [76] A. Benchekroun, H.A. El Alj *, H. Essayegh, A. Iken, Y. Nouini, A. Lachkar
Tumeurs infiltrantes de vessie : étude rétrospective à propos de 225 cas
Infiltrating bladder tumors: a retrospective serial of 225 cases .
Annales d'urologie 37 (2003) 279–283
- [77] Romero–Aguire .
Etude des tumeurs de vessie par ultra–sonographie.
J Urol, 1983, 89 , 541–546
- [78] Buruian M, Golea O & Nicolescu D .
La contribution de l'imagerie au diagnostic positif et à la stadification des tumeurs vésicales.
Congrès Est–européen Francophone d'Imagerie Médicale, Bucarest, 1996.
- [79] C.Pfister, M. Roupret, H.Wallerand, J.L.Davin
Recommandation en Onco–Urologie2010: Tumeurs Urothéliales.
Progrès en urologie(2010), Suppl.4, S255–S274
- [80] Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, Sofras F, Malmstrom PU, Riedel C, et Al.
Hexaminolevulinate–Guided Fluorescence Cystoscopy in the diagnosis and follow up of patients with non–invasive Bladder cancer: Review of the Evidence and recommendations.
Eur Urol, 2010, doi: 10.1016/j.eur.uro.2010.01.025

- [81] Cummings K.B ; Barone J.G, WARD W.S.
Diagnosis and staging of bladder cancer.
Urol.Clin.North.Ann;1992 :19:455–456
- [82] Xing Jin , Seok Joong Yun , Pildu Jeong, Isaac Yi Kim, Wun–Jae Kim.
Diagnosis of bladder cancer and prediction of survival by urinary metabolomics
Sunghyouk Park Oncotarget, Advance Publications 2014
www.impactjournals.com/oncotarget/
- [83] BITTARD M, BITTARD H, BILLEREY CI, SCHRAUB S, LAMY B, FLAM T.
Cancer de la vessie. In : Steg A, Eschwege Feds. Cancers urogénitaux.
Flammarion Médecine–Sciences. Paris. 1991 ; pp 170–229
- [84] Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, et al.
Systematic review of the clinical effectiveness and cost– effectiveness of
photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and
cytology for the detection and follow– up of bladder cancer.
Health Technol Assess 2010;14:1–331.
- [85] Sadow CA,Silverman SG, O’Leary MP, Signorovich JE.
Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Med. Center.
Radiology 2008 :249 :195–202.
- [86] Jalon Manzon, Fernandez J.M,Garcia Rodriguez
Utilityof computerized tomography in determining the extent of infiltration bladder
tumors.
Eur.Urol.2013;56(2):133–138.
- [87] Tuchmann C; Guth S;Sanssine C.
Pathologie de la vessie : performance et limites des methods d’imagerie dans la
section des tumeurs de vessie.
J.radiologie 2000 ; 81(9 suppl.) :1099–1111

[88] Oliver Bouchot; Mark Zerbib.

Chimiothérapie et tumeurs infiltrantes de la vessie.

Progrès en urologie 2002, vol. 12, n° 5 pp. 987–997 .

[89] Ore JL, Litwin MS, Lai J, Yano EM, Madison R, Setodji J, et al.

Use of radical cystectomy for patients with invasive bladder Cancer. J Natl Cancer Inst 2010;102(1) :802–11

[90] J.Guillotreau X. Gamé, M. Mouzin, J.-B. Roche, S. Abu Anz, N. Doumerc, F. Sallusto, B. Malavaud, P. Rischmann .

Cystectomie radicale cœlioscopique pour cancer de vessie, chez les sujets de plus de 70 ans : faisabilité et étude de la morbidité.

J.Prog. Urol.2009.08.040

[91] SAIDI A., Nahon O., Daniel L, Lay F .

Cystectomie et conservation prostatique : résultats fonctionnels et carcinologiques à long terme. A propos de 25 cas.

Prog. urol.2004 :14 :172–177.

[92] Zerbib M. ,Slama J.,Coloby P.,Boucho O.

La cystectomie radical ,techniques chirurgicales .Prog.Urol.2002 :12 :833–856.

[93] G. Lesura, M. Rouprêt

Place of laparoscopic radical cystectomy in the treatment of invasive bladderurothelial carcinoma.

Progrès en urologie (2008)18 , 145—151

[94] J. Guillotreau, X. Gamé, M. Mouzin, J.-B. Roche,

Laparoscopic radical cystectomy in elderly patients with bladder cancer: Feasibility and evaluation of morbidity.

Progrès en urologie (2010)20,204—209

[95] Botto H. :

Quel est le meilleur remplacement de la vessie ?

Anales d'urologie 39(2005) : 120–125.

[96] Canon R., Seign J.

Suigical mamagement of bladder carcinome.

Cancer control.2002(4):284–292.

[97] Feng H.

Partial cystectomy

Med J.2002:p3.

[98] Bouchot O.,Zerbib M.

Alternatives thérapeutiques à la cystectomie totale : RTUV seule

Prog.Urol.2002.12(5) :1005–1006

[99] H.Quintens. L. Guy ;C.Mazerolles.

Traitement des cancers infiltrant non métastatiques de la vessie chez les patients âgés.

Progrès en Urologie (2009) 19 suppl. 3.S135–s141

[100] M. Miskowiak and Roff H.

Results of radiotherapy on uretric obstruction on muscle invasive bladder cancer.

J.Urol.1995, 75, 2, pp. 197–199

[101] Irani ; J .

Treatment of non -muscle infiltrating tumors of the bladder.

Prog Urol.2009 APR.19(4):248–53.

[102] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al.

Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients.

J Clin Oncol 2001;19:666–75.

- [103] **Ott OJ, Rödel C, Weiss C, Wittlinger M, St Krause F, Dunst J, et al.**
Radiochemotherapy for bladder cancer.
Clin Oncol 2009;21:557-65.
- [104] **Chen ME, Pisters LL, Malpica A, Pettaway CA, Dinney CP.**
Risk of urethral,vaginal and cervical involvement in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a contemporary cystectomy series from M.D. Anderson Cancer Center. J Urol 1997;157:2120-3.
- [105] **Shelley MD, Barber J, Wilt T, Mason MD.**
Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer.
Cochrane Database Syst Rev 2002, CD002079
- [106] **Peyromoure M.:**
La radio chimiothérapie concomitante :une alternative à la cystectomie .
Medical Council of Canada :CMC N0*1 Feb.2004 :11-13.
- [107] **NCCN National Comprehensive Cancer Network guidelines Version 2.2014.**
Bladder cancer .
- [108] **Manuel marocain de cancérologie Clinique édition 2013 :cancer de la vessie.**
Pp :573-587
- [109] **Bajorin DF,Dodd PM, Mazumdar M,FAZZARI M, Mc Caffrey JA, Scher HI ,et Al.**
Phase III trial of vinflumine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinumium -containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract.
J Clin Oncol 2009;27:4445-61.
- [110] **Lin CC,Hsu CH, Pu YS, Vogelzang Nj.**
Systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma.
BJU Int 2008 ;101 :795-803.

- [111] Jean-charies Soria, Stephane Vignot, Christophe massard, Olivier Mir.
Place de la chimiothérapie dans le cancer de la vessie :
Mise au point de l'institut de cancérologie Gustave-Roussou .
IGR.pp :405-411.
- [112] C. Pfister, M.Roupret, H. wallerand, J.-L .
Davin Recommendations en onco-urologie 2010 :tumeurs urotheliales.
Progrès en Urologie (2010) Suppl,4. S 255-274
- [113] Sternberg CN, de Mulder P , Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, Van Oosterom
AT, et al.
Seven year update of EORTC phase III trial of high dose M-VAC Chemotherapy
versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors.
Eur J Cancer 2006; 42:50-4
- [114] Von Der Maase H.
Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium.
Expert Rev Anticancer Ther 2003; 3:11-9.
- [115] Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al.
Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line
chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium : results
of a randomized phase 2 trial.
Eur Urol 2007; 52:134-41.
- [116] Lin CC, Hsu CH, Pu YS, Vogelzang NJ.
Systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma.
BJU Int 2008; 101:795-803.

[117] Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al.

Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract, J. Clin. Oncol.2009; 27:4454-61.

[118] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration.

Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration.

Eur Urol 2005; 48: 189-199; discussion 199-201.

[119] Ismaili N ,Elmajjaoui S,Bensouda Y,Belbaraka R,Abahssain H,Allam W, Fadoukhair Z ,Mesmoudi M, Tanz R, Mahfoud T, El Omrani A, Khouchani M, Sbitti Y, Benjaafar N , Errihani H ,Tahiri A.

Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy: what the best treatment of muscle invasive bladder cancer?

Oncol. Rev. 2011.

[120] Advanced Bladder Cancer (ABC) méta-analysis Collaboration.

Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systemic review and meta-analysis of individual patient data.

Eur Urol, 2005: 48:202-205.