

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



Année 2015

Thèse N° 144/15

**ÉFFICACITÉ DE L'INSTILLATION POSTOPÉRATOIRE PRÉCOCE DE
DOXORUBICINE DANS LA PRÉVENTION DE LA RÉCIDIVE DES
TUMEURS DE VESSIE NON INFILTRANT LE MUSCLE À FAIBLE
RISQUE : ÉSSAI CLINIQUE PROSPECTIF RANDOMISÉ**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/07/2015

PAR

M. HARMOUCHI HICHAM

Né le 02/11/1987 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

**Tumeur-vessie-non infiltrant le muscle-faible risque-récidive-
chimiothérapie endovésicale-instillation précoce-doxorubicine-coût-
efficacité**

JURY

M.	FARIH MY HASSAN	PRESIDENT
	Professeur d'enseignement supérieur d'Urologie	
M.	QARRO ABDELMOUNAIM	RAPPORTEUR
	Professeur agrégé d'Urologie.....	
M.	TAZI MOHAMMED FADL.....	} JUGES
	Professeur agrégé d'Urologie	
M.	ALAMI MOHAMMED.....	
	Professeur agrégé d'Urologie	
M.	MELLAS SOUFIANE.....	
	Professeur agrégé d'Anatomie	
M.	AMMANI ABDELGHANI.....	
	Professeur assistant d'Urologie.....	MEMBRE ASSOCIE

Sommaire

I. Introduction et objectifs.....	1
II. Revue de littérature	6
A. Introduction– définitions :	7
B. Epidémiologie :.....	10
1. Epidémiologie descriptive :.....	10
2. Facteurs de risque :.....	14
C. Anatomopathologie des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle :.....	19
1. Rappel de l’histologie de la vessie :.....	19
2. Stade tumoral :.....	23
3. Grade cytologique :.....	26
D. Diagnostic des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle :.....	29
1. Diagnostic clinique :.....	29
2. Diagnostic paraclinique :.....	30
3. Diagnostic histologique :.....	35
4. Bilan d’extension :.....	35
E. Evolution– pronostic :.....	36
1. Evolution :.....	36
a. La récurrence :.....	36
b. La progression :.....	37
2. Facteurs et classification pronostiques :.....	38
a. Facteurs pronostiques :.....	38
b. Classification pronostique :.....	41
F. Traitement des TVNIM :.....	44
1. Buts :.....	44
2. Moyens :.....	44
a. La résection transurétrale de la vessie :.....	44
b. La chimiothérapie endovésicale :.....	49
b.1– Principe de la chimiothérapie endovésicale :.....	49
b.2– Les agents de chimiothérapie endovésicale :.....	52
b.3– L’instillation postopératoire précoce (IPOP) :.....	61
b.4– La chimiothérapie endovésicale hors de l’IPOP :.....	63

c. L'immunothérapie endovésicale :.....	64
d. La cystectomie :.....	70
3. Indications des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle :.....	70
a. Tumeurs à faible risque :.....	70
b. Tumeurs à risque intermédiaire :.....	71
c. Tumeurs à haut risque :.....	72
4. Suivi :.....	74
III. Matériels et méthodes.....	77
A. Plan de l'étude :.....	78
B. Conditions de réalisation de l'IPOP :.....	79
C. Suivi des patients :.....	80
D. Analyses statistiques :.....	81
IV. Résultats.....	85
A. Caractéristiques des patients et de la tumeur initiale :.....	86
B. Caractéristiques des récurrences :.....	89
C. Les facteurs prédictifs de la récurrence:.....	93
D. Le coût du traitement et du suivi :.....	94
V. Discussion.....	95
VI. Conclusion :.....	117
Résumés.....	119
Références.....	125

Liste des abréviations

AFU: Association Française d’Urologie

BCG : Bacille de Calmette–Guérin

CCAFU: Comité de Cancérologie de l’Association Française d’Urologie

CIRC : Centre International de Recherche sur Le Cancer

Cis: Carcinome In Situ

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

ECBU : Examen Cyto–Bacteriologique des Urines

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

IPOP : Instillation Postopératoire Précoce

IU : Infection Urinaire

NBI: Narrow Band Imaging

MRC: Medical Reseach council

MMC : Mitomycine C

NFS : Numération Formule Sanguine

RTUV: Résection Transuretrale de la Vessie

TVNIM : Tumeurs de Vessie Non Infiltrant le Muscle

TVIM : Tumeurs de Vessie Infiltrant le Muscle

TDM: Tomodensitométrie

I. INTRODUCTION ET OBJECTIFS

Les données sur les tumeurs de la vessie au Maroc sont rares, et aucune étude épidémiologique de la population ou de la pratique clinique chez les urologues n'a été réalisée jusqu'à aujourd'hui. Selon les données des registres d'oncologie de la ville de Rabat (2006–2008) et de la ville de Casablanca (2005–2007), le cancer de la vessie est le 6^{ème} cancer le plus fréquent au Maroc, avec un âge moyen au diagnostic de 65 ans et environ 10% de patients âgés de 45 à 54 ans.

Ces données (quoique non représentatives de la population du pays), associées à des constatations actuelles de la pratique courante de plusieurs urologues, montrent une nette progression de l'incidence des tumeurs de la vessie, avec de plus en plus de patients jeunes et de plus en plus des femmes touchées.

Actuellement, en Europe, près de 75% des tumeurs de vessie nouvellement diagnostiquées sont confinées à la muqueuse vésicale (stade Ta, carcinome in situ: Cis) ou à la sous muqueuse (chorion) (stade T1), et sont regroupées sous le terme de tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) [1, 2]. Ces tumeurs sont hétérogènes, tant dans les modalités de leur suivi que dans leur prise en charge thérapeutique. Elles ont en commun un risque de récurrence élevé (70%) couplé à un risque grave de progression vers une tumeur infiltrant le muscle vésical (TVIM) et compromettant le pronostic vital.

En utilisant six principaux paramètres clinico-pathologiques (grade, stade, taille de la tumeur, nombre de tumeurs primitives, nombre de récurrence,

et présence de CIS concomitant), il est possible de calculer la probabilité de récurrence et de progression d'une TVNIM selon les tableaux de risque élaborés par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (www.eortc.be/tools/bladdercalculator).

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

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

Selon les recommandations de l'EAU (Association Européenne d'Urologie) et du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU), toute TVNIM doit bénéficier d'une IPOP dans les 6 heures suivant la RTUV. Le choix du produit (Mitomycine C, épirubicine, doxorubicine, ou thiotépa) est optionnel. Une telle recommandation se base sur plusieurs études randomisées qui ont démontré un bénéfice de 12 à 39% de l'IPOP, en termes de diminution du risque de récurrence des TVNIM sans pour autant avoir d'effet sur la progression.

Cependant, certaines analyses récentes remettent en question l'intérêt de la pratique systématique de l'IPOP dans les TVNIM. D'une part, certaines données suggèrent que les patients traités par une série de chimiothérapie ou d'immunothérapie (BCG) ne tirent que peu ou pas de bénéfice d'une seule instillation. D'autre part, il apparaît que la réduction du taux de récurrence, ne concerne que les tumeurs à faible risque et surtout les petites récurrences de moins de 5 mm de diamètre, qui peuvent être facilement traitées par une résection ou une simple électrocoagulation, en ambulatoire.

Ainsi, certains auteurs pensent que l'absence d'études sur la qualité de vie des patients et d'études économiques sur la pratique de l'IPOP par rapport au placebo, fait que le bénéfice de l'IPOP dans les TVNIM ne soit pas suffisamment évident pour en faire un standard.

Nous présentons les résultats d'un essai clinique prospectif randomisé, réalisé au service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, comparant le 1^{er} Groupe (44 patients) traités par RTUV+ IPOP à la Doxorubicine, au 2^{ème} Groupe (39 patients) traités par RTUV seule.

L'objectif de ce travail est de :

- ✓ Comparer l'efficacité du traitement par RTUV + IPOP au traitement par RTUV seule dans la prévention de la récurrence des TVNIM à faible risque.
- ✓ Comparer l'impact de la réalisation de l'IPOP, par rapport à la RTUV seule, sur la réduction du nombre de récurrences et du délai de survenue de la première récurrence.
- ✓ Comparer le coût global du traitement et du suivi d'une TVNIM traitée par RTUV+ IPOP versus RTUV seule.
- ✓ Identifier les facteurs prédictifs de la récurrence dans le groupe RTUV+ IPOP et dans le groupe RTUV seule.

II. REVUE DE LA LITTÉRATURE

A. Introduction–définitions:

Les tumeurs de vessie anciennement dénommées « superficielles » sont maintenant appelées tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) [3]. Cette modification vise à éviter l'ambiguïté du terme « superficielle » qui désignait l'absence d'envahissement du muscle pour les urologues et l'absence d'envahissement du chorion pour les anatomo-pathologistes [3]. Par ailleurs, le terme « superficielle » implique un pronostic favorable, ce qui ne correspond pas toujours à la réalité.

La profondeur de l'infiltration de la paroi vésicale par une tumeur de vessie définit le stade T. Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) comprennent selon la classification TNM 2010:

- Les tumeurs papillaires limitées à la muqueuse (pTa) ;
- Les tumeurs papillaires de grade variable avec infiltration du chorion (pT1) ;
- Les tumeurs planes de haut grade sans infiltration du chorion, c'est le carcinome in situ désigné par CIS (ou Tis dans la classification TNM).

Pour les tumeurs T1, elles peuvent également être classées en :

- T1a si la muscularis mucosae est non envahie ;
- T1b si la muscularis mucosae est envahie.

L'envahissement de la muscularis mucosae est un critère anatomo-pathologique important, puisqu'il est un facteur de risque de progression des tumeurs vésicales T1 traitées par résection et immunothérapie.

Le CIS est une tumeur limitée à la muqueuse mais qui se distingue de la tumeur Ta par les caractéristiques suivantes:

- elle est plane
- non papillaire
- et toujours de haut-grade.

La notion d'absence d'infiltration du muscle dans le terme TVNIM est importante puisqu'elle indique dans la majorité des cas, la possibilité d'un traitement conservateur contrairement aux TVIM dont le traitement standard en l'absence de métastases reste la cystectomie [4].

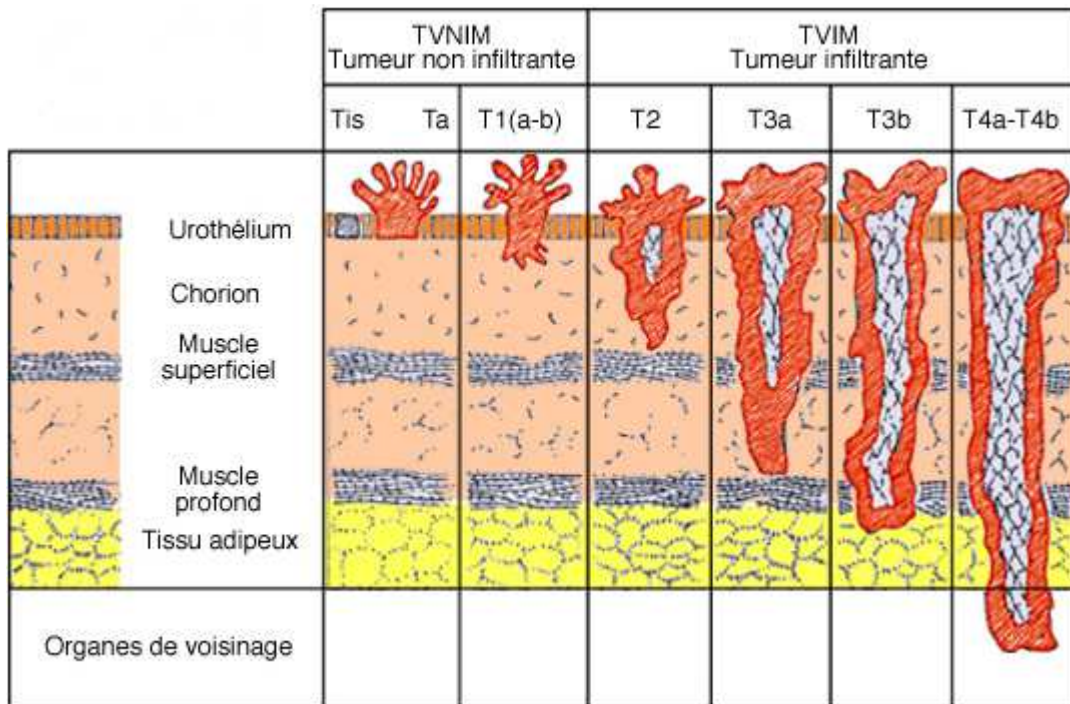


Figure 1: Schématisation des TVNIM et TVIM [5].

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

Tableau 1: Stadification des TVNIM [6].

B. Epidémiologie :

1. Epidémiologie descriptive :

Un carcinome urothélial vésical est diagnostiqué ou traité dans le monde chez 2,7 millions de personnes chaque année [7].

En France, près de 11 965 nouveaux cas de tumeurs de vessie étaient diagnostiqués en 2012. Elles étaient classées au septième rang des tumeurs les plus fréquentes et au second rang des cancers urologiques après le cancer de la prostate. Le carcinome vésical est responsable de 3 % des décès par cancer et son incidence connaît une augmentation annuelle d'environ 1 % [7].

Lors du diagnostic initial, 75 à 85 % des tumeurs de vessie sont des TVNIM. Le risque de récurrence d'une TVNIM est de 60 à 70 % la première année, alors que le risque de progression vers une tumeur invasive et/ou métastatique est de 10 à 20 % [7].

Les TVIM représentent 15 à 25 % des tumeurs de la vessie nouvellement diagnostiquées, et sont associées à un envahissement ganglionnaire dans 20 à 60 % des cas et à des localisations métastatiques d'emblée dans 7% [7].

Le carcinome urothélial est de loin le type histologique le plus fréquent (70% chez la femme et 82% chez l'homme), par contre le carcinome épidermoïde représente 10% des cas chez la femme et 4,8% chez l'homme.

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

Au Maroc, selon le registre des cancers de Rabat (figure 2, 3), le cancer de la vessie occupe le 3ème rang par ordre de fréquence chez les hommes, avec une incidence 11 fois plus élevée que chez les femmes [8]. Par contre, selon le registre des cancers du grand Casablanca (figure 4, 5), le cancer de la vessie représente le 4ème cancer chez l'homme. Chez la femme, il a été classé parmi les autres localisations occupant ainsi le 20ème rang [9].

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

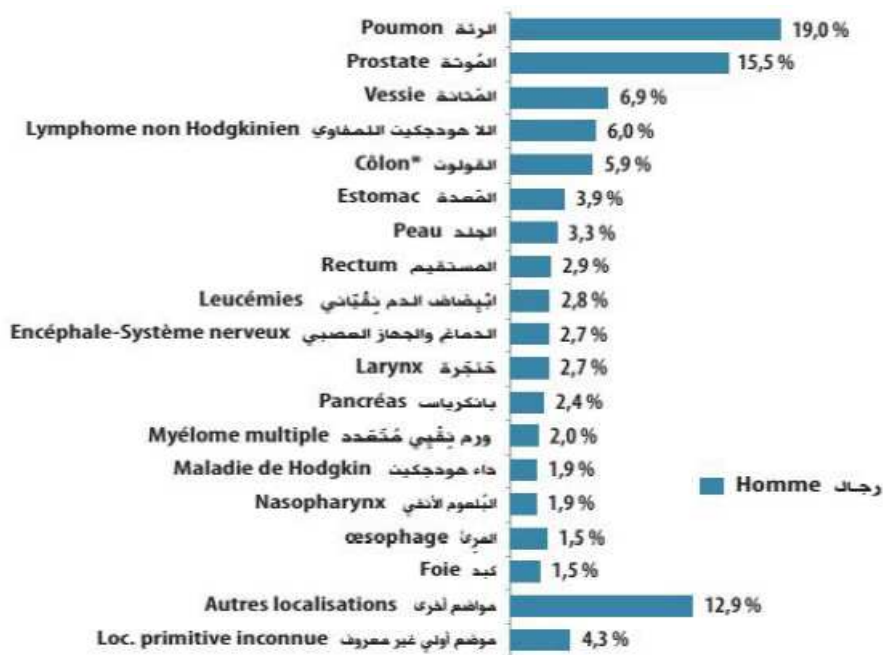


Figure 2: Distribution (%) des cancers à Rabat selon la localisation chez l'homme (RECRAB 2008) [8].



Figure 3: Distribution (%) des cancers à Rabat selon la localisation chez la femme (RECRAB, 2008) [8].

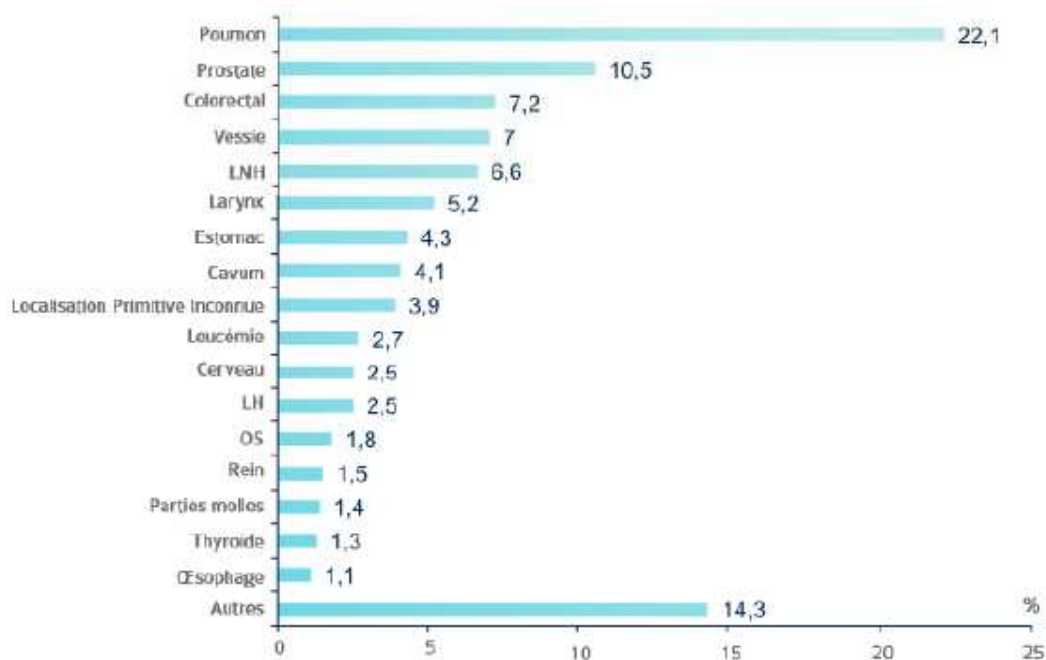


Figure 4: Principales localisations des cancers chez l'homme selon le registre du grand Casablanca (RCRC 2005–2007) [9].

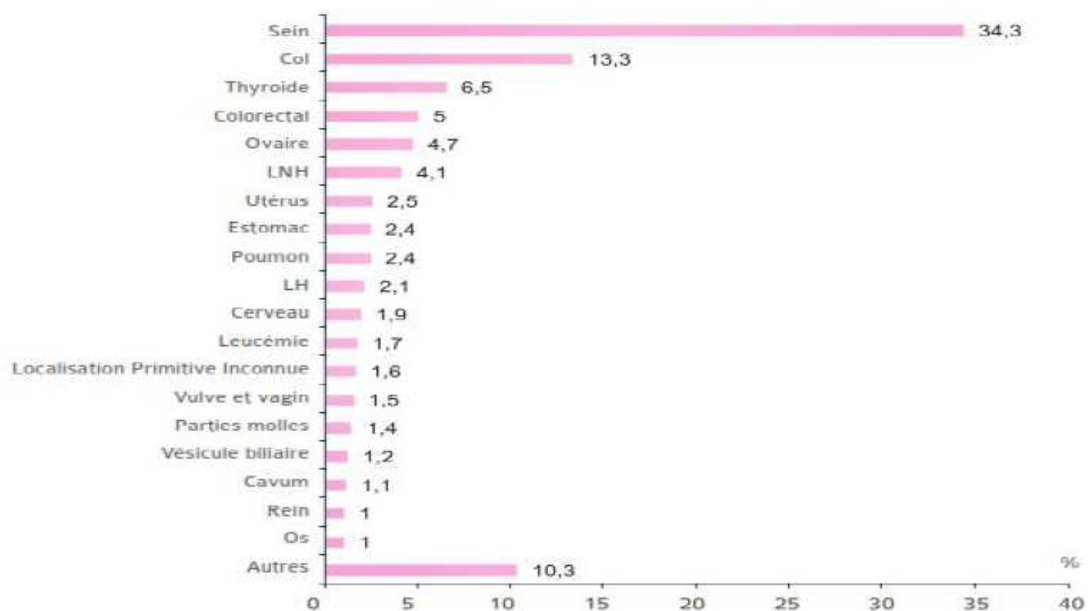


Figure 5: Principales localisations des cancers chez la femme selon le registre du grand Casablanca (RCRC 2005–2007) [9].

2. Facteurs de risque des tumeurs de vessie:

a. Les facteurs environnementaux :

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

a.1 – Le tabac:

La majorité des cancers de la vessie sont liés au tabac, puisqu'un tabagisme actif ou passif est retrouvé chez plus de 50% des hommes et environ 40% des femmes, présentant une tumeur vésicale [11].

Le risque de développer une tumeur de la vessie est environ trois fois plus important chez les fumeurs que chez les non fumeurs. Les substances toxiques présentes dans la fumée du tabac sont éliminées dans les urines. Elles endommagent les cellules urothéliales tapissant l'intérieur de la surface vésicale. Le risque est lié au nombre de cigarettes fumées chaque jour, au nombre d'années pendant lesquelles une personne a fumé et à l'âge auquel elle a commencé à fumer [11].

a.2 – L'exposition professionnelle à des substances chimiques:

Les tumeurs de vessie sont maintenant reconnues comme étant des maladies professionnelles. Plusieurs substances toxiques sont associées à un risque accru de survenue d'une tumeur de vessie. Les amines aromatiques et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont les plus retrouvées [11].

a.2.1– Les amines aromatiques : composés chimiques utilisés dans la fabrication des cosmétiques, des produits pharmaceutiques, des pesticides, des matières plastiques dans l'industrie du caoutchouc et que l'on retrouve dans le tabac. L'exposition professionnelle aux amines aromatiques provoquerait 5% des cancers de vessie. Le tabac reste la principale source d'exposition [12].

a.2.2– Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) : Composés chimiques toxiques qui proviennent de la combustion incomplète de matières organiques diverses, comme les carburants ou le tabac. La contamination peut se faire au niveau de l'alimentation si des HAP s'accumulent sur les végétaux ou dans la viande et le poisson ou encore lors de la cuisson au charbon de bois. La seconde source d'exposition aux HAP est l'air ambiant, principalement par la fumée du tabac et les gaz d'échappement des véhicules. Les professions exposées aux HAP sont : les fonderies d'acier et de fonte, la métallurgie, les revêtements de route, les revêtements de tuyaux, le traitement du bois ... [12].

a.2.3– Les nitrosamines : Les secteurs d'activité exposant aux nitrosamines sont très variés comme l'industrie du caoutchouc, tannage du cuir, coiffure, industrie alimentaire, construction automobile, centrales nucléaires... [12].

a.3– Les facteurs infectieux

a.3.1– La bilharziose : L'infection chronique par les schistosomes est génératrice surtout de carcinomes épidermoïdes, mais peut également causer un carcinome urothélial à cellules transitionnelles. Son caractère

pathologique a été mis en évidence en 1911 par Ferguson, qui constata la fréquence élevée des cancers vésicaux chez les égyptiens porteurs de schistosoma haematobium [12].

En effet cette infection fait intervenir des phénomènes inflammatoires chroniques évoluant vers une fibrose calcifiante souvent associée à une métaplasie épidermoïde de l'épithélium, faisant ainsi le lit du cancer. Ceci est favorisé par la présence d'infections urinaires chroniques et l'exposition élevée aux nitrosamines [12].

a.3.2– Les infections urinaires chroniques : Le risque de survenue de carcinome urothélial de la vessie est multiplié par 3 chez les patients présentant des infections urinaires chroniques ou récidivantes, en particulier chez la femme, les patients porteurs de calculs vésicaux ou de cathéters à demeure [13].

a.3.3– Les infections virales : Le rôle de plusieurs virus : rétrovirus, adénovirus, herpès virus, papillomavirus a été suggéré dans la carcinogénèse vésicale. En effet le DNA viral a été largement détecté dans les tumeurs de vessie [14].

a.4– Les vessies neurologiques :

Les cancers de la vessie chez les patients neurologiques ont une incidence assez proche de celle de la population générale. En revanche, les vessies neurologiques sont responsable davantage de carcinomes épidermoïdes invasifs d'emblée, nécessitant des traitements agressifs [15].

a.5– Les facteurs iatrogènes :

a.5.1– Les antalgiques : La chlormaphazine et la phénacétine peuvent être incriminées dans la génèse de tumeur vésicale [16]. Le paracétamol peut en être responsable également à des doses hépato et myélotoxiques, ce qui est très supérieur aux posologies utilisées en pratique courante [17].

a.5.2– La chimiothérapie anticancéreuse : la chimiothérapie à base de cyclophosphamide–ifosfamide, utilisé depuis plus de 40ans, serait responsable de cancer de la vessie. Le thiothépa et le mephalan peuvent être incriminés aussi [18].

a.5.3– La radiothérapie : Une personne qui a reçu une radiothérapie à l'abdomen ou au bassin, ou une personne qui a survécu à une bombe atomique ou à un accident nucléaire, risque davantage d'être atteinte d'un cancer de la vessie [19].

a.6– Les facteurs de risque nutritionnels

De nombreuses substances ou métabolites présentes dans certains aliments semblent avoir des propriétés cancérigènes. Dans ce cadre, on peut évoquer le café, les graisses, et les édulcorants. D'autres aliments semblent avoir un effet protecteur, tels que les caroténoïdes, la vitamine C et la vitamine A [20].

b. Les facteurs constitutionnels :

b.1- L'hérédité :

Les prédispositions génétiques sont évoquées devant la tendance de certains malades des groupes HLA A9, B5, et BW4 à développer des cancers de la vessie en réponse à des stimuli environnementaux. Le gène p53 est un antioncogène qui peut subir une délétion ou une mutation à l'origine d'une prolifération tumorale. De même, on peut assister à une perte d'hétérozygotie totale ou partielle du chromosome 9, notamment du bras long [21].

b.2- Le sexe et la race :

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

b.3- L'âge :

Plus de 50% des tumeurs de vessie sont diagnostiquées entre 50 et 80 ans. L'âge moyen de découverte est de 69 ans chez l'homme et 71 ans chez la femme. Elles sont rares avant 50 ans, et exceptionnelle chez les sujets jeunes [21].

C. Anatomopathologie

1. Rappel de l'histologie vésicale :

La paroi vésicale comporte trois couches, qui sont de dedans en dehors (figure 7):

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

a. L'urothélium :

L'épithélium qui tapisse l'ensemble des voies urinaires est appelé urothélium. Au microscope optique, il apparaît stratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou en distension. L'urothélium repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou lamina propria qui sépare l'urothélium du muscle détrusorien. . On décrit 3 couches de cellules urothéliales (figure 6):

- La couche de cellules basales comporte des noyaux non alignés.
- La couche intermédiaire est formée de 1 à 4 assises. Ces cellules sont difficiles à distinguer des cellules basales. Elles sont aussi appelées cellules en raquettes ce qui a valu à cet épithélium le terme de pseudo-stratifié.
- La couche superficielle en contact avec la lumière vésicale, est composée de cellules de grandes tailles encore appelées cellules

recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules en parapluie. Leur pôle apical est tapissé d'un film de glycosaminoglycanes.

Au sein de l'assise basale, il existe des cellules neuroendocrines mises en évidence par les marqueurs immuno-histo-chimiques (chromogranine A et synaptophysine), soulignant ainsi le rôle supposé de l'urothélium dans la physiologie sensorielle vésicale [23].

b. Le chorion ou 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. Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme [23].

Il comporte deux parties : l'une superficielle, l'autre profonde, qui sont séparées par la musculaire muqueuse ou muscularis mucosae située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculaire propre. Cette musculaire muqueuse se présente comme une mince couche de cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus. Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince. Il est parcouru de filets nerveux et de myofibroblastes [24].

c. Le plan musculaire (detrusor) :

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 [23].

d. L'adventice:

Elle est composée de tissu adipeux, couvrant le plan musculaire et est tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale. La paroi de la vessie est richement innervée par des fibres d'origine sympathique et parasympathique, possédant des effets antagonistes [23].

Des cellules ganglionnaires adrénérgiques et cholinérgiques existent au niveau de la vessie et au niveau de la jonction urétéro-vésicale. Les fibres nerveuses innervent les différentes couches musculaires et également la muqueuse [23].

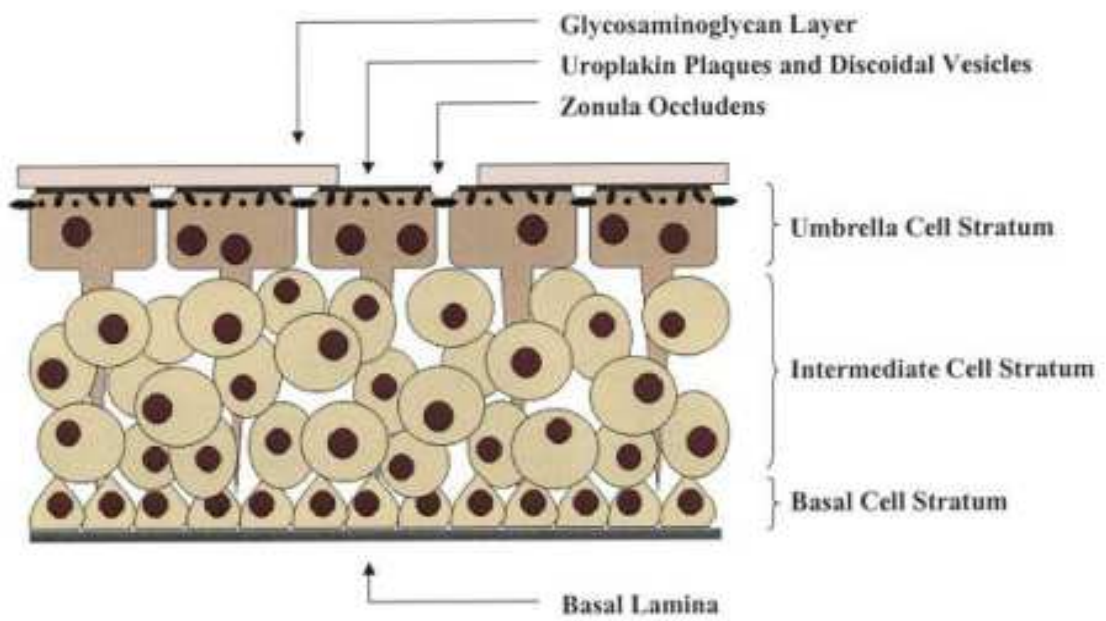


Figure 6: Représentation schématique de l'urothélium vésical [23].

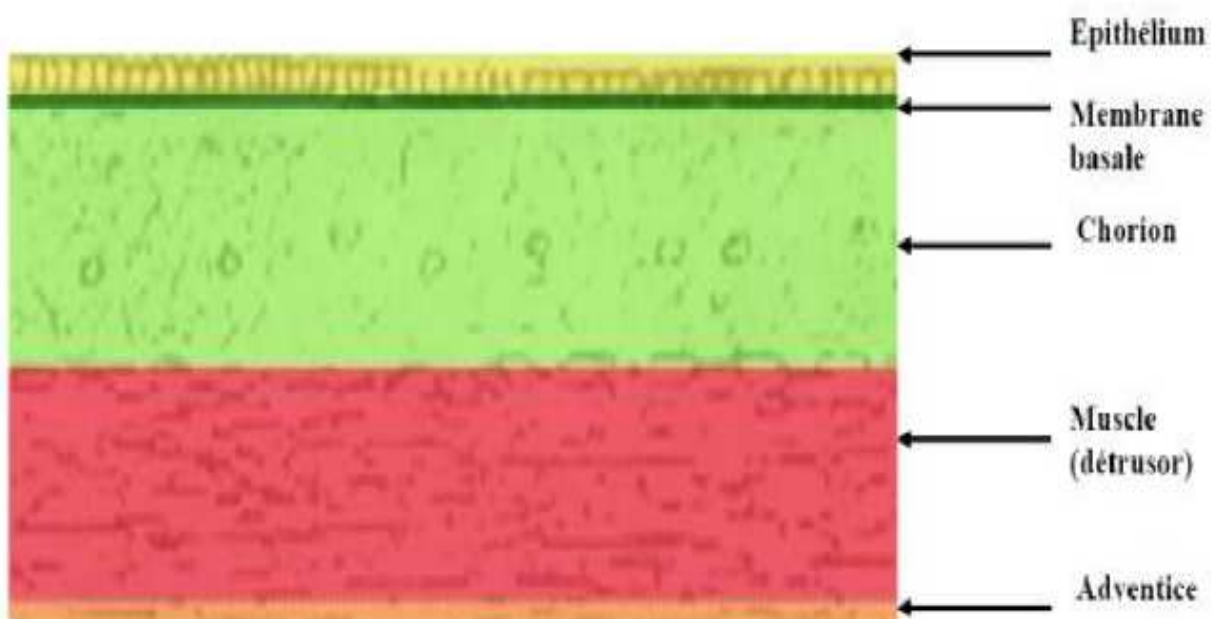


Figure 7: Les différentes couches de la paroi vésicale normale [23].

2. Le stade tumoral :

Le stade des tumeurs correspond à la description du degré d'infiltration de la paroi vésicale ou de l'extension locorégionale des tumeurs. Le stade histo-pathologique est établi en fonction de la classification internationale clinique pré-thérapeutique TNM actualisée en 2010 (Tableau 2).

Le principe de cette classification est simple :

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

Pour chaque tumeur, 2 classifications peuvent être données :

- La classification clinique TNM qui se base sur les données pré-thérapeutique (examen clinique, biopsie, examen complémentaire). Elle permet le choix du traitement.
- La classification histopathologique postopératoire pTNM qui complète la classification TNM par l'ajout du résultat d'analyse microscopique de la pièce opératoire. Elle permet le choix d'un traitement adjuvant et l'évaluation du pronostic et de l'évolution. Une évaluation appréciable du stade histologique pTNM est possible uniquement lors de la disponibilité d'un prélèvement représentatif de la tumeur.

Bien que l'aspect macroscopique de la tumeur de vessie permet souvent d'orienter vers une TVNIM ou une TVIM, seul l'examen

anatomopathologique confirme le diagnostic et précise le stade de la tumeur (Ta, T1 ou T2).

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

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

Le pronostic est d'autant plus péjoratif que l'infiltration tumorale est profonde dans la paroi vésicale. En effet, le risque de progression vers l'infiltration musculaire, est deux fois moins important pour les tumeurs pTa (9%) que pour les pT1 (18%). La présence d'un envahissement de la muscularis mucosae des tumeurs pT1 conditionne également le pronostic, en cas d'atteinte le risque de progression est multiplié par 7 [25].

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

Tableau 2: Classification TNM 2010 des tumeurs de vessie [7].

3. Le grade cytologique :

Le grade cytologique est basé sur la description d'anomalies architecturales et cytonucléaires de l'urothélium tapissant les papilles, et ne tient pas compte du caractère invasif ou non de la tumeur. Toutefois il est lié à l'agressivité de la tumeur et est un facteur pronostique très important, prédictif de l'invasion de la paroi vésicale [24].

Ces anomalies architecturales peuvent être :

- ✓ Une désorganisation
- ✓ Une polarité nucléaire
- ✓ Une maturation cellulaire
- ✓ Une anomalie nucléaire
- ✓ Des mitoses [26]

Le grade a été défini en 1973 par la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) qui distingue les papillomes des carcinomes urothéliaux qui sont classés en trois grades G1, G2, G3 [27].

Récemment, le consensus de 1998 regroupant l'OMS et la société internationale de pathologie a introduit la notion de tumeurs à faible potentiel de malignité (Low Malignant Potential : LMP) qui représente une certaine population des G1, les autres tumeurs étaient séparées en bas grade et en grade élevé [28].

En 1999, la classification OMS a ajouté une classe supplémentaire dans l'échelle de grading, avec une répartition des tumeurs papillaires en 5 catégories, en maintenant la classe des LMP et en répartissant les carcinomes en 3 grades.

En 2004, la classification OMS a repris largement la classification OMS/ISUP 1998, abandonnant les classifications OMS 1999, Ancone 2001 [29]. Elle individualise 5 types de tumeurs papillaires : papillome, papillome inversé, tumeur de faible potentiel de malignité, carcinome de bas et haut grade. Les TVNIM sont divisées en bas et haut grades dans la nouvelle classification [30].

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

Tumeur papillaire de la paroi urothéliale d'apparence organisée, avec variations architecturales et aspect cytologique, facilement reconnaissable. La localisation et les signes cliniques sont similaires au LMP-T. Dans 78% des cas la tumeur est unique, et dans 22% des cas, elle est multiple [30].

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

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

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

Les tumeurs qui présentent des zones focales de haut grade doivent être classées comme tumeur de haut grade.

L'expression de la Cytokératine 20, CD44, p53 et l'immuno-marquage p63 est intermédiaire entre les LMP-T et les carcinomes urothéliaux papillaires non invasifs de haut grade. Les tumeurs sont souvent diploïdes.

La progression de l'invasion et la mortalité par le cancer survient dans moins de 5% des cas. En revanche, la récurrence est fréquente (48 à 71%) [31].

b. Carcinome urothélial papillaire non invasif de haut grade : (OMS 2004)

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

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

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

La détection de la Cytokératine 20, p53 et p63 est plus fréquente que dans les tumeurs de bas grade. Les tumeurs sont souvent aneuploïdes. La tumeur est caractérisée par une architecture papillaire dans laquelle les papilles sont fréquemment fusionnées et ramifiées, montrant un aspect désorganisé prédominant avec atypie architecturale et aspect cytologique modéré ou marqué [32].

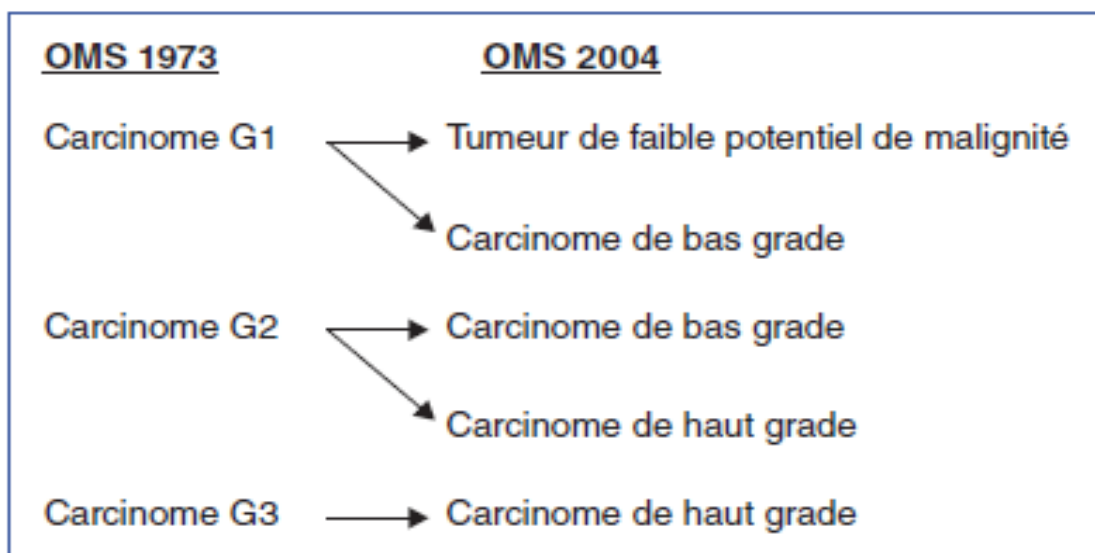


Figure 8: Classification OMS 1973 et OMS 2004 [7].

D.Diagnostic des TVNIM

1. Diagnostic clinique :

a. Interrogatoire :

Il permet de :

- Rechercher les facteurs de risque : le sexe, l'âge, le tabagisme, profession à risque, notion d'infection urinaire à répétition, la bilharziose,...
- Préciser le mode d'installation : début progressif, évolution souvent insidieuse.
- Rechercher les signes cliniques : A son début, le cancer de la vessie peut être silencieux et ne s'accompagne d'aucun signe ou symptôme identifiable. Cependant, certains signes peuvent être présents :
 - L'hématurie macroscopique, révélée dans près de 80 % des cas souvent terminale, est le signe clinique le plus fréquent.
 - Des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, impériosité mictionnelle, brûlure urinaire), en l'absence d'infection urinaire, sont observés dans 20 % des cas [33].

b. Examen clinique :

Pour les stades précoces, l'examen clinique est habituellement normal. L'examen urogénital permet à la palpation la recherche d'un globe vésical, d'un gros rein. Les touchers pelviens (rectal chez l'homme, rectal et vaginal chez la femme) permettent d'apprécier le degré d'extension locale en cas de TVIM [7].

2. Diagnostic paraclinique :

a. L'échographie suspubienne :

L'échographie par voie sus-pubienne a une sensibilité de 61 à 84 % pour les tumeurs de type polypoïde > 5 mm. Chez le patient obèse ou en cas de vessie vide, l'échographie sera réalisée par voie endorectale. Une échographie négative n'élimine pas le diagnostic et une cystoscopie doit être réalisée en cas de doute [7].

b. La cytologie urinaire

Le couple cytologie urinaire-cystoscopie constitue le standard pour la détection et le suivi post-thérapeutique des TVNIM, notamment de haut grade. La cytologie urinaire a une sensibilité élevée pour la détection des cellules tumorales de haut grade (avec une sensibilité de plus de 90 % dans la détection du CIS), mais présente une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade [33].

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

n'exclut pas la présence d'une tumeur à n'importe quel niveau des voies excrétrices [35].

c. L'endoscopie diagnostique :

La cystoscopie diagnostique est habituellement réalisée par fibroscopie sous anesthésie locale. Il est conseillé de réaliser auparavant un examen cyto bactériologique des urines (ECBU). Cette endoscopie est indiquée en cas de suspicion de tumeur vésicale, lorsque l'échographie est négative. Sa sensibilité est alors de 71 % et sa spécificité de 72 % [36].

Lorsque le patient est adressé avec une échographie évoquant fortement une tumeur vésicale, l'étape de la cystoscopie diagnostique avant la résection endoscopique demeure optionnelle (figure 10). La fibroscopie permet de préciser le nombre, la taille, la topographie et l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale [7].

d. La fluorescence vésicale par l'hexvix :

L'utilisation de la fluorescence vésicale par Hexvix© lors de la RTUV améliore significativement la détection des lésions tumorales (Ta, T1), et plus particulièrement du carcinome in situ [37, 38], ainsi que la qualité de la résection avec un impact sur la survie sans récurrence tumorale (figure 11) [38–40].

Des faux positifs peuvent être observés en cas d'inflammation, de RTUV récente et dans les 3 mois suivant un traitement par BCG. La fluorescence vésicale est indiquée en cas de suspicion de lésions à haut risque (cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie, d'antécédents de tumeur à haut risque T1G3 et/ou CIS) [40, 41].



Figure 10: Visualisation d'une tumeur de vessie en cystoscopie en lumière blanche [42].

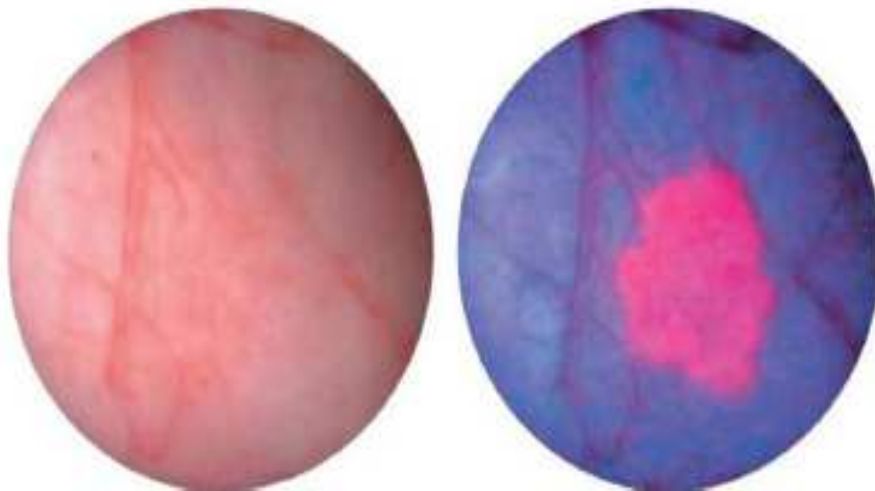


Figure 11: Visualisation d'une lésion plane en lumière blanche et lumière bleue (La tumeur apparait rouge) [42].

e. La cystoscopie en imagerie à bande étroite :

La cystoscopie en imagerie à bande étroite (narrow-band imaging : NBI) repose sur le principe de pénétration tissulaire de la lumière qui augmente avec sa longueur d'onde. La muqueuse vésicale est illuminée avec de la lumière composée d'une bande étroite de longueur d'onde, du bleu (415 nm) au vert (540 nm). Ces longueurs d'onde sont fortement absorbées par l'hémoglobine. Ainsi les réseaux vasculaires en superficie et en profondeur apparaissent foncés en comparaison des autres tissus. Les tumeurs étant plus vascularisées que la muqueuse normale, cette technique permet d'améliorer leur détection (figure 12).

La cystoscopie en imagerie à bande étroite en cas de TVNIM donnerait la possibilité d'une plus grande précision diagnostique que la cystoscopie classique. Elle a montré également une détection significativement supérieure de CIS, pTa et des lésions tumorales en général [43].



Figure 12: Cystoscopie en lumière blanche et en imagerie à bande étroite montrant une tumeur de vessie.

3. Diagnostic histologique :

Le diagnostic des TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection. La résection transurétrale de la vessie doit être suffisamment profonde atteignant le muscle vésical, intéressant la lésion, les zones péri-lésionnelles et les zones suspectes. Elle peut également intéresser l'urètre prostatique en cas de carcinome in situ [44].

La seconde lecture des biopsies est préconisée en raison de la variabilité d'interprétation entre les anatomopathologistes. Elle est utile dans les tumeurs à haut risque, en prévision d'un traitement plus agressif et lors d'un deuxième avis [45].

La deuxième résection biopsique permet de réaliser l'ablation d'une tumeur résiduelle et de modifier éventuellement le stade ou le grade initial. Celle-ci doit être réalisée 4 à 6 semaines après la résection initiale. Elle est réservée aux tumeurs à haut risque, en cas de résection incomplète ou d'absence de muscle à la première résection biopsique [46].

4. Bilan d'extension (TDM)

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

Une uro-TDM (en hyperdiurèse avec temps excrétoire) est recommandée au moment du diagnostic initial de TVNIM à la recherche d'une éventuelle lésion du haut appareil urinaire synchrone. Cet examen pourra ensuite être réalisé tous les 2 ans au cours du suivi. Le risque de développer

une tumeur de la voie excrétrice supérieure au cours du suivi est accru en cas de tumeurs multifocales ou à haut risque [47].

E. Evolution– Pronostic

1. L'évolution :

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

a. La récurrence :

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

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

Ce taux de récurrence élevé est responsable d'un taux de traitement complémentaire important et d'un surcoût. Le diagnostic doit donc être amélioré pour permettre un traitement plus approprié et modifier l'histoire naturelle de cette maladie [48].

Un des facteurs prédictifs de récurrence de la maladie urothéliale demeure la qualité de la résection transurétrale de vessie (RTUV) initiale,

démontrant l'importance d'une résection complète, profonde avec réalisation d'une cartographie minutieuse.

La présence d'un Cis vésical a d'ailleurs clairement été associée à un risque de récurrence et de progression plus important. Malheureusement, jusqu'à 40 % des Cis peuvent ne pas être détectés par l'endoscopie classique en lumière blanche [49].

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

Les tumeurs de vessie pTa sont à haut risque de récurrence, d'où l'indication d'une surveillance rapprochée de ces tumeurs. Cependant, elles sont associées à un faible risque de progression et à un faible taux de mortalité spécifique.

L'instillation postopératoire précoce (IPOP) a été proposée pour prévenir l'implantation tumorale au cours de la résection, et donc vise à réduire le risque de récurrence précoce liée à la greffe des cellules tumorales libérées lors de la résection ou résiduelles [49].

b. La progression :

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

Les tumeurs peuvent évoluer et/ou devenir plus agressives, en franchissant le chorion, puis le muscle vésical, ce qui mène indéniablement à des risques de métastases lymphatiques ou à distance [50].

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

Les tumeurs T1 sont plus à risque de progression que les tumeurs Ta. Ainsi que ce risque étant significativement moins élevé pour les tumeurs de bas grade. Le CIS est toujours de haut grade alors que les tumeurs Ta sont le plus souvent de bas grade. Il s'ensuit que les TVNIM de stade T1 et de haut grade, en particulier celles associées au CIS, sont à fort risque de progression contrairement aux tumeurs Ta de bas grade [50].

2. Facteurs et classification pronostiques :

a. Les facteurs pronostiques :

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

a.1- Le stade :

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

a.2- Le grade tumoral :

Il est très utile dans l'évaluation du pronostic des tumeurs de stade pTa, puisque les tumeurs à faible potentiel de malignité (G 1) auront tendance à récidiver selon le même type que la tumeur initiale, alors que les

tumeurs de haut grade (G3) vont plutôt progresser. De la même manière pour les pT1, le grade est l'élément qui permet de prédire la progression vers l'invasion musculaire. Ainsi, plus le grade est élevé, plus le risque de progression est élevé [51].

a.3- La taille de la tumeur :

Elle est corrélée avec le stade et le risque de progression vers une infiltration musculaire : ce risque est de 35% pour une tumeur de plus de 5cm et de 9% pour une tumeur de plus petite taille [52].

a.4- Le Cis associé à une tumeur papillaire :

C'est un élément de mauvais pronostic, Il est source de récurrence et de progression. Il accompagne habituellement une tumeur de haut grade quel que soit son stade [52].

a.5- La multifocalité :

Le risque de récurrence est d'autant plus important que la tumeur est multifocale, Il varie de 18% à 60% pour une tumeur unique et atteint 40% à 90% en cas de tumeur multiple [53].

a.6- Le délai d'apparition et l'emplacement de la récurrence :

Un délai de trois mois avant récurrence s'avère être une frontière vraisemblable pour distinguer les tumeurs à fort potentiel de récurrences de celles qui présentent moins de risque [54].

L'emplacement de la récurrence, au même endroit que la tumeur primitive (résection initiale incomplète) ou dans une zone qui était jugée normale lors de la première résection (anomalies muqueuses microscopiques

préalables ou présence de dysplasie) est aussi un facteur qui influence le pronostic [53].

a.7- L'envahissement de la muscularis mucosae :

L'atteinte de la muscularis mucosae dans les tumeurs pT1 conditionne également le pronostic. En cas d'atteinte, le risque de progression est multiplié par 7 [56].

a.8- L'invasion vasculaire :

Elle peut être découverte dans le contexte d'une tumeur pT1. Elle constitue un élément de mauvais pronostic et fait redouter l'apparition de métastases [57].

a.9- L'envahissement lymphatique :

Il constitue un élément de mauvais pronostic. La survie globale est de 1an en cas d'envahissement ganglionnaire contre 9,3ans en son absence [52].

a.10- La localisation prostatique :

L'association de cette localisation à une tumeur vésicale existe dans 12% des cas, et aggrave le pronostic de la tumeur urothéliale qui devient alors à haut risque évolutif [52].

a.11- L'atteinte du haut appareil urinaire :

Elle aggrave le pronostic, elle est d'autant plus fréquente que la durée d'évolution de la tumeur vésicale est élevée [58].

Afin de mieux apprécier le pronostic des tumeurs vésicales, de nombreux investigateurs cherchent à identifier les étapes moléculaires de la progression tumorale. L'étude intéresse de multiples gènes suppresseurs de

tumeurs oncogènes, cependant ils ne sont pas encore de pratique courante [59].

Ainsi, des études sont en cours afin d'évaluer l'intérêt des marqueurs biologiques dans l'estimation du risque de récurrence et de progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle [52].

b. La classification pronostique :

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

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

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

À chacun de ces paramètres est attribué un coefficient permettant de calculer le risque de récurrence et de progression (Tableau 3). À ce jour, ce calcul peut être fait sur un site internet d'accès gratuit : <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/default.htm>.

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

La sous-classification du stade T1 permet de différencier les stades T1a et T1b selon que la muscularis mucosae est franchie ou non. Le stade T1b est de pronostic plus péjoratif [61]. La présence de carcinome urothélial dans l'urètre prostatique est aussi de mauvais pronostic [62].

Ces tumeurs avaient été classées en trois groupes pronostiques lors du rapport au congrès de l'AFU en 2001 [60] :

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

Les taux de progression et de décès spécifique des tumeurs de vessie sont directement liés au groupe de risque auquel appartient la tumeur [60].

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

Tableau 3: Tables de l'EORTC pour la prédiction de la récurrence et de la progression des tumeurs n'envahissant pas le muscle [54].

Risque	Caractéristiques tumorales
Faible	Premier diagnostic et Ta et bas grade ou LMP (<i>low malignancy potential</i>) (grade 1) et unique et diamètre < 3 cm
Intermédiaire	Ta bas grade ou LMP (grade 1-2) multifocale et/ou récurrente, T1 bas grade (grade 1-2)
Élevé	Haut grade (grade 3) (quel que soit le stade) ou T1 récurrente ou CIS

Tableau 4: Classification des TVNIM selon le risque de récurrence [7].

F. Traitement des TVNIM

1. Buts du traitement :

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

2. Moyens :

a. La résection transurétrale de la vessie (RTUV) :

Lorsqu'une tumeur de vessie est diagnostiquée, la première étape du traitement consiste alors à réaliser une RTUV. Elle a un intérêt triple : diagnostique, pronostique et thérapeutique. C'est la première résection tumorale qui va conditionner la stratégie thérapeutique ultérieure : surveillance, instillation endovésicale, re-résection ou traitement plus agressif [42].

a.1 – Conditions avant de débuter la RTUV :

Comme tout geste endoscopique, la résection transurétrale de vessie doit être réalisée sous couvert d'un examen cyto-bactériologique des urines stérile récent ou après 48h d'antibiothérapie adaptée en cas d'infection urinaire [63].

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

contexte, une injection de bleu de méthylène associée au furosémide (Lasilix®) peut être demandée en début d'anesthésie.

Si les cytologies urinaires n'ont pas été réalisées, elles doivent être prélevées avant de commencer la résection. La vessie est tout d'abord vidée, puis le produit de lavage au sérum physiologique est récupéré [63].

a.2- Installation du patient et anesthésie :

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

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

a.3- Palpation bimanuelle :

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

a.4- Exploration vésicale :

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

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

a.5–Résection des lésions :

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

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

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

Les sites des biopsies sont choisis de façon systématique et sont les suivants : les zones adjacentes à la tumeur, le dôme vésical, le mur postérieur, les deux murs latéraux, le trigone, les orifices urétéraux, l'urètre prostatique, et le col [64].

a.6– Complications de la résection transurétrale de vessie :

a.6.1– Les hémorragies :

Elles surviennent fréquemment au cours de la résection endoscopique des tumeurs de vessie. La meilleure prévention de l'hémorragie est une

hémostase soigneuse, vérifiée en début de remplissage de la vessie afin d'éviter l'hyperpression intravésicale qui entraîne un arrêt temporaire du saignement par compression des vaisseaux.

La vessie sera drainée systématiquement par une sonde à double courant.

Le risque hémorragique existe jusqu'à la troisième semaine postopératoire par chute d'escarre. Ces hémorragies secondaires surviennent surtout lorsque la coagulation de la tumeur a été trop insistante provoquant alors une nécrose pariétale source d'escarres [65].

a.6.2- La perforation vésicale :

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

- Une résection trop profonde,
- Une vision de mauvaise qualité,
- Une tumeur située dans un diverticule,
- Lorsque le nerf obturateur est stimulé par le courant électrique,
- Lorsque la vessie subit une distension trop importante.
- Et, lorsque la paroi vésicale a été fragilisée par de multiples séances de résection endoscopique et d'instillations endovésicales [65].

a.6.3- L'infection urinaire :

L'infection urinaire a une incidence très variable suivant les séries puisqu'elle est notée dans 2 à 39 % des cas [66].

Certains auteurs disaient que l'infection urinaire est provoquée par la présence de germes dans la tumeur elle-même dans 62,5% des cas [67].

Cependant cette constatation n'a pas été faite par d'autres auteurs qui rendent responsable le geste endoscopique dans l'inoculation bactérienne [68].

a.6.4- Le traumatisme des orifices urétéraux :

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

a.6.5- La stimulation du nerf obturateur :

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

a.6.6- Autres complications :

- Le risque d'essaimage des cellules tumorales avec implantation sur la muqueuse vésicale.
- Le risque d'essaimage des cellules tumorales avec implantation extravésicale.
- La réabsorption du liquide de perfusion vésicale (Transurethral Resection Of Prostate Syndrome : TURP syndrome)
- L'explosion de la vessie.
- La mortalité de la résection endoscopique est faible mais pas nulle. Elle est rapportée à 0.8% dans une série de 1250 résections endoscopiques [69].

b. La chimiothérapie endovésicale :

b.1 – Principe de la chimiothérapie :

Le rationnel de l'utilisation de la chimiothérapie endovésicale, dans le traitement des TVNIM, est basé sur la connaissance de leur histoire naturelle, en particulier le risque de récurrence, alors que le risque de progression est moindre. L'objectif de l'utilisation de la chimiothérapie endovésicale est de prévenir l'implantation tumorale au cours de la résection ainsi que d'éliminer la maladie résiduelle éventuelle à l'origine des récurrences ; c'est la chimioprophylaxie [70].

Plus rarement, elle a été utilisée pour traiter une maladie existante, c'est la chimiorésection. Historiquement, les drogues utilisées dans les instillations endovésicales ont d'abord été testées pour leur capacité à éliminer des tumeurs existantes, puis ensuite d'influer sur la récurrence tumorale. Il n'y a pas actuellement d'évidence que la chimiothérapie ait un effet direct sur la progression. Il est possible qu'elle ait un effet indirect compte tenu de son retentissement sur la récurrence [70].

Le traitement local des tumeurs de vessie est historiquement attribué à Semple qui a traité " des papillomes de vessie" avec de la podophylline [71]. Le Thiotepe a ensuite été utilisé par Bateman et Jones [72, 73].

L'utilisation de la Mitomycine C revient aux auteurs japonais [74]. Les bases de la chimiorésection ont été établies par Teruo Mishina de l'Université de Kyoto qui a montré sur une série de 50 patients utilisant des doses de 20 mg 3 fois par semaine, pour un total de 20 cycles, des taux de réponse complète de 44% avec des réponses partielles de 32%. L'efficacité étant liée à

la concentration de la drogue et inversement proportionnelle à la taille de la tumeur et à son grade [75].

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

b.1 – La préparation idéale de la chimiothérapie endovésicale :

Le poids moléculaire à partir duquel une drogue instillée dans la vessie est susceptible de passer dans la circulation générale et d'avoir des effets systémiques est de 200 Daltons. De façon étonnante, peu de travaux se sont attachés à définir les conditions exactes de réalisation des instillations de chimiothérapie et la pharmacocinétique de ces instillations reste mal connue. Il est clair que de nombreux facteurs sont capables de moduler le potentiel cytotoxique des drogues introduites dans la vessie comme le pH, l'osmolarité et la concentration de la drogue dans les urines [70].

Une rationalisation des modalités d'instillation de la chimiothérapie par voie endovésicale est essentielle. Cette non rationalisation des modalités d'injection et les doses variables qui ont été utilisées dans la littérature expliquent en grande partie les résultats contradictoires [70].

b.2- Existe-t-il un risque de nouvelle tumeur après chimiothérapie endovésicale ?

Bien que certaines chimiothérapies soient potentiellement carcinogènes, il n'y a pas d'argument dans la littérature pour suggérer que l'utilisation de la chimiothérapie endovésicale soit responsable de l'induction de secondes tumeurs [76].

b.3- Bases expérimentales de la greffe des cellules néoplasiques :

Le modèle animal de tumeur primitive transplantable chez la souris a été obtenu par l'utilisation d'un carcinogène le N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide, (FANT) ingéré dans l'eau de boisson à 0,1% [77, 78]. Dans ce modèle 98% des souris C3H/He développent des tumeurs vésicales papillaires ou solides dont les caractéristiques histologiques sont similaires aux tumeurs urothéliales chez l'homme. Cette carcinogenèse expérimentale présente une restriction génétique. A partir de ce modèle, plusieurs lignées cellulaires transplantables chez l'animal syngénique ont été établies dont les lignées MBT2 et MBT-683. Les lésions progressent de l'hyperplasie à la dysplasie et au carcinome in situ. Ces tumeurs sont immunogéniques [78-80].

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

la vessie, mimant l'effet de la résection endoscopique, ensuite une suspension d'un million de cellules tumorales vésicales est injectée par voie endovésicale [81, 82].

Plus de 90% des animaux présentent une greffe tumorale des lignées syngéniques MBT2, MBT - 683. L'utilisation de la chimiothérapie endovésicale inhibe de façon spectaculaire l'apparition de tumeurs. Dans ce modèle les auteurs ont également démontré que la chimiothérapie limitait le risque de progression. Ces expériences démontrant la possibilité d'implantation des cellules tumorales après résection endoscopique sont à la base de la chimioprophylaxie immédiate. Elles ont également suggéré le caractère immunogénique des tumeurs vésicales ainsi que la prédisposition génétique [83].

b.2- Agents de la chimiothérapie endovésicale :

b.2.1- Mitomycine C (MMC) : Ametycine® 40 mg (Laboratoire: Sanofi-Aventis)

La Mitomycine C est la chimiothérapie endovésicale la plus employée en France actuellement. Elle a un impact sur les récurrences, son rôle sur la progression n'est pas démontré. Elle n'est pas le traitement de première ligne dans les G3 et autres tumeurs à haut risque (groupe 3). Le traitement d'entretien n'a pas fait sa preuve. Le traitement classique est de 8 instillations de 40 mg dans 20cc de sérum physiologique à garder dans la vessie pendant 2 heures [70].

b.2.1.1- Mécanisme d'action :

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

Le principal mécanisme d'action de la MMC est l'inhibition de la synthèse d'ADN par alkylation. Elle pourrait également inhiber la synthèse de l'ARN [70].

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

Le traitement classique est constitué de 8 instillations de 40mg hebdomadaires. Le traitement d'entretien, quant à lui n'a pas fait sa preuve [70].

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

b.2.1.2- Disponibilité et stockage :

La mitomycine C est disponible sous forme de poudre en flacons de 5, 10, 20, et 40 mg. Ils peuvent être stockés à température ambiante. 10 ml d'eau stérile doivent être ajoutés par 5 mg de drogue, ce qui permet une reconstitution et une solubilisation correctes [70]. La MMC est fabriquée par le laboratoire de Sanofi-Aventis France. Le prix de vente TTC de la MMC est de 91,46 €.

Une fois reconstituée, la solution doit être protégée de la lumière si elle n'est pas utilisée dans les 24 heures, elle est stable pour 14 jours à 4° et pour 7 jours à température ambiante. L'utilisation d'autres solvants diminue sa stabilité [70].

La Mitomycine C peut également être congelée pendant 4 semaines et reconstituée dans un micro onde. Une congélation au-dessous de 30° est recommandée afin de prévenir la cristallisation [70].

b.2.1.3- Les effets indésirables :

La toxicité de la Mitomycine C par voie endovésicale est purement locale en dehors des manifestations allergiques, puisque son poids moléculaire supérieur à 200 Daltons n'autorise pas son passage dans le sang. Même au cours d'une IPOP, il n'a pas été noté de taux pouvant entraîner une myélosuppression [70].

Les effets secondaires de la Mitomycine C par voie intraveineuse sont la toxicité médullaire avec une myélosuppression, en particulier une anémie. Cet effet est cumulatif, ce qui fait limiter les doses délivrées au patient de 50 à 60 mg par ml. Il existe également une toxicité digestive et rénale. Des thromboses des veines hépatiques, une alopécie, des ulcères, des complications pulmonaires et cardiaques probables ont été également rapportées [70].

b.2.2- la Doxorubicine : Doxorubicine Cooper®, D-Rubicin® (Laboratoire: Pharmedic)

b.2.2.1- Pharmacologie:

La Doxorubicine est le chef de file de la famille des anthracyclines. Cet antibiotique a été isolé par les laboratoires Carlo Erba en 1965, et obtenu à partir de *streptomyces peucetius bar caesius*. Son poids moléculaire est de 580 Daltons, elle est hydrosoluble et active dans un pH de 3 à 9,8 [70].

b.2.2.2- Mécanisme d'action [70]:

La Doxorubicine agit par :

-Sa liaison à l'ADN : elle intercale les bases d'ADN au niveau de la double hélice. Ainsi elle interfère avec la synthèse d'acide nucléique en particulier au niveau de l'initiation de la synthèse d'ADN, mais également au niveau de l'ARN ribosomal inhibant ainsi la transcription.

-La formation d'un complexe avec les métaux : favorisant ainsi la production des radicaux libres d'oxygène, responsables de sa cardiotoxicité.

-Inhibition des topoisomérases I et II.

b.2.2.3- Disponibilité et stockage:

La Doxorubicine est stable pendant environ 2ans sous forme lyophilisée, protégée de la lumière à température ambiante. En solution, elle doit être gardée et réfrigérée [70].

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

Novopharma, avec un prix de 423 DH d'une boîte unitaire dosée à 50 mg [84].

b.2.2.4- Modalités d'administration:

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

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

La comparaison des traitements longs et courts ainsi que les instillations précoces et tardives a montré la supériorité des instillations précoces et longues (12mois) concernant le risque de récurrence [85].

b.2.2.5- Tolérance :

La toxicité locale à type de cystite chimique a été observée dans 4 à 26% des patients recevant la doxorubicine. Les effets indésirables systémiques à type de thrombopénie ou de leucocytopenie sont exceptionnels, néanmoins il est recommandé de respecter les mêmes contre-indications que celle de la voie systémique en ce qui concerne la fonction cardiaque et la réserve médullaire [70].



Figure 13: La Doxorubicine (D-rubicin®).

b.2.3– l'Epirubicine : Farmorubicine® (Laboratoire : Pharmacia)

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

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

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

Une revue de la littérature portant sur 399 patients avec un recul moyen de 23mois a rapporté que ce mode d'administration a permis de diminuer le taux de récurrence de moitié pour des tumeurs à risque intermédiaire [70].

b.2.4– le Thiotépa : Thiotépa Lederlé® (Laboratoire: Wyeth–Lederlé)

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

b.2.4.1– Pharmacologie et mode d'action :

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

Le Thiotépa est utilisé à des doses de 30 à 60mg dilués dans 30 à 60 ml. Le protocole habituel est de 6 instillations au cours du traitement d'entretien, puis mensuellement pendant un an [70].

b.2.4.2– Effets secondaires indésirables :

Les effets systémiques à type de leucopénie et de thrombocytopénie sont observés en moyenne dans 9,3% des cas et les signes locaux irritatifs dans 25 % des cas. Quelques décès exceptionnels liés au traitement ont été décrits. Il est conseillé donc de limiter la dose à 30 mg, de ne pas utiliser le Thiotépa pendant plus d'un an et d'avoir un délai minimum de 4 jours entre les injections [70].

La numération formule sanguine doit montrer un taux de leucocytes supérieur à 4000/mm³ et de plaquettes supérieur à 100 000/mm³. Elle doit être contrôlée avant et pendant le traitement. Dans la littérature, 6 cas de syndrome myéloдисplastique ont été observés avec un délai moyen de 57 mois. Dans tous les cas les patients sont décédés [70].

b.2.4.3– Effets des instillations uniques de thiotépa :

Les résultats avec une instillation adjuvante unique ont été rapportés en 1976 sur une série de 51 patients, 11 récurrences chez 19 patients traités, contre 31 récurrences chez 32 patients non traités. La même observation a été faite par Zincke sur une série plus importante de patients mais il n'y a pas eu de suivi à long terme de ces patients [86, 87].

À l'inverse, les études randomisées conduites par le Medical Research Council n'ont pas montré d'avantage du thiotépa, ni en instillation unique, ni en instillations prophylactiques utilisant 4 instillations tous les 3 mois. Lamm, sur un total de 1130 patients, observe un avantage au groupe traité par rapport au groupe contrôle de l'ordre de 10% en terme de récurrence [88, 89].

b.2.5– la Gemcitabine : Gemzar® (Laboratoire : Lilly)

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

La posologie validée est de 2g dilués dans 50 à 100ml de sérum physiologique et instillés pendant 2 heures. Une alcalinisation des urines par des bicarbonates de sodium permet d'augmenter la biodisponibilité tissulaire de la Gemcitabine [90].

b.2.6– La mitoxantrone : Novantrone® (Laboratoire Lilly)

La mitoxantrone a un poids moléculaire de 517,4 Daltons. Elle se présente sous forme d'une poudre bleue soluble dans l'eau et l'éthanol. La

mitoxantrone interagit avec l'ADN probablement par un processus intercalaire comme les anthracyclines.

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

Dans la littérature, la mitoxantrone a été utilisée à des 10 à 20 mg dans 50 ml de sérum de solution salé à 9 ‰ suivant différents protocoles de plusieurs instillations après résection endoscopique de 4 à 6 semaines. Les résultats d'une étude de phase I indiquent une toxicité acceptable à type cystite chimique [91].

b.3- Instillation postopératoire précoce :

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

Le rationnel des IPOP est de réduire le risque de récives précoces liées à la greffe des cellules tumorales libérées lors de la résection. L'importance de réaliser cette instillation dans les 24 heures qui suivent la RTUV semble confirmée. En effet, après le premier jour postopératoire, le risque de récive passe de 37 % à 64 %. Le fait de réaliser l'instillation au delà des 24 heures qui suivent la RTUV augmente de 2,2 fois le risque relatif

de récurrence. L'IPOP de MMC s'accompagne d'une réduction de 34 à 50 % des récurrences précoces [92, 93].

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

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

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

- L'instillation doit être faite en postopératoire 2 à 6h après la résection.
- L'irrigation vésicale doit pouvoir interrompue : hémostase satisfaisante requise.
- Une alcalinisation des urines la veille et le matin de l'intervention est recommandée (NaHCO₃ 1,3g la veille, le matin et 30min avant).
- Contrôle du pH urinaire à la bandelette urinaire (doit être supérieur à 6).
- Dose recommandée : 40 mg dans 40 ml de solvant pour la MMC et 50 mg pour la Doxorubicine.

- Instillation du produit avec irrigation vésicale interrompue.
- Purger la sonde vésicale avec 10 à 20 cc de sérum physiologique ou d'air.
- Maintenir la sonde vésicale et l'irrigation clampées pendant 1 à 2 heures.
- Remise en route de l'irrigation vésicale en continu pour au moins 24 heures.
- Hyperhydratation en l'absence de contre-indication médicale spécifique.
- Durant les six heures qui suivent l'instillation, après chaque miction, il faut ajouter 200 ml d'eau de Javel dans les toilettes [4].

b.4– La chimiothérapie endovésicale hors l'IPOP :

b.4.1– Schéma d'administration :

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

b.4.2– L'optimisation du produit (MMC) :

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

- 40 mg de MMC dans 40 ml de solvant (solution de chlorure de sodium à 0,9%) ;

- Vessie vide (patient en restriction hydrique)
- PH urinaire alcalin (>6) qui peut nécessiter la prise d'alcalinisant (exemple eau de Vichy) [4].

b.4.3- Contre-indication :

Il n'existe pas de contre-indication formelle à la mitomycine C si ce n'est de respecter le délai de cicatrisation vésicale de quatre semaines en cas de résection profonde ou de perforation pendant l'acte endoscopique [67].

Des manifestations systémiques peuvent survenir après instillation de cet antibiotique cytotoxique antitumoral (notamment éruption de la peau, des mains et des organes génitaux externes, prurit) pouvant conduire à une contre-indication temporaire ou définitive de l'utilisation du produit [4].

c. Immunothérapie endovésicale (BCG) :

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

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

Une suspension temporaire de la distribution d'ImmuCyst 81 mg a été débuté le 20 avril 2012 par l'information du laboratoire Sanofi-Pasteur. Au

Maroc, le produit d'immunothérapie utilisé actuellement est SII-ONCO-BCG®, fabriqué par Serum Institute India. Une boîte contient 3 flacons ; chaque flacon est dosé à 40 mg. Le prix d'une boîte est à 1100 Dh.

c.1 – L'histoire de la BCG-thérapie :

Le BCG (*Bacilles Calmette-Guérin*) provient d'une souche de *Mycobacterium Bovis* utilisée par Calmette et Guérin à l'institut Pasteur de Lille. En 1929, Pearl a observé l'effet anti-tumoral lié aux mycobactéries. Lors de l'analyse d'une série nécropsique, il notait que les patients atteints de tuberculose développaient moins de tumeur maligne que la population générale [94].

En 1953, un chirurgien américain, après avoir constaté la régression d'un lymphosarcome chez un patient atteint d'érysipèle, introduisit l'utilisation d'extraits bactériens comme traitement adjuvant des tumeurs [95]. En 1966, Coe a démontré que la vessie peut être le siège de réactions d'hypersensibilité retardée au même titre que la peau [96].

En 1969, Mathé a utilisé pour la première fois le BCG pour le traitement des leucémies aiguës [97]. Dans les années 70, le BCG a été utilisé dans le traitement des mélanomes métastatiques. En 1974, Zbar a démontré l'effet anti-tumoral du BCG administré localement sur l'hépatocarcinome de cobaye [98].

En 1975, Bloomberg a démontré la bonne tolérance des instillations endovésicales du BCG chez le chien [99]. Dans la même année, Dekernion a rapporté le premier traitement d'une tumeur vésicale métastatique d'un mélanome par BCG- thérapie locale [100]. En 1976, Morales puis Martinez

Pineiro utilisèrent le BCG en instillation endovésicale comme traitement prophylactique des TVNIM [101].

c.2– Le protocole de BCG–thérapie :

Le traitement par BCG comprend, soit un traitement d'induction comprenant six instillations hebdomadaires de 81 mg d'Immucyst® ; soit Un traitement d'entretien comprenant trois instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois (total : trois ans). Ce traitement d'entretien semble améliorer les résultats en terme de survie sans récurrence.

c.3– Bilan avant de débiter une BCG–thérapie :

Éliminer les contre indications; examen clinique; ECBU de moins de quatre jours; NFS, ionogramme sanguin complet; bilan hépatique; PSA ; radiographie du thorax [102].

c.4– Indication de BCG–thérapie:

une BCG–thérapie endovésicale est indiquée si la tumeur réséquée fait partie des groupes à moyen et haut risque de progression ou s'il s'agit d'une récurrence après instillations de MMC [102].

c.5– Contre–indications :

Il existe quatre contre–indications définitives à l'utilisation du BCG: Déficit immunitaire inné ou acquis; tuberculose active; antécédent de réaction systémique au BCG; antécédent de radiothérapie de l'aire vésicale.

Elles doivent être scrupuleusement respectées et systématiquement identifiées avant de débiter un schéma d'instillation [103].

c.6– Effets indésirables:

Cystite; hématurie macroscopique; prostatite granulomateuse; orchi-épididymite; réaction systémique au BCG et /ou fièvre \geq 48H; arthralgie et/ou rash cutané [7].

Le tableau ci-dessous présente les principaux effets indésirables et leur prise en charge.

Une prophylaxie par ofloxacine pourrait permettre de diminuer l'incidence de ces différents effets indésirables, sans modifier le risque de récurrence ou de progression tumorale. Ainsi, Colombel et al. ont rapporté que la prise de 200 mg d'Ofloxacine au minimum six heures après chaque instillation de BCG permettait de réduire de 18,5 % l'incidence des effets secondaires de classe II et III. Dans la même étude, il existait une meilleure compliance au traitement endo-vésical dans le bras Ofloxacine : 80,7 % des patients ayant reçu la prophylaxie par quinolones avaient pu recevoir la totalité du traitement d'attaque par BCG, versus 65,5 % dans le bras sans antibioprofylaxie [104].



Figure 14: Immucyst® 81 mg (Aventis Pasteur).



Figure 15: SII-Onco-BCG® Serum Institute Of India LDT

(Disponibile au Maroc).

Effet indésirable	Prise en charge spécifique
Cystite	<p><u>Survenue dans les 48 premières heures suivant l'instillation :</u> Traitement symptomatique de la pollakiurie par : - phloroglucinol 80 mg x 6/j, - ou oxybutinine 5 mg x 3/j, - ou phénazopyridine 100 mg x 3/j, - ou bromure de propanthéline 15 mg x 4/j - ou anti-inflammatoire non stéroïdien.</p> <p><u>Persistance au-delà de 48 heures :</u> Vérification de l'absence d'infection urinaire. Traitement symptomatique par anti-inflammatoire non stéroïdien. Réduction des prochaines doses de BCG proposée.</p> <p><u>Persistance au-delà de 7 jours :</u> Corticothérapie intraveineuse à 0,5-1 mg/kg/j associée à l'ofloxacine ou à un traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j jusqu'à résolution des symptômes. Hospitalisation pouvant être nécessaire en l'absence d'amélioration. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.</p> <p><u>Prévention :</u> 200 mg d'ofloxacine administrée 6 et 18 heures après la première miction suivant l'instillation.</p>
Hématurie macroscopique	<p><u>En l'absence d'anémie ou de rétention aiguë d'urine :</u> Vérification de l'absence d'infection urinaire. Augmentation de la diurèse. Report de la prochaine instillation jusqu'à résolution de l'hématurie. Fibroscopie vésicale pouvant être réalisée en cas d'hématurie persistante à la recherche d'une récurrence tumorale.</p>
Prostatite granulomateuse	<p><u>En présence de symptôme infectieux :</u> Traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j pendant 3 mois. Associé à une corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum. Arrêt définitif de la BCG thérapie.</p>
Orchi-épididymite	<p><u>Survenue dans les 48 premières heures suivant l'instillation :</u> Traitement par ofloxacine ou ciprofloxacine.</p> <p><u>Persistance au-delà de 48 heures :</u> Corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.</p>
Réaction systémique au BCG et/ou fièvre > 48 h	<p>Hospitalisation généralement indiquée en raison de l'altération de l'état général. Examens complémentaires bactériologiques (ECBU avec hémocultures), biologiques (transaminases) et radiologiques (cliché thoracique). Antibiothérapie par isoniazide 300 mg/j, rifampicine 600 mg/j et ethambutol 1200 mg/j associée à une corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j, intraveineuse puis per os. La durée recommandée du traitement antituberculeux est de 6 mois. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.</p>
Arthralgie et/ou rash cutané	<p><u>En première intention :</u> Traitement anti-inflammatoire (AINS) et antihistaminique. Suspension de la BCG-thérapie.</p> <p><u>Persistance des symptômes au-delà d'une semaine ou en cas de syndrome inflammatoire clinique :</u> Corticothérapie à 0,5-1 mg/kg/j pendant 15 jours maximum associée à un traitement antituberculeux par isoniazide 300 mg/j et rifampicine 600 mg/j. Arrêt définitif de la BCG-thérapie.</p>

Tableau 5: La gestion des effets indésirables du BCG [7].

d. La cystectomie:

Le traitement de première intention des TVNIM est conservateur : RTUV souvent associée à un traitement adjuvant par instillations endovésicales. Cependant, en cas d'échec du traitement conservateur, si la tumeur est à haut risque de progression vers une TVIM, la cystectomie peut être envisagée [4].

Typiquement, il s'agit d'une tumeur de stade T1 et de haut-grade ayant récidivé précocement après des instillations de BCG. D'autant plus qu'il s'agit d'une tumeur de stade T1b associée à du CIS.

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

Il n'y a pas d'indicateurs suffisamment fiables actuellement pour établir précisément le risque de progression. C'est un faisceau d'arguments qui emporte la décision associant les critères cités ci-dessus aux discussions tenues en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'une part et entre le praticien et le patient d'autre part [4].

3. Les indications thérapeutiques des TVNIM :

a. les TVNIM à faible risque :

Les TVNIM à faible risque présentent un grand risque de récurrence. Après la RTUV, une IPOP peut être réalisée, puisqu'elle réduit le risque de récurrence, surtout pour les tumeurs unifocales et de petite taille : elle représente une

option thérapeutique, et aucun autre traitement ne devrait être proposé chez ces patients en l'absence de récurrence tumorale [105].

b. Les TVNIM de risque intermédiaire :

L'IPOP de chimiothérapie ne semble pas modifier l'évolution des patients de risque intermédiaire avec des lésions tumorales multiples [105].

Le traitement de référence repose sur une chimiothérapie endovésicale, mais sans véritable consensus sur la durée et la fréquence des instillations. Les instillations de BCG peuvent être discutées dans le traitement des tumeurs de risque intermédiaire [106].

Les données de l'essai EORTC 30911 suggèrent que le BCG est supérieur à la chimiothérapie pour le traitement des TVNIM de risque intermédiaire en termes de délai d'apparition de la première récurrence tumorale, de survies globale et spécifique. Cependant, l'avantage à long terme du BCG par rapport à la chimiothérapie endovésicale reste controversé compte tenu de son plus grand risque de toxicité et de moindre tolérance clinique [106].

Au total, les TVNIM de risque intermédiaire incluent un groupe hétérogène de tumeurs de vessie. Le choix d'un traitement adjuvant à la RTUV par chimiothérapie ou par BCG est déterminé par l'évaluation individuelle du risque de progression mis en balance avec le risque de toxicité supérieur de la BCG-thérapie [7].

c. Les TVNIM à haut risque :

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

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

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

- Présence de Cis,
- Tumeur multifocale et profonde,
- Invasions prostatiques.
- Echec du BCG [7].

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

Tableau 6: Traitement adjuvant à la RTUV [7].

4. Le suivi des TVNIM :

Les TVNIM présentent un risque important de récurrence et surtout de progression. Une surveillance régulière et efficace de l'appareil urinaire est donc capitale afin d'éviter un retard de diagnostic et de prise en charge des récurrences tumorales de haut grade à fort potentiel d'infiltration musculaire [107].

De nombreuses méthodes de surveillance peuvent être utilisées, mais elles doivent être adaptées au potentiel évolutif de chaque tumeur. Cette surveillance peut être allégée si la tumeur a un faible potentiel évolutif. Par contre elle doit être très étroite, régulière et relativement contraignante si la tumeur a un haut potentiel évolutif [107].

a. La cystoscopie :

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

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

b. La cytologie urinaire :

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

Cependant, la cytologie urinaire possède une faible valeur prédictive négative en particulier en présence d'une tumeur de bas grade, et elle ne

peut donc être utilisée seule. L'autre point faible est que la cytologie urinaire manque de reproductibilité, car son interprétation dépend beaucoup de l'expérience du cytologiste.

c. Les tests de biologie moléculaire :

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

d. L'uro-scanner :

Selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU), un uroscanner est souhaitable une fois tous les deux ans au minimum, ou en cas de cytologie urinaire positive inexplicée ou en cas d'apparition d'une symptomatologie évocatrice d'une atteinte du haut appareil [108, 109].

e. L'échographie vésicale sus pubienne :

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

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

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

Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> • Cystoscopie : à 3, 6, 12 mois puis annuelle pendant 5 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique)
Risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> • Cystoscopie : à 3, 6, 12 mois puis annuelle pendant 15 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique) • Cytologie urinaire : recommandée couplée à la cystoscopie (à 3, 6, 12 mois puis annuelle pendant 15 ans) • Uro TDM : tous les deux ans et en cas de cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> • Cystoscopie : à 3, 6, 9, 12 mois puis tous les 6 mois la 2^e année puis annuelle à vie • Cytologie urinaire : obligatoire couplée à la cystoscopie • Uro TDM : tous les 2 ans ou si cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte du haut appareil

Tableau 7: Les modalités du suivi des TVNIM [6].

III. MATÉRIEL ET MÉTHODES

A. Plan de l'étude

Dans cette étude, Nous présentons les résultats d'un essai clinique prospectif randomisé, réalisé au service d'urologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, afin de comparer l'efficacité et le coût de l'instillation postopératoire précoce par la Doxorubicine (n : 44 patients) à un groupe contrôle n'ayant reçu aucun traitement adjuvant après la résection transurétrale de la vessie (n : 39 patients).

Nous évaluons l'efficacité de l'IPOP, par la doxorubicine, dans la prévention de la récurrence des TVNIM à faible risque par rapport à la RTUV seule. Nous passons également en revue les données actuelles de la littérature sur la pertinence de la recommandation de réaliser une IPOP dans les TVNIM dont l'incidence est en nette progression.

Les paramètres étudiés dans les deux groupes étaient :

- L'âge
- Le sexe
- La notion de tabagisme actif ou passif
- Le nombre de tumeurs lors de la première RTUV
- La taille de la tumeur primitive en cm
- La durée du suivi en mois
- Le nombre de récurrences
- Le délai à la première récurrence en mois (taux de survie sans récurrence)
- La taille tumorale de la récurrence en cm
- Le stade tumoral de la récurrence : stade T
- Le grade histologique : bas grade ou haut grade

- Le nombre de cystoscopies de contrôle réalisées
- Le coût global de la prise en charge et du suivi de la TVNIM en Dirham marocain.

B. Les conditions d'instillation postopératoire précoce:

La réalisation de l'IPOP, au sein du service d'urologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail, comme toute instillation, doit obéir à certaines règles sous peine d'en réduire l'efficacité et de faire prendre des risques au patient et au personnel soignant :

- L'instillation doit être faite en postopératoire dans les 24 heures après la résection.
- L'irrigation vésicale doit pouvoir être interrompue : hémostase satisfaisante requise.
- Optimisation de l'IPOP par :
 - Une alcalinisation des urines la veille et le matin de l'intervention est recommandée (NaHCO₃ 1,3g la veille, le matin et 30min avant).
 - La dose utilisée est de 50 mg de Doxorubicine diluée dans 40 ml de solvant (sérum salé 0,9%).
- Contrôle du pH urinaire à la bandelette urinaire (doit être supérieur à 6).
- Instillation du produit avec irrigation vésicale interrompue.
- Purger la sonde vésicale avec 10 à 20 cc de sérum physiologique ou d'air.

- Maintenir la sonde vésicale et l'irrigation clampées pendant 1 à 2 heures.
- Demander au patient de changer de position toutes les demi-heures, afin que le produit touche toutes les surfaces de la vessie.
- Remise en route de l'irrigation vésicale en continu pour au moins 24 heures.
- Hyperhydratation en l'absence de contre-indication médicale spécifique.
- Le liquide d'irrigation et les urines récupérés durant les 6 heures suivant l'IPOP sont traités comme des extraits contaminés (200ml d'eau de Javel prête à l'emploi (12°chl) pour 500 ml de liquide d'irrigation récupéré, avant leur élimination dans les conduits publics.

C. Suivi des patients :

Les patients bénéficiant d'une RTUV seule, ou associée à une IPOP, ont bénéficié d'une surveillance régulière, par la réalisation des contrôles cystoscopiques.

Le rythme des contrôles cystoscopiques dépend du potentiel évolutif de la tumeur vésicale et de l'apparition de récives. Il est d'autant plus rapproché que la tumeur est de haut grade et récidivante.

D. Analyse statistique :

Les données ont été saisies sur Excel et l'analyse a été faite au laboratoire d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Le logiciel utilisé dans cette analyse statistique était SPSS version 20.

L'analyse a été faite en intention de traiter. La randomisation était faite à l'aveugle. Le critère principal de jugement était l'absence ou la présence de récurrence.

FICHE D'EXPLOITATION

Identité :

Nom et prénom :

Sexe : masculin : féminin :

Age :.....ans

Facteurs de risque :

Tabagisme actif:

Non

Oui Durée : Nombre de PQ : Sevrage : depuis quand :

Tabagisme passif :

Non

Oui

Profession :

Exposition chimique : Non Oui Produit :

Irradiation vésicale : Oui Non

La tumeur primitive :

Etude macroscopique de la tumeur :

1-Nombre :

Pas de T

T. unique

T. multiple

2- Sièges:

.....
.....

3-Taille tumorale: Max :.....cm Min :.....cm

Anatomopathologie :

-Type histologique : Tm uroth

Tm non uroth

-Stade TNM : Ta T1

T2 muscle non vu

-Grade : bas grade

haut grade

La tumeur récidivante

Etude macroscopique de la tumeur :

1-Nombre :

Pas de T T. unique T. multiple

2- Sièges:

.....
.....

3-Taille tumorale: Max :.....cm Min :.....cm

Anatomopathologie :

-Type histologique : Tm uroth

Tm non uroth

-Stade TNM : Ta T1

T2 muscle non vu

-Grade : bas grade

haut grade

Délai de la première récidive :

.....mois

Traitement :

-RTUV seule : oui non

-Chimiothérapie endovésicale : non oui

IPOP sans IPOP

-Immunothérapie endovésicale (BCG) : non oui

-Cystectomie : non oui

Coût du traitement et du suivi en Dirhams :

-RTUV seule : 5700 DH

Intervention (5000 Dh) + Bilan préopératoire (700 Dh)

-RTUV + IPOP : 6400 DH

Nombre de RTUV :.....

-Cystoscopie : 800 DH

Nombre de cystoscopie :.....

Coût global (Traitement + suivi) = (5700 ou 6400) x nombre de RTUV +
Nombre de cystoscopies x 800=

.....Dirhams

IV. RÉSULTATS

A. Caractéristiques des patients et de la tumeur initiale :

1. Caractéristiques des patients :

a. Le nombre des patients (Tableau 8) :

Au total, 83 patients ont été inclus dans cette étude. 44 patients ont bénéficié d'une RTUV associée à une IPOP (groupe RTUV+IPOP), alors que 39 patients ont bénéficié d'une RTUV seule (groupe RTUV seule).

b. Répartition du sexe (Tableau 9):

Les 83 patients se répartissent en 64 hommes et 19 femmes. Le sexe ratio était de 3,36 H/F.

L'âge moyen de nos patients était de 58 ans \pm 9,111 avec des extrêmes allant de 37 à 77 ans.

c. Le tabagisme (Tableau 10):

Une notion de tabagisme (actif ou passif) était présente chez 69 patients, soit un taux de 83,1%.

Le tabagisme actif était présent chez 46 patients, soit 55,4 % des 83 patients. Dans 27,7 % des cas, on trouve un tabagisme passif, soit 23 patients.

d. La durée du suivi :

Les extrêmes valeurs de la durée du suivi des TVNIM, était 6 et 60 mois, avec une moyenne de 21,13 mois \pm 12,650.

	Effectif des patients	Pourcentage	Pourcentage validé	Pourcentage cumulé
Groupe RTUV seule	39	47 %	47 %	47 %
Groupe RTUV+IPOP	44	53 %	53 %	100 %
Total	83	100%	100 %	

Tableau 8: Effectif des deux groupes.

	Homme	Femme	Total
Groupe RTUV seule	28	11	39
Groupe RTUV+IPOP	36	8	44
Total	64 (77,1 %)	19 (22,9 %)	83

Tableau 9: Répartition du sexe dans les deux groupes.

	Présence du tabagisme		Absence de tabagisme
	Tabagisme actif	Tabagisme passif	
Groupe RTUV seule	19	13	7
Groupe RTUV+IPOP	27	10	7
Total	46 (55,4 %)	23 (27,7 %)	14 (16,9 %)

Tableau 10: Prévalence du tabagisme dans les deux groupes.

2. Caractéristiques de la tumeur initiale :

Le nombre de localisations tumorales à la RTUV (tableau 11), dans les deux groupes d'étude était de :

- Une seule tumeur chez 68 patients (82%)
- Deux tumeurs chez 15 patients (18%).

Pour le groupe RTUV+IPOP, le nombre de localisations tumorales à la RTUV était :

- Une seule pour 34 patients (41 %)
- Deux tumeurs pour 10 patients (12 %).

Pour le groupe RTUV seule, le nombre de tumeur initiale était :

- Une seule tumeur pour 34 patients (41 %)
- Deux tumeurs pour 5 patients (6 %).

Chez les 83 patients, les extrêmes de taille étaient entre 0,3 cm et 3 cm.

	Nombre de localisations tumorales	Total
	1	≥2
Groupe RTUV seule	34 (41 %)	5 (6 %)
Groupe RTUV+IPOP	34 (41 %)	10 (12 %)
Total	68 (82 %)	15 (18 %)

Tableau 11: Effectif des patients en fonction du nombre de localisations tumorales.

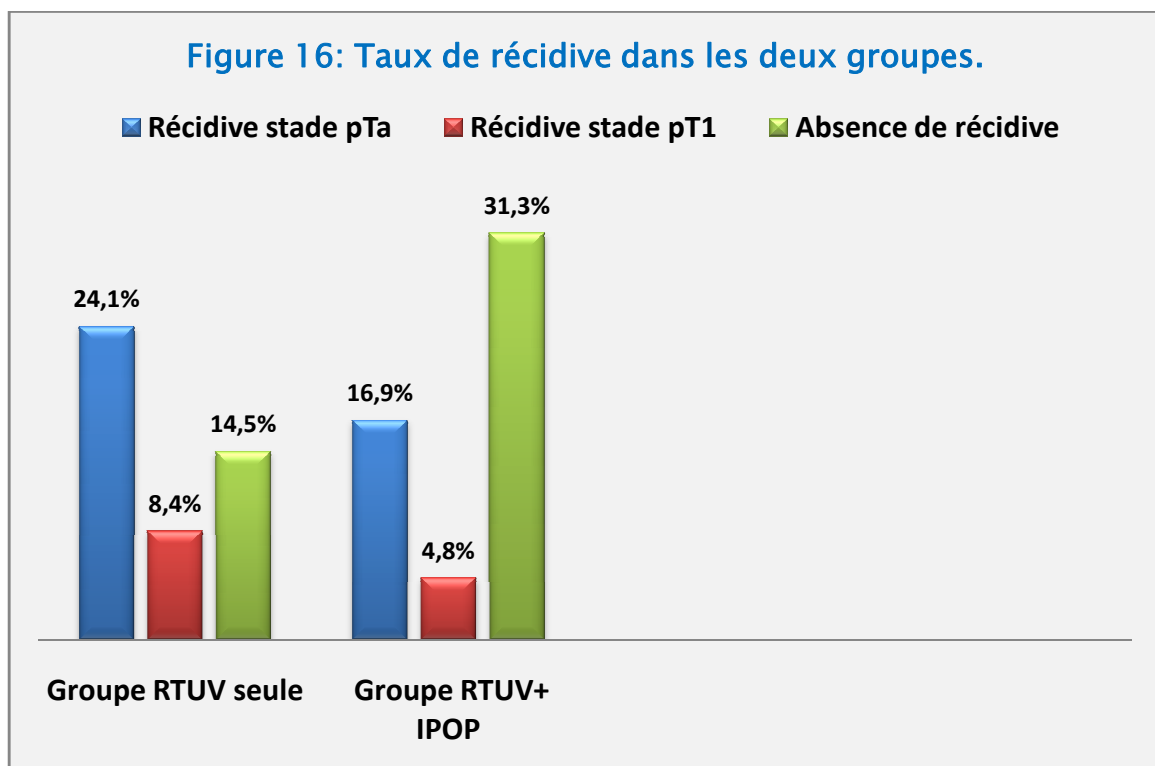
B. Caractéristiques des récives :

1. Le taux de récive :

Parmi les 83 patients, 45 (54,3%) ont présenté une récive contre 38 (45,8 %) patients sans récive.

Le taux de récive a été :

- RTUV+ IPOP : 21,7%
- RTUV seule : 32,5%
- Dans 41% des cas, soit 34 patients, le stade de récive est toujours le stade pTa (récive sans progression).
- Le stade le plus élevé de la récive dans les deux groupes, était le stade pT1, présent chez 7 patients (8,4%) dans le bras RTUV seule et 4 patients (4,8%) dans le bras RTUV+IPOP.



2. Le nombre de tumeurs dans la récurrence :

Dans le groupe RTUV+IPOP, le nombre de tumeurs lors de la récurrence (stade pTa ou pT1) était de :

- Une seule tumeur chez 15 patients
- Deux tumeurs chez 2 patients
- Trois tumeurs pour un seul patient.

Ainsi, dans le groupe RTUV seule, le nombre de tumeurs récurrentes (avec ou sans progression) était de :

- Une seule tumeur pour 21 patients
- Deux tumeurs pour 3 patients
- Trois tumeurs pour 3 patients.

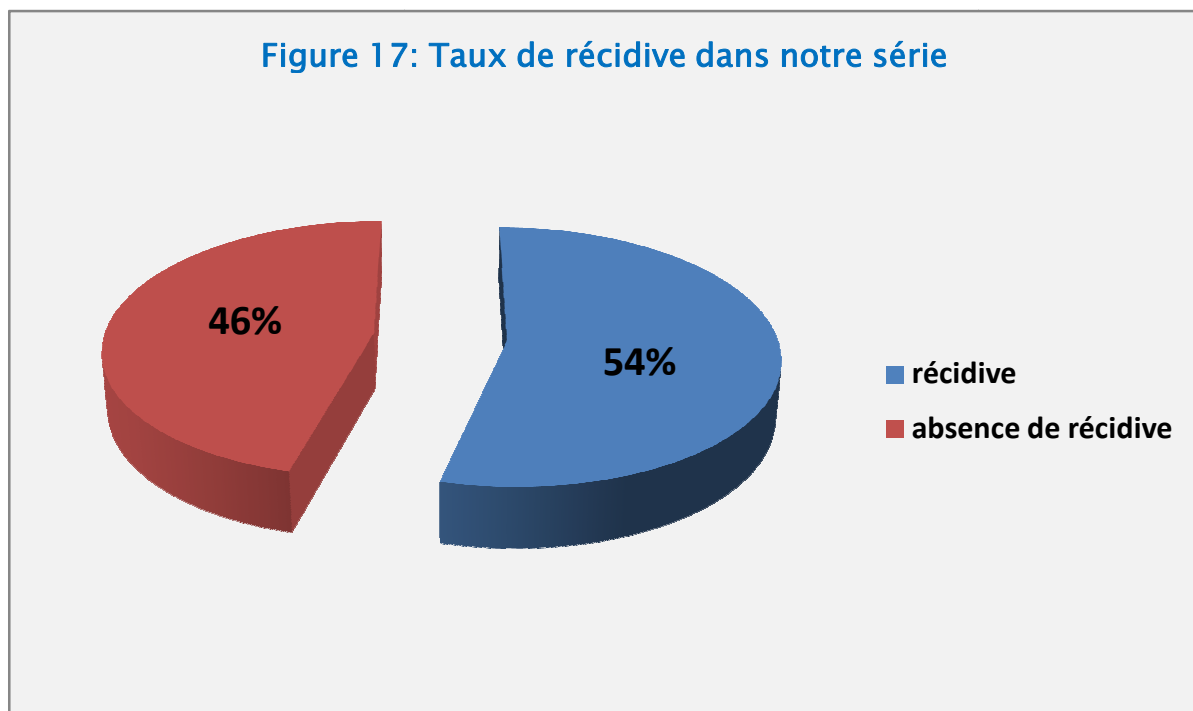
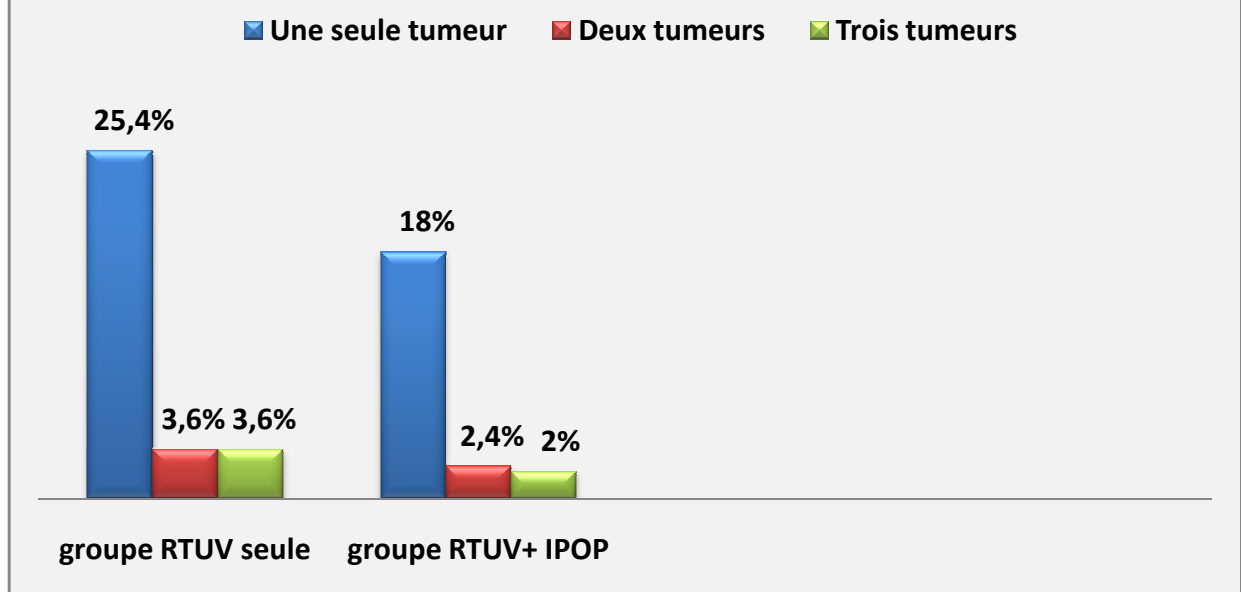


Figure 18: Nombre de tumeurs récidivantes dans les deux groupes d'étude



3. La taille des tumeurs récidivantes :

Les valeurs extrêmes de la taille des tumeurs récidivantes étaient de 0,5 et 2 cm. La moyenne obtenue était de 0,55 cm \pm 0,607.

Dans le groupe RTUV seule, la moyenne était de 0,77cm \pm 0,673, alors que dans le groupe RTUV+ IPOP était de 0,35cm \pm 0,471.

4. Le délai de la première récidive :

Le délai moyen de survenue de la première récidive, était globalement de 7,93 \pm 8,951 mois. La survie sans récidive varie dans les deux groupe entre 6 mois et 36 mois.

Dans le groupe RTUV+IPOP, le délai moyen de la première récidive était de 6,73 \pm 9,067 mois, alors que dans le groupe RTUV seule, il était de 9,28 \pm 8,736 mois. Le paramètre du délai de la première récidive n'a pas été statistiquement significatif entre les deux groupes d'étude.

Figure 19: Comparaison de la taille moyenne en cm des tumeurs initiales et récidivantes

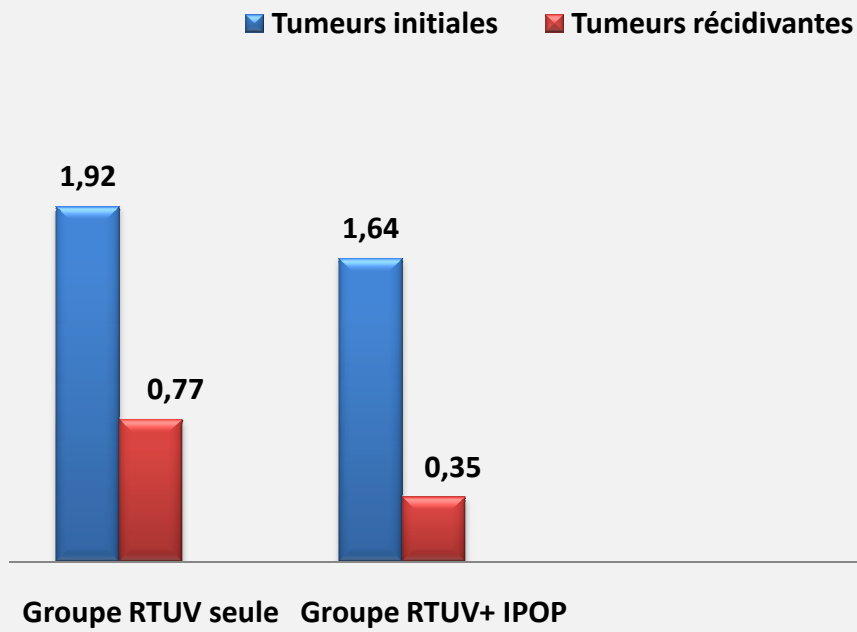
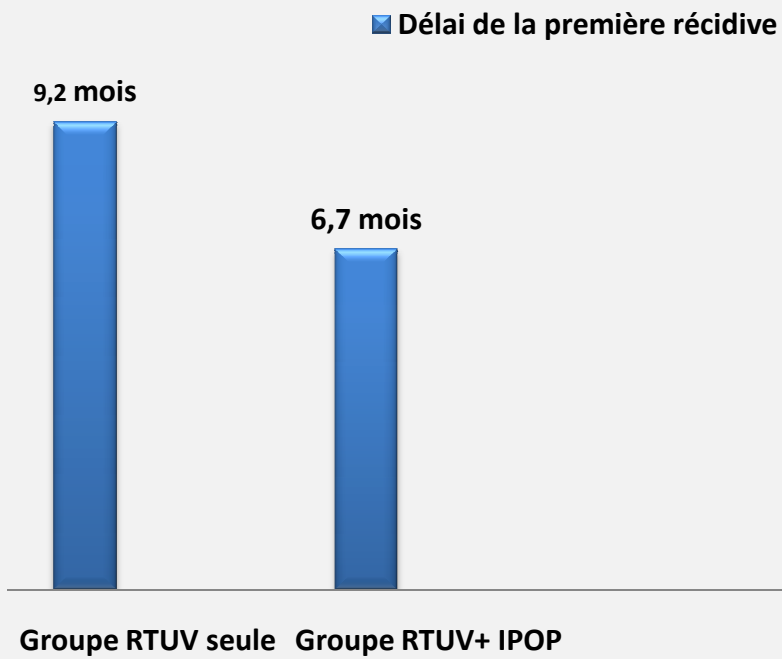


Figure 20: délai moyen de la première récidive



C. Les facteurs prédictifs de la récurrence:

Le nombre et la taille de la tumeur initiale étaient les deux facteurs prédictifs de la récurrence trouvés dans notre série.

Il existe une corrélation significative entre la pratique d'un traitement par l'IPOP après RTUV et la diminution du nombre des tumeurs récurrentes ($p=0,014$). Ainsi que, le traitement adjuvant par l'IPOP influence significativement la diminution de la taille des tumeurs récurrentes ($p=0,002$).

	Signification
Le nombre des tumeurs initiales	0,014
La taille des tumeurs initiales	0,002

Tableau 12: Facteurs prédictifs de la récurrence dans notre série.

D. Le coût global du traitement et du suivi :

On a calculé le coût global du traitement et du suivi des patients de la façon suivante :

- Le bilan préopératoire : Écho + ECBU + Urée, Créatinine + NFS = 300 + 150 + 100 + 150 = 700 Dh
- L'estimation du coût de la RTUV + hospitalisation : 5000 Dh
- La D-rubicin : 500 Dh
- La cystoscopie : 800 Dh

En conséquence, si un patient a bénéficié d'une RTUV seule (intervention + bilan), l'estimation du coût serait à : 5700 Dh. Alors que le coût de la RTUV+ IPOP serait à : 6400 Dh. En conclusion, le coût global du traitement et du suivi d'un patient sera :

$[(5700 \text{ ou } 6400) \times \text{nombre de RTUV} + \text{Nombre de cystoscopies} \times 800] = \dots \text{ Dh}$

Le coût global du traitement et du suivi des deux groupes d'étude était au minimum de 5700 dh et au maximum de 33600dh. La moyenne du coût global dans le groupe RTUV seule était de 14655 dh \pm 6222,071 et dans le groupe RTUV+ IPOP 12961dh \pm 13757,59. Ce paramètre du coût n'a pas été statistiquement significatif (p=0,197).

Concernant Le nombre de cystoscopies de contrôle réalisées, il était entre 2 et 11, avec une moyenne de 4,25 pour chaque patient.

V. DISCUSSION

L'instillation postopératoire précoce est une chimiothérapie endovésicale adjuvante, réalisée dans les 24 heures suivant la RTUV. Elle vise à réduire le risque de récurrence des TVNIM. Or, cette efficacité de diminution des récurrences était prouvée par certains auteurs, alors que d'autres ont tendance à relativiser ce bénéfice attendu.

Selon le **Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU)**, l'IPOP réduit le risque de récurrence des TVNIM à faible risque, surtout pour les tumeurs unifocales et de petite taille. Elle représente donc une option thérapeutique, et aucun autre traitement ne devrait être proposé chez ces patients en l'absence de récurrence tumorale [99].

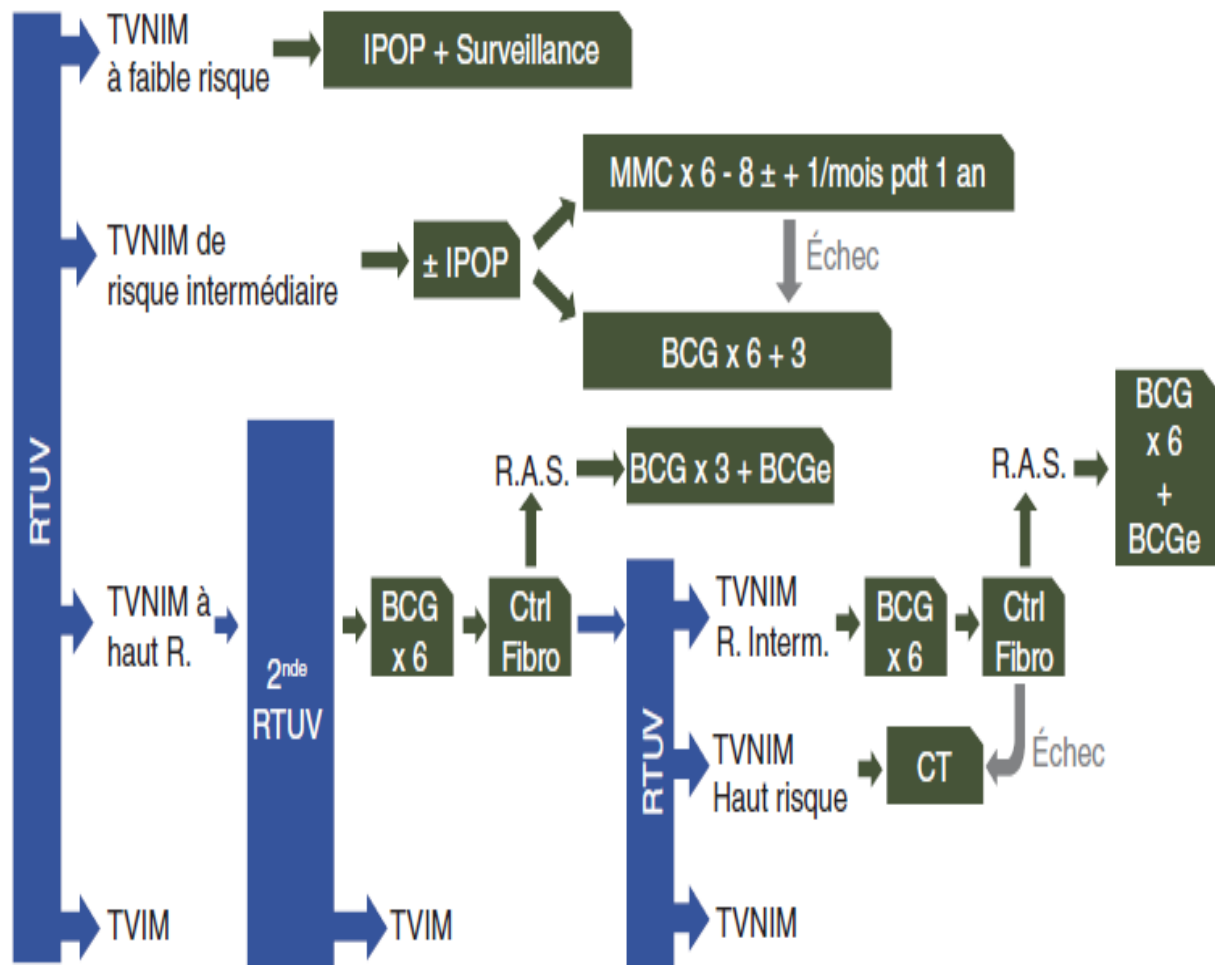
Sylvester et al. a confirmé en 2004, dans une méta-analyse portant sur 1476 patients avec un recul médian de 3,4 ans, que l'IPOP diminuait le risque de récurrence après RTUV, chez les patients atteints de tumeurs de vessie uniques ou multiples de stade Ta et T1 [110].

Il a conclu que l'IPOP semblerait être le traitement de choix d'une tumeur de vessie unique, papillaire et de faible risque. L'IPOP serait, par ailleurs, recommandée comme traitement initial, après RTUV, des tumeurs à haut risque [110].

Concernant les TVNIM de risque intermédiaire, l'IPOP ne semble pas modifier leur évolution, notamment avec la présence des lésions tumorales multiples [105]. En conséquence, le traitement de référence repose sur une chimiothérapie endovésicale, mais sans véritable consensus sur la durée et la fréquence des instillations [106]. Pour les TVNIM à haut risque, il n'y a pas d'indication de réaliser une IPOP après la RTUV.

Selon les recommandations de l'**Association Européenne d'Urologie (EAU)**, la réalisation d'une IPOP est indiquée pour les suspicions de TVNIM de risque faible et intermédiaire. Pour les TVNIM suspectes d'être de haut risque au moment de la résection, l'IPOP est proposée comme une option, et ne modifie pas l'indication d'une BCG thérapie après confirmation anatomopathologique [111].

L'**Association Américaine d'Urologie (AUA)**, recommande une IPOP pour les patients porteurs des TVNIM à faible risque Ta et de petite taille. Les études de l'AUA montrent qu'une administration unique de MMC en IPOP diminue le risque de récurrence de 17% par rapport à la RTUV seule. Cependant, un traitement d'induction par des instillations endovésicales de BCG ou de MMC est recommandé pour les TVNIM pTa multifocales et/ou de grande taille, confirmées histologiquement de bas grade, dans le but de prévenir ou de retarder l'apparition des récurrences [112].



TVNIM : tumeur de la vessie n'infiltrant pas le muscle ; TVIM : tumeur de la vessie infiltrant le muscle ; IPOP : instillation postopératoire précoce ; MMC : instillation endovésicale de mitomycine C ; BCG : instillation endovésicale de BCG ; BCGe : traitement d'entretien par BCG-thérapie ; Ctrl Fibro : cystoscopie de contrôle pour le suivi carcinologique ; CT : cystectomie totale ; Haut R. : haut risque ; R. Interm. : risque intermédiaire ; R.A.S. : rien à signaler ; REV : résection endoscopique de vessie.

Figure 21: Algorithme thérapeutique des TVNIM [7].

Une lecture critique des études concernant l'IPOP conduit à relativiser le bénéfice attendu. Seul un patient sur huit bénéficierait de l'IPOP et le bénéfice que l'IPOP apporterait à ce patient serait une diminution du risque de récurrence d'une tumeur de moins de 5 mm. Ce type de tumeur étant la plupart du temps traité par une électrocoagulation [110, 113].

L'IPOP ne diminue donc pas le risque de récurrence de tumeur de plus de 5 mm, dont la significativité clinique est bien plus importante. De plus, le bénéfice de l'IPOP ne concerne que les tumeurs à faible risque [113, 114]. Or le risque de récurrence de ces tumeurs à faible risque, si l'IPOP n'est pas faite, est très faible.

A titre d'exemple, Martinache et al. ont rapporté une survie spécifique à 15 ans supérieure à 95 % pour des tumeurs à faible risque [115]. Par ailleurs, il a été démontré, pour les tumeurs à risque intermédiaire ou à haut risque, que l'IPOP ne confère pas de bénéfice en termes de récurrence ou de progression quand elles sont secondairement traitées par immunothérapie ou chimiothérapie endovésicale [116, 117].

Enfin, déterminer avec pertinence, en per opératoire le stade et le grade tumoral, sur des critères uniquement endoscopiques, est loin d'avoir été démontré. De ce fait, l'indication de l'IPOP ne repose sur aucun critère anatomo-pathologique et ne dépend que de l'expérience du chirurgien et de l'évaluation per opératoire de la tumeur dont nous avons souligné l'absence de fiabilité [118].

En outre, l'efficacité de l'IPOP est diminuée dans les études avec un nombre de patients supérieur à 300 (tableau 14). L'étude d'Oosterlink et al était faite sur 399 patients avec un net bénéfice de 12% [119]. La série de

Tolley et al réalisée sur 306 patients a présenté un bénéfice de 15% [92]. Les 307 patients de la série de Berrum et al ont reconnu un bénéfice de 13% [113]. Le bénéfice de l'IPOP dans l'étude de Medical Reshearch Council était de -3%, ce qui peut être expliqué par la dose de tiothépa utilisée (30 mg) [120].

First author	Year	No Patients ^a	Net benefits ^b	Excluded Patients
Oosterlink et al [119]	1993	399	12%	22%
MRC [120]	1994	247	-3%	12%
Tolley et al [92]	1996	306	15%	10%
Berrum-Sveneung et al [113]	2008	307	13%	24%

MRC= Medical Research Council.
^a Number of evaluated patients.
^b the net benefit is the percent of patients in the placebo group who had a recurrence during follow-up minus the percent of patients in the single instillation group who had a recurrence.

Tableau13: Bénéfice apporté par l'IPOP dans certaines séries.

Après le rappel des différentes sociétés savantes et leurs recommandations en termes de la réalisation de l'IPOP, nous ferons une brève analyse des différents paramètres de notre série, en nous référant à la littérature.

Plusieurs études étaient faites sur l'intérêt de l'IPOP dans la réduction de la récurrence des TVNIM. **Le nombre des patients** (tableau 14) inclus dans chaque série était variable, ainsi que **l'agent de chimiothérapie** (tableau 14) utilisé dans la réalisation de l'IPOP.

La série d'Oosterlinck et al, en 1993, incluant 431 patients, et utilisant comme produit l'épirubicine [119]. La série de Berrum et al, Gudjonsson et al, et Rajala et al avaient utilisé aussi l'épirubicine, avec un nombre de patients successivement 404, 219, et 200 [113, 114, 121].

La doxorubicine, la mitomycine, et la gemcitabine, étaient respectivement le produit de l'IPOP de la série de Okamura et al, Solsona et al, et Bohle et al [85, 93, 122]. Ainsi que le nombre de patients était successivement de 131, 170, et 355. Le nombre des patients le plus bas était présent dans la série d'Elghobashy et al, utilisant la mitomycine pour l'étude de 63 patients [123].

Dans notre série, 83 patients étaient inclus dans l'étude, 39 patients dans le bras RTUV seule, et 44 patients dans le bras RTUV+IPOP. L'agent de chimiothérapie utilisé dans l'IPOP était 50 mg de doxorubicine.

Auteur	Nombre de patients	Produit utilisé	Recul médian (années)	Taux de récurrence
Oosterlinck et al (1993) [119]	431	Epirubicine vs eau	2	↗ intervalle sans récurrence ↘ taux de récurrence (50%)
Tolley et al (1996) [92]	502	IPOP MMC vs IPOP+entretien vs RTUV seule	7	↗ intervalle sans récurrence ↘ taux de récurrence
Ali el dein et al (1997) [124]	168	IPOP vs instillations multiples d'épirubicine vs contrôle	2,7	IPOP 24% IM 25% contrôle 52%
Solsona J et al (1999) [93]	131	MMC vs RTUV seule	7	↗ intervalle sans récurrence ↘ taux de récurrence
Okamura et al (2002) [85]	170	Doxorubicine vs RTUV seule	3,4	IPOP 0,11±0,22 /an Contrôle 0,24 ±0,36/an
Rajala et al (2002) [121]	200	Epirubicine vs RTUV seule	6	IPOP : 46% Contrôle : 73%
Berrum-Svennung et al (2008) [113]	404	Epirubicine vs placebo	7	IPOP 51% Contrôle 62,5%
Gudjonsson S et al (2009) [114]	219	Epirubicine vs RTUV seule	3,9	IPOP 62% Contrôle 77%
Bohle et al (2009) [122]	355	Gemcitabine vs placebo	2	IPOP 24,2% Contrôle 21%
Notre série (2015)	83	IPOP de Doxorubicine vs RTUV seule	1,76	IPOP 21,7% Contrôle 32,5%

Tableau 14: Différentes séries d'étude de l'efficacité de l'IPOP.

Pour le sexe ratio (figure 22), selon Gudjonsson, les hommes sont touchés presque 2 fois plus que les femmes, alors que Bohle et al, a rapporté une atteinte des hommes, 4 fois plus que les femmes [114, 122].

Dans notre série, le sexe ratio était de 3,36, ce qui signifie l'atteinte de trois hommes pour une seule femme. Dans la littérature, le sexe ratio de l'étude de Solsona et al a été le plus élevé à 12,1 H/F [93].

Pour l'**âge moyen des patients** (figure 23), le plus élevé était de 70 ans, marqué dans la série de Berrum Svennung et la série de Gudjonsson [113, 114]. Notre série présente la valeur la plus basse (58,36 ans \pm 9,111) contrairement à la littérature où l'âge moyen est relativement plus important.

Concernant le **tabagisme actif**, 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 [125].

Dans notre série, la notion du tabagisme (actif ou passif) était présente chez 69 patients, soit un taux de 83,1%. Cette fréquence a été rapportée par différentes séries de la littérature.

Figure 22: Le sexe ratio selon les différentes séries.

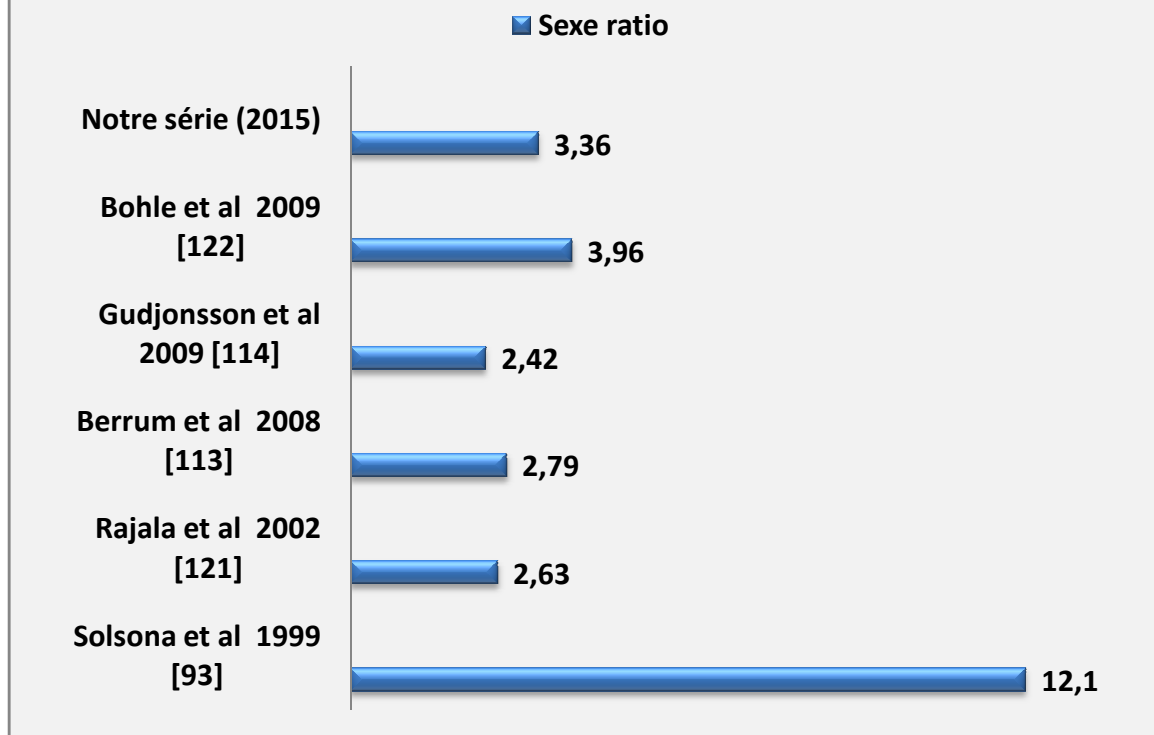
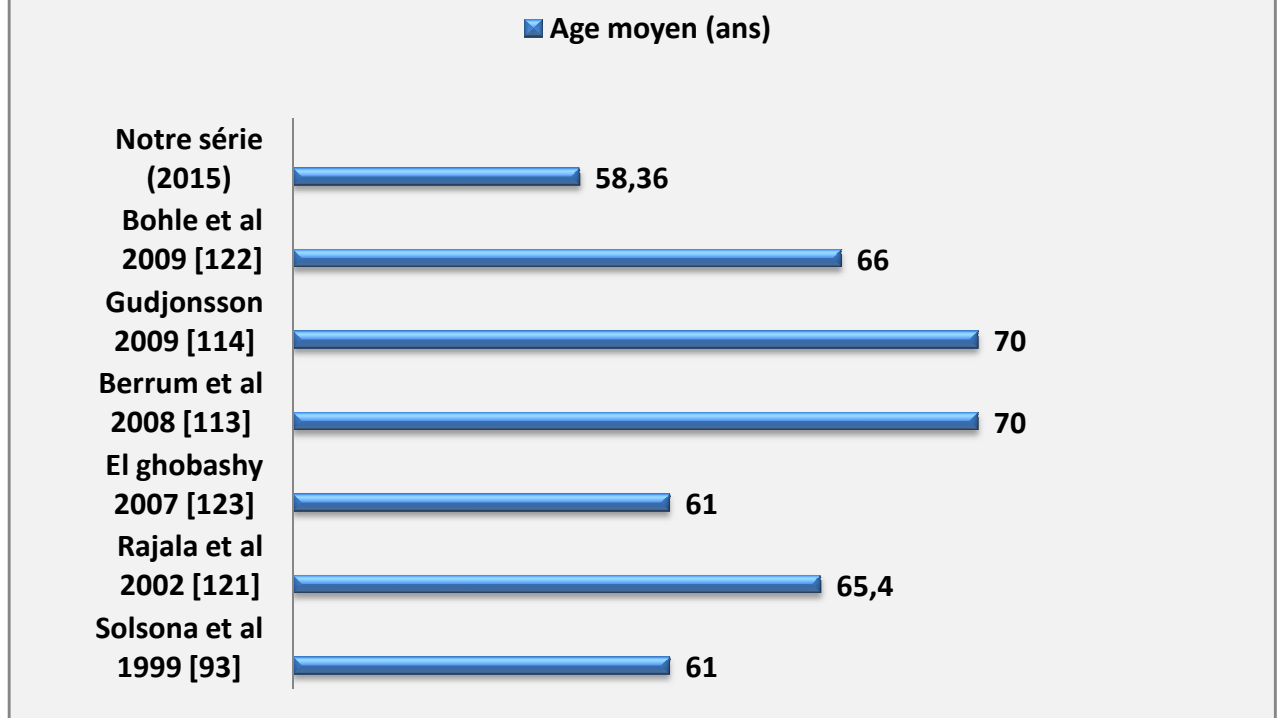


Figure 23: L'âge moyen selon les différentes séries.



Concernant le **nombre des tumeurs initiales** (figure 22), dans notre série, il était d'une seule tumeur chez 68 patients (82%), et de deux tumeurs chez 15 patients (18%).

Le nombre de tumeur unique était supérieur au nombre de tumeurs multiples dans notre série et les séries d'Okamura et de Rajala [85, 121] ; contrairement à la série de Gudjonsson [114].

La moyenne de **la taille de la tumeur initiale** (figure 23) était de 1,76 cm, avec des extrêmes de 0,3 et 3 cm.

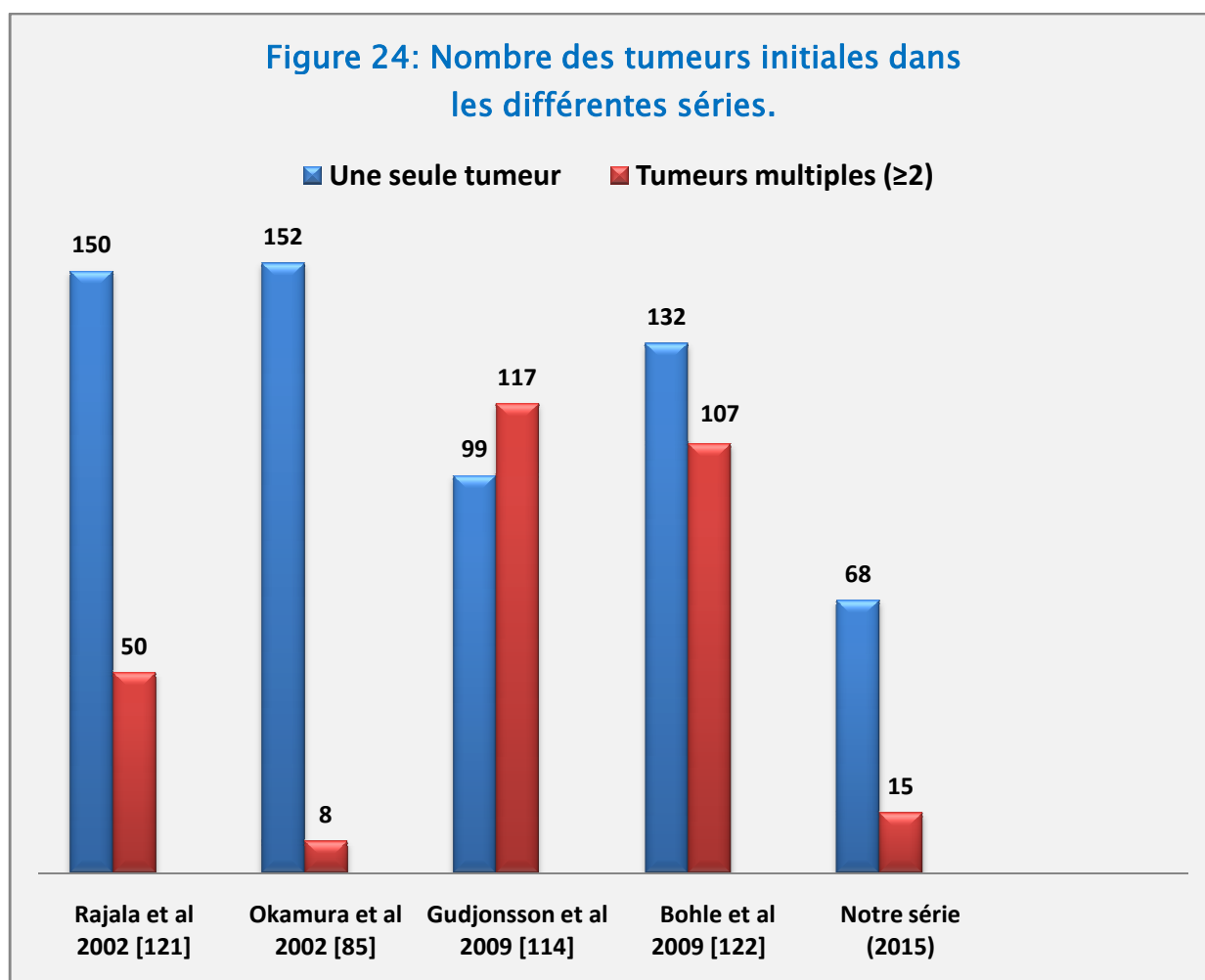
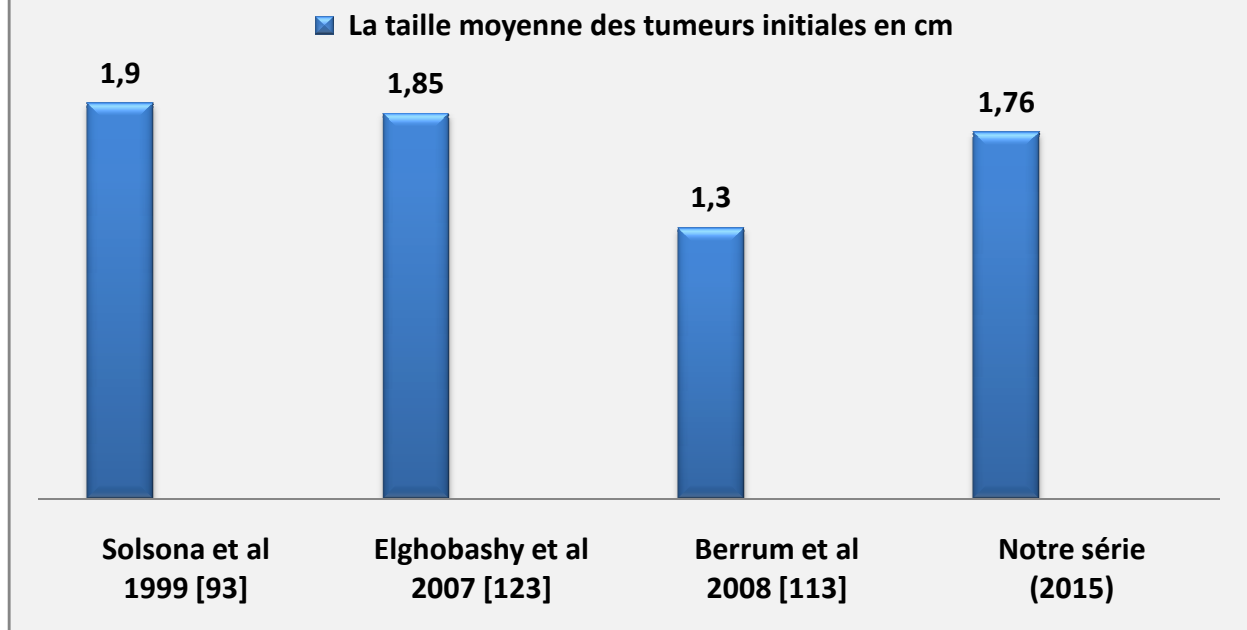


Figure 25: La taille moyenne des tumeurs initiales dans les différentes séries.



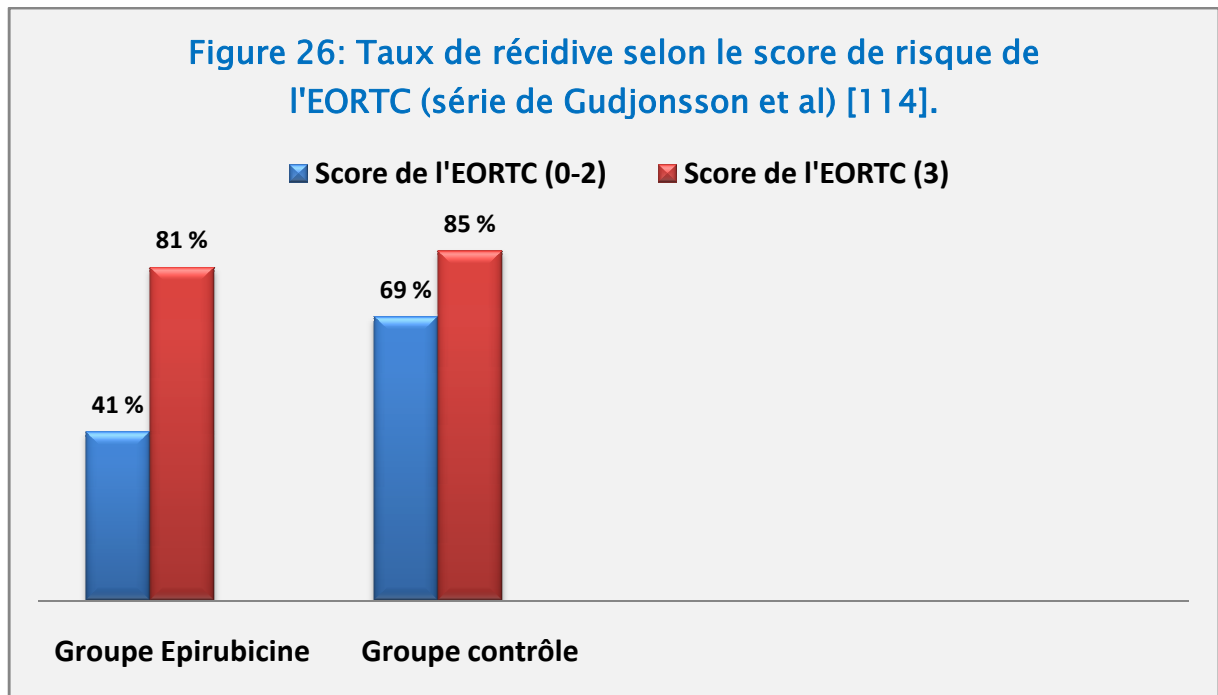
Le nombre et la taille de la récurrence sont des paramètres importants pour parler de l'efficacité ou non de l'IPOP. Certaines études ont fait la différence entre les récurrences précoces survenant dans les 24 mois suivant la RTUV, et les récurrences tardives survenant au delà.

Solsona, suite à une série randomisée de 131 patients porteurs de tumeurs vésicales superficielles de faible risque, a comparé un groupe contrôle ne recevant aucun traitement complémentaire à la RTUV et un groupe recevant une IPOP de 30mg de Mitomycine C. Il y'a une diminution de près de 50% de récurrences précoces dans le bras recevant le traitement. Le bénéfice de ces instillations est toutefois limité à ce type de récurrence. L'auteur notant également l'existence de récurrence sur le lit tumoral essentiellement dans le groupe contrôle, confirme l'efficacité de la Mitomycine C sur la destruction des cellules tumorales résiduelles [93].

Oosterlinck et al rapportait que l'IPOP de Doxorubicine ou Epirubicine, diminue le risque de récurrence précoce d'environ 39%. Selon la même étude, devant le taux de récurrence de 65,2% chez les patients atteints de tumeurs multiples, et de 35,8% chez les patients présentant des tumeurs uniques, un traitement d'entretien s'avère nécessaire en cas de tumeur multifocale [119].

Gudjonsson et al (figure 24) ont montré que 62% du groupe Epirubicine et 77% du groupe contrôle ont connu une récurrence. En divisant les patients selon le score de risque de récurrence de l'EORTC, cette étude a montré que le taux de récurrence chez les patients avec un score de 0-2 était de 41% dans le groupe Epirubicine, et de 69% dans le groupe contrôle. Par ailleurs, les patients ayant un score de 3, ce taux était de 81% dans le groupe Epirubicine, et de 85% dans le groupe contrôle. En conclusion, l'IPOP à l'Epirubicine diminue la probabilité de récurrence des TVNIM à faible risque, tandis que cet avantage semble être minime chez les patients à risque intermédiaire ou élevé de récurrence [114].

Dans la série de De Nunzio et al, 10% des patients dans le groupe MMC ont présenté une récurrence, contre 43% des patients dans le groupe contrôle. Ainsi que 4 patients dans le groupe MMC ont présenté une récurrence précoce, contre 11 patients dans le groupe contrôle [126].



Sylvester et al ont montré, sur une méta-analyse de 2278 patients, publiée en 2015, que l'IPOP réduit le risque relatif de récurrence de 35% (HR=0,65, IC 95%, 0,58 à 0,74 ; $p < 0,001$) et le taux de récurrence à 5ans de 58,8 à 44,8%. Selon la même série, le diamètre tumoral médian de récurrence était de 3mm dans les différents groupes [127].

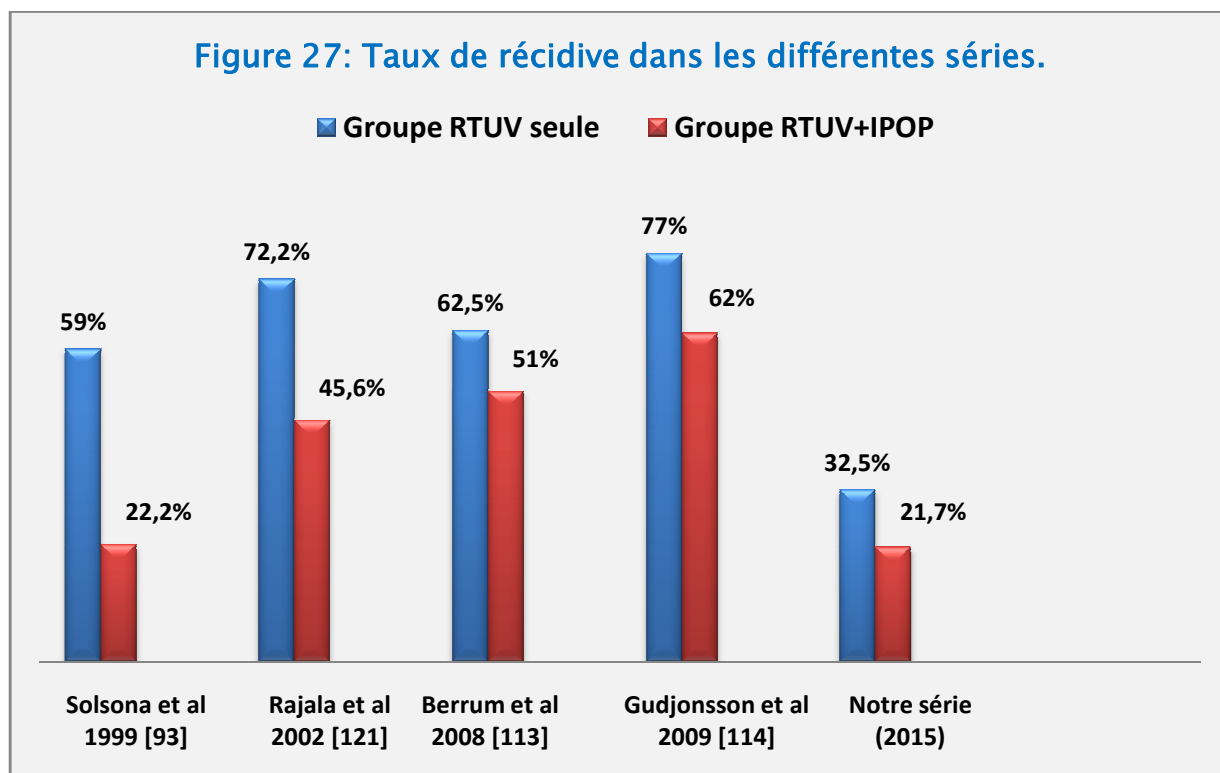
Dans notre série, parmi les 83 patients, 45 (54,3%) ont présenté une récurrence contre 38 (45,8 %) patients sans récurrence. Dans 41% des cas, soit 34 patients, le stade de récurrence est toujours le stade pTa (récurrence sans progression). Le stade le plus élevé de la récurrence dans les deux groupes, était le stade pT1, présent chez 7 patients (8,4%) dans le bras RTUV seule et 4 patients (4,8%) dans le bras RTUV+IPOP. Ce résultat du nombre des tumeurs récidivantes a été statistiquement significatif ($p=0,014$).

Éviter la **progression** est essentiel sur le plan de la survie puisque cette dernière est fortement compromise en cas d'infiltration du muscle et au-

delà, malgré la cystectomie qui risque d'être faite trop tard. D'où l'importance de définir des critères pronostiques qui permettront d'ajuster la surveillance et le traitement des TVNIM.

L'étude de Martinache et al confirmait que les tumeurs de vessie pTa sont à haut risque de récurrence. Cependant, elles sont associées à un faible risque de progression et à un faible taux de mortalité spécifique [98].

Le stade le plus évolué de récurrence dans notre série était le stade pT1. Cette évolution de stade seule ne permet pas d'avoir une idée sur la progression tumorale, vu l'absence des renseignements sur le grade des tumeurs initiales. 11 patients (13,3%) ont connu une récurrence de stade pT1 ; 7(8,4%) dans le groupe RTUV seule, et 4 (4,8%) dans le groupe RTUV+IPOP.



Pour la **taille des tumeurs récidivantes**, Berrum et al trouvait que 63,3% des récidives ont été de petite taille (1 à 5mm). Au sein du bras Epirubicine avec récidive, 33/79 (42,9%) versus 29/95 (31,5%) dans le bras placebo, la taille de la tumeur récidivante a été plus grande (plus de 5mm) comparée à la première récidive [113].

Lachand et al trouvaient un risque de progression tumorale deux fois plus important en cas de tumeur supérieure à 2 cm [128]. Millan Rodriguez et al rapportaient un risque de progression augmenté quand la taille dépassait 3 cm [129].

D'après notre série, l'IPOP de Doxorubicine après la RTUV permet de diminuer la taille des tumeurs récidivantes. La moyenne était de 0,92 cm dans le bras RTUV seule, contre 0,35 cm dans le bras RTUV+IPOP. Ce paramètre de la taille des tumeurs récidivantes était marqué statistiquement comme significatif ($p=0,002$).

La survie sans récidive (recurrence free survival), ou délai à la première récidive, est la durée du temps pendant laquelle le patient porteur du TVNIM reste sans récidive.

Dans la série de Solsona (tableau16), pendant les premiers 24 mois du suivi, la survie sans récidive est significativement augmentée. Cependant, le suivi à long terme montre que les courbes d'intervalle sans récidive deviennent parallèles [93].

Groups	12 mos.	24 mos.	36 mos.	48 mos.	60 mos.	72 mos.	84 mos.	96 mos.	108 mos.
Control	84,3%	65,6%	64,0%	59,3%	53,1,6%	49,7%	47,5%	42,2%	42,2%
Mitomycin C	98,2%	84,2%	80,7%	73,6%	66,3%	60,6%	60,6%	57%	57%

Tableau 15: La survie sans récurrence à court et à long terme selon Solsona [93].

Dans la série d'Okamura, la durée moyenne de la survie sans récurrence était de 41,9 mois dans le groupe RTUV+IPOP de Doxorubicine et 18 mois dans le groupe RTUV seule [85]. L'étude d'Elghobashy et al a montré une augmentation significative de l'intervalle sans récurrence dans le bras de mitomycine C. Or, à un suivi moyen de 44 mois, cette augmentation devient non significative [123].

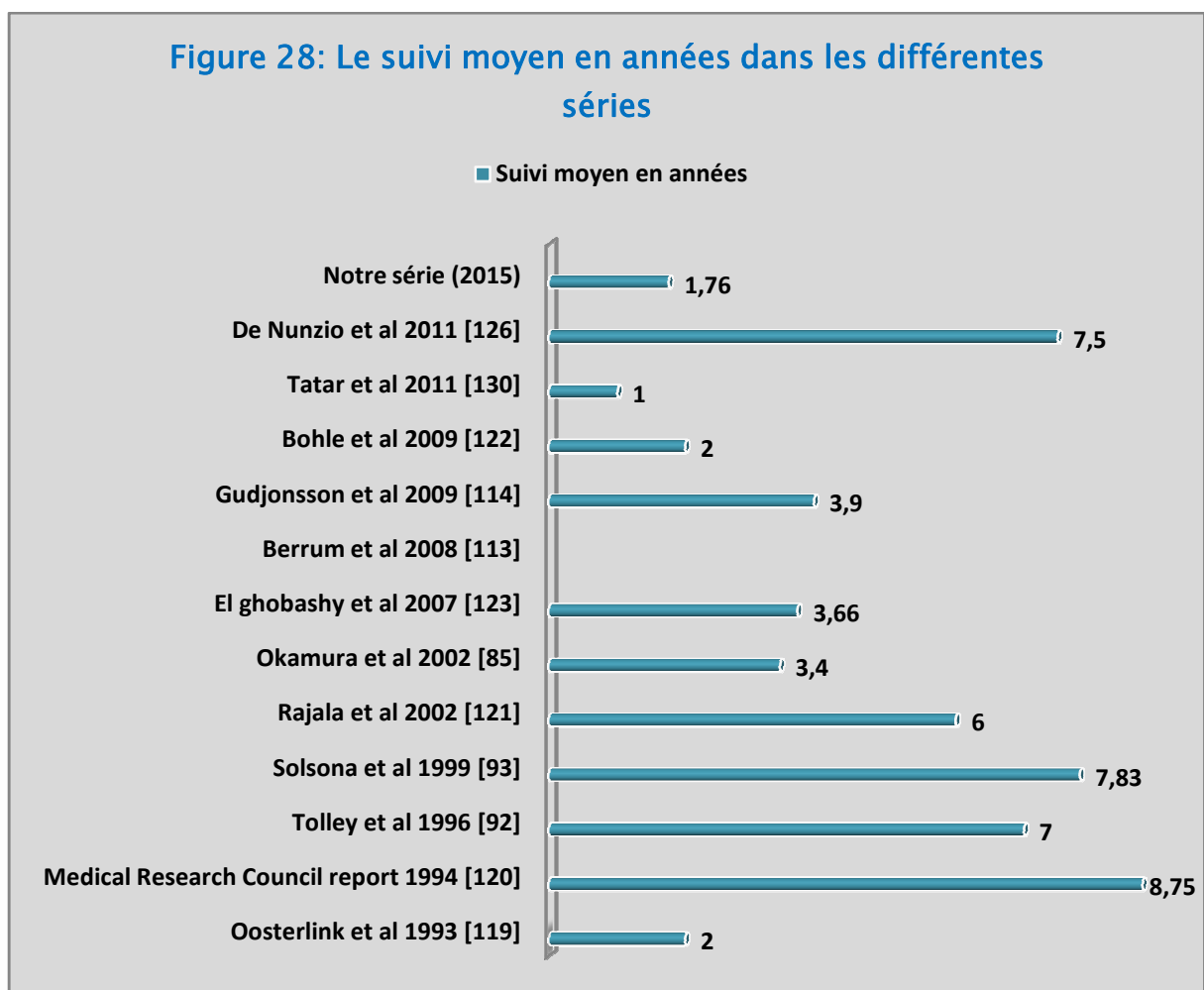
Dans notre série, la moyenne du délai de la première récurrence a été de 6,73 mois dans le groupe RTUV+IPOP versus 9,28 mois dans le groupe RTUV seule. Or, ce paramètre n'a pas été statistiquement significatif ($p=0,196$).

Pour le suivi des patients porteurs de TVNIM (figure 26), l'objectif est d'éviter un retard diagnostic et de prise en charge des récurrences tumorales de haut grade à fort potentiel d'infiltration musculaire. Ce suivi peut être à court ou à long terme.

Dans la littérature, la plus longue durée moyenne du suivi a été observée dans l'étude faite en 1994 par Medical Research Council, estimée à 8,75 ans; alors que la plus courte durée moyenne a été d'un an dans la série de Tatar et al [120, 130].

Dans notre série, le suivi moyen des patients était calculé à 1,76 an±12,650, avec des extrêmes allant de 6 mois à 60 mois. Cette moyenne était classée en dernier lieu en comparaison avec celle de la série de Tatar et al [130]. Ainsi, la médiane des cystoscopies réalisées était de 4,25 pour chaque patient.

Figure 28: Le suivi moyen en années dans les différentes séries



Le coût du traitement et du suivi des patients, présente une preuve pour les auteurs critiquant la réalisation de l'IPOP, suggérant que cette dernière augmente le coût global du traitement sans une nette diminution de la récurrence.

L'étude analytique à 5ans réalisée par Andrew Feifer et al a révélé que la réalisation de RTUV+MMC en IPOP dans chaque récurrence n'a pas été associée à une augmentation des coûts si cette IPOP a été réalisée seulement après la RTUV initiale [131].

Le coût de La méta-analyse réalisée par l'AUA a été de 8891\$ dans le groupe RTUV+IPOP à MMC contre 8766 \$ dans le groupe RTUV seule. Cependant l'extrapolation de cinq ans, si la MMC est utilisée après chaque RTUV, a mis en évidence une dominance de l'accroissement du coût par patient [131].

Notre série a rapporté un coût moyen à 14655 Dirhams ($\pm 6222,071$) pour le groupe RTUV seule, contre 12961dh pour le groupe IPOP. Cette différence de coût de 1694 Dirhams n'a pas été statistiquement significative ($p=0,197$).

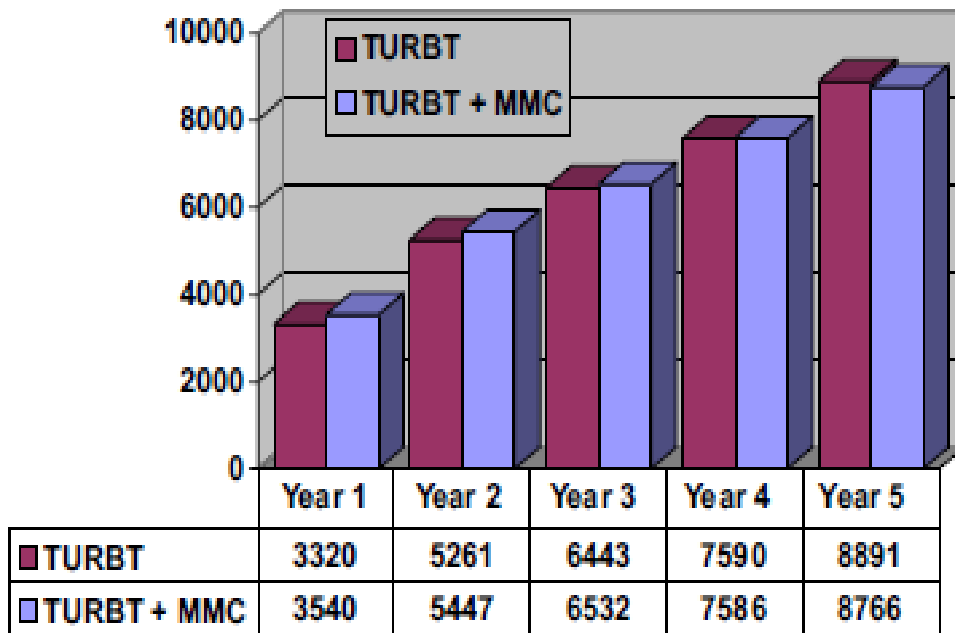
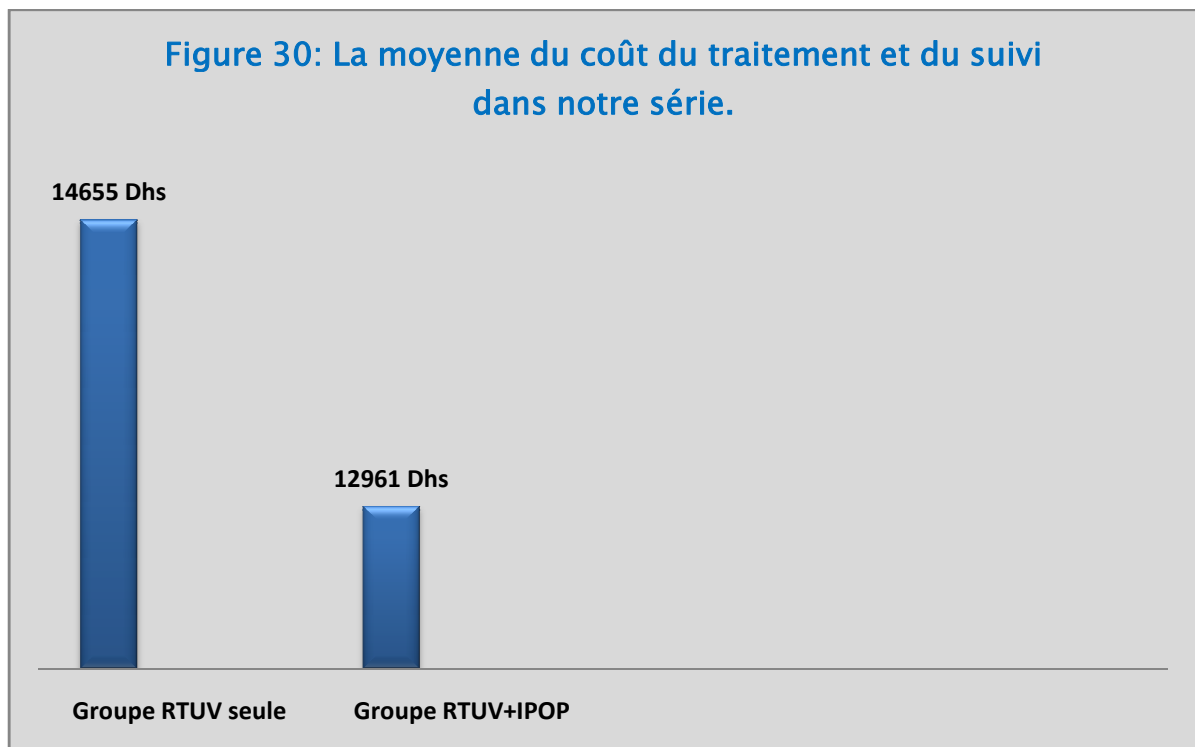


Figure 29: Coût par patient (en Dollar) avec entrées de données Sylvester méta-analyse sur 5 ans (Note: Les statistiques représentent MMC utilisé seulement après RTUV initiale) [131].



Certains critères dans notre série, mènent à relativiser les résultats et la place de ce travail dans la littérature. Initialement, le nombre de patients inclus, est diminué en comparaison avec la littérature, à l'exception de la série d'Elghobashy (63 patients). Le nombre de patients étudiés dans chaque groupe (39 dans le bras RTUV seule, et 44 dans le bras RTUV+IPOP) peut être aussi mis en compte.

Ainsi, le recul médian du suivi des patients, est relativement bas par rapport aux différentes séries étudiant l'IPOP. En conséquence, la série ne reflète pas réellement le bénéfice et l'efficacité attendus de la pratique de l'IPOP.

La survie sans récurrence, constituant un paramètre important de parler d'efficacité de l'IPOP, était en rapport avec la lecture critique de l'IPOP. Même si dans notre série, la survie sans récurrence n'était pas statistiquement significative ($p=0,196$), la moyenne de cette survie était plus longue dans le groupe RTUV seule ($9,28 \pm 8,736$) que dans le groupe RTUV+IPOP ($6,73 \pm 9,067$).

Malgré cette lecture critique de notre série, ses résultats se conforment aux études recommandant la réalisation de l'IPOP dans les TVNIM à faible risque, puisque nous avons mis en évidence une diminution significative ($p=0,014$) du risque de récurrence dans le groupe IPOP par rapport au groupe placebo. 21,7% des patients traités par IPOP développent une récurrence contre 32,5% des patients recevant une RTUV seule. Le bénéfice de l'IPOP qui peut être défini comme la différence entre les deux taux de récurrence est de 10,8%.

Le stade le plus élevé de récurrence était le pT1, autrement dit, aucune TVNIM n'a progressé vers une TVIM. La comparaison du stade de récurrence dans les deux groupes montre une nette diminution dans le groupe RTUV+IPOP par rapport au groupe RTUV seule.

Les résultats de notre étude concernant la taille des tumeurs récurrentes permettent à leur tour de dire que l'IPOP est recommandée dans les TVNIM à faible risque après RTUV. En effet, l'IPOP permet une diminution significative ($p=0,002$) de la taille des récurrences d'après les moyennes de la taille retenues dans les deux groupes (IPOP= $0,77\pm 0,673$; placebo= $0,35\pm 0,471$). Il existe donc une corrélation entre la pratique de l'IPOP, et la diminution du nombre et de la taille des tumeurs récurrentes.

Le coût global du traitement et du suivi des patients était convenable avec la réalisation de l'IPOP, puisque la moyenne du coût dans le groupe RTUV+IPOP était inférieure à la moyenne dans le groupe RTUV seule. Or, cette différence de coût entre les deux groupes reste non significative.

CONCLUSION

Les tumeurs de vessie sont le second cancer urologique le plus fréquent après le cancer de la prostate. Elles sont développées à partir de l'urothélium et peuvent être, soit strictement localisées à la muqueuse dans le cas des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM), soit infiltrer le muscle vésical en profondeur (TVIM).

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

Les TVNIM regroupent des tumeurs d'évolution et de pronostic différents. Elles ont en commun un risque de récurrence élevé après résection endoscopique évalué à 70 %. C'est le risque de progression vers une tumeur infiltrant le muscle (TVIM) qui distingue les TVNIM à risque faible, intermédiaire ou élevé.

Généralement, le traitement conservateur repose en premier lieu sur la résection transurétrale endoscopique complète de la tumeur vésicale associée éventuellement à une thérapie endovésicale adjuvante.

L'instillation postopératoire précoce de chimiothérapie (IPOP), en l'absence de contre-indication, est réalisée dans les 24 heures qui suivent la

résection. Elle vise à réduire l'implantation des cellules tumorales et à diminuer les récurrences éventuelles. Les médicaments actuellement les plus utilisés sont la Mitomycine C et les anthracyclines.

Pour les TVNIM à faible risque, l'IPOP réduit le risque de récurrence, surtout pour les tumeurs unifocales et de petite taille. Elle représente donc une option thérapeutique. Aucun autre traitement ne devrait être proposé chez ces patients en l'absence de récurrence tumorale. Cependant, cette IPOP ne semble pas modifier l'évolution des patients de risque intermédiaire avec des lésions tumorales multiples. Le traitement de référence repose sur une chimiothérapie endovésicale, mais sans véritable consensus sur la durée et la fréquence des instillations.

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

Le traitement radical est réservé aux patients n'ayant pas répondu au traitement conservateur avec un risque de progression tumorale et de mortalité spécifique important.

RESUMÉ

INTRODUCTION :

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle regroupent des tumeurs d'évolution et de pronostic différents. Elles ont en commun un risque de récurrence élevé après résection endoscopique. Cette dernière constitue le traitement de référence et permet la classification de ces tumeurs.

L'instillation postopératoire précoce (IPOP) réduit de 34 à 50% le risque de récurrence tumorale en détruisant les cellules tumorales en suspension juste après la résection et/ou en ayant un effet abrasif des cellules tumorales résiduelles sur le site initial de résection.

OBJECTIF DU TRAVAIL :

Notre étude cherche à évaluer l'impact de l'IPOP à la Doxorubicine en matière de prévention de la récurrence des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle, la survie sans récurrence, le coût du traitement et du suivi d'une TVNIM, et les facteurs prédictifs de la récurrence.

MATERIELS ET METHODES

Nous rapportons une série de 83 patients suivis pour TVNIM, dont 39 ont bénéficié seulement d'une résection transurétrale de la vessie (RTUV), et 44 patients d'une RTUV suivie d'une IPOP à la Doxorubicine. C'est une étude prospective randomisée réalisée au service d'urologie à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMIM), Maroc.

RESULTATS

Pour le paramètre du sexe, 64 patients étaient de sexe masculin, et 19 de sexe féminin, avec un sexe ratio de : 3,36 H/F. L'âge moyen de découverte de la maladie était de 58 ans, et le suivi moyen était de 21,13

mois. 55,4% des patients présentaient un tabagisme actif, contre 27,7% soumis à un tabagisme passif.

Le résultat concernant le nombre des tumeurs récidivantes a été statistiquement significatif ($p=0,014$). 21,7% ont récidivé dans le groupe RTUV+ IPOP contre 32,5% dans le groupe RTUV seule. Le stade le plus élevé des tumeurs récidivantes était le pT1.

La taille de la récurrence a été également significative ($p=0,002$), puisque la moyenne a été de 0,77 cm dans le bras RTUV seule contre 0,35 cm dans le bras RTUV+ IPOP. La moyenne de la survie sans récurrence était respectivement de 9,28 et 6,73 mois dans le groupe RTUV seule et RTUV+ IPOP. Or, ce délai sans récurrence n'a pas été statistiquement significatif ($p=0,196$).

La moyenne du nombre des cystoscopies réalisées était de 4,25 pour chaque patient. La moyenne du coût global du traitement et du suivi était de 14655 et 12961 DH respectivement dans le groupe RTUV seule et RTUV+ IPOP. Or, cette différence du coût entre les deux groupes reste non significative.

Le nombre et la taille des tumeurs initiales étaient les deux facteurs prédictifs de la récurrence rapportés dans notre série.

CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence l'intérêt de l'IPOP dans la prévention de la récurrence des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle, par la diminution significative du nombre et de la taille des tumeurs récidivantes. Cependant, l'instillation postopératoire précoce n'a pas montré d'impact significatif concernant le délai de la première récurrence (survie sans récurrence). La différence des coûts du traitement et du suivi des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle n'a pas été significative dans notre série.

ABSTRACT

Introduction:

Non muscle invasive bladder tumors include tumors of evolution and prognosis different. They have in common a high risk of recurrence after endoscopic resection. The latter is the reference treatment and allows the classification of these tumors.

A single immediate postoperative instillation of intravesical chemotherapy reduce the risk of recurrence from 34% to 50% by destroying tumor cells in suspension just after resection, and/or by having an abrasive effect of residual tumor cells on the initial site of resection.

Objective:

Our study seeks to assess the impact of the single immediate postoperative instillation of Doxorubicin in prevention of recurrence of non muscle invasive bladder cancer, the recurrence free survival, the cost of treatment and follow-up of non muscle invasive bladder cancer, and predictive factors of recurrence.

Material and method:

We report a series of 83 patients followed for non muscle invasive bladder cancer, 39 received only a transurethral resection of the bladder, and 44 patients a transurethral resection followed by a single immediate postoperative instillation of Doxorubicin. This is a prospective randomized study in urology at the Hospital Moulay Ismail in Meknes (HMMI), Morocco.

Results:

For the sex setting, 64 patients were men and 19 women, with a sex ratio of 3.36 H / F. The average age of discovery of the disease was 58 years

and mean follow-up was 21.13 months. 55.4% of patients had active smoking, against 27.7% subjected to passive smoking.

The result of the number of recurrent tumors was statistically significant ($p = 0.014$). 21.7% had a recurrence in the single immediate instillation group, against 32.5% in the transurethral resection group. The highest staging of recurrent tumors was pT1.

The size of the recurrence was also significant ($p = 0.002$), since the average was 0.77 cm in the transurethral resection group, against 0.35 cm in the single immediate instillation group. The mean recurrence free survival was respectively 9.28 and 6.73 months in the transurethral resection group and the single immediate instillation group. This period without recurrence was not statistically significant ($p = 0.196$).

The average number of cystoscopy performed was 4.25 for each patient. The average total cost of treatment and follow-up was 14655 Dh and 12961Dh, respectively in the transurethral resection and single immediate instillation group. However, this difference in cost between the two groups remains insignificant.

The number and the size of primary tumors, were the predictors of recurrence reported in our series.

Conclusion:

Our study has highlighted the interest of the single immediate instillation of Doxorubicin in the prevention of recurrence of non invasive muscle bladder tumors, by the significant reduction in the number and size of recurrent tumors. However, this single immediate instillation showed no significant impact on recurrence free survival. The difference in costs of treatment and follow-up of non-muscle invasive bladder tumors was not significant in our series.

الملخص

مقدمة

تأخذ الأورام السطحية للمثانة أشكال متعددة من حيث تطورها وتكهنها. هذه الأورام تشترك من حيث إرتفاع نسبة العود بعد القطع بالتنظير الداخلي الذي يعتبر المرحلة الأولى في العلاج ويسمح بتصنيف هذه الأورام.

التستيل المبكر بالمعالجة الكيميائية بعد القطع بالتنظير الداخلي يخفض نسبة عود الأورام السطحية للمثانة من 34% إلى 50%، وذلك عن طريق تدمير الخلايا السرطانية العالقة بعد القطع بالتنظير الداخلي أو إزالة هذه الخلايا المتبقية في الموقع الأصلي للقطع.

أدوات العمل

تهدف دراستنا لتقييم تأثير التستيل المبكر بواسطة الدوكسو ريسين بعد الجراحة في الوقاية من عود الأورام السطحية للمثانة، ومدة الحياة بدون عود، وتكاليف علاج وتتبع هذه الأورام، والعوامل المتحكمة في العود.

النتائج

تشتمل دراستنا على 83 مريض يحملون أورام سطحية للمثانة، 39 منهم عولجوا فقط بالقطع بالتنظير الداخلي في حين 44 تلقوا التستيل المبكر بالدوكسوريسين مباشرة بعد القطع بالتنظير الداخلي. في هذه الدراسة كان هناك 64 رجل و 19 امرأة، مع نسبة جنس مقدره ب 3,36 رجل لكل امرأة. متوسط العمر هو 58 عاما ومتوسط تتبع المرضى 21,13 شهراً.

تم التوصل كذلك إلى أن 83,1% من المرضى كانوا من المدخنين (سواء تدخين مباشر أو سلبي). 21,7% من المرضى في مجموعة التستيل المبكر ظهرت لديهم حالة عود في مقابل 32,5% في مجموعة القطع فقط بالتنظير الداخلي.

بالنسبة لحجم الأورام العائدة، كانت هناك دلالة إحصائية ، بحيث أن متوسط حجم هذه الأورام كان هو 0,77 سم في مجموعة القطع بالتنظير الداخلي، في مقابل 0,35 سم في مجموعة التستيل المبكر أما متوسط مدة الحياة بدون عود فكانت 9,28 شهر في مجموعة القطع بالتنظير الداخلي في مقابل 6,73 شهر في مجموعة التستيل المبكر، غير أن هذه المعدلات لم تكن ذات دلالة إحصائية.

متوسط عدد تنظير المثانة الذي أجري على المرضى هو 4,25 لكل مريض، في حين متوسط تكاليف علاج وتتبع المرضى كان 14655 درهم بالنسبة لمجموعة القطع بالتنظير الداخلي و 12961 درهم بالنسبة لمجموعة التستيل المبكر. توصلت دراستنا أيضاً إلى أن عدد وحجم الأورام الأولية هي العوامل المتحكمة في العود.

خاتمة

أكدت دراستنا أهمية التستيل المبكر بالدوكسوربسين بعد القطع بالتنظير الداخلي للمثانة في الوقاية من حالات عود الأورام السطحية للمثانة وذلك من خلال إنخفاض عدد وحجم الأورام العائدة. إلا أن هذا التستيل المبكر لم يكن له تأثير على مدة ظهور أول حالة عود. الفرق في تكاليف علاج ومتابعة المرضى لم يكن ذا دلالة إحصائية بين المجموعتين.

REFERENCES

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *Cancer J Clin* 2009; 59: 225–49.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:10–29.
- [3] Irani J. Prise en charge des carcinomes Ta, T1, et *in situ* de vessie : quoi de neuf ? *Progrès en Urologie* (2008), 18 Suppl. 5, S94–S98.
- [4] Irani J. Prise en charge des tumeurs de vessie n’infiltrant pas le muscle (TVNIM). *Progrès en urologie* (2009), 19, 248–253.
- [5] <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-vessie/formes-de-la-maladie/les-differents-stades.html>
- [6] Haute Autorité de Santé et Institut National du Cancer. Guide–Affection Longue Durée. Cancer de la vessie. Mai 2010.
- [7] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, Houede N, Comperat E, Colin P, Roy C, Davina J, Guy L, Irani J, Lebret T, Coloby P, Soulie M et les membres du CCAFU : Recommandations en onco– urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie .*Prog Urol* (2013) : 2 S105–S125.
- [8] Registre des cancers de Rabat 2006–2008 : édition 2012
- [9] Registre des cancers de la région du grand Casablanca. Années: 2005–2006–2007; édition 2012.
- [10] 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 Oncol* 2010; 49: 655–64.
- [11] Johansson, Cohen S.M. Epidemiology and etiology of bladder cancer; *Semin surg oncol*, 1997, 13: 291–298.

[12] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-de-la-vessie/les-facteurs-de-risque>

[13] Kantor, Hartge P. Urinary tract infection and risk of bladder cancer; Am J Epidemiol, 1984, 119: 510–5.

[14] Griffiths TR, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumors. BJU int, 2000, 85: 211–217.

[15] Parra J, Drouin S, Comperat E, Vincent M, Emmanuel VG, François R, Pierre D, Emmanuel CK, Rouprêt M. Cancers de la vessie chez les patients neurologiques : analyse d'une série monocentrique. Prog Urol, 2007, 1333.

[16] Vordos D, Gattegno B. Étiologies des tumeurs urothéliales, progress en urologie, Nov. 2001, 11: 825–952.

[17] Bergman K, Muller L. Series: Current issues in mutagenesis and carcinogenesis, No. 65. The genotoxicity and carcinogenicity of paracetamol: a regulatory review. Mutat Res, 1996, 349: 263–88.

[18] Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, Hagenbeek A, Stovall M, Banks PM, Adami J, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst, 1995, 87: 524–30.

[19] Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pedersen D, Prior P, Neal F, Karjalainen S, Bell J et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. Int J Cancer, 1995, 63: 1–6

[20] La Vecchia C, Negri E. Nutrition and bladder cancer. Cancer Causes Control 1996, 7: 95–100.

[21] Pov Z, Hoznek A, Colombel M. The prognostic value of p53 nuclear over expression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. 1997 Oct 15; 80 (8):1472–81.

[22] Tsai Y.C, Nichols P.W, Skinner D.G. Losses of chromosomes 9, 11, and 17 in human bladder cancer; *cancer Res*, 1990; 50: 44–7.

[23] Dadoune.J.P. *Histologie*, 2ème édition (2007); pp: 328–329.

[24] Torti F.M and Lum B.L. Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy *Cancer*, 1987. 59(3 Suppl): 613–616.

[25] Billerey C, Sibony M. Tumeurs superficielles de la vessie *Prog Urol*, 2001, 838.

[26] Sibony M, Billery C. les tumeurs urothéliales dites superficielles de la vessie. Quelle classification en 2003? *ann pathol* 2003, 23 : 35–45.

[27] Cheng L, Neumann RM, Zincke H. grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens. Correlation with 105 matched cystectomy specimens. *Am J clin Pathol* 2000, 113: 275–279.

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

[29] Van Leenders GJ, Jobsis AC. A new systems for substaging pT1 papillary bladder cancer: a prognostic evaluation. *Human pathology* 2005, 36: 981–6.

[30] Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. Prospective registration of all patients in a geographical region with newly diagnosed bladder carcinomas during a two-year period. *Scand J Urol Nephrol* 2000, 34: 95–101.

[31] Urist MJ, DI Como CJ, Lu ML, Charytonowicz E, Verbel D, Crum CP, Ince TA, Mckeon FD, Cordon-Cardo C. Loss of p63 expression is associated with tumor progression in bladder cancer, *Am J Pathol* (2002) 161: 1199–1206.

[32] Desai S, Lim SD, Jimenez RE, Chun T, Keane TE, McKenney JK, Zavala-Pompa A, Cohen C, Young RH, Amin MB. Relationship of cytokeratin 20 and

CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia. *Mod Pathol* (2000), 13: 1315–1323.

[33] Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin JL, Quintens H, Guy L, et al. Recommandations du CCAFU 2010 : Tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2010; 20: S255–74.

[34] Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP et al. Bladder tumour markers beyond cytology: 3RD international consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005; 66: 35–63.

[35] Viswanath S, Zelhof B, Ho E, Sethia K and Mills R. Is routine urine cytology useful in the haematuria clinic? *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 153–5.

[36] 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.

[37] Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M. Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004; 171: 135–8.

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

[39] Denziger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF et al. Clinically relevant risk of reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-years results of prospective randomized study. *Urology* 2007; 69: 675–9.

[40] Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, Sofras F, Malmstrom PU, Riedl C et al. Hexamino levulinate– Guided Fluorescence Cystoscopy in the Diagnosis and Follow– Up of Patients with Non–Muscle– Invasive Bladder Cancer: Review of the Evidence and Recommendations. Eur Urol 2010; 57: 607–14.

[41] Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O et al. Photodynamic diagnosis of Non– muscle invasive Bladder Cancer with Hexaminolevulinate Cystoscopy: A Meta– analysis of Detection and Recurrence Based on Raw Data. Eur Urol 2013; Apr 8. S 353–9.

[42] Seisen T, Roupret M. Résection endoscopique des tumeurs de vessie n’infiltrant pas la musculature avec Hexvix. Prog urol(2013); 23: 1177–1180.

[43] Cauberg EC, Kloen S, Visser M, De la Rosette JJ, Babjuk M, Soukup V et al. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non muscle–invasive bladder cancer. 2010; 76: 658–63.

[44] Cummings KB, Barone JG, Ward WS. Diagnosis and staging of bladder cancer. Urol clin north am, 1992, 19: 455–65.

[45] Bellot J. Etudes des variations inter–pathologistes dans l’évaluation du grade et du stade des tumeurs vésicales. Prog urol, 1996, 6: 49–57.

[46] Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: Is cystectomy often too early ? J urol, 2001, 165: 808–810.

[47] Millan– Rodríguez F, Chéchile– Toniolo G, Salvador– Bayarri J, Huguet– Pérez J and Vicente– Rodríguez J. Upper urinary tract tumours after primary superficial bladder tumours: prognostic factors and risk groups. J Urol 2000; 164: 1183–7.

[48] Ferre A, Cordonnier C, Demailly M, Hakami F, Sevestre H et Saint F. Ciblage diagnostique par Hexvix® des tumeurs urothéliales de vessie : résultats après quatre ans d’évaluation prospective monocentrique. Progrès en urologie (2013), 23: 195—202.

[49] Vander Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, et al. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005; 48: 363—71.

[50] Lee R and Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. *Urol Clin North Am* 2000; 27 (1): 1–13.

[51] <http://urofrance.org/science-et-recherche/basebibliographique/article/html/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-9.html>

[52] Reuter V.E. Bladder Risk and prognostic factors—a pathologist's perspective. *Urol Clin North Am*, 1999, 26 (3): 481–492.

[53] Heney N.M, Ahmed S, Flanagan M.J, Frable W, Corderm. P, Hafermann M. D and Hawkins IR. Superficial bladder cancer: progression and recurrence *J Urol*, 1983. 130 (6): 1083–1086.

[54] Kurth K, Denis L, Sylvester R, De PM. The natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer. EORTC GU Group. *Prog Clin Biol Res* 1992; 378: 1–7.

[55] Herr HW. Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients. *World J Urol* 1997; 15 (2): 84–8.

[56] Lokeshmar VB and Block NL. A sensitive and specific method for detecting bladder cancer and evaluating its grade. *Urol Clin North Am*. 2000, 27: 53–61.

[57] Lopez JI, Angulo JC. The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. *Histopathology*, 1995, 27: 27–33.

[58] Wood DP, Montie JE, Pontes JE. Identification of transitional cell carcinoma of the prostate in bladder cancer patients: a prospective study. *J Urol* 1989, 142: 83–5.

[59] Huang J.K. The role of bcl-2, p53 and ki- 67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma. *J Urol*, 2000, 163: 758–760.

[60] Sylvester RJ, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2 596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466–77.

[61] Orsola A, Trias I, Raventós CX, Español I, Cecchini L, Búcar S et al. Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma : feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated Patients. *Eur Urol* 2005; 48: 231–8.

[62] Huguet J, Crego M, Sabaté S, Salvador J, Palou J, Villavicencio h et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol* 2005; 48: 53–9.

[63] Bruyere F. Recommendations of the Infectious Disease Committee of the French Association of Urology (AFU): Antibiotic prophylaxis for urological procedures. *Prog urol* 2010; 20: 101 8.

[64] Pugh R.C, Proceedings: The pathology of cancer of the bladder *Cancer*, 1973. 32 (5): 1267–1274.

[65] Zerbib M et Bouchot O. Diagnostic d'une tumeur infiltrante de vessie: Partie A. chapitre II. *Prog Urol*, 2002, 769.

[66] Chome J, Algazi L. Classification et pronostic des tumeurs épithéliales primitives de la vessie. *Bull Cancer*, 1957, 44: 278–292.

[67] Mostofi FK. Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder *Jama*, 1968. 206 (8): 1764–1769.

[68] Miller A, Mitchell JP, Brown NJ. The Bristol Bladder Tumour Registry. *Br J Urol*, 1969. 41: Suppl: 1–64.

[69] Ro JY, Ayala AG, El-Naggar A. Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. *Am J Surg Pathol*, 1987, 11 (9): 668–673.

[70] Chopin D, Gattegno B. Chimiothérapie endovésicale. Progrès en urologie (2001), 11: 1045–1064.

[71] Semple J. Papillomata of the bladder treated with podophyllin; preliminary report. Brit Med J, 1948, 1, 1235.

[72] Bateman JC. Chemotherapy of solid tumors with triéthylène thioposamide. New Eng. J. Med, 1955, 252, 879

[73] Jones HC, Swinney J. Thiothepa in the treatment of tumors of the bladder. The Lancet, 1961, 2, 615

[74] Shida K, Doguchi T, Sasazaki T, Sato H, Takahashi U, Tatani M, Kato N, Urano E, Oogushi M, Tazaki H, Ozeki Z, Matsunaga S, Yazim A, H, Nakagami Y and Nakamura Y. Treatment of the bladder cancer with instillations of Mitomycin C. Jap. J. Clin. Urol, 1967, 21, 1075.

[75] Mishina T, Oda K, Murata S, Ooe H and Mori Y. Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors. J Urol, 1975, 114, 2: 217–9.

[76] Duque JL and Loughlin KR. An overview of the treatment of superficial bladder cancer. Intravesical chemotherapy. Urol Clin North Am, 2000, 27, 1, 125–35.

[77] Erturk E, Cohen SM, Price JM and Bryan GT. Pathogenesis, histology, and transplantability of urinary bladder carcinomas induced in albino rats by oral administration of N-(4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl) formamide. Cancer Res, 1969, 29, 12: 2219–28.

[78] Erturk E, Cohen SM and Bryan GT. Urinary bladder carcinogenicity of N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide in female Swiss mice. Cancer Res, 1970, 30, 5, 1309–11.

[79] Erturk E, Atassi SA, Yoshida O, Cohen SM, Price JM and Bryan GT. Comparative urinary and gallbladder carcinogenicity of N-(4-(5-nitro-2-

furyl)-2-thiazolyl)formamide and N-(4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl)acetamide in the dog. *J Natl Cancer Inst*, 1970, 45, 3, 535-42.

[80] Studer UE, Dekernion JB, Lovrekovich H and Lovrekovich L. Quantitative measurements of humoral immune response in mice to a FANFT induced bladder tumor. *Urol Res*, 1985, 13, 3, 123-30.

[81] Soloway MS. Intravesical and systemic chemotherapy of murine bladder cancer. *Cancer Res*, 1977, 37, 8 Pt 2, 2918-29.

[82] Franksson C. Tumours of the urinary bladder: A pathological and clinical study of 434 cases. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 1950, 1000, 664-667.

[83] Soloway MS and Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer*, 1980, 46, 5, 1158-63.

[84] <http://medicament.ma/medicament/d-rubicin-50mg50-ml-poudre-pour-usage-parenteral/>

[85] Okamura K, Ono Y and Kinukawa T. Randomized study of single early instillation of (2r)-4-o-tetrahydropyran-yl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. 2002 May 1; 94 (9): 2363-8.

[86] Burnand KG, Boyd PJ, Mayo ME, Shuttleworth KE and Lloyd-Davies RW. Single dose intravesical thiotepa as an adjuvant to cystodiathermy in the treatment of transitional cell bladder carcinoma. *Br J Urol*, 1976, 48, 1, 55-9.

[87] Zincke H, Utz DC, Taylor WF, Myers RP and Leary FJ. Influence of thiotepa and doxorubicin instillation at time of transurethral surgical treatment of bladder cancer on tumor recurrence: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J Urol*, 1983, 129, 3, 505-9.

[88] The effect of intravesical thiotepa on the recurrence rate of newly diagnosed superficial bladder cancer. An MRC Study. MRC Working Party on Urological Cancer. *Br J Urol*, 1985, 57, 6, 680-5.

[89] Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 1992, 19, 3, 573–80.

[90] Gontero P, Cattel L, Paone TC, Milla P, Berta G, Fiorito C et al. Pharmacokinetic study to optimize the intravesical administration of gemcitabine. *BJU Int* 2010; 22: 920–31.

[91] Stewart DJ, Green R, Futter N, Walsh W, McKay D, Verma S, Maroun JA and Redmond D. Phase I and pharmacology study of intravesical mitoxantrone for recurrent superficial bladder tumors. *J Urol*, 1990, 143, 4, 714–6.

[92] Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, Freedman LS, Hall RR, Hargreave TB, Munson K, Newling DW, Richards B, Robinson MR, Rose MB, Smith PH, Williams JL and Whelan P. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *J Urol*, 1996, 155, 4, 1233–8.

[93] Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J and Dumont R. Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow up. *J Urol*, 1999, 161, 4, 1120–3.

[94] Pearl R. Cancer and tuberculosis. *Am J Hyg*, 1929; 9: 97.

[95] Coley-Nauts H, Fowler G.A and Bogatko F.H. A review of the influence of bacterial infection and of bacterial products (Coley toxins) on malignant tumors in man. *Acta Med Scan*, 1953, 276: 5–14.

[96] Coe JE and Feldman JD. Extracutaneous delayed hypersensitivity, particularly in the guinea pig bladder. *Immunol*, 1966; 10: 127–136.

[97] Mathe G, Amiel J, Schwarzenberg L, Schneider M, Catton A, Schlumberger J.R, Hayat M and Vassal F. Acute immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*, 1969; 10: 679–699.

[98] Zbar B and Rapp HJ. Immunotherapy of guinea pig cancer with BCG. *Cancer* 1974; 1532–1540.

[99] Bloomberg SD, Brosman SA, Hausman MS, Cohen A and Battenberg JD. The effect of BCG on the dog bladder. *Invest Urol* 1975; 12: 423–427.

[100] Dekernion J.B, Golub S H, Gupta R.K, Silverstein M and Morton D.L. Successful transurethral intravesical BCG therapy of a bladder melanoma. *Cancer*, 1975; 35: 1662–1667.

[101] Morales A, Eidinger D and Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette–Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976 Aug; 116 (2): 180–183.

[102] Wallerand H. Instillations endovésicales et cancer de la vessie ; *Progrès en urologie* (2009), 19: 868—871.

[103] Chopin D, Saint F et Gattegno B. Immunothérapie endovesicale: le bacille de Calmette–Guerin. *Prog Urol* 2001; 11: 1067—115.

[104] Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolas L and Rischmann P. The effect of ofloxacin on bacillus calmette–guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double–blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2006; 176: 935–9.

[105] Au JL, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93: 597–604.

[106] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008; 53: 709–19.

[107] Fernandez– Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez– Piñeiro L, Ojea A et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non– muscle invasive bladder cancer treated

with bacillus Calmette–Guérin: external validation of the EORTC risk tables. *Eur Urol* 2011; 60: 423–30.

[108] Platz CE, Cohen MB, Jones MP, Olson DB, and Lynch CF, Is microstaging of early invasive cancer of the urinary bladder possible or useful? *Mod Pathol*, 1996. 9 (11): 1035–1039.

[109] Endl E, Gerdes J. Post translational modifications of the KI-67 protein coincide with two major checkpoints during mitosis *J Cell Physiol*, 2000. 182 (3): 371–380.

[110] Sylvester RJ, Oosterlinck W and Van Der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171: 2186–90.

[111] Babjuk M, Böhle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen E, Palou J, Rouprêt M, Van Rhijn BWG, Shariat S, Sylvester R and Zigeuner R. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). *European Association of Urology* 2015; 24–26.

[112] <https://www.auanet.org/education/guidelines/bladder-cancer.cfm>

[113] Berrum–Svennung I, Granfors T, Jahnsen S, Boman H, Holmäng S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol* 2008; 179: 101–5.

[114] Gudjonsson S, Adell L, Merdasa F, Olsson R, Larsson B, Davidsson T et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomized multicentre study. *Eur Urol* 2009; 55: 773–80.

[115] Martinache G, Zerbib M, Descazeaud A, Debré B and Peyromaure M. PTa bladder tumours: prognostic factors of recurrence and progression. *Prog Urol* 2008; 18: 35–40.

[116] Cai T, Nesi G, Tinacci G, Zini E, Mondaini N, Boddi V et al. Can early single dose instillation of epirubicin improve bacillus Calmette–Guerin

efficacy in patients with non muscle invasive high risk bladder cancer? Results from a prospective, randomized, double-blind controlled study. *J Urol* 2008; 180: 110–5.

[117] Hendricksen K, Witjes WP, Idema JG, Kums JJ, Van Vierssen Trip OB, De Bruin MJ, et al. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2008; 53: 984–91.

[118] Engeler DS, Wyler S, Neyer M, Hobi C, Müller J and Schmid HP. Feasibility of early intravesical instillation chemotherapy after transurethral resection of the bladder: a prospective evaluation in a consecutive series of 210 cases. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42: 522–7.

[119] Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B and Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 749–52.

[120] The effect of intravesical thiotepa on tumour recurrence after endoscopic treatment of newly diagnosed superficial bladder cancer. A further report with long-term follow-up of a Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Working Party of Urological Cancer, Subgroup on Superficial Bladder Cancer. *Brit J Urol* 1994; 73: 632–8.

[121] Rajala P, Kaasinen E, Raitanen M, Liukkonen T, Rintala E and the finn bladder group. Perioperative single dose instillation of epirubicin or interferon after transurethral resection for the prophylaxis of primary superficial bladder cancer recurrence: a prospective randomized multicenter study—finnbladder iii long-term results. vol. september 2002; 168: 981–985.

[122] Bohle A, Leyh H, Frei C, Kuhn M, Tschada R, Pottek T, Wagner W, Helmut H, Knispel H, Pokrzywnitzki W.V, Zorlu F.I, Helsberg K.J, Lübben B.J, Soldatenkova V.J, Stoffregen C, Buttner H. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma

of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase iii multicentre study. *European urology*, 2009, 56 : 495-503.

[123] El-ghobashy S, Tarek R, El-leithy T, Mamdouh M, Roshdy M and El-ganzoury H. Effectiveness of a single immediate mitomycin c instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long-term follow-up. *Journal of the Egyptian nat. cancer inst*, vol. 19 (2007), no. 2, June: 121-126.

[124] Ali-el-Dein B, Nabeeh A, El-Baz M, Shamaa S and Ashamallah A. Single-dose versus multiple instillations of epirubicin as prophylaxis for recurrence after transurethral resection of pTa and pT1 transitional-cell bladder tumours: a prospective, randomized controlled study. *Br J Urol* 1997; 79: 731-5.

[125] 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, Mannetje A, Kogevinas M and 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.

[126] De Nunzio C, Carbone A, Albisinni S, Alpi G, Cantiani A, Liberti M, Tubaro A and Iori F. Long term experience with early single mitomycin C instillations in patients with low-risk non-muscle invasive bladder cancer: prospective, single-centre randomised trial. *World J Urol*. 2011 Aug; 29 (4): 517-21.

[127] Sylvester r.J, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes M.R, Birtle A, Gudjonsson S, De Nunzio C, Okamura K, Kaasinen E, Solsona E, Ali-El-Dein B, Tatar C.A, Inman B.A, N'dow J, Oddens J and Babjuk M. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after trans-urethral resection to transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder. Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*. 2015 Jun 16. pii: S0302-2838 (15) 00456-X.

[128] Lachand AT, Texier J and Texier P. Surveillance and prognosis of Ta superficial tumors of the bladder. Homogeneous series of 138 cases followed for 1 to 18 years. *Prog Urol* 2001; 11: 466—71.

[129] Millan-Rodriguez F, Chechile Tonolio G, Salvador-bayarri J, Palou J and Vicente Rodriguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000; 163: 73—8.

[130] Tatar C, Yilmaz N, Doluoglu O and Adsan O. Effects of intravesical mitomycin and distilled water on recurrence after TUR-TM in Ta, T1 tumors. *J Clin Anal Med* 2011; 2: 27-9.

[131] Andrew F, Xuanqian X, Brophy M.J, Segal R and Kassouf W. Contemporary Cost Analysis of Single Instillation of Mitomycin After Transurethral Resection of Bladder Tumor in a Universal Health Care System. *Urology* 2010 (76): 652- 657.