



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ | +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 003/19

PRISE EN CHARGE DES TUMEURS PT1 DE LA VESSIE (A propos de 30 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/01/2019

PAR

Mlle. COUISSI Imane

Née le 17 Septembre 1992 à Bruxelles

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeur pT1 de la vessie – Diagnostic – Prise en charge

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN..... Professeur d'Urologie	PRESIDENT
M. MELLAS SOUFIANE..... Professeur d'Anatomie	RAPPORTEUR
M. TAZI MOHAMMED FADL..... Professeur d'Urologie	} JUGES
M. EL AMMARI JALAL EDDINE..... Professeur d'Urologie	
M. AHSAINI MUSTAPHA..... Professeur assistant d'Urologie	MEMBRE ASSOCIE

PLAN

I- Introduction :	9
II- Rappel :	12
1-Historique	13
2- Histologique	15
3- Anatomique :	20
• Anatomie descriptive de la vessie.....	20
• Vascularisation, innervation et drainage lymphatique	25
• Rapports topographiques.....	27
4- Anatomopathologique	29
III- Matériels et Méthodes :	38
1. Type d'étude	39
2. Critères d'inclusion	39
3. Critères d'exclusion	39
4. Matériels et Méthodes	39
5. Fiche d'exploitation.....	41
IV- Résultats :	44
1-Epidémiologie	45
a- Répartition selon l'âge	45
b- Répartition selon le sexe.....	46
c- Facteurs de risque	47
2- Clinique :	49
a- Circonstances de découverte :	49
b- L'examen clinique :.....	50
3- Examens complémentaires :	51
✓ Les examens biologique :	51
a. NFS.....	51

b. Fonction rénale	51
c. ECBU.....	51
✓ Imagerie :	52
a. Echographie vésicale et rénale.....	52
b. Uroscanner	53
c. UIV.....	54
4- L'analyse anatomopathologique :	55
5- Traitement :	55
a- RTUV.....	55
b- La 2 ^{ème} résection endoscopique	56
c- Cystectomie totale.....	57
d- BCG thérapie	58
6- Evolution et surveillance :	59
a. Surveillance	59
b. Evolution	59
VI- Discussion :	61
1- Epidémiologie :	62
a. L'incidence et répartition géographique	62
b. L'âge de survenu	65
c. Le sexe.....	66
d. Les facteurs de risque	67
2- L'anatomopathologie :	71
3- La clinique :	73
a. Les circonstances de découverte :.....	74
✓ Hématurie.....	74
✓ Irritation vésicale	74

✓ Autres signes urinaires	75
b. L'examen clinique	75
4- Laparacclinique :	76
❖ Biologie :	76
✓ Cytologie urinaire	76
✓ ECBU	77
✓ NFS.....	78
✓ Nouveaux tests de biologie moléculaires	78
❖ L'imagerie :.....	84
✓ Echographie vésicale et rénale.....	84
✓ Uroscanner	86
✓ UIV	87
❖ L'endoscopie vésicale.....	89
5- L'évaluation de l'extension locorégionale :	92
6- Traitement :.....	96
❖ Les moyens :.....	96
✓ Sevrage tabagique	96
✓ RTUV :.....	96
○ Technique opératoire	96
○ Complications de la RTUV	97
○ RTUV de réévaluation	100
✓ Les instillations endovésicale :.....	101
a. Chimiothérapie endovésicale.....	101
b. L'immunithérapie endovésicale	106
✓ Cystectomie :.....	116
a. Cystectomie totale.....	116

b. Cystectomie partielle.....	119
c. Résultats de la cystectomie.....	119
❖ Les indications :	121
a. Les recommandations des principales associations d'urologie :121	
b. Les indications de la cystectomie :	124
7- Surveillance :.....	125
❖ Les méthodes de surveillance :.....	125
➤ La cystoscopie :.....	126
➤ La cytologie urinaire	126
➤ L'uro-TDM	126
❖ Le rythme de surveillance :.....	126
8- Les facteurs pronostiques :	129
a- Age/Taille tumorale	129
b- Sexe féminin.....	130
c- 2 ^{ème} RTUV.....	130
d- Cystectomie précoce	130
VII – Conclusion :	133
Résumé	135
Bibliographie	142

ABREVIATIONS

ABP	: 4-amino biphényle ABP
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathie
AFU	: Association Française d'urologie
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	: autorisation de mise sur le marché
Ant	: antérieur
ARN	: Acide ribonucléique
ATI	: Approche Thérapeutique Individualisée
BCG	: Bacille de Calmet et Guérin
CCAFU	: Le Comité de Cancérologie de l'association Française d'Urologie
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIS	: carcinome in situ
Cm	: Centimètre
CT	: cystectomie totale
CU	: carcinoma urothélial
CUETO	: Club Urologique Espagnol de Traitement Oncologique
Dt	: Droit
E.Coli	: Escherichia Coli
ECBU	: Examen Cytobactériologique des Urines
FR	: Fréquence respiratoire
FVV	: Fistule vesico-vaginale
G/L	: Gramme par Litre
HAP	: hydrocarbures aromatiques polycycliques

HMG	: Hépatomégalie
IARC	: International Agency for Research on Cancer
IDR	: intradermo-réaction
IPOP	: intillations post-opératoire précoce
IUAC	: International Union Against Cancer
MMC	: Mitomycine C
NAT	: N-Acétyltransférase
NFS	: Numération Formule Sanguine
OH	: Orifice herniaire
OMI	: Oedemes des Membres Inférieurs
OMS	: organisation mondiale de la santé
PSA	: Prostate Specific Antigen
RTUV	: Résection transurétrale de vessie
Sd	: Syndrome
SMG	: splénomégalie
SWOG	: South West Oncology Group
T°	: Température
TA	: Tension artérielle
TDM	: Tomodensitométrie
TNM	: Tumor Noeud (ganglion) Métastase
TR	: Toucher rectale
TU	: tumeur urothélial
TV	: toucher vaginal/ tumeur de vessie
TVES	: tumeur des voies excrétrices supérieur
TVIM	: tumeur de vessie infiltrant le muscle
TVNIM	: Tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle

- UCR : Uréthro-cystographie Rétrograde
UHN : urétéro-hydronéphrose
UICC : Union of International Cancer Control
UIV : Urographie Intraveineuse
USA : United State of America
VES : Voie Excrétrice Supérieure

INTRODUCTION

Les tumeurs de vessie suscitent un intérêt particulier dans le domaine de la carcinologie urologique, en raison de leur fréquence, leur polymorphisme anatomopathologique, de la difficulté d'une stadification précise et de leur grande incertitude pronostique. L'incidence des cancers de vessie est en augmentation dans le monde, essentiellement du fait du tabagisme. Le cancer de la vessie est le 2ème cancer urologique après celui de la prostate. Quatrième cancer chez l'homme et huitième chez la femme.

Les tumeurs urothéliales représentent plus 90% des tumeurs vésicales et sont subdivisées en 2 groupes ayant des modalités évolutives et thérapeutiques différentes : les TU respectant la musculature et celles infiltrant le muscle.

Les TU n'infiltrant pas le muscle représentent 80% des TU. Elles englobent d'une part les tumeurs papillaires qui respectent la membrane basale (pTa) et celles qui envahissent le chorion sans dépasser la lamina propria (pT1) et, d'autre part, le carcinome in situ (CIS).

Environ 30 % d'entre elles qui infiltrent la lamina propria et donc classées pT1, sont dotées d'un potentiels évolutifs très aléatoires, dans la mesure où certaines d'entre elles récidivent sur un mode superficiel alors que d'autre évoluent vers l'infiltration de la musculature.

Il est aujourd'hui fortement recommandé d'utiliser la dénomination TVNIM pour les tumeurs sans infiltration du muscle vésical et TVIM en cas d'infiltration tumorale du détrusor [1].

De nombreux facteurs peuvent être responsables de leur induction, en premier rang : le tabac et certains carcinogènes professionnels.

L'hématurie est le signe d'appel le plus souvent rencontré. La cystoscopie est l'examen clé du diagnostic.

Les principaux facteurs pronostiques de récurrence et de progression des TU sont : le stade, le grade, la taille, la multifocalité, la récurrence tumorale précoce, et la présence d'un carcinome in situ concomitant.

La résection endoscopique des tumeurs et l'immunothérapie intra vésicale sont actuellement les traitements de référence des tumeurs superficielles de vessie.

Malgré leur bon pronostic, 50 à 70 % des tumeurs non infiltrantes récidivent après un traitement de première intention, et pour 10 à 30 % des cas la récurrence infiltre le muscle. Le suivi de ces tumeurs est donc essentiel et doit permettre de détecter toute récurrence ou progression le plus précocement possible.

Notre travail est une étude rétrospective concernant 30 patients porteurs des TVNIM type pT1 traités dans le service d'urologie au CHU Hassan II de Fès en 3 ans (de janvier 2015 à décembre 2017).

Le but de notre étude est de préciser la fréquence de ces tumeurs, leur évolution, la prise en charge thérapeutique ainsi que l'intérêt de la prévention des récurrences.

RAPPEL

1 – HISTORIQUE :

Le traitement du cancer de vessie s'est largement modifié et diversifié ces dernières décennies. Si la résection endoscopique reste toujours un temps diagnostique indispensable, c'est l'étude histologique des copeaux de résection de la tumeur primitive qui nous guide ensuite pour le choix thérapeutique. Depuis 1987, les lésions superficielles ont bénéficié des traitements endovésicaux adjuvants, en particulier du BCG. Pour les tumeurs de vessie qui infiltrent le muscle, la cystectomie totale (CT) était, et est toujours, reconnue comme le traitement standard de référence [2]. Cette CT est admise également comme possibilité thérapeutique en cas de récurrence tumorale superficielle de haut grade malgré un traitement endoscopique bien conduit associé à un traitement endovésical. L'amélioration et la diffusion des techniques de remplacement vésical, même s'il s'agit d'une chirurgie longue, lourde et minutieuse ont permis de renforcer cette tendance. Buts : La cystectomie est le traitement de référence des tumeurs de vessies infiltrantes et des tumeurs superficielles à haut risque récidivantes. Cependant les résultats à long terme de ce traitement restent objets à débat. Les progrès de l'anesthésie réanimation et des techniques chirurgicales semblent avoir permis d'améliorer ce pronostic dans les deux dernières décades. L'apport des nombreux traitements adjuvants proposés (radiothérapie et chimiothérapie) et l'émergence de traitement conservateur alternatif rendent donc nécessaire une évaluation des résultats à long terme de la cystectomie pour cancer de vessie pratiquée ces 20 dernières années.

L'utilisation du BCG dans la prise en charge des tumeurs superficielles de la vessie représente une des rares avancées significatives dans le traitement des tumeurs solides chez l'homme depuis l'avènement de la chimiothérapie pour les tumeurs solides. Ce traitement repose sur l'utilisation de la réponse immune à des fins thérapeutiques telles qu'elles ont été développée au début du siècle avec l'utilisation

des *sérums* immuns puis des vaccins. Curieusement la pratique clinique s'est effectuée sur des bases empiriques, eu égard aux expérimentations d'immunothérapie chez l'animal qui ont été réalisées sur des modèles assez éloignés. Le mode d'action, la pharmacocinétique, reste largement inconnu, mais des progrès réels ont été effectués qui ont des applications cliniques pratiques. La recherche dans ce domaine est limitée à quelques équipes et n'est pas encore intégrée dans le large mouvement de l'immunologie et de la biologie cellulaire et moléculaire. Sur le plan clinique, même le schéma thérapeutique optimal n'est pas encore défini. La réponse clinique fait appel à de multiples variables qui font intervenir le polymorphisme de la réponse immune de l'hôte aux mycobactéries, les capacités de la tumeur à échapper à la réponse immune anti-tumorale, la tolérance des instillations. Ces paramètres soulignent la difficulté de manier une thérapeutique où l'effet dose peut être paradoxal puisque une immunisation peut entraîner une réponse positive ou négative en fonction de la dose, du schéma d'immunisation et des capacités de réponse de l'hôte. Le concept actuel est de définir des groupes de patients afin d'optimiser le schéma thérapeutique pour chaque patient (Approche Thérapeutique Individualisée (ATI). Des essais cliniques sont en cours pour améliorer la tolérance et l'efficacité des instillations endovésicales. L'efficacité du BCG est clairement établie en ce qui concerne l'impact sur la récurrence et de nombreux arguments suggèrent que le BCG retarde la progression, cette action est contrebalancée par les effets induits par la réponse inflammatoire associée, le risque de réactions immuno-allergiques et de dissémination du bacille. Une meilleure compréhension et prise en charge des effets secondaires, l'utilisation de paramètres urinaires, en particulier des cytokines au premier rang desquelles se trouve l'IL-2, ont permis d'optimiser le schéma classique des 6 instillations hebdomadaires de BCG.

L'effet anti tumoral lié aux mycobactéries a été observé pour la première fois par Pearl en 1929, qui lors de l'analyse d'une série nécropsique, notait que les patients atteints de tuberculose développaient moins de tumeurs malignes que la population générale [3]. En 1953, un chirurgien Américain après avoir constaté la régression d'un lymphosarcome chez un patient atteint d'un érysipèle, introduisit l'utilisation d'extraits bactériens comme traitement adjuvant du traitement des tumeurs [4]. En 1966 Coe a démontré que la vessie pouvait être le site de réactions d'hypersensibilité retardée au même titre que la peau [5]. En 1969, Mathé a utilisé pour la première fois le BCG en thérapeutique humaine anti tumorale dans le cadre de leucémies aiguës [6]. Dès les années 1970, le BCG a été utilisé dans le traitement des mélanomes métastatiques [7]. En 1974, c'est Zbar qui a démontré l'effet anti tumoral du BCG administré localement sur l'hépatocarcinome du cobaye [8]. Il définissait alors les premières règles de l'immunothérapie locale : capacité de développement d'une réponse anti tumorale ; nombre suffisant de bacilles vivants ; contact entre le BCG et la tumeur ; volume tumoral relativement faible. En 1975, Bloomberg a démontré la bonne tolérance des instillations endo-vésicales de BCG chez le chien [9]. En 1975 de Kernion a rapporté le premier traitement d'une tumeur vésicale métastatique d'un mélanome malin par BCG-thérapie locale [10]. L'ensemble de ces observations, ont conduit Morales puis Martinez-Pineiro, à utiliser, dès 1976, le BCG en instillations locales dans le traitement prophylactique des tumeurs superficielles de vessie [11,12].

2 – HISTOLOGIQUE :

➤ CONFIGURATION INTERNE DE LA VESSIE (figure 1) :

Elle est étudiée à l'aide de la cystoscopie. La muqueuse vésicale est de couleur rouge avec un aspect variable en fonction de l'âge : lisse chez l'enfant, aréolaire chez l'adulte et en bourrelets chez le sujet âgé [13].

La vessie présente trois orifices :

- En avant et en bas : L'orifice urétral ou col de vessie.
- En arrière et latéralement : Les deux orifices urétéraux qui s'abouchent à la partie postéro-inférieure en arrière et en dehors de l'orifice urétral (réunis par le pli inter-urétérique).

Ces orifices limitent le triangle de Lieutaud (trigone vésical) [14].

➤ **HISTOLOGIE :**

La paroi vésicale comporte trois couches de dedans en dehors [14] :

- la muqueuse composée d'un épithélium et d'un chorion.
- la musculuse ou Détrusor.
- l'adventice couverte d'une séreuse à la partie supérieure de la vessie.

❖ **l'urothélium : (figure 2 et 3)**

L'épithélium qui tapisse l'ensemble des voies urinaires a reçu différents qualificatifs : urothélial, transitionnel, excréto-urinaire et para-malpighien. Au microscope optique, l'urothélium apparaît stratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de trois à sept selon que la vessie est vide ou en distension. Il repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou lamina propria. On décrit trois couches de cellules urothéliales [15] :

- la couche de cellules basales qui comporte des noyaux non alignés.
- la couche intermédiaire est formée de 1 à 4 assises cellulaires. 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) [15].

❖ **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 selon Cheng [16]. Il est très mince au niveau du dôme et 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 décrite seulement en 1983 par Dixon et Gosling , se présente comme une mince couche des cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus au moins clairsemés et discontinus. Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince [17].

❖ **le plan musculaire :**

Le détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Au niveau du trigone, la musculature résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche longitudinale de l'uretère intra-mural et du muscle détrusor. Le col vésical est formé par la contribution de muscle lisse provenant du trigone, du détrusor et de l'urètre [18].

❖ **l'adventice :**

Elle est composée de tissu adipeux, elle couvre le plan musculaire et est tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale [18]. Ainsi, ces connaissances de base sur l'histologie de la vessie nous permettrons de mieux comprendre l'anatomopathologie des tumeurs de vessie.

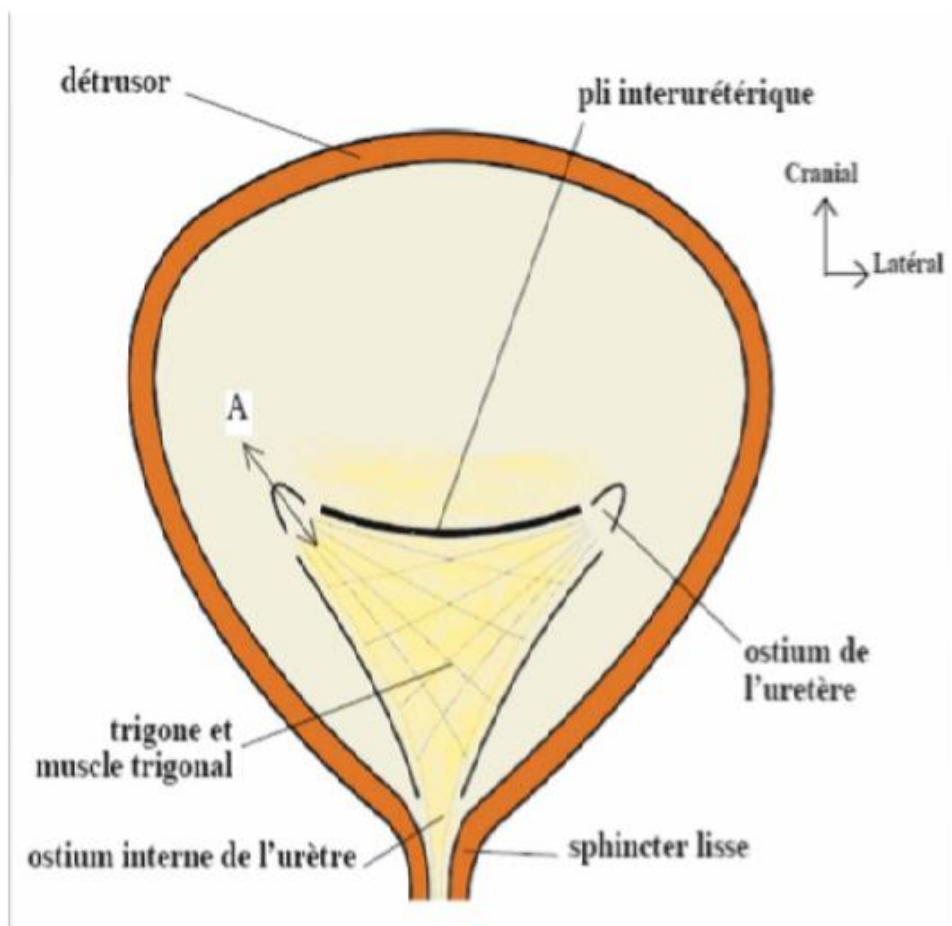


Figure 1 : Configuration interne et structure de la vessie.

(Coupe frontale, vue du segment dorsal)

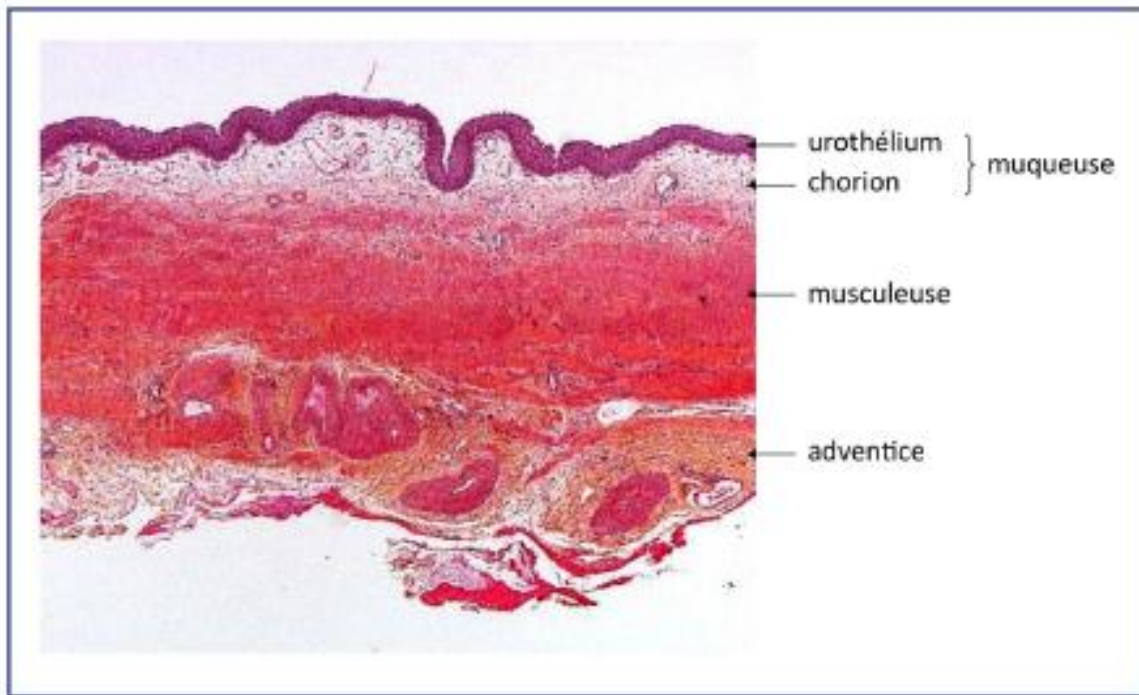


Figure 2 : Coupe histologique de la paroi vésicale

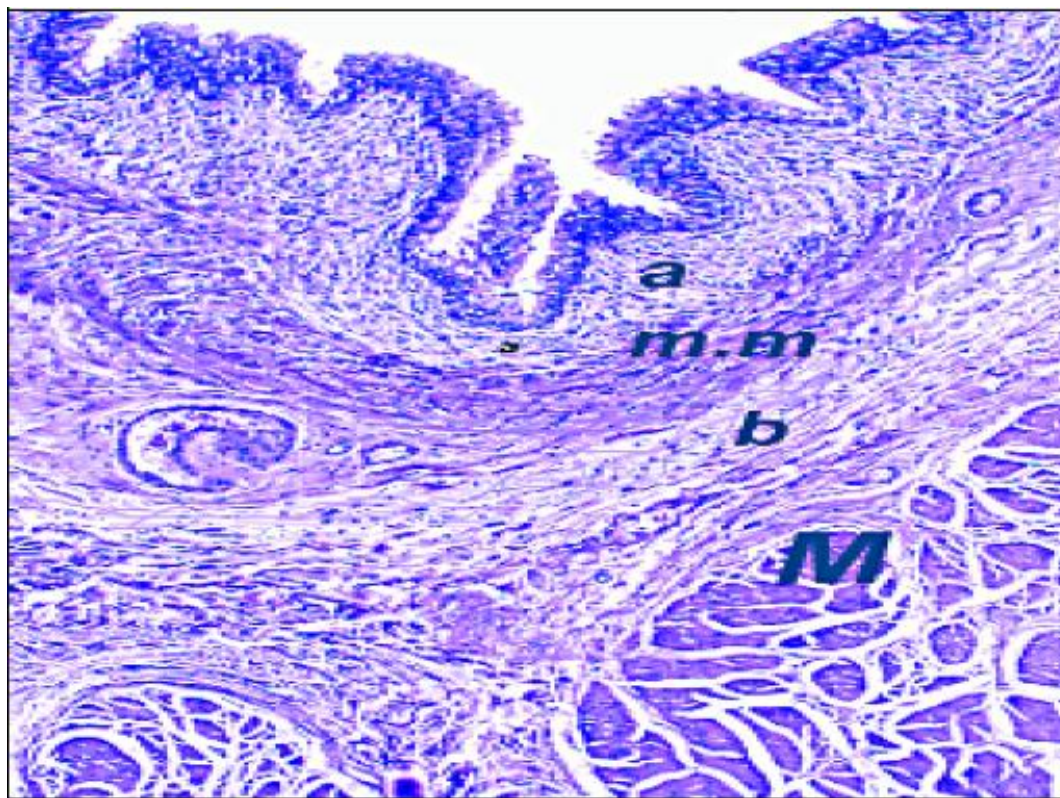


Figure 3 : Coupe histologique d'une vessie normale : Chorion muqueux comportant le chorton superficiel (a) et le chorton profond (b), séparés par la musculature muqueuse *ou muscularis mucosae (m.m)*. La musculature propre (détrusor) est visible au dessous (M).

3- ANATOMIQUE :

➤ Anatomie descriptive :

a. Définition :

La vessie est un organe musculo-membraneux extensible situé entre les uretères et l'urètre qui sert de réservoir à l'urine entre les mictions. Elle est le siège de cystite (infection), de tumeurs (carcinome surtout), de déchirure ou de plaie traumatique, de troubles neurologiques (vessie flasque ou spastique). L'abouchement des uretères pelviens dans leurs portions terminales explique le reflux vésico-urétéral. Pathologique, elle peut définir une hématurie terminale. Elle s'explore par la recherche de sang ou de germe dans les urines, par le toucher bi manuel (toucher rectal et palpation abdominale en cas de masse), par la tomodensitométrie, par la cystographie (rétrograde ou intraveineuse), par la cystoscopie.

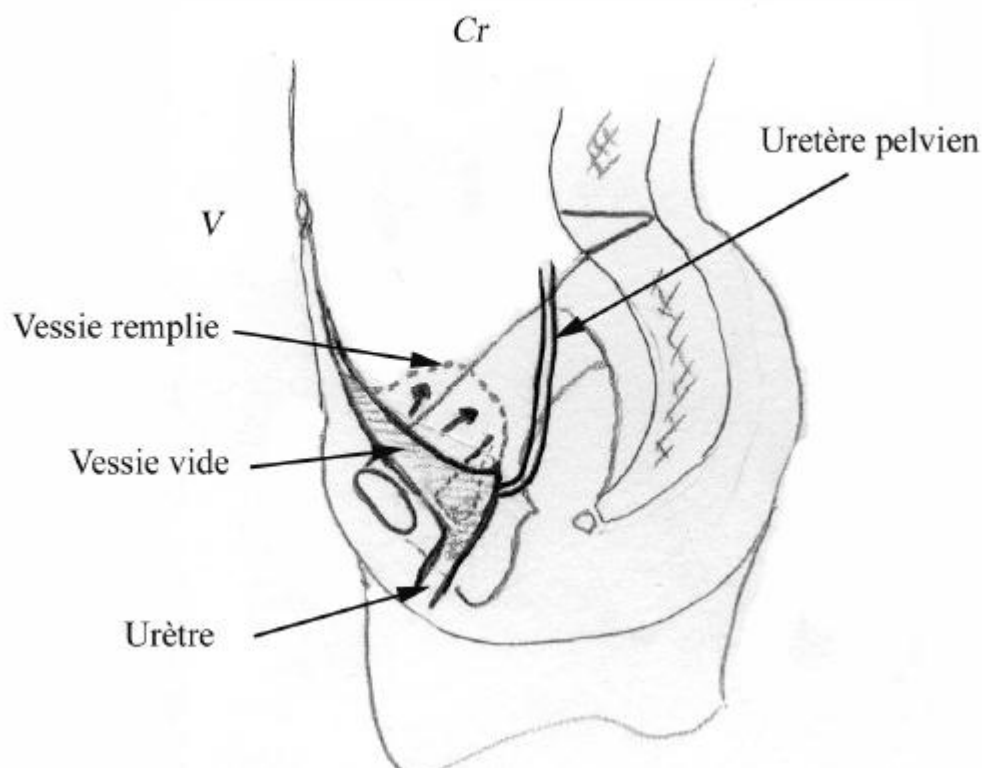


Figure 4 : Schéma de base montrant la situation de la vessie et sa morphologie globale à vide ou en réplétion

Situation :

La vessie est située dans le petit bassin, au-dessus du diaphragme pelvien, en arrière de la symphyse pubienne. Chez l'homme, elle est en avant des vésicules séminales et du rectum et au-dessus de la prostate. Chez la femme, elle est en avant de l'utérus et du vagin.

a. Morphologie externe :**➤ Forme :**

Elle est piriforme et comprend :

- un corps globuleux ou ovoïde (réplétion) ou plat (vide) qui comprend deux faces antéro inférieures et une face supérieure.
- un apex représenté par son extrémité antérieure
- un fundus ou base représentée par la face postérieure
- un col à l'extrémité inférieure

➤ Dimensions :

La longueur de la vessie vide est de 6 cm, et la largeur de 5 cm. Pleine, les dimensions peuvent doubler La capacité physiologique est de 300 ml, plus grande chez la femme. La capacité maximale est de 2 à 3 litres. La méga vessie est définie pour une capacité de plus de 1 litre.

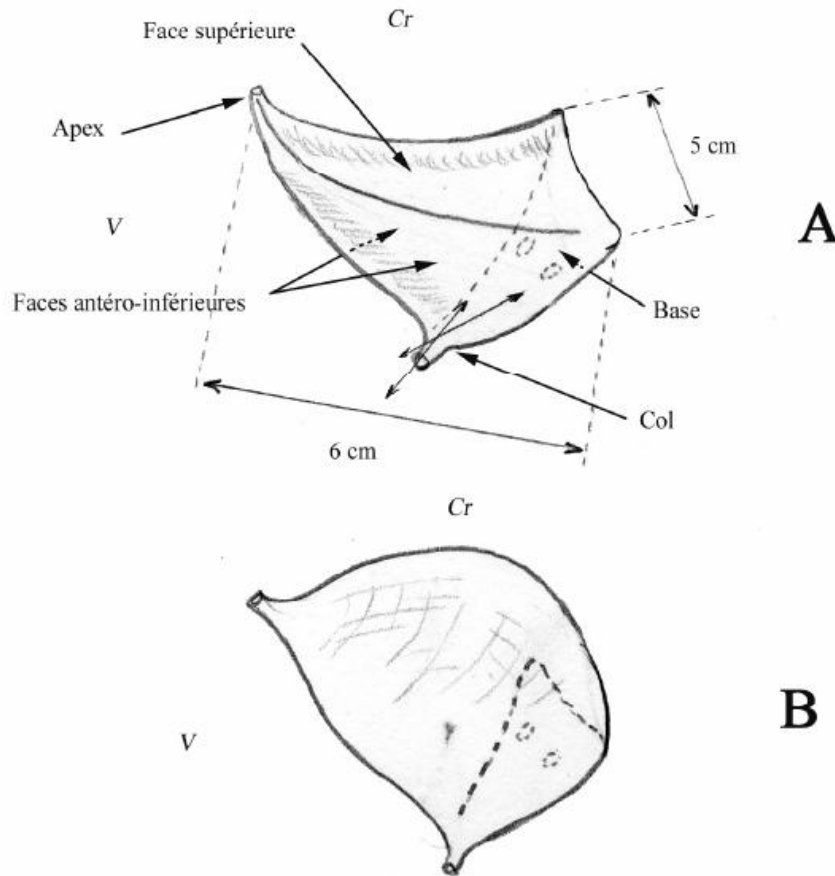


Figure 5 : Morphologie externe et dimensions de la vessie. A : vessie vide, B : vessie en réplétion

d- Morphologie interne :

La paroi interne, explorée en cystoscopie présente un fond jaune brillant. Les vaisseaux sont visibles en transparence avec une disposition radiaire par rapport au col. La base présente :

- le trigone vésical limité par l'ostium urétral interne (en avant et en bas) sous forme d'une fente transversale avec parfois un repli muqueux (uvule urétral) et par les ostiums urétériques (en arrière et latéralement) sous forme de petites fentes écartées de 2.5 cm l'une de l'autre et situées entre 2 et 3 cm de l'ostium urétral interne. Entre les ostiums urétériques, il existe un bourrelet plus visible chez l'homme que chez la femme, le pli inter-urétérique.

- la fosse rétrotrigonale est située en arrière du trigone, au-dessus du pli interurétérique. Distendue avec l'âge, elle peut être le siège d'un résidu post-mictionnel.

e- Structure :

La paroi vésicale a une épaisseur de 8 à 15 mm à vide. Lorsqu'elle est pleine, la paroi se distend et son épaisseur est de 2 à 5 mm. Elle présente de l'extérieur vers l'intérieur :

- une tunique externe constituée du fascia vésical (sauf sur la face supérieure) et de péritoine (sur la face supérieure)
- une tunique moyenne appelée détrusor. Elle est de nature musculo-conjonctive selon trois couches souvent mal définie : une couche externe longitudinale, une couche moyenne circulaire, et une couche interne longitudinale qui forme le trigone en continuité avec les fibres musculaires de l'uretère. Le tissu conjonctif augmente avec l'âge et diminue la compliance, et peut créer des diverticules.
- une tunique interne ou urothélium. Elle est d'aspect plissé, sous forme de colonnes, lorsque la vessie est vide.

Au col, se situe le sphincter vésical constitué d'une augmentation des fibres musculaires de la couche moyenne. Il sert à la rétention (par contraction) et autorise la miction (par relâchement). Chez la femme, le sphincter ressemble à une anse cervicale. Chez l'homme, il ressemble à un anneau qui s'oppose aussi à l'éjaculation rétrograde.

f -Fixité :

Toute la vessie est fixe, sauf la face supérieure qui seule peut se distendre en phase de réplétion. C'est la face supérieure qui peut être palpée dans l'hypogastre

lors d'un globe vésical. Elle est alors la voie des cathétérismes sus-pubiens. Les moyens de fixité sont :

- le diaphragme pelvien et le vagin qui sont les moyens de fixité les plus importants. La distension du diaphragme peut aboutir au cystocèle.
- le fascia vésical constitué : du fascia ombilico-prévésical qui a une forme de demi-cornet suspendu par les ligaments ombilicaux médiaux (artères ombilicales obstruées) et du fascia rétro-vésical (**figure 6**).
- le ligament ombilical médian (reliquet de l'ouraque, est tendu de la vessie à l'ombilic, mesurant 2 mm de diamètre et 12 cm de longueur), les ligaments vésicaux antérieurs (pubovésicaux chez la femme, et pubo-prostatique chez l'homme), les ligaments vésicaux latéraux (organisés autour des artères vésicales supérieures). Le Ligament ombilical médian peut aussi être atteint de pathologie tumorale (cancer).

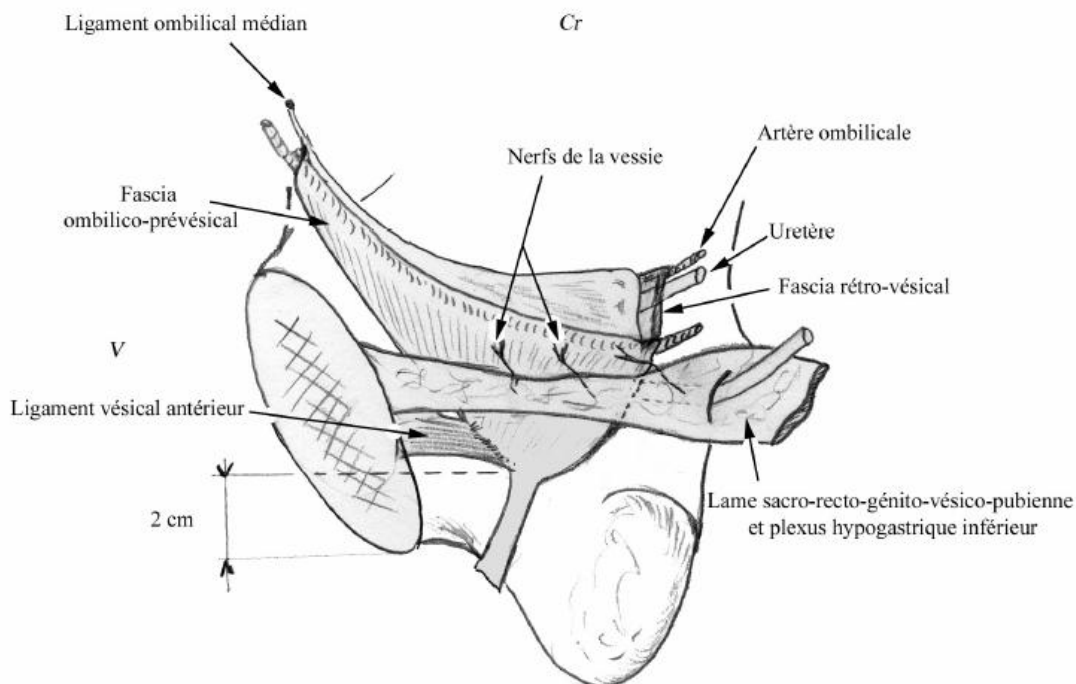


Figure 6 : Schéma en vue latérale gauche des moyens de fixité de la vessie (hors plancher pelvien)

➤ **Vascularisation, innervation et drainage lymphatique :**

• **Artérielle :**

La vessie est vascularisée par (**figure 7**):

- les artères vésicales supérieures qui naissent des artères ombilicales et se dirigent vers la face supérieure et les faces latérales
- les artères vésicales inférieures, branches des artères iliaques internes ou des artères glutéales inférieures chez l'homme, et branches des artères vaginales chez la femme. Elles vascularisent le fundus, la partie inférieure du corps et le col.
- les artères déférentielles chez l'homme qui naissent soit des artères ombilicales, soit des artères iliaques internes et qui vascularisent la partie supérieure du fundus.
- les artères utérines chez la femme
- les artères pudendales, les artères obturatrices et les artères vaginales participent à la vascularisation pour la partie inférieure de la vessie.

• **Veineuse :**

Il existe un riche réseau veineux périvésical qui se draine soit vers le plexus veineux rétropubien, puis vers les veines pudendales et les veines obturatrices, soit vers les réseaux veineux iliaques internes. 7.3 Lymphatiques : Les lymphatiques se drainent vers les nœuds paravésicaux, latéro-vésicaux et rétro-vésicaux, puis vers les nœuds iliaques externes médiaux, obturateurs, iliaques internes et interiliaques.

• **Innervation :**

L'innervation provient du plexus hypogastrique inférieur dans les lames sacro-recto-génitovésico-pubiennes. Elle comprend des fibres sympathiques (en provenance des étages médullaires de T11 à L3) pour la fermeture du col et la relaxation du détrusor, des fibres parasympathiques (en provenance des étages médullaires de S2 à S4) d'action opposée (miction). Par ailleurs, il existe une

innervation somatique pour le sphincter strié qui déclenche l'inhibition du détrusor et inhibe le parasymphatique de façon consciente.

- **Vascularisation lymphatique :**

Les voies de drainage lymphatique de la vessie comportent trois groupes de ganglions dans la systématisation la plus fréquente : [19,20]

- Les ganglions lymphatiques viscéraux au contact direct des viscères.
- Les ganglions lymphatiques pariétaux du bassin, second relais lymphatique et objet du curage à titre diagnostique. Ils comportent : les ganglions lymphatiques obturateurs ; les ganglions lymphatiques iliaques externes ; les ganglions lymphatiques iliaques internes ; les ganglions lymphatiques iliaques communs ; les ganglions lymphatiques pré sacrés latéraux ;
- Les ganglions lymphatiques extra pelviens à distance pré-latéro et inter aortico-cave. L'intérêt de connaître ces voies de drainage est d'effectuer un curage ganglionnaire étendu lors de la cystectomie pour cancer de la vessie.

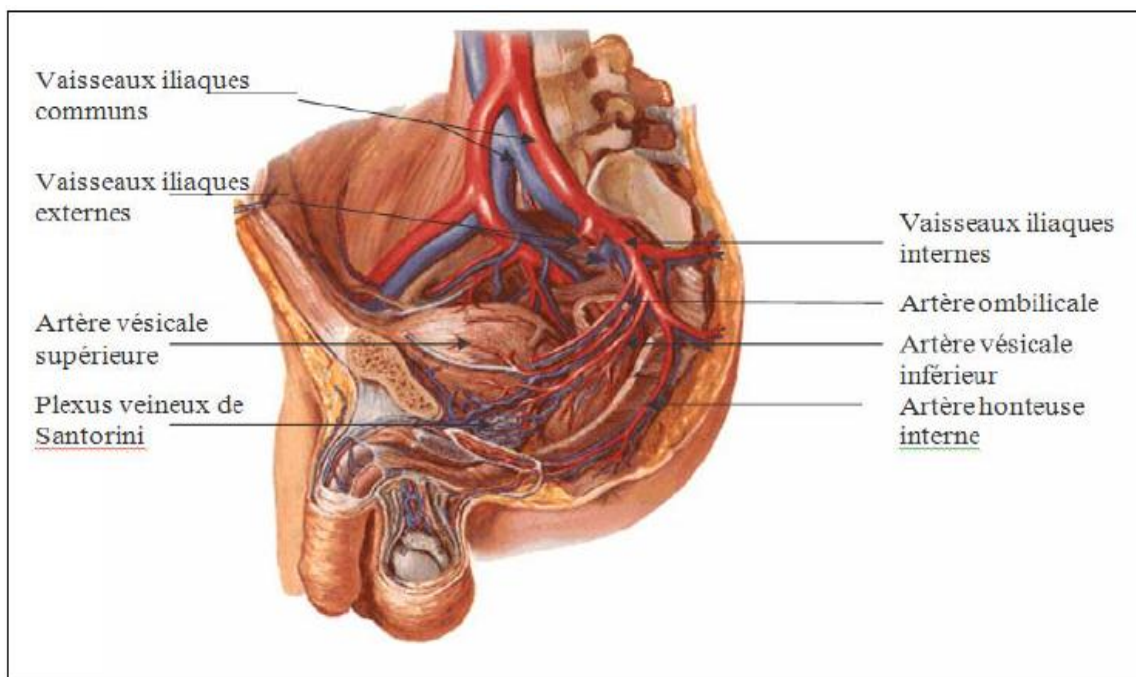


Figure 7 : Schéma en vue latérale gauche de la vascularisation artérielle, veineuse de la vessie

➤ **Rapports topographiques:**

La face supérieure du corps de la vessie a des rapports avec le péritoine qui décrit les fosses para vésicales et qui décrit un pli vésical transverse lorsque la vessie est vide. Par l'intermédiaire du péritoine, elle a aussi des rapports avec les anses intestinales, avec le côlon sigmoïde, et avec le corps utérin (chez la femme). Les faces antéro-inférieures sont en rapport avec le fascia ombilico pré-vésical, avec la paroi pelvienne (muscle releveur de l'anus et muscle, vaisseaux et nerfs obturateurs internes), mais aussi avec le pubis.

La base est en rapport avec le fascia rétro vésical et les uretères pelviens. Chez l'homme, elle est en rapport avec les conduits déférents et ses ampoules, avec les vésicules séminales, et avec le cul de sac péritonéal rétro-vésical et le septum recto-vésical (**figure 8**). Chez la femme, elle est en rapport avec le cul de sac péritonéal vésico-utérin et le septum vésico-utérin, avec le col utérin, avec le septum vésico-vaginal et le vagin (**figure 9**). L'apex est en rapport avec le ligament ombilical médian.

Le col est en rapport avec la prostate chez l'homme (2 cm au-dessus du bord inférieur de la symphyse) et avec le diaphragme uro-génital chez la femme (1 cm au-dessus du bord inférieur du pubis et 2 à 3 cm en arrière).

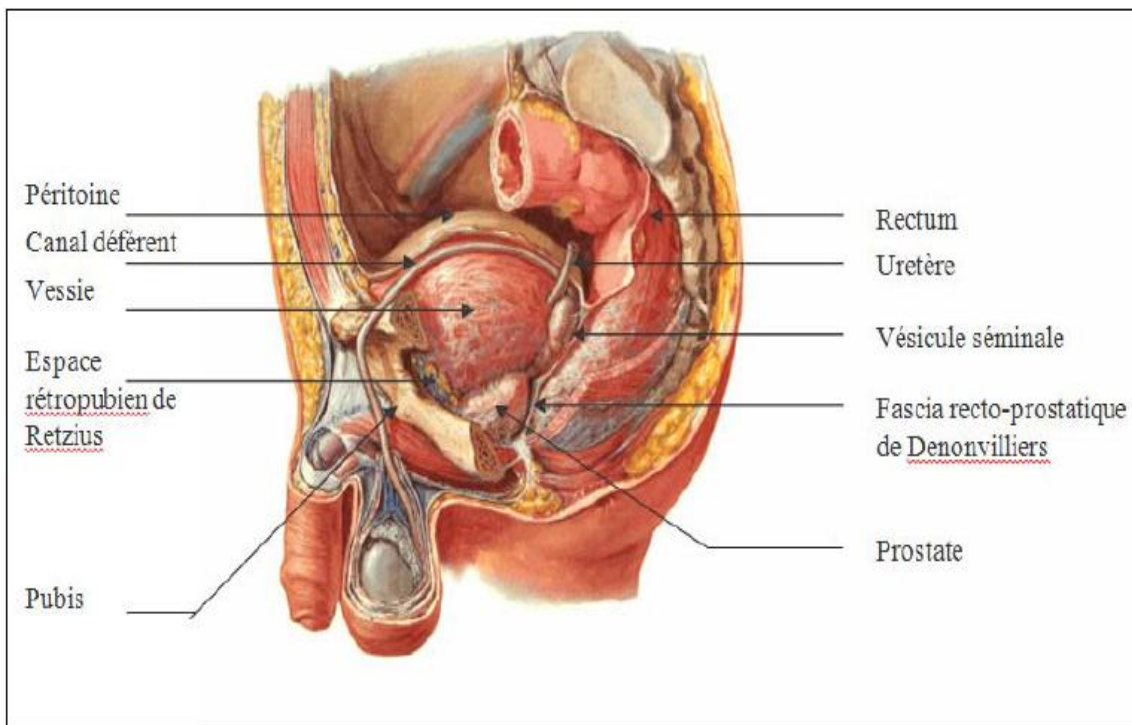


Figure 8 : Vue sagittale gauche des rapports de la vessie chez l'homme

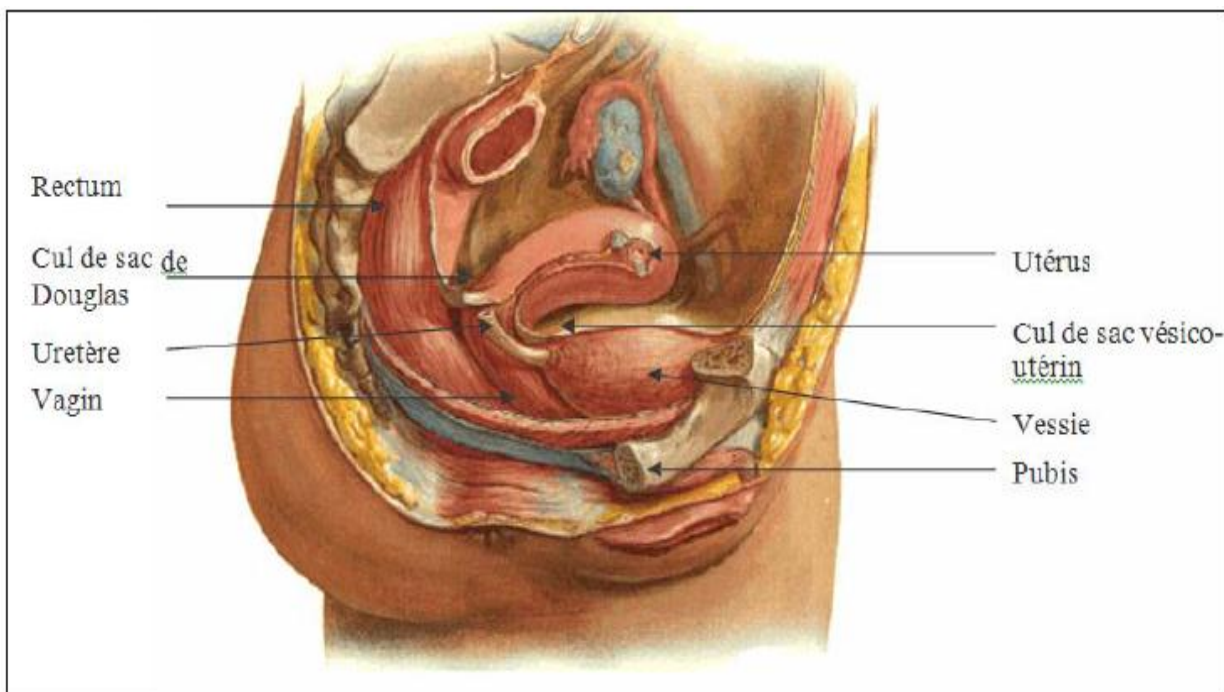


Figure 9 : Vue latérale gauche des rapports vésicaux chez la femme

4- Anatomopathologique :

➤ Définition et classification clinico-pathologique des tumeurs

urothéliales :

Le stade et le grade ne peuvent être définis avec précision que suite à une analyse microscopique minutieuse. L'évaluation précise du degré d'extension et de l'agressivité de la tumeur est capitale dans l'évaluation du pronostic et le choix du traitement.

Stade :

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 [21].

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.

La lettre « R » fait référence à la présence de reliquat tumoral après exérèse chirurgicale.

Pour chaque tumeur, 2 classifications peuvent être données.

Il s'agit de la classification clinique TNM qui se base sur les données pré-thérapeutique (examen clinique, biopsie, examen complémentaire). Elle permet le choix du traitement.

Puis, il y a la classification histopathologique post-opératoire pTNM qui complète la classification TNM par l'ajout de 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.

Sur une pièce de cystectomie, il est établi facilement. Cependant, sur une pièce provenant de résection endoscopique, cela peut s'avérer plus difficile et laisser planer un doute quant au degré d'extension locale exact de la tumeur. Le matériel doit respecter certaines conditions pour être évalué, tels que de ne pas avoir été écrasé ou avoir coagulé et de ne pas présenter d'artéfacts de cautérisation.

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.

Une tumeur qui infiltre le chorion alors que le plan musculaire n'est pas visible sera noté > Pt1. Le stade ne pouvant être évalué sur un prélèvement qui ne présente que des végétations tumorales sans présence de chorion et/ou musculuse, le stade Ptx sera donc attribué.

➤ Le grading des tumeurs urothéliales :

Selon la classification OMS 2016, on décrit de façon exhaustive les différents « variants » des tumeurs urothéliales infiltrantes [22]. Les sous-types reconnus sont :

- le CU avec différenciation épidermoïde, glandulaire et trophoblastique,
- le CU en nid, qui a été enrichi par un sous-groupe le CU à grands nids,
- le CU microcystique,

- le CU micropapillaire,
- le CU lymphoépithélioma-like, qui a été mis dans le même groupe que le CU plasmocytoïde. Dans ce groupe se trouve aussi nouvellement le CU en bague à chaton, qui figurait avant dans les adénocarcinomes. Il s'y associe le CU diffus. Les CU diffus sont agressifs,

- le CU riche en lipide,
- le CU à cellules claires, qui ne doit pas être considéré comme un carcinome de type müllerien,
- le CU à cellules géantes,
- le CU sarcomatoïde,
- le CU peu différencié.
- le CU lymphoma-like,
- une entité des tumeurs de type müllerienne a été ajoutée comportant l'adénocarcinome à cellules claires et le carcinome endométrioïde.

➤ **Stadification des tumeurs vésicales :**

Par définition les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle ne dépassent pas les limites de la muqueuse. Pour comprendre l'importance et les difficultés d'établir le stade précis d'une TVNIM, il est utile de connaître la structure histologique de la paroi vésicale normale et les repères morphologiques essentiels.

1. **CLASSIFICATION INTERNATIONALE pTNM :**

a. **Le degrés d'infiltration de la paroi vésicale :**

Le degrés d'infiltration de la paroi vésicale ou stade tumorale ne peut être définis avec précision que par l'examen microscopique.

Cette histopathologie s'établit en référence à la classification internationale TNM (Tableau 1) qui est une classification clinique pré-thérapeutique dont la dernière mise au point date de 2010.

Le stade est un élément pronostique déterminant pour les tumeurs vésicales en général.

C'est ainsi que l'on sépare les tumeurs qui ne franchissent pas la membrane basale épithéliale (CIS et tumeurs papillaires non infiltrantes), des tumeurs papillaires ou non qui envahissent le chorion muqueux.

Il utilise le même schéma de cotation que le stade clinique mais le T est ici précédé de la lettre p, indiquant qu'il s'agit d'une analyse microscopique par le pathologiste.

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle regroupent les stades pTis, pTa et pT1.

Le terme de micro-invasion, utilisé pour certaines tumeurs pTa, sous-entend une effraction de la membrane basale épithéliale avec début d'infiltration du chorion superficiel et fait entrer la tumeur dans le cadre des pT1.

Il est de même pour l'envahissement des axes conjonctivo-vasculaires des végétations qui équivaut à une infiltration du chorion superficiel.

Une bonne évaluation du stade microscopique pTNM nécessite de disposer d'un prélèvement représentatif de la tumeur.

Sur une pièce de cystectomie, il est établi sans difficulté.

En revanche, sur un matériel de résection endoscopique, son évaluation est soumise à certaines conditions :

- le matériel examiné ne doit être ni écrasé, ni coagulé
- le prélèvement doit être suffisamment profond, c'est-à-dire atteindre le muscle
- le stade sera toujours fourni à l'urologue en mentionnant si le muscle était visible ou non dans le matériel de résection

- on ne pourra conclure à un stade donné que si le plan pariétal sous-jacent est présent, analysable et non envahie dans le matériel examiné, c'est pourquoi une tumeur une qui infiltre le chorion alors que le plan musculaire n'est pas visible sera étiquetée > pT1, ou pT1 au moins.

- le stade ne peut être défini sur un prélèvement ne comportant que des végétations tumorales, sans musculature, ni chorion. Dans de telles circonstances, la tumeur sera classée pTx.

Il est aujourd'hui fortement recommandé d'utiliser la dénomination TVNIM pour les tumeurs sans infiltrations du muscle vésicale et TVIM en cas d'infiltration tumorale du détroisor.

b. ENVAHISSEMENT VASCULAIRE

Dès lors qu'une prolifération tumorale franchit la membrane basale épithéliale, elle est susceptible de se propager dans le réseau vasculaire et surtout dans les vaisseaux lymphatiques. La présence de lymphangites néoplasiques est un élément de mauvais pronostic et doit être signalée dans le compte rendu du pathologiste. (Figure 10).

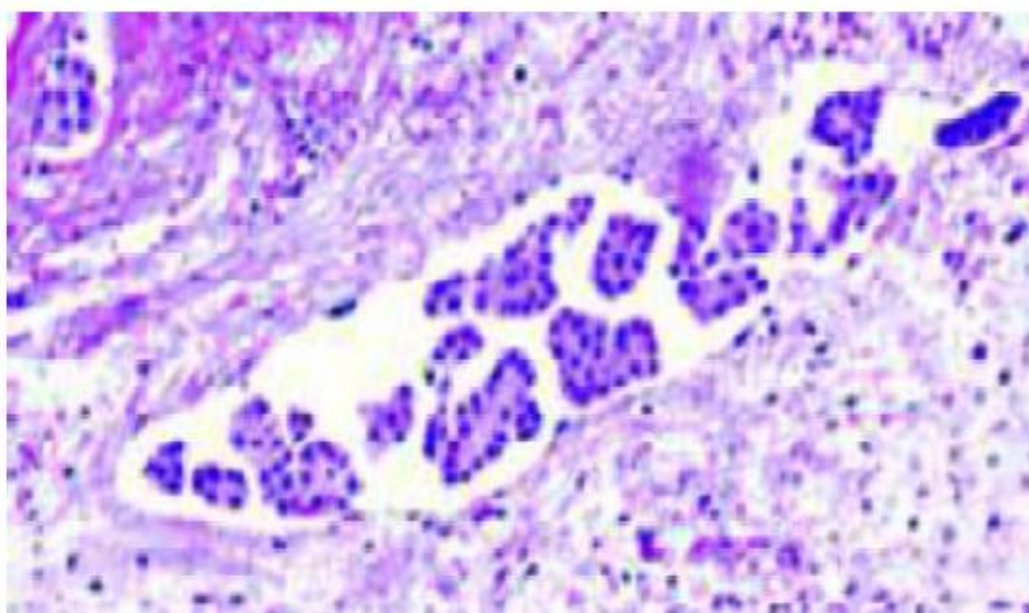


Figure 10 : Embole tumoral dans un vaisseau lymphatique situé dans le chorion profond

Tableau 1 : Classification TMN 2010**Classification TNM 2010****Tumeurs de la vessie****T Tumeur primitive**

- Tx Tumeur primitive non évaluable
- T0 Tumeur primitive non retrouvée
- Ta Carcinome papillaire non invasif
- Tis Carcinome in situ « plan »
- T1 Tumeur envahissant le chorion
- T2 Tumeur envahissant la musculature
 - T2a Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne)
 - T2b Tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)
- T3 Tumeur envahissant le tissu péri-vésical
 - T3a Envahissement microscopique
 - T3b Envahissement extra-vésical macroscopique
- T4 Tumeur envahissant une structure péri-vésicale
 - T4a Prostate, vagin ou utérus
 - T4b Paroi pelvienne ou abdominale

N Ganglions lymphatiques régionaux

- Nx Ganglions non évaluables
- N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 Métastase ganglionnaire unique < 2 cm
- N2 Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm
- ou métastases ganglionnaires multiples < 5 cm
- N3 Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm

M Métastases à distance

- Mx Métastases non évaluable
- M0 Absence de métastase à distance
- M1 Métastase (s) à distance

Tumeurs des voies excrétrices supérieures**T Tumeur primitive**

- Tx Tumeur primitive non évaluable
- T0 Tumeur primitive non retrouvée
- Ta Carcinome papillaire non invasif
- Tis Carcinome in situ
- T1 Tumeur envahissant le chorion
- T2 Tumeur envahissant la musculature
- T3 *Bassin et calices* : tumeur dépassant la musculature envahissant la graisse péri-pyélique ou le parenchyme rénal
- *Uretere* : tumeur dépassant la musculature et envahissant la graisse péri-urétérale
- T4 Tumeur envahissant les organes de voisinage ou la graisse péri-rénale à travers le rein

N Ganglions lymphatiques régionaux

- Nx Ganglions non évaluables
- N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 Métastase ganglionnaire unique < 2 cm
- N2 Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm ou métastases ganglionnaires multiples < 5 cm

Tableau 2 : Classification des tumeurs vésicales selon l'infiltration tumorale du muscle ou non

Stade T	Description	Dénomination
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration du chorion	TVNIM ¹
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	TVIM ²

¹TVNIM : Tumeurs de la vessie sans infiltration du muscle.
²TVIM : Tumeurs de la vessie avec infiltration musculaire.

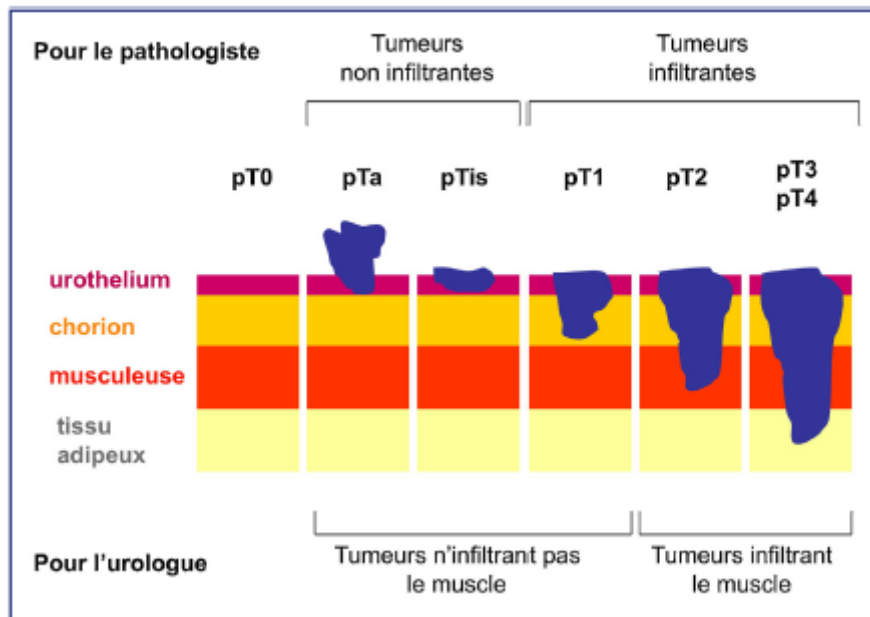


Figure 11 : Représentation schématique des stades pT selon la classification pTNM (UICC 2010)

2. Caractères morphologiques associées à l'infiltration tumorale du chorion :

Dès lors qu'un carcinome urothélial franchit la membrane basale épithéliale, il est susceptible de s'accompagner d'un certain nombre d'anomalies morphologiques qui le distinguent d'une tumeur pTa. La connaissance de ces anomalies est utile pour éviter de surévaluer le stade d'une tumeur.

a. GRADE DE LA TUMEUR :

Le grade tumoral correspond au degré de différenciation de la tumeur vésicale et permet de prédire son agressivité (**intérêt pronostique**).

Concernant ce dernier, la référence actuelle pour le grading des tumeurs urothéliales demeure la classification OMS 2016. Celle-ci majore la proportion de carcinomes de haut grade par rapport à la classification OMS 73 (**Figure 12**).

Dans la nouvelle classification, on distingue les TVNIM de bas grade et de haut grade.

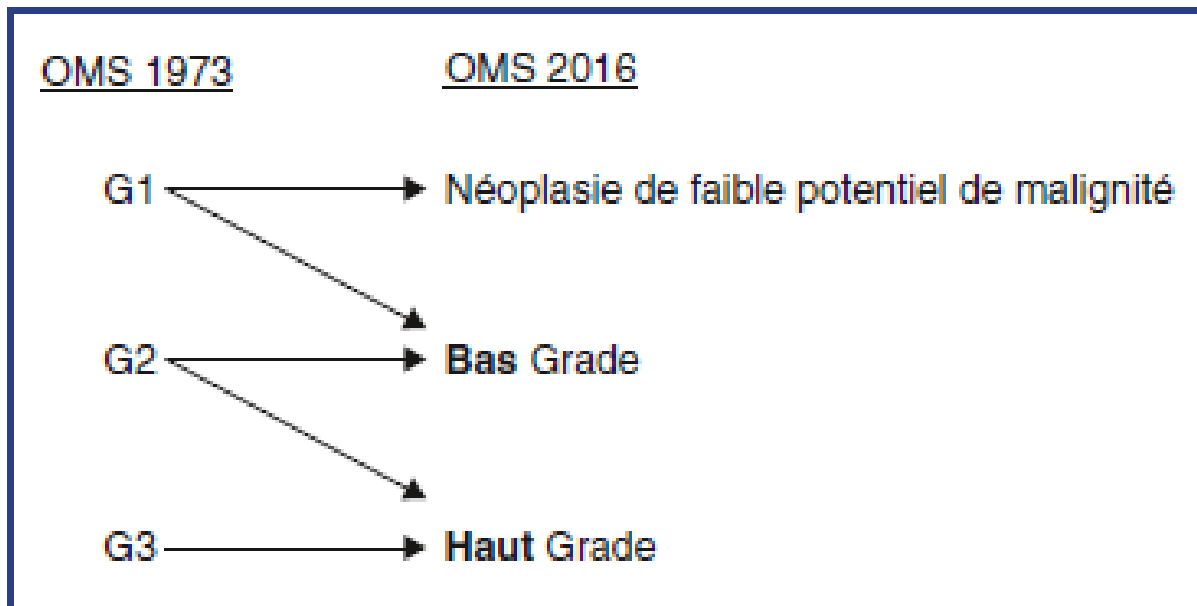


Figure 12 : Correspondance du grade tumoral entre classification OMS 1973 et 2016.

b. ASPECT ET ORGANISATION DES CELLULES :

Les cellules tumorales qui infiltrent le chorion s'agencent en cordons de taille variable ou forment des projections tentaculaires en doigts de gant. Plus rarement, elles sont isolées les unes des autres et leur identification, parfois difficile dans ce cas l'identification se fait à l'aide des marqueurs épithéliaux.

c. PRESENCE D'UNE STROMA-REACTION :

Une stroma-réaction fibreuse ou myxoïde au contact des structures épithéliales est en faveur d'une infiltration du chorion.

3. SOUS STAGING DES TUMEURS pT1 MICROSTAGING :

Il existe une grande disparité dans l'évolution des tumeurs pT1 sans doute en raison du génie évolutif réellement différent de certaines d'entre elles, mais aussi du fait de la difficulté de distinguer une tumeur pTa d'une tumeur pT1 débutant.

Pour améliorer la stratification des tumeurs pT1 il est apparu intéressant de préciser le niveau d'envahissement du chorion.

4. **PLUSIEURS METHODES SONT POSSIBLES:**

a. **Sous-staging tenant compte du niveau d'envahissement du chorion par rapport à la musculaire muqueuse :**

L'évaluation du stade tumoral permet de sous-stadifier l'infiltration du chorion en T1a (chorion superficiel) et T1b (chorion profond), dont la valeur pronostique est démontrée [23, 31].

b. **Mesure de la profondeur de l'infiltration du chorion :**

Cheng a proposé en 1999, de mesurer, avec un micromètre, la profondeur de l'infiltration pariétale à partir de la membrane basale [32].

Dans une étude de 55 tumeurs diagnostiquées pT1 sur un matériel de RTUV, il trouve une corrélation entre le degrés d'infiltration et la progression, avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 83%.

De plus la survie à 5 ans est de 93% si l'envahissement est < 1.5 mm et de 67% si cet envahissement est > 1.5 mm. Cependant la reproductibilité et l'intérêt pronostique restent à confirmer par de nouvelles études.

MATERIELS ET METHODES

1– Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive à propos de 30 cas suivis pour tumeurs pT1 de la vessie ayant été pris en charge au service d'urologie du CHU Hassan II de Fès.

2– Critères d'inclusion :

Seuls les patients pris en charge pour une tumeur vésicale superficielle type pT1 ont été inclus dans l'étude (30 patients) au service d'urologie au CHU Hassan II entre janvier 2015 et décembre 2017.

3– Critères d'exclusion :

On a exclu tous les patients ayant des dossiers inexploitable, incomplets ou sans preuve histologique traités en dehors du CHU Hassan II Fès.

4– Matériels et Méthodes :

Les dossiers médicaux de tous les patients, soumis à une résection endoscopique pour une tumeur de vessie et dont la d'étude anatomopathologique a objectivé une tumeur pT1 au service d'urologie au CHU Hassan II entre janvier 2015 et décembre 2017, ont été rétrospectivement analysés.

Notre travail s'est fondé sur l'évaluation des éléments suivants :

- le profil épidémiologique : L'âge, le sexe et les facteurs de risque.
- les données cliniques : Le délai diagnostique, les symptômes et les signes physiques.
- les examens para cliniques.

- les résultats anatomopathologiques incluant le type histologique, le stade et le grade tumoral.
- la prise en charge thérapeutique.
- la surveillance et les aspects évolutifs.

La collecte des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux sur système informatique Hosix.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Excel 2007.

5- Fiche d'exploitation :**I/ Identité :**

- Nom et Prénom :
- Age:
- Sexe : Masculin Féminin
- Profession :
- Origine
- N° de téléphone :

II/ Facteurs de risque :

- Tabac : Oui Non
- Si oui nombre de paquet : /Année :
- Bilharziose : Oui Non
- Irritation vésicale chronique : Oui Non
- Irradiation vésicale : Oui Non
- Exposition professionnelle : Oui Non

III/ Clinique**a. L'hématurie :**

Délai :

Type :

Abondance :

Chronologie :

b. Signes d'irritation vésicale :

Pollakiurie :

Dysurie :

Impériosité mictionnelle :

Brûlures mictionnelles :

c. Découverte fortuite : Oui Non **d. Lombalgie/Colique néphrétique :****e. Douleurs pelviennes :**

IV/ Examen physique :

-Etat général : bon / assez bon / altéré

- Les constantes : T° : –TA : : -FR :.....

-Conjonctives : normo colorées / légèrement colorées / décolorées

-Abdomen : souple / masse pelvienne / HMG / SPMG, OH : libres ou non

-Examen de l'appareil uro- génital :

+Métat : normal / pathologique -Urètre ant. : normal / pathologique -Bourses : normal / pathologique

+TR :

- Prostate : taille normal/ infiltrée inaccessible
- Base vésicale : souple / infiltrée / fixe/ mobile/ inaccessible/ Blindage pelvien.

+TV chez la femme : base de la vessie : souple / indurée

V / Paraclinique :**1- Biologie :**

-NFS/Hémoglobine:.....

-Fonction rénale (urée – créatinine) :.....

- ECBU:

+Hématurie microscopique:.....

+Leucocyturie :.....

+Culture :.....

2- Échographie vésico-rénale :

-Epaississement pariétal / Bourgeon / masse / dilatation VES : unilatéral, bilatérale / ADP : siège, taille, nombre

3-Uroscanner :

Epaississement pariétal/ Bourgeon/masse/Siège/ infiltration du méat /Infiltration de la graisse péri-vésicale/
Dilatation des VES/ ADP/ Métastases.

4- UIV :**5- Cystoscopie :**

-Nombre : unique ou multifocale

Taille :

-Localisation : Col vésical , Trigone, méat urétraux, urètre prostatique

- Aspect : Ulcéré, végétant, nodulaire, papillaire, autre
- Complication : Hémorragie, Perforation vésicale

6- Résultat de l'anapath :

- Faite ou :
- Tumeur : type histologique, stade , grade :
- Col vésical :
- urètre prostatique :
- muqueuse saine :

VI / Traitement :

1- RTUV : N° de série :

2- Cystectomie :

Totale : Oui Non

Si oui type de dérivation :

Briker / Remplacement vésical

3- BCG thérapie : Non Oui

+Nombre d'instillation :

+Complication éventuelle : Fièvre, syndrome grippal, hématurie, Signe d'irritation vésicale, autres.

VII- Suivi :

-Clinique :

Hématurie :

Sd. irritatif :

- ECBU :

- Cystoscopie 3ème mois :

+ Récidive : Oui : Non :

+Progression : Non :

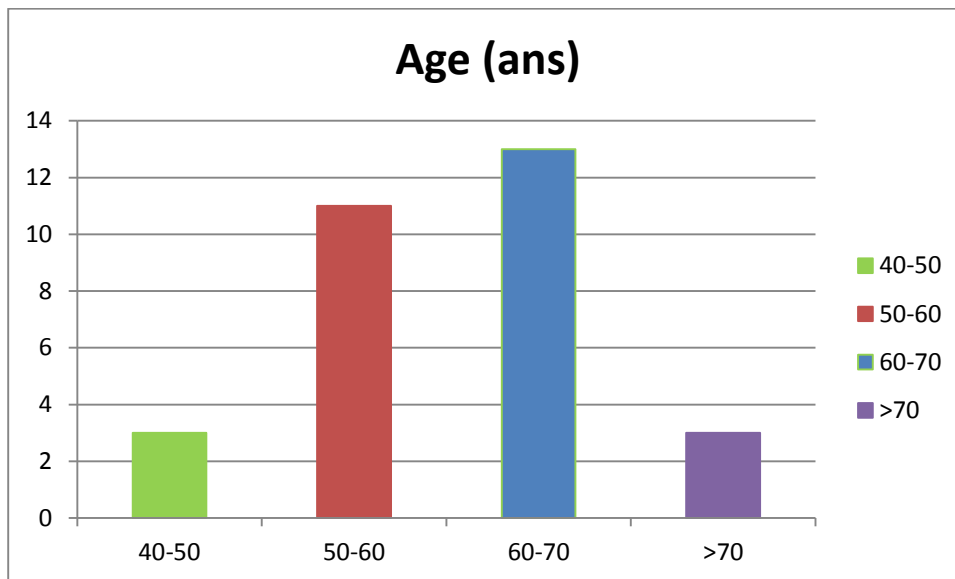
Oui : Stade : Grade :

RESULTATS

1. Epidémiologie:

a. Répartition selon l'âge :

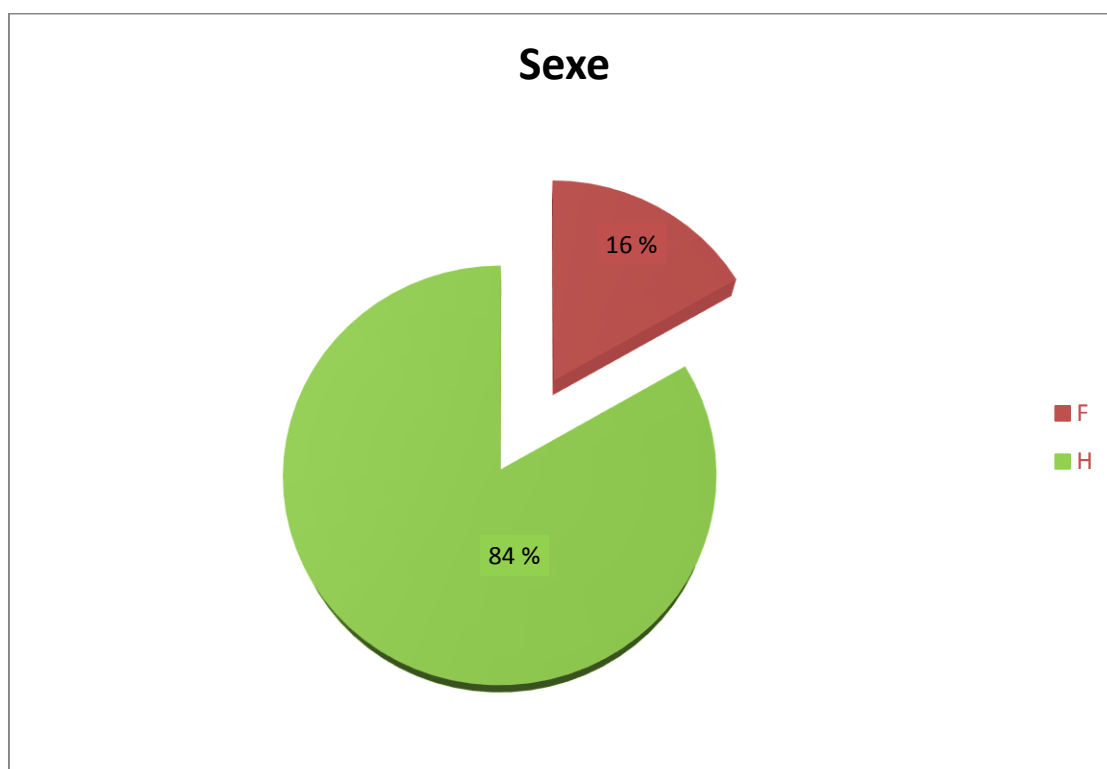
	Nombre de cas	Minimum	Maximum	Moyenne
Age (ans)	30	40	77	58.5



Commentaire : La tranche d'âge entre 60 et 70 ans (43%) semble être la plus exposée, à la survenue des tumeurs pT1 de la vessie.

b. Répartition selon le sexe :

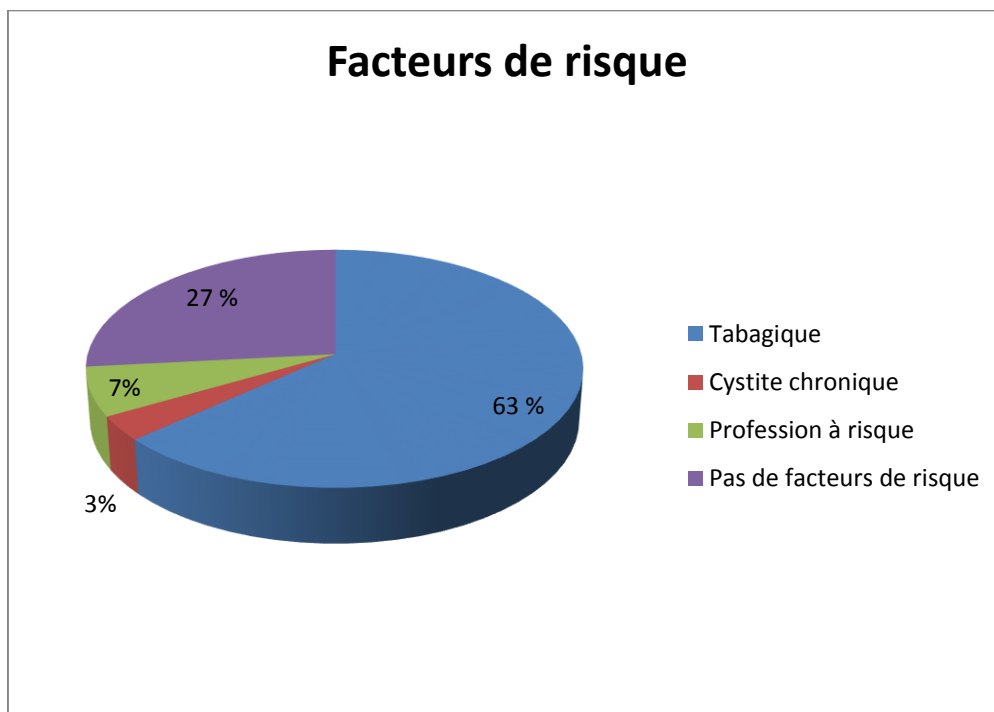
	Effectif	Pourcentage	Pourcentage valide
Homme	25	83.33	83.33
Femme	5	16.66	16.66
Total	30	100	100



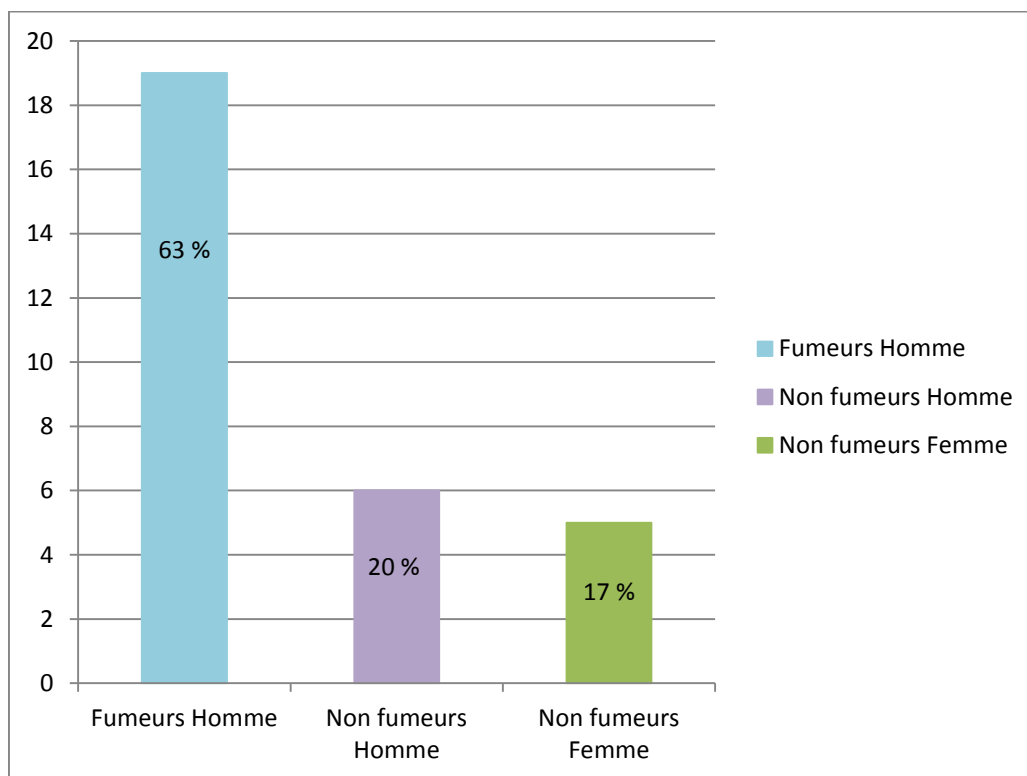
Commentaire : On note une nette prédominance masculine des tumeurs pT1 de la vessie avec 25 hommes (84%) et de 5 femmes (16%) soit un sexe ratio de 5.

c. Les facteurs de risque :

La notion de tabagisme a été retrouvée chez 19 patients soit 63.33% dont aucune femme n'a reconnu avoir été tabagique. Par ailleurs une cystite chronique est retrouvée chez un seul patient soit 3.34 % des cas, et une profession à risque (textile, industrie de pneu).chez seulement 2 patients soit 6.67 % des cas. Cependant aucun facteur de risque n'a été retrouvé chez 8 patients soit 26.67%.



Commentaire : Le tabagisme est le principal facteur de risque dans notre étude, avec 63 % de patients tabagiques.



Commentaire : 37 % des patients non-fumeurs soit 20% d'hommes et 17 % de femmes ont développé une tumeur type pT1 de la vessie.

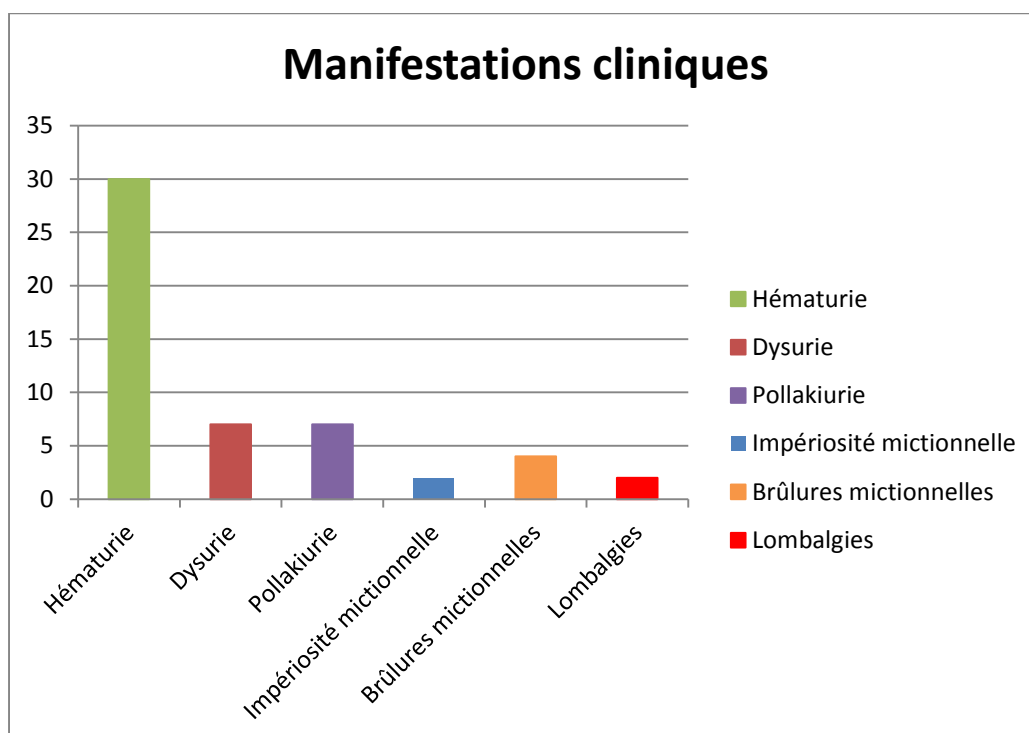
2. Clinique :

a. Circonstances de découverte

L'hématurie est le signe clinique révélateur chez tous nos patients.

L'hématurie caillotante était présente chez 25 des patients soit 83.3% (associée à des signes d'irritation vésicale chez 20 patients soit 66.7% et des douleurs lombaires chez 2 patients soit 6.67%).

L'hématurie non caillotante était présente chez 5 patients soit 16.7%. La découverte fortuite n'est pas notée chez aucun de nos patients.

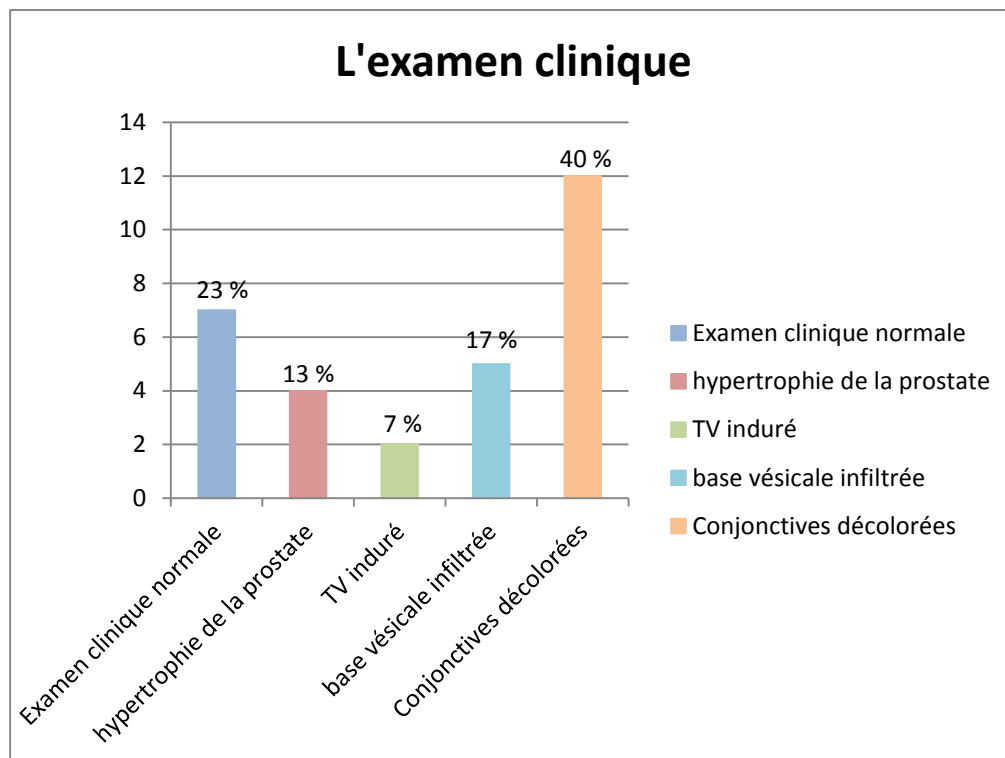


Commentaire : L'hématurie reste la principale manifestation clinique avec un pourcentage de 100 %.

b. L'examen clinique :

Était normal chez 7 patients (23.3%) des cas.

Par ailleurs, il avait montré une hypertrophie prostatique chez 4 patients soit 13.3 %, une base vésicale infiltrée chez 5 patients soit 16.7% , un TV indurée chez 2 patients soit 6.7 % et des conjonctives décolorées chez 12 patients soit 40 %.



Commentaire : L'examen clinique était normal dans 23 % et anormale dans 77 % (hypertrophie de la prostate, TV induré, base vésicale infiltrée et conjonctives décolorées).

3. Les examens complémentaires :

✓ Les examens biologiques :

a. NFS :

La numération formule sanguine (NFS) a montré une anémie chez 20 patients (66.6%).

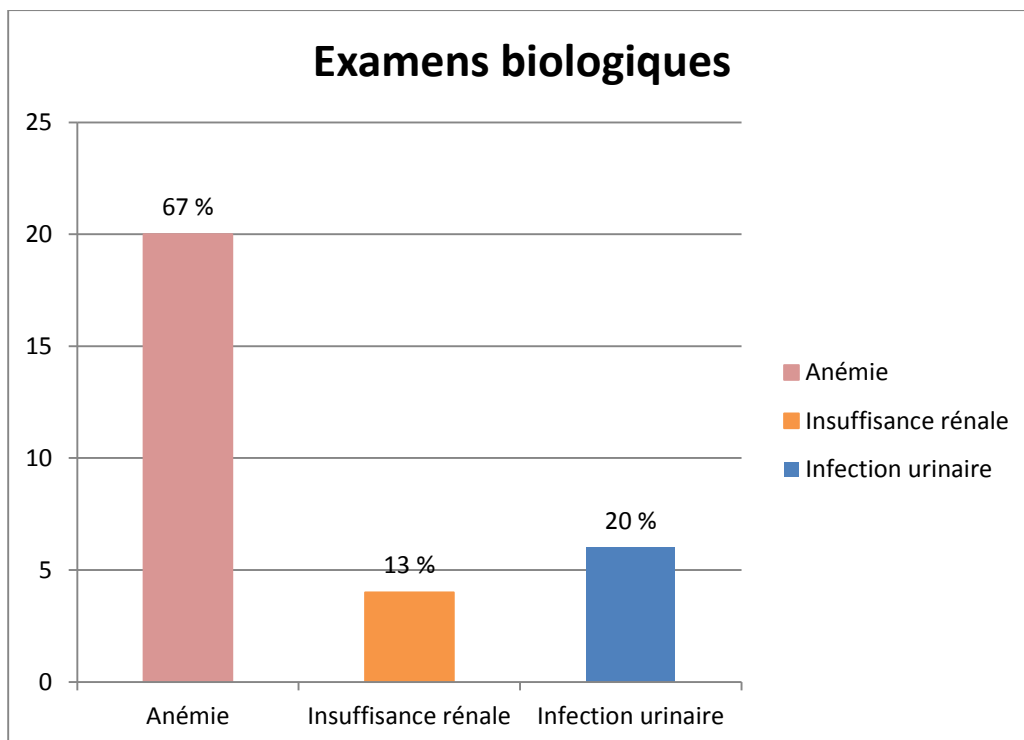
b. Fonction rénale :

Une fonction rénale réalisée chez tous nos patients et avait objectivé une insuffisance rénale chez 4 patients (13 %).

c. ECBU :

L'ECBU a été réalisé chez tous nos patients avait montré une infection urinaire chez 6 patients soit (20%) des cas. Les germes retrouvés étaient : E.COLI, KLEBSIELLA, PSEUDOMONAS AERUGINOSA.

Une association d'une anémie avec une infection urinaire est retrouvée chez 4 patients et l'association d'une anémie avec une insuffisance rénale est retrouvée chez 2 patients.



Commentaire : Les bilans biologiques chez nos patients ont objectivé une anémie chez 67% des cas, une insuffisance rénale dans 13% des cas et une infection urinaire dans 20% des cas.

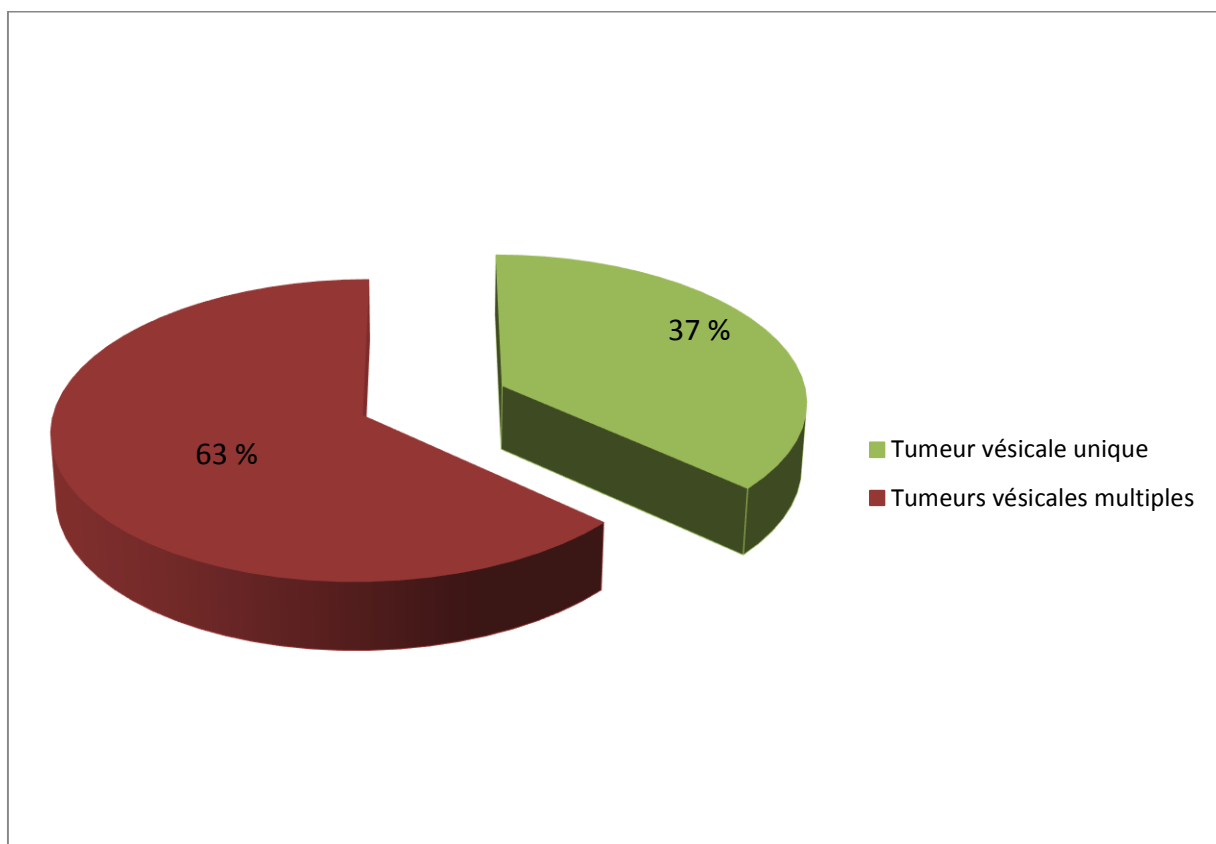
✓ **L'imagerie :**

a. **L'échographie rénale et vésicale :**

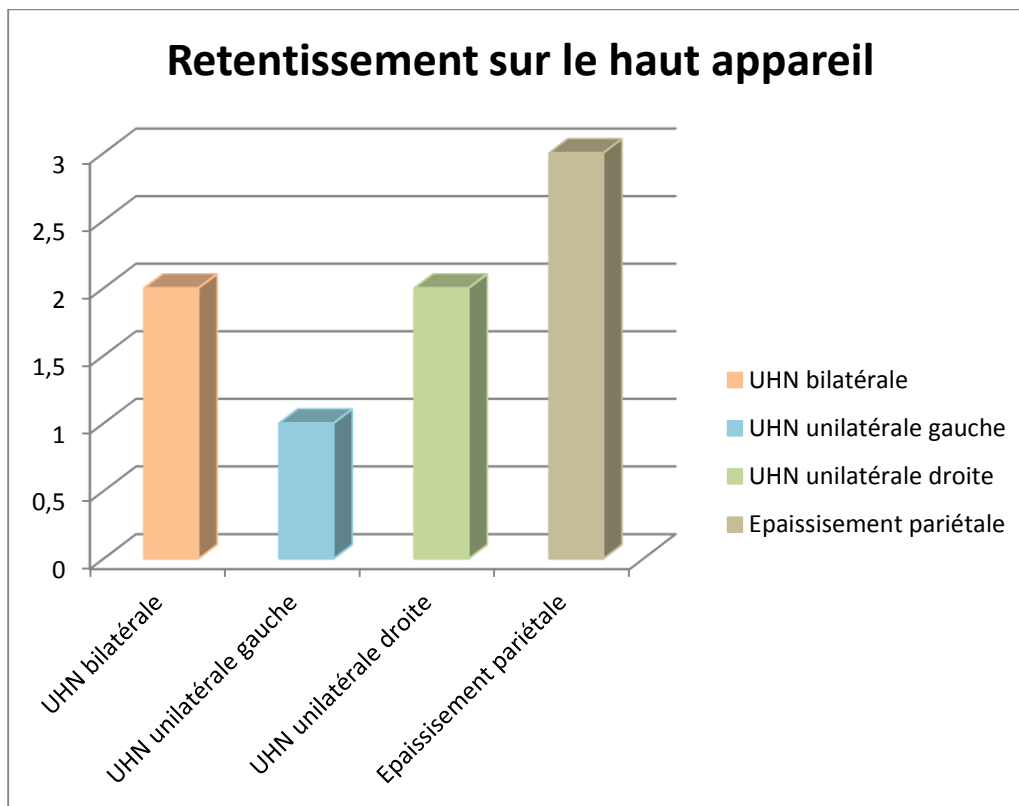
L'échographie a été réalisée chez tous nos patients.

Elle avait objectivé une tumeur intra-vésicale unique chez 11 patients soit (36.6 %) des cas, et des tumeurs multiples chez 19 patients soit (63.3 %) des cas.

Le retentissement sur le haut appareil urinaire a été retrouvé chez 8 malades soit 26.7 %. Il s'agissait d'une urétéro-hydronephrose bilatérale chez 2 patient soit 6.7 %, et unilatérale gauche chez un patient soit 3.3 % et droite chez 2 patients soit 6.7 %, épaissement pariétale chez 3 patients soit 10%.



Commentaire : L'échographie vésicale a objectivé une tumeur vésicale unique chez 37 % et des tumeurs vésicales multiples dans 63 %.



Commentaire : Un retentissement sur le haut appareil a été objectivé chez 8 patients soit 26.7% (2 UHN bilatérale, 1 UHN unilatérale gauche, 2 UHN droite et 3 épaissements pariétales).

b. L'uroscanner :

L'uroscanner a été réalisée chez un patient objectivant une tumeur pariétale vésicale de la paroi latérale gauche.

c. L'UIV :

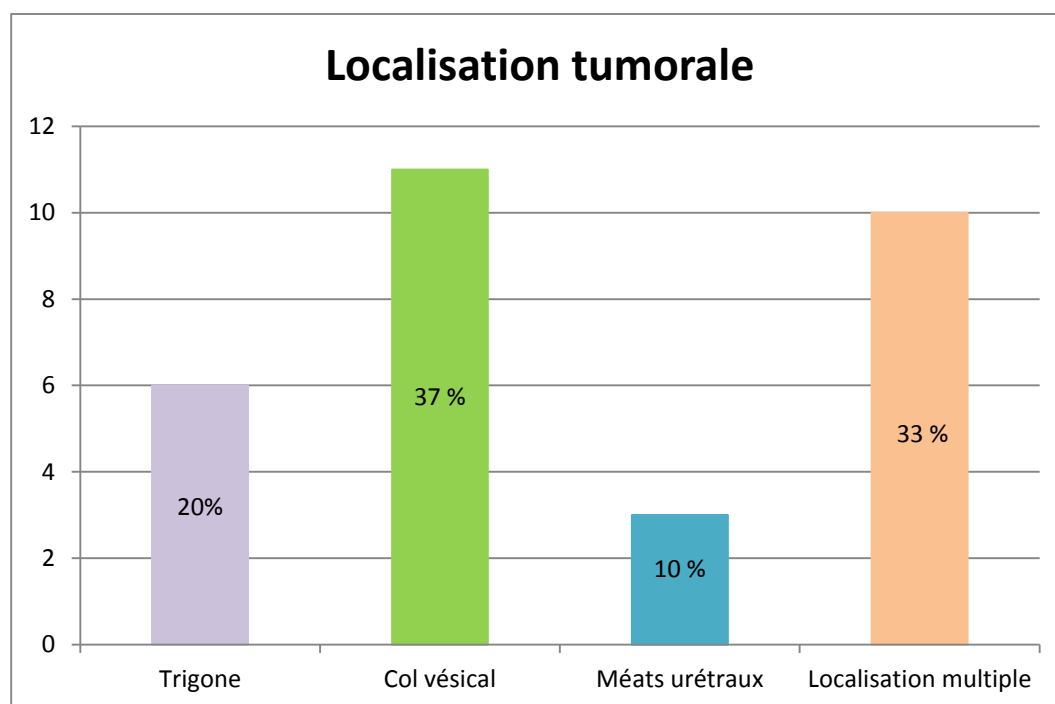
L'urographie intraveineuse urinaire a été effectuée chez un patient objectivant rein droit muet + image lacunaire vésicale droite .

✓ L'endoscopie vésicale diagnostique :

A été effectuée chez tous nos patients :

- La tumeur était unique chez 11 patients (36.6%) et multiple chez 19 autres.
- La taille tumorale a été précisée chez 19 patients (63.3%), la taille moyenne était de 4.3 cm avec une taille minimale de 1 cm et maximale de 13 cm.
- La localisation tumorale la plus fréquente est le col vésical (37%) avec présence de localisations multiples représentant 33%.

Taille tumorale	Taille minimale	Taille Maximale	Moyenne
	1 cm	13 cm	4.3 cm

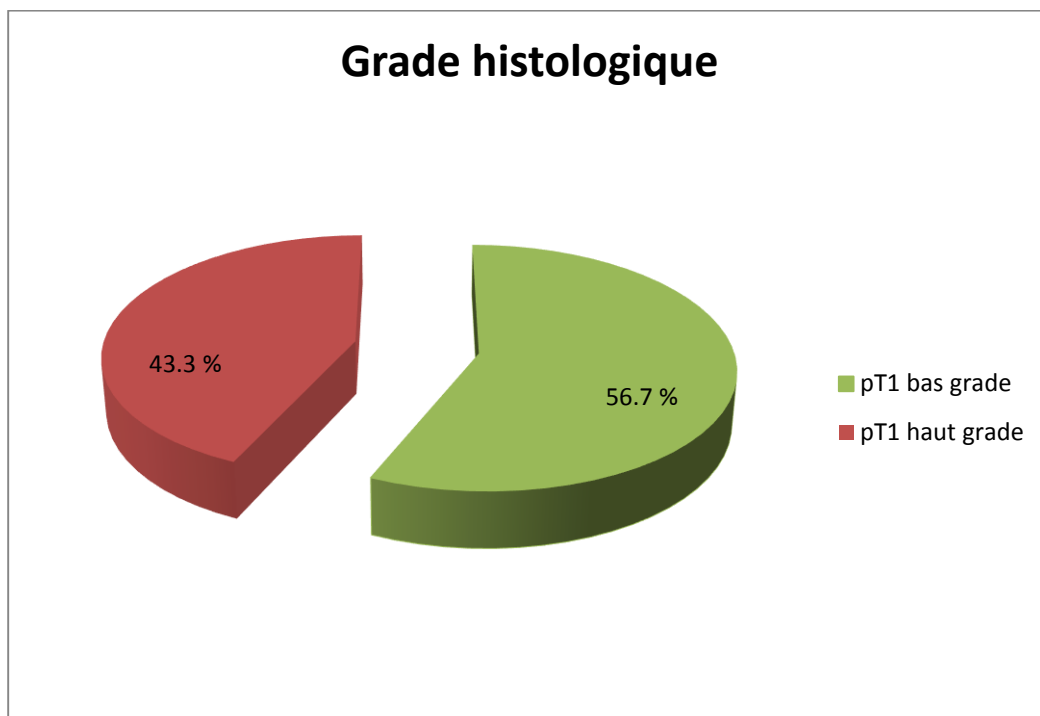


Commentaire : La localisation au niveau du col vésical est la plus fréquente (37%)

4. L'analyse anatomo-pathologique :

L'analyse anatomopathologique effectuée chez nos patients a objectivé :
Le carcinome urothélial non infiltrant de bas grade était le type histologique le plus fréquemment retrouvé, notamment chez 17 de nos patients soit 56.7%.

Concernant la stadification des tumeurs : 13 patients étaient pT1 haut grade soit 43.3 % et 17 pT1 bas grade soit 56.7 %.



Commentaire : Les tumeurs pT1 bas grade sont plus fréquentes avec un pourcentage de 56.7 %.

5. Traitement :

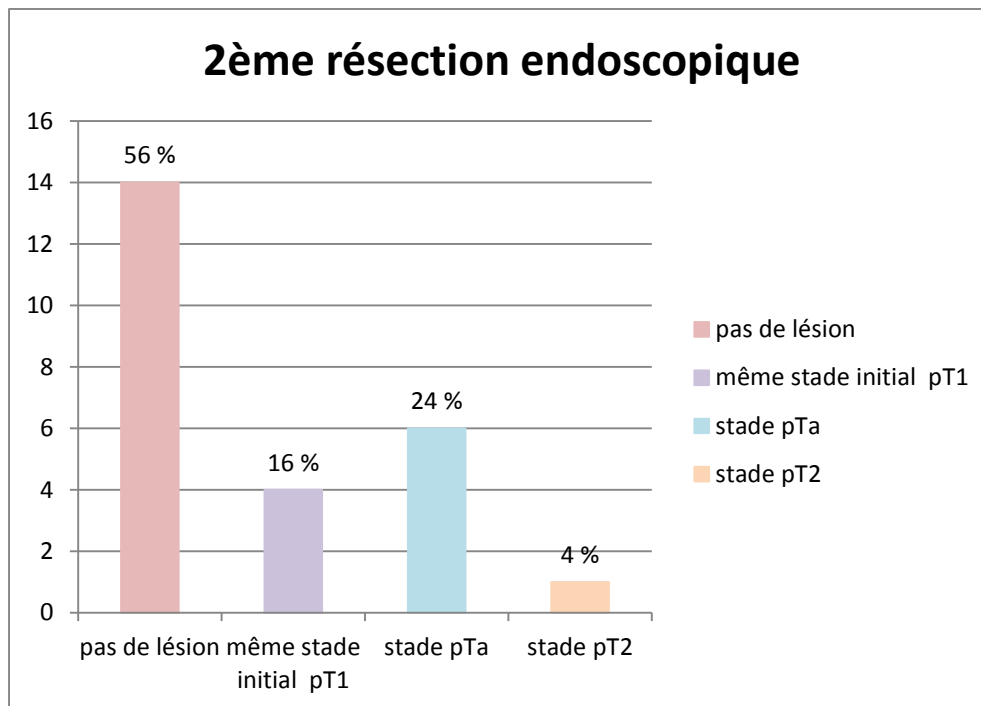
a. Résection trans-urétérale (RTUV) :

Le traitement initial a consisté en une résection trans-urétrale (RTUV).
Il s'agissait d'une RTUV complète chez 20 patients (67%) et incomplète chez 5 patients (17%) afin de faire une biopsie de la tumeur ou site à un accès difficile.
Deux de nos patients soit (6%) ont présenté une complication lors de la RTUV : il s'agissait d'une hémorragie.

b. La 2^{ème} résection endoscopique (second look) :

Pour une bonne stadification de ces tumeurs, une deuxième résection endoscopique est réalisée, entre 4 et 6 semaines après la première, indiquée chez tous les patients non cystectomisés, et réalisée chez 25 patients (83.3 %) :

- 14 patients (56 %) : Pas de lésion, présence d'un remaniement inflammatoire
- 4 patients (16 %) avaient le même stade initial (pT1).
- 6 patients (24 %) avaient un stade inférieur (pTa).
- Un seul (4 %) patient avait un stade pT2.



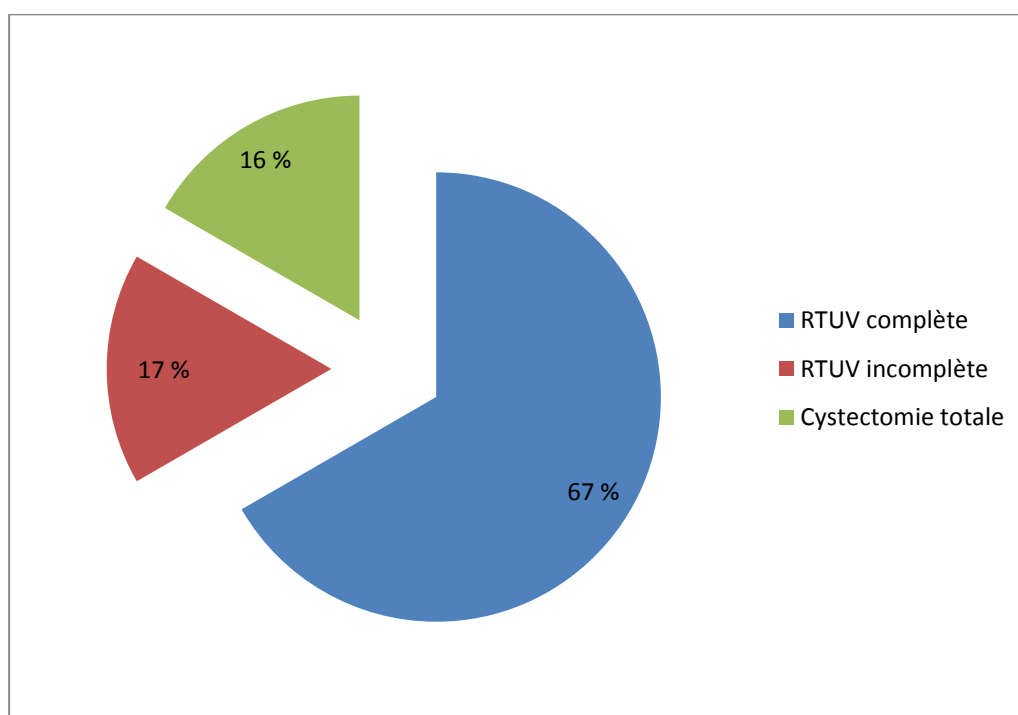
Commentaire : 56 % des patients ayant reçu une 2^{ème} résection n'ont pas de lésion, 16 % ont le même stade pT1, 24% ont un stade inférieur pTa et 4 % ont un stade supérieur pT2.

c. Cystectomie totale :

Une cystectomie totale a été pratiquée chez 5 patients soit 16.7 % :

- 3 patients (10 %) pour une tumeur vésicale avec envahissement prostatique (pT1G3)
- 2 patients (6.67 %) dont l'un ayant une tumeur vésicale T1G3 > 3 cm et l'autre une tumeur vésicale T1G3 avec des localisations multifocales

Tous les patients ont bénéficié d'une dérivation urinaire cutanée (Briker)

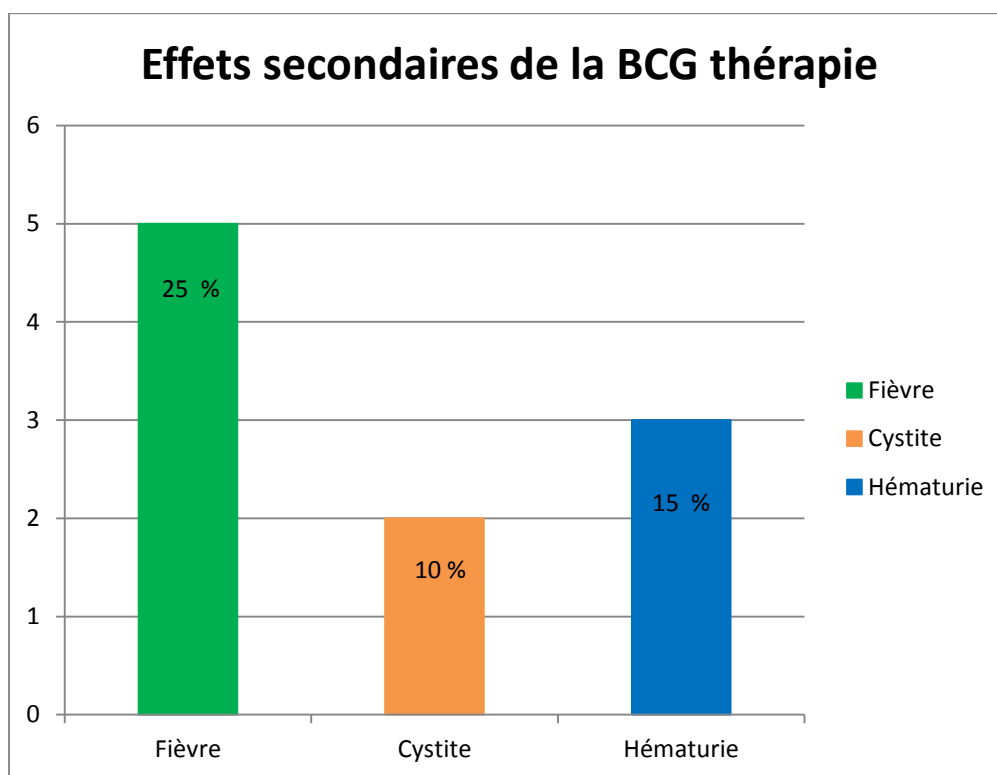


Commentaire : 67 % des patients dans notre étude ont bénéficié d'une RTUV complète et 16 % une cystectomie totale.

d. BCG thérapie :

15 patients (75 %) ayant bénéficié d'une RTUV ont reçu des instillations endo-vésicales à base de BCG à raison d'une séance par semaine pendant 6 semaines. (2 patients (10%) n'ont pas bénéficié d'une BCG thérapie à cause d'une rupture de stock de BCG et 3 patients (15%) ont été perdus de vue).

Des effets secondaires à la BCG thérapie ont été notés chez 10 cas soit 50 %, notamment la fièvre, les troubles irritatifs (cystite) et l'hématurie.



Commentaire : 25 % des patients ayant reçu la BCG thérapie ont présenté un fièvre, 10 % une cystite et 15 % une hématurie

6. Evolution et surveillance :

a. Surveillance :

La découverte d'une tumeur pT1 fait entrer systématiquement le patient dans un cycle de surveillance endoscopique.

Cette surveillance a pour but de dépister le plus tôt possible les récurrences et la progression.

La constatation d'une récurrence conduit à poser l'indication d'une nouvelle RTUV sous anesthésie en hospitalisation. La constatation d'une progression conduit généralement à une escalade thérapeutique pouvant aller jusqu'à la cystectomie. L'examen de référence pour la surveillance reste la cystoscopie.

Dans notre série la surveillance a été réalisée par la clinique (recherche d'une hématurie, toucher rectal), la cystoscopie : au 3e, 6e, 12e mois puis annuelle pendant 10 ans (à vie si persistance de l'intoxication tabagique).

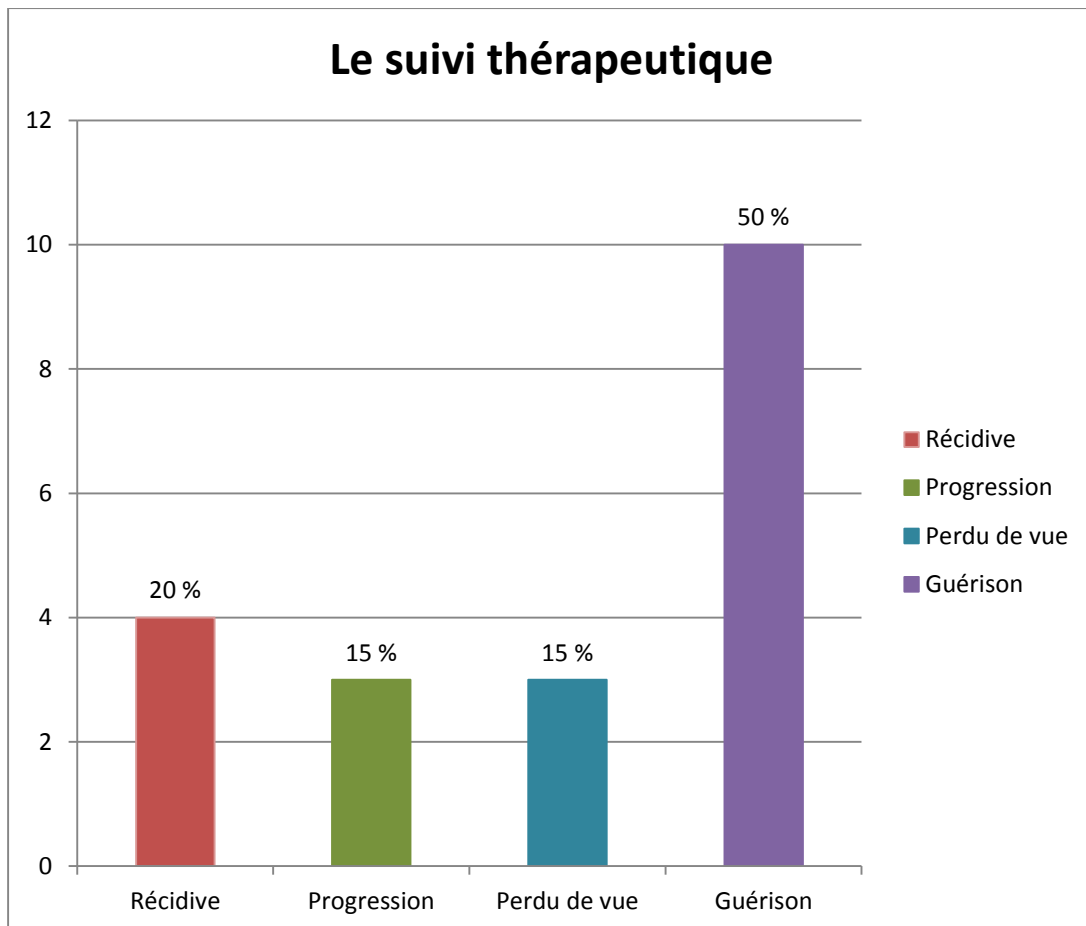
b. L'évolution :

Selon les données des dossiers cliniques 03 malades soit 15 % des cas n'ont pas été revus à la consultation après le premier geste thérapeutique (RTUV).

Après un recul moyen de 1 an :

- 4 patients (20%) ont présenté une récurrence tumorale: 2 malades (10%) sous forme de tumeurs pTaG2 ayant reçu 6 cures de BCG thérapie, 1 malade (5 %) sous forme de tumeurs pT1G2 et 1 malade (5 %) sous forme de tumeurs pT1G3 ayant reçu une cystectomie totale.
- 3 patients soit 15 % ont présenté une progression tumorale vers le type histologique pT2 (1 patient soit 5 % ont reçu de la chimiothérapie, 1 patient soit 5 % qui présentait une tumeur envahissant l'uretère droite a bénéficié d'une

cysto-prostatectomie totale avec une néphro-urétérectomie droite + dérivation de Bricker et 1 patient soit 5% fut décédé).



Commentaire: Dans notre série, on note 50% de guérison avec un taux de récurrence de 20% et de progression de 15 %.

DISCUSSION

1 –Epidémiologie :

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

a. L'incidence et répartition géographique :

A l'échelle mondiale en 2016 : le cancer de la vessie a été recensable de 386300 nouveaux cas, entraînant 150200 décès.

En Europe, environ 110500 nouveaux cas ont été diagnostiqués [33]. Dans les pays développés, il occupe le 6ème rang des cancers, et il représente le 4ème cancer de l'homme et le 8ème cancer chez la femme. Les taux d'incidence les plus élevés, sont observés dans les pays de l'Europe, l'Amérique du nord et l'Afrique du nord, particulièrement, en Egypte, où le taux d'incidence est le plus élevé : estimé à 37/100 000 habitants, à cause de l'infection chronique par le *Schistosoma Hematobium*.

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

En France et en 2016 : [34] Avec 12 305 nouveaux cas, dont 80% survenant chez l'homme, l'évolution du cancer de la vessie reste divergente (INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE [InVS] 2015. Leur incidence est en augmentation d'environ 1 % par an, avec une croissance plus importante chez la femme que chez l'homme. Les taux d'incidence standardisés sont de 14.7 chez l'homme et de 2.5 chez la femme, soit un rapport homme/femme de 5.88. Les taux de mortalité standardisés sont de 4.9 chez l'homme et de 1 chez la femme.

Au Maroc :

- Selon le registre des cancers du grand Casablanca (**figure 13-14-15-16**) 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 [35].

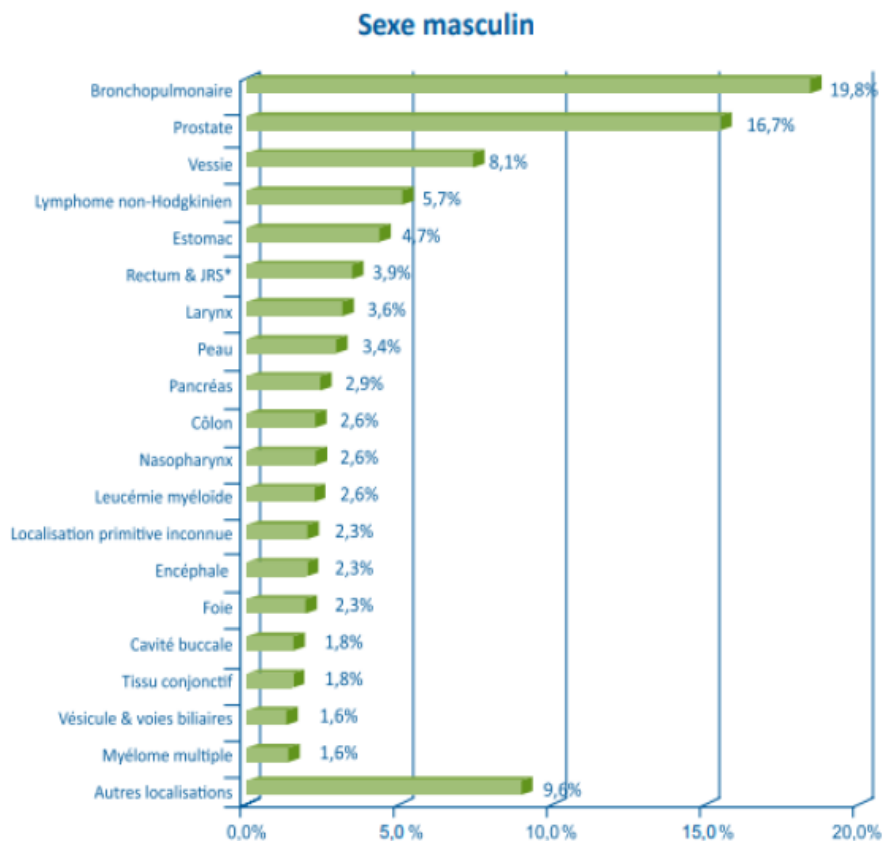


Figure 13: Distribution (%) du cancer à Rabat selon la localisation chez l'homme (RECRAB,2008)

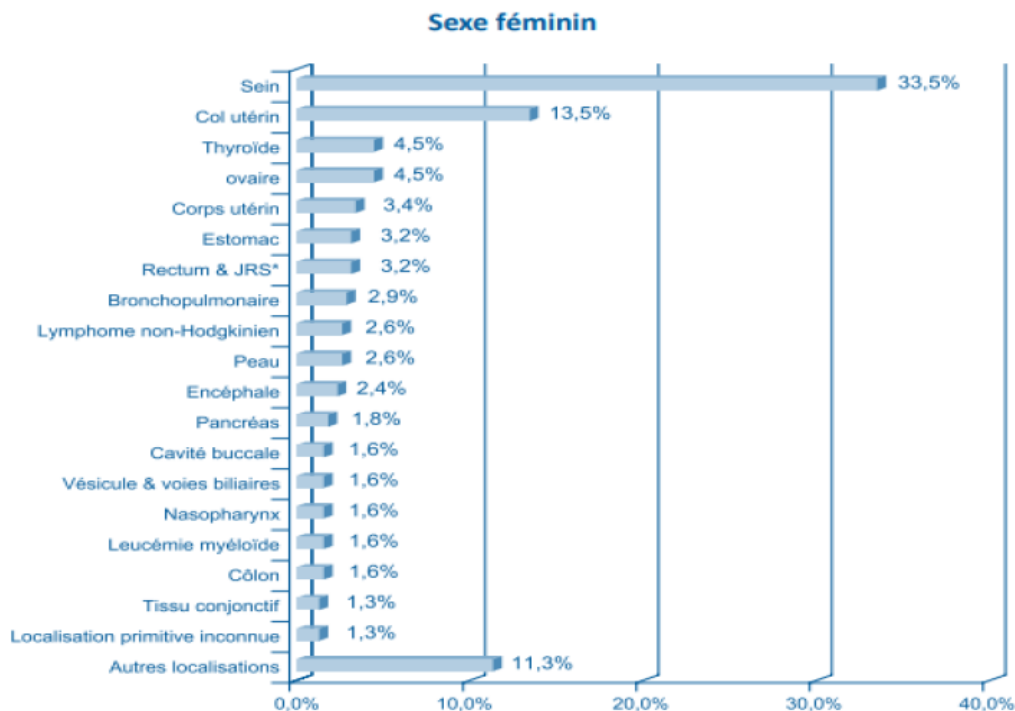


Figure 14 : Distribution (%) des cancers à Rabat selon la localisation chez la femme (RECRAB, 2008) [36].

Par contre, selon le registre des cancers du grand Casablanca (Edition 2012) : 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 [35].

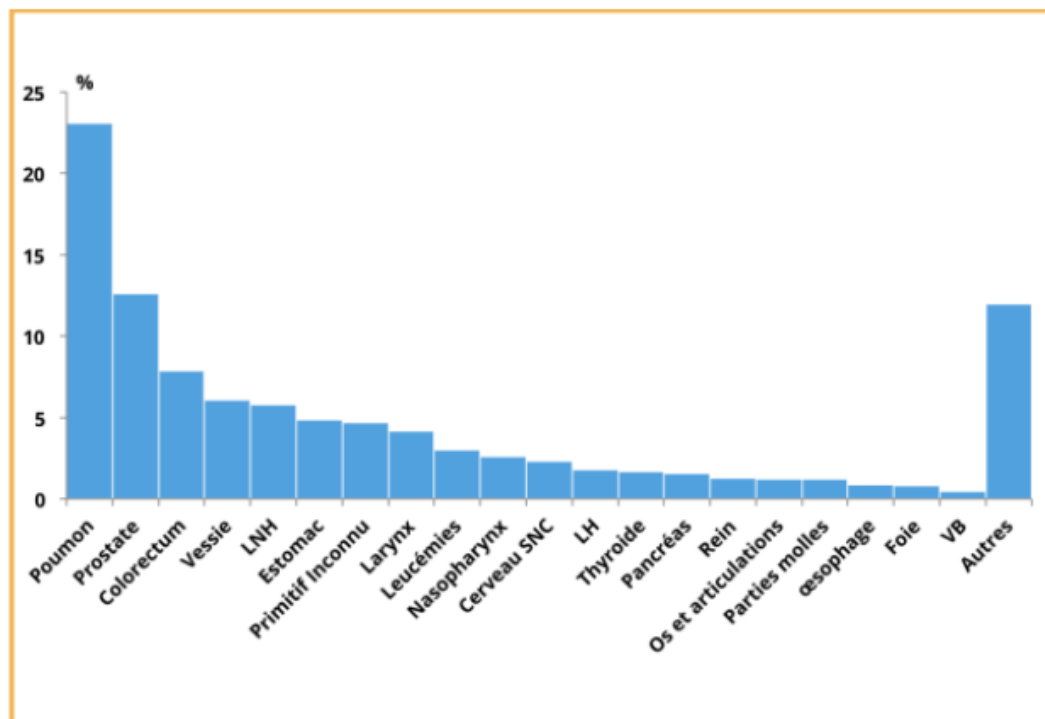


Figure 15 : Les localisations les plus fréquentes chez le sexe masculin. Registre des cancers du grand Casablanca 2008–2012

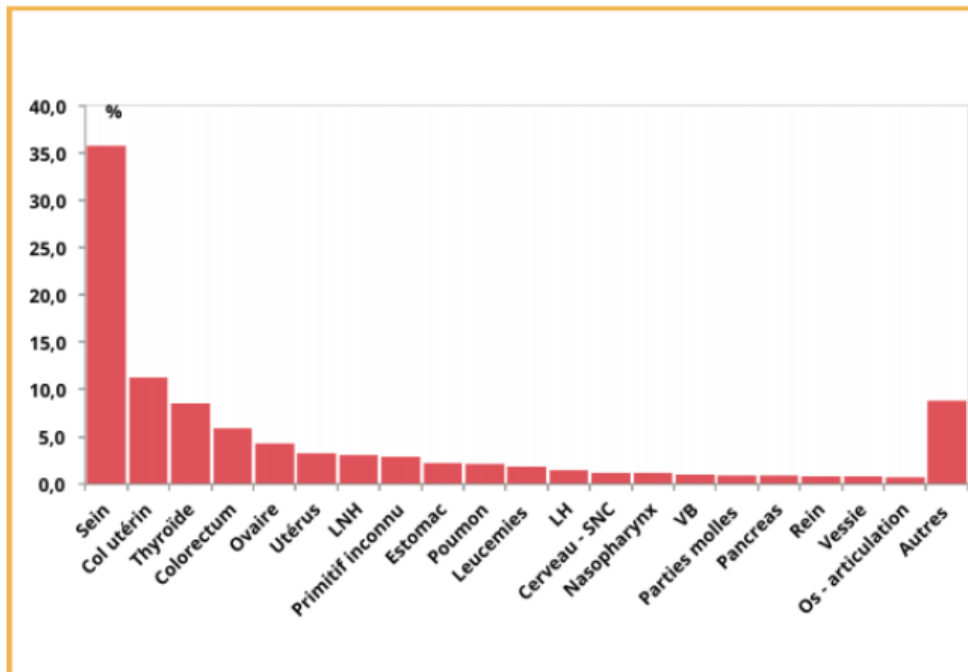


Figure 16 :Les localisations les plus fréquentes chez le sexe féminin. Registre des cancers du grand Casablanca 2008–2012

b. L'âge de survenu (figure 17) :

- Dans la majorité des cas, le cancer de la vessie est diagnostiqué après 60 ans [35].
- En Europe, la moyenne d'âge lors du diagnostic était de 65 ans [34].
- A. Ouattara et Al. ont démontré, par une étude rétrospective portant sur 158 cas au Bénin, que la moyenne d'âge de survenue du cancer vésical, était de 49.77+/-13.96 ans [37].
- Au Maroc : la moyenne d'âge du cancer de la vessie chez les femmes est de 65.5 ans, elle se situe aux alentours de 64,7ans pour les hommes, avec près de 10% des patients sont âgés de moins de 50 ans.

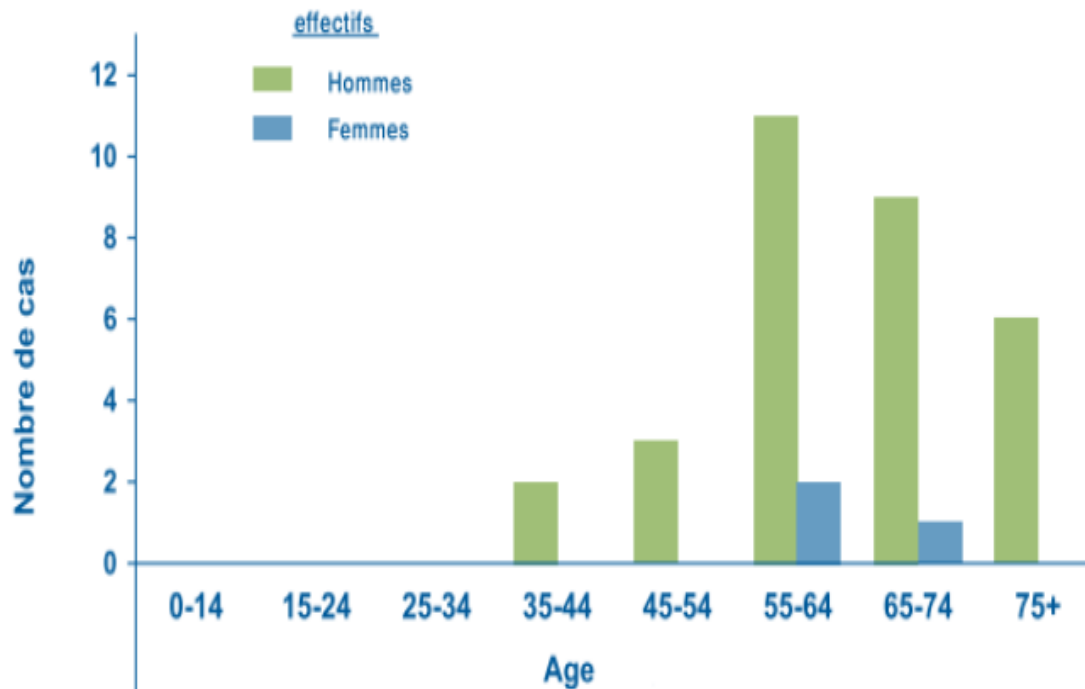


Figure 17 : Distribution des cas par tranches d'âge et par sexe, RCRC, 2008-2012

Dans notre série :

La moyenne d'âge du cancer de la vessie chez l'homme est de 58.4 ans, et chez les femmes elle est aux alentours de 53.12 ans.

c. Le sexe :

Les hommes sont touchés dans 83 %, soit 5 fois plus que les femmes. Cette prédominance masculine a été observée dans les différentes séries de la littérature (tableau 3).

Tableau 3 : Prédominance masculine des tumeurs de la vessie objectivé dans différentes séries de la littérature

Auteurs	Sexe ratio homme/femme
B.CORNION	4
G.A.CIFARO	3
Notre série	5

d. Facteurs de risque :

✓ L'intoxication tabagique :

Le tabagisme actif est le facteur de risque le plus clairement démontré en matière de cancérogenèse vésicale et serait responsable de 25 à 75% des cancers de vessie dans les pays industrialisés [38][39], notamment de par le fait que la fumée du tabac contient de nombreux cancérogènes vésicaux avérés tels que des amines aromatiques (4 amino-biphényl, -naphtylamine, orthotoluidine), des métabolites des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ou encore des nitrosamines.

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 [40].

Quel que soit le sexe, pour toute personne ayant fumé au moins 6 mois, on note une augmentation significative du risque de développer un cancer de vessie, au-delà de 10 cigarettes fumées par jour (Odds ratio à 1.6 [IC 95 : 1.2–2.1]) et pour une durée au moins égale à 10 ans (Odds ratio à 1.5 [IC95 : 1.1–1.9]) [41].

En 2006, Bjerregaard, a également publié les résultats d'une étude européenne, réalisée auprès de 429 906 personnes, parmi lesquelles 633 ont développé une tumeur vésicale. Ici encore a été mis en évidence, un risque accru de cancer de vessie à la fois chez les fumeurs actifs et anciens fumeurs, comparativement aux non-fumeurs [42].

Cette étude mettait aussi en exergue, l'augmentation du risque avec la durée du tabagisme et l'intensité chez les fumeurs actifs ; ce risque décroît avec un âge tardif au début du tabagisme et avec l'augmentation de la durée de sevrage. Nous pouvons également citer les travaux de Clavel, qui a mis en évidence, de la même manière que les autres études, une augmentation du risque de cancer de la vessie avec la durée du tabagisme et l'intensité du tabagisme au quotidien.

Cependant, il s'est aussi attaché à démontrer qu'il existait une association significative entre ces 2 facteurs puisque le risque n'augmentait, avec la

consommation moyenne de cigarettes, qu'au-delà d'une période de tabagisme de 20 ans [43].

De même, il existait un effet du type de tabac, le risque décroissant plus rapidement après sevrage chez les fumeurs de tabac brun par exemple.

Par ailleurs, il existe des divergences quant à l'influence du sexe sur l'augmentation de ce risque, certaines études démontrant que celle-ci semble être la même pour les 2 sexes, d'autres s'attachant à démontrer que le risque est plus important chez la femme à des niveaux d'exposition similaires.

Ce risque décroît avec l'arrêt du tabac, pour être sensiblement égal à celui d'un individu non-fumeur après 15 ans. Cette décroissance suit le même modèle quel que soit le sexe des individus [44].

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

De même, **dans notre étude**, le tabac présente un facteur de risque fréquent, vu son incidence estimé à 63.3%. D'où l'intérêt de la prévention primaire qui pourrait contribuer à la diminution de l'incidence de ce type de cancer.

Cette fréquence a été rapportée par plusieurs auteurs (**tableau 4**).

Tableau 4 : Fréquence des patients tabagiques atteints de tumeur vésicale.

Auteurs	Nombre total de patients	Nombre de patients tabagiques	Pourcentage des tabagiques
DI MENZA	701	560	80 %
F CHINAUD	971	717	73.8 %
EL FASSI	41	27	65.8 %
Notre série	30	19	63.3 %

✓ **Carcinogène d'origine industrielle :**

C'est le 2ème facteur de risque après le tabagisme, car il a été estimé que les expositions professionnelles peuvent expliquer 20% des atteintes par le cancer de la vessie [45].

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

Dans notre série 02 de nos patients avait une exposition professionnel (textile, industrie de pneu).

✓ **Infections chroniques des voies urinaires :**

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

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

Dans notre étude, un patient était porteur d'une cystite chronique.

✓ **Bilharziose urinaire :**

L'association du carcinome épidermoïde de la vessie, à l'infection par *Schistosoma Haematobium*, a été connue pendant de nombreuses années. Elle est fondée à la fois sur les études cas-témoins et sur l'étroite corrélation de l'incidence du cancer de la vessie avec la prévalence de l'infection à *Schistosoma Haematobium* au sein des différentes régions géographiques [46].

Abol Enein a détaillé le rôle de la schistosomiase dans le cancer de la vessie.

En ce qui concerne **notre travail** l'infection à *Schistosoma Haematobium* n'a pas été mise en évidence chez aucun patient.

✓ **Susceptibilité génétique [47] :**

La susceptibilité individuelle face au risque du cancer de la vessie, est mise en évidence au niveau de gènes impliqués dans le métabolisme des substances exogènes, notamment au niveau de l'enzyme N-Acétyltransférase (NAT) qui présente un polymorphisme responsable de la variabilité quant à sa vitesse d'action. En effet, il a été démontré qu'un individu avec un profil « Acétyleur lent » présente un excès de risque de cancer de vessie.

D'autres études mentionnent également le rôle des Glutathion-S-Transférases dans la susceptibilité de développer un cancer de la vessie [48].

Par ailleurs, il a été évoqué notamment par Hemminki, en 2003 que la descendance des personnes ayant eu un cancer de vessie présente un risque de 70 à 80% plus élevé que la population générale, de développer la même pathologie [49].

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

✓ **Cyclophosphamide [50]:**

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

Dans notre population d'étude, aucun patient n'avait un antécédent de prise médicamenteuse du cyclophosphamide.

✓ **Facteurs alimentaires [51]:**

Comme pour tous les autres cancers, les aspects nutritionnels ont été attribués comme facteurs de risque. La consommation du liquide est généralement évaluée en raison de son impact sur la miction, mais l'association avec les tumeurs vésicales est controversée.

D'une part, la quantité de fluide ingéré peut réduire l'exposition de l'urothélium aux produits cancérigènes en diluant l'urine et en augmentant le nombre des mictions.

D'autre part, ce risque est lié au type du fluide : contenant ou non des substances

Cancérogène tels que l'arsenic et les produits de désinfection, [52] Michaud et al, ont conclu après une étude cas-témoin, que le risque d'être atteint par un cancer de la vessie, diminue de moitié chez les sujets consommant une grande quantité de liquide par jour.

- Le café, mélange complexe de produits chimiques, a été suggérée comme agent cancérigène possible des tumeurs vésicales. Illanueva et al. ont récemment évalué la relation entre la consommation du café et la survenue du cancer de la vessie par une étude cas-contrôle et ont démontré une modeste augmentation du risque, chez les buveurs de café, qui était biaisée par le tabagisme[53].
- Dans une récente méta-analyse, faite de 16 études cas-témoins et de trois cohortes, Pelucchi et al, n'ont retrouvé aucune association entre la consommation d'alcool et le cancer de la vessie [54].
- L'arsenic est classé dans le groupe 1 de L'IARC (agent cancérogène pour l'homme), sa présence dans l'eau de boisson, augmenterait significativement le risque de cancer de la vessie pour une ingestion supérieure à 80 g/jour [55].

2- ANATOMOPATHOLOGIE :

Le type histologique le plus fréquent des cancers de la vessie dans les pays développés est le carcinome urothélial, qui présente plus de 90% des tumeurs vésicales en Amérique, en France et en Italie [56].

Selon des données du registre du 8ème volume « cancer incidence in five continents », le carcinome urothélial constitue 84% des tumeurs de la vessie chez les hommes et 79% chez les femmes, les autres types histologiques ont une fréquence

relativement basse (carcinome épidermoïde : 1.1% chez l'homme et 2.8% chez la femme, adénocarcinome : 1.5% chez l'homme et 1.9% chez la femme) [57].

Par contre, dans les pays d'endémie bilharzienne, c'est le carcinome épidermoïde qui est le plus fréquent [58].

Une étude faite aux CHU de Dakar [59] sur 82 cas de tumeurs vésicales (caractère superficiel ou infiltrant non précisé) a retrouvé un carcinome épidermoïde dans 62,2% des cas (**tableau 5**).

Dans notre série, le seul type histologique était le carcinome urothélial .Ce taux de carcinome urothélial (100%) a été aussi retrouvé lors d'une étude faite au CHU de Fès à propos de 41 cas de tumeurs vésicales superficielles [60].

Tableau 5: Les types histologiques des tumeurs superficielles de la vessie.

Auteurs	Carcinome urothélial	Carcinome épidermoïde	Adénocarcinome	Autres types
Service d'urologie de Fès	100 %	0 %	0 %	0 %
CHU Dakar	26.6 %	62.6 %	6.1 %	<5 %
OUARDI	91.4 %	6.9 %	1.7 %	0 %
Notre série	100 %	0 %	0 %	0 %

Dans la littérature, les tumeurs de stade pT1 sont retrouvées dans 30% des cas en comparaison avec les tumeurs de stade pTa qui représentent 40% et les carcinomes in situ qui ne sont présents que dans 1,5% des cas [61].

Ainsi, une étude faite par Droller aux USA [62] sur les tumeurs vésicales a retrouvé une tumeur pT1 dans 20% des cas (donc environ 30% des tumeurs superficielles. Les tumeurs de stade pT1 représentent 30% de toutes les tumeurs vésicales superficielles (**tableau 6**) [63].

Dans une autre étude faite au CHU de Fès, on a retrouvé une tumeur de stade pT1 dans 46,3% des cas [60].

Dans notre série : 23 % des tumeurs vésicales superficielles étaient de stade pT1.

Tableau 6: Incidence des tumeurs de stade pT1 d'après Herr [63].

Auteurs	Nombres des tumeurs vésicales superficielles	Nombres des tumeurs pT1	Pourcentage %
Lutzeyer	315	80	25 %
Heney	249	74	30 %
Malmstrom	152	53	35 %
Algaba	95	24	25 %
Abel	107	31	29 %
Torti	252	51	20 %
CHU de Fès	41	19	46.3 %
Notre série	130	30	23 %

3- CLINIQUE :

Les tumeurs superficielles de la vessie peuvent être découvertes dans quatre circonstances :

Le dépistage de masse qui est sans intérêt, le dépistage individuel chez les patients à risque, le diagnostic et la surveillance d'une tumeur connue et traitée.

Les signes révélateurs sont dans 20 % des cas des troubles mictionnels irritatifs, l'hématurie est présente chez 85 % des patients porteurs d'une tumeur.

a. Circonstances de découverte :

✓ L'hématurie :

Le symptôme le plus fréquent révélant une tumeur vésicale est l'hématurie macroscopique. Elle est classiquement terminale et observée chez 85% des patients présentant des tumeurs vésicales [65]. L'importance de l'hématurie est indépendante du stade et du grade tumoral.

L'hématurie peut aussi être microscopique qu'elle peut être décelée au microscope par un comptage des globules rouges dans l'urine ou plus simplement par la mise en évidence d'une hématurie à l'examen de la bandelette chez un patient exposé à un risque tumoral vésical.

Dans notre série, l'hématurie macroscopique a été notée chez tous nos patients ce qui concorde avec les données de la littérature (**tableau 7**) [66].

Tableau 7: Fréquence de l'hématurie dans la découverte d'une tumeur vésicale [66].

Auteurs	Hématurie %
JAMES.T	75-80 %
YAGODA	75 %
JAQUILLET.CL	70 %
D.DIAO	88 %
Notre série	100 %

✓ Irritation vésicale :

Ils sont présents dans 20% des cas, en particulier la pollakiurie et les brûlures mictionnelles. Ces symptômes sont le plus souvent provoqués par un carcinome in situ En absence d'infection urinaire concomitante ou d'épine d'irritation lithiasique ou

tumorale évidente, la présence des signes irritatifs avec ou sans hématurie doit faire suspecter l'existence d'un carcinome in situ vésical [65].

En effet, **dans notre série**, ces signes sont présents dans 66.7% des cas. Ils sont isolés dans associé à l'hématurie dans 50% des cas.

✓ **Autres signes urinaires :**

Les tumeurs de vessie peuvent être révélées par des signes obstructifs (dysurie voir rétention aigue des urines) en cas d'envahissement du col vésical ou de l'urètre prostatique ou par des douleurs lombaires en présence d'un retentissement sur le haut appareil urinaire [65].

Dans notre série, une dysurie a été notée dans 23 % des cas. 7 % de nos patients ont présenté des lombalgies.

Tableau 8 : Tableau comparatif entre le pourcentage des différents signes cliniques de l'étude de D.diao et T.amath [68] et notre étude.

Manifestations cliniques	D.DIAO	Notre série
Troubles mictionnelles irritatifs	94.3 %	66.7 %
Rétention d'urine	23 %	0 %
Douleur lombaire	19.3 %	7 %
Altération de l'état général	46.7 %	15 %

b. L'examen clinique :

Il doit être systématique et comporte :

- L'examen général en particulier l'état hémodynamique et l'examen des conjonctives à la recherche d'un syndrome anémique.
- L'examen de l'hypogastre qui retrouve une sensibilité ou rarement une masse suspubienne évoquant une volumineuse tumeur du dôme vésical.

- L'examen des fosses lombaires à la recherche d'une douleur à la palpation ou à la percussion évoquant une distension rénale.
- Le toucher rectal est un élément important de l'examen et du bilan d'extension associé au palper hypogastrique, il permet d'apprécier la base de la vessie et de rechercher un envahissement locorégional.
- Le toucher vaginal chez la femme permet d'apprécier la mobilité vésicale par rapport à l'utérus.

L'examen clinique est souvent normal en cas de tumeurs de vessie superficielles [65].

Dans notre série :

- L'examen clinique était normal dans 43.3 % des cas.
- Un syndrome anémique dû à l'hématurie a été noté dans 40 % des cas.
- 2 patients (7 %) ont présenté une sensibilité de la fosse lombaire.
- Aux touchers pelviens, la base de vésicale était infiltrée chez 5 patients (16 %).
- Une hypertrophie prostatique a été retrouvée dans 13.3% des cas et TV était indurée chez 2 patientes.

4- Paraclinique :

❖ Biologique:

✓ La cytologie urinaire :

C'est un examen simple, non invasif, rapide et peu coûteux, qui permet la détection des cellules tumorales desquamant dans les urines provenant des voies excrétrices urinaires [64].

La cytologie urinaire est, avec la cystoscopie, un des examens de référence pour la détection et la surveillance 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 a une faible sensibilité pour les tumeurs de bas grade [65]. Une cytologie urinaire positive peut indiquer la présence d'une tumeur n'importe où dans la voie excrétrice urinaire [66]. Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'une tumeur.

Depuis décembre 2015, une nouvelle classification mondiale de cytologie urinaire a été publiée [67]. La nécessité d'une terminologie consensuelle pour les résultats de cytologie urinaire était devenue indispensable, notamment car les termes de cytologie positive ou négative sont insuffisants.

La terminologie suivante doit être employée :

- Matériel satisfaisant ou non satisfaisant pour évaluation (préciser la cause)
- Cytologie négative (négative pour le carcinome urothélial [CU] de haut grade)
- Présence de cellules urothéliales atypiques
- Présence de cellules urothéliales suspectes de CU de haut grade
- CU de haut grade
- Néoplasie urothéliale de bas grade
- Autres catégories (cancers primitifs et métastatiques et autres lésions).

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de la cytologie urinaire à but diagnostique.

➤ **Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) :**

Doit être fait en premier lieu, avant toute investigation afin d'éliminer une infection urinaire. Dans une étude menée au Burkina Faso à propos de 71 cas, L'ECBU était positif dans 26.2% des cas [68], ce qui est similaire aux données trouvées dans notre série (20 % des cas).

✓ **La Numération de la formule sanguine et la fonction rénale :**

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

Dans notre étude, l'anémie a été retrouvée chez 20 patients soit 66.6 %. À noter que nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature pour comparer ce résultat.

Fournier dans sa série de 60 patients rapporte une insuffisance rénale chez 3 patients soit 7.4% des cas [69].

Ennis dans une étude portant sur 85 cas a retrouvé le même pourcentage que Fournier [70].

Dans notre étude, une insuffisance rénale a été rapporté chez 3 patients soit 10%.

Tableau 9 : tableau comparatif du pourcentage de l'insuffisance rénale entre notre étude et celle de Fournier et d'Ennis.

Auteurs	Année	Insuffisance rénale %
Ennis et Al	2000	7.4 %
Fournier et Al	1997	5 %
Benchakroun et Al	2002	12.5 %
Notre série	2015–2017	10 %

✓ **Nouveaux tests biologiques moléculaires :**

Les marqueurs diagnostiques biologiques sont actuellement en cours d'évaluation. Il existe de très nombreux marqueurs qui ne présentent pas le même intérêt, les meilleurs actuels sont probablement **l'Immunocyt, le Cyfra 21 et la détection des microsatellites urinaires.**

Ainsi, les marqueurs diagnostiques sont toujours en évaluation et ne peuvent remplacer actuellement la cystoscopie, néanmoins certains présentent une meilleure sensibilité que la cytologie.

L'utilisation d'un marqueur «universel» est peu probable. Des marqueurs spécifiques seront choisis selon l'objectif fixé : diagnostic, dépistage ou surveillance, en fonction du grade de la tumeur.

▪ **BTA TEST (BLADDER TUMOR ANTIGEN):**

- Le BTA correspond au hCFHrp (human complément facture H-related protéin). Il joue un rôle d'inhibition dans la voie accessoire du complément participant à la lyse des cellules reconnues étrangères à l'hôte. Il autorise ainsi l'échappement des cellules tumorales au système immunitaire [71]. Il existe actuellement un dosage qualitatif du BTA (BTA Stat) et un dosage quantitatif (BTA TRAK) :
- Le premier est un dosage immunochromatographique détectant l'antigène tumoral de vessie 5 minutes après avoir déposé 5 gouttes d'urine mictionnelle dans le puits d'un dispositif jetable.
- Le second est un test quantitatif immuno-enzymatique utilisant 2 anticorps monoclonaux différents, spécifiques du BTA. Les réactions sont évaluées quantitativement par étude de l'absorption d'un rayon de 405 nm, cette absorption étant proportionnelle à la concentration de l'antigène retenu par les anticorps spécifiques.

INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE

La revue des principales séries retrouve une sensibilité diagnostic du BTA Test variant entre 37 et 83% pour le BTA Stat, avec une sensibilité moyenne de 64% [72] et entre 56 et 74% pour le BTA TRAK (en utilisant la valeur-seuil de 14 UI/ml) [73-75].

Elle est d'autant plus élevée que le stade et le grade sont élevés : 51% pour les tumeurs pTa, 85% pour les tumeurs pT1 et 61% pour le CIS [81]. De même, elle est estimée à 23% pour les tumeurs G1, 71,4% pour les tumeurs G2 et 92,8% pour les tumeurs G3 [76].

Quant à la spécificité, elle va de 56 à 86% (moyenne 73%) pour le BTA Stat [77] et de 51 à 95% (moyenne 71%) pour le BTA TRAK [78, 79, 80].

Elle reste cependant inférieure à celle de la cytologie chez des patients porteurs d'une pathologie du bas appareil urinaire non tumorale (hématurie essentielle, lithiases). Les résultats sont détaillés dans les **Tableaux 10 et 11**.

Tableau 10 : Sensibilité et spécificité du BTA STAT.

Références	Patients	% Sensibilité	% Spécificité	Niveau Preuve*
GIANNOPOULOS 2001 [9]	113	73	65	IIC
HEICAPPELL 2000 [10]	354	63	93	III
NASUTI 1999 [11]	100	100	84	IIC
RAMAKUMAR 1999 [12]	196	74	73	III
SHARMA 1999 [13]	199	67	82	IIC
LEYH 1999 [14]	240	65	64	IIC
SÖZEN 1999 [15]	140	70	68	III
PODE 1999 [16]	350	83	69	IIC
WIENER 1998 [17]	291	57	68	III
SAROSDY 1997 [18]	220	67	72	III
Moyenne		72	74	

* Niveaux de preuve recommandés par l'ANAES [1].

Tableau 11 : Sensibilité et Spécificité du BTA TRAK

Références	Patients	% Sensibilité	% Spécificité	Niveau preuve
FERNANDEZ GOMEZ 2002 [19]	700	62	68	III
Priolo 2001 [20]	518	63	63	IIC
SERRATA 2000 [21]	74	62	79	III
HEICAPPELL 1999 [22]	411	72	51	III
MAHNERT 1999 [23]	244	56	67	III
THOMAS 1999 [24]	220	66	69	IIC
ABBATE 1998 [25]	107	62	95	III
ELLIS 1997 [26]	316	72	75	III
Moyenne		64	71	

▪ IMMUNOCYTOCHIMIE EN FLUORESCENCE : IMMUNOCYT™/ UCYT+™

CARACTÉRISTIQUES

ImmunoCyt™/ uCyt+™ utilise une technique d'immunocytofluorescence reposant sur la combinaison de 2 anticorps (M344 et LDQ10) marqués à la fluoroscéine et d'un anticorps (19A211) marqués au Texas red. Ces anticorps reconnaissent des antigènes préférentiellement exprimés par les cellules tumorales vésicales. Le but de ce test utilisé conjointement à la cytologie urinaire conventionnelle, est d'améliorer la sensibilité de cette dernière, particulièrement pour les tumeurs de stade ou de grade peu élevés.

INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE

Les études multicentriques récentes ont montré une sensibilité variant entre 72% et 100% en combinant uCyt+ et la cytologie urinaire.

Pour les tumeurs de bas grade, la sensibilité de l'uCyt+ est bien supérieure à celle de la cytologie urinaire (78,5% vs 37,5% pour les gardes 1) [81–83]. Pour ce qui concerne la spécificité, elle va de 61% à 82% en combinant le test uCyt+ et la cytologie urinaire [84, 85, 86, 87].

Elle reste toutefois inférieure à celle de la cytologie urinaire, qui reste encore à l'heure actuelle la technique donnant le moins de faux positif (**tableau 12**).

Tableau 12 : Sensibilité et Spécificité du test uCyt+ combiné à la Cytologie

MICROSATELLITES :

Références	Patients	% Sensibilité					% Spécificité		Niveau preuve
		G1	G2	G3	G1-3	pTa	≥ pT1		
OLSSON** 2001 [51]	121	-	-	-	100	-	-	69	III
DRAPIER 2003 [50]	92	88	67	90	72	-	-	82 (97%)	IIC
LODDE 2003 [48]	235	85	100	100	94	86	100	63 (94%)	III
PLATON** 2004 [49]	132	55	72	100	74	70	76	80 (90%)	IIC
TOMA 2004 [52]	126	-	-	-	90	90	87	73 (80%)	III
PFISTER 2003 [53]	694	67	78	87	84	79	83	80 (95%)	IIC
Moyenne					86			71	

*CU : Cytologie urinaire ; ** : Résultats du test uCyt+ seul

CARACTÉRISTIQUES

Les microsatellites sont des séquences courtes (1 à 4 nucléotides) répétées 10 à 60 fois, distribuées de façon aléatoire sur l'ensemble du génome (environ 100 000 séquences). Par leurs polymorphismes, ils peuvent être utilisés comme "empreinte génomique" pour la cartographie de gène.

De même, la détection de microsatellites altérés dans un prélèvement cellulaire peut être utilisée comme marqueur de développement clonal de cellules tumorales.

Deux types de réarrangement sont généralement observés en pathologie tumorale :

La perte d'hétérozygotie qui correspond à la perte de matériel génétique englobant un microsatellite et responsable alors de fragments alléliques de taille identique.

L'instabilité des microsatellites correspondant à la perte de la stabilité des microsatellites précédemment définie.

INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE

Le nombre de microsatellites étudiés varie d'une étude à l'autre mais la sensibilité et la spécificité restent élevées, variant entre 49 et 95% pour la sensibilité et entre 89 et 100% pour la spécificité. La perte d'hétérozygotie se situe essentiellement sur le chromosome 9.

L'analyse des microsatellites est tout particulièrement intéressante dans les tumeurs de faible grade (G1 ou pTa) où la majorité des séries retrouvent une sensibilité supérieur à 75% [88–89].

De même, il existe une corrélation statistiquement significative entre la perte d'hétérozygotie du chromosome 9q et le caractère infiltrant de la tumeur vésicale ($p < 0,03$). Le marqueur D9S149 est tout particulièrement retrouvé dans les cas de tumeurs infiltrantes [90].

La spécificité de la technique est excellente avec quelques faux positifs (8% en moyenne) correspondant dans la plupart des cas à des états inflammatoires ou à des patients aux antécédents de tumeur de vessie [91],(tableau 13).

Tableau 13 : Sensibilité et spécificité de l'analyse de microsatellites.

Références	Patients	Méthode	% Sensibilité	% Spécificité	Niveau preuve
LITTLE 2005 [78]	113	Perte d'hétérozygotie (7 microsatellites)	49%	89%	IIc
Mao 1996 [79]	25	Perte d'hétérozygotie (13 microsatellites)	95%	90%	III
SCHNEIDER 2000 [80]	103	Perte d'hétérozygotie (17 microsatellites)	84%	89%	III
LINN 1997 [82]	15	Perte d'hétérozygotie (10 microsatellites)	93%	-	IVc
MOURAH 1998 [83]	59	Perte d'hétérozygotie (13 microsatellites)	83%	100%	III
HIRAO 2005 [81]	271	Perte d'hétérozygotie (5 microsatellites)	75%	-	IVc
Moyenne			80%	92%	

- **LA CYTOKÉRATINE 19 (CYFRA 21-1) :**

CARACTÉRISTIQUES

Les cytokératines sont des protéines ubiquitaires des cellules épithéliales et l'un des constituants du cytosquelette cellulaire. Il existe une vingtaine de polypeptides de cytokératines différents. Du fait de leur répartition spécifique, elles peuvent servir de marqueurs tumoraux. Les cytokératines intacts sont peu solubles, par contre leurs fragments peuvent être détectés dans le sérum ou l'urine [92,93].

La cytokératine 19 est libérée après la mort cellulaire sous la forme de fragments solubles dans le sérum ou l'urine : CYtokératines FRAGments (CYFRA).

Le CYFRA 21-1 est un fragment soluble de la cytokératine 19. Il est détecté dans de nombreuses tumeurs solides telles que les cancers pulmonaires, ovariens, gastriques, mammaires ou prostatiques. La principale indication du dosage du CYFRA 21-1 reste actuellement le suivi du cancer pulmonaire [94, 95].

PRINCIPE DU TEST

Il s'agit d'un dosage quantitatif par technique ELISA (électrochimiluminescence) faisant appel à 2 anticorps monoclonaux spécifiques (KS 19.1 et BM 19.21).

INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE

Les études publiées rapportent des taux de sensibilité variant de 44 à 84% pour une sensibilité moyenne de 69%. Pour ce qui concerne la spécificité, elle varie de 75% à 89% pour une spécificité moyenne de 84%. Elle reste toutefois inférieure à celle de la cytologie urinaire.

Les faux positifs sont principalement liés à l'existence de lésions inflammatoires, infectieuses ou lithiasiques du bas appareil urinaire. De même, plusieurs études retrouvent des taux élevés de CYFRA 21-1 dans l'urine des patients ayant bénéficié d'une immunothérapie par BCG. Il a pu être retrouvé chez près de 90% de ces patients [96]. L'explication serait la persistance d'une réaction inflammatoire de la muqueuse vésicale, responsable ainsi de faux-positifs.

❖ L'imagerie :

✓ **Echographie vésicale et rénale :**

L'échographie vésicale par voie sus-pubienne reste un bon examen de dépistage des tumeurs vésicales avec une sensibilité variable entre 60 et 85 % pour des tumeurs supérieures à 5 mm dont le principal avantage est son caractère non invasif.

Ses limites sont bien connues :

- Vessie insuffisamment remplie
- Obésité
- Superposition des gaz intestinaux.

L'échographie rénale, est réalisée systématiquement le bilan d'une hématurie. Elle est souvent utilisée en raison de l'absence d'agressivité et de morbidité pour les patients. Mais elle n'a qu'une valeur d'orientation. Elle permet de voir les tumeurs vésicales sous forme d'une saillie endo-luminale. Elle précise le nombre, le siège, la morphologie des tumeurs vésicales et leur base d'implantation [97].

Elle est utilisée surtout pour la surveillance des tumeurs vésicales. En effet, VALLANCIEN [98] a obtenu une spécificité de 90% et une sensibilité de 74% pour déceler les récives tumorales après RTUV.

Malone [99] a comparé l'échographie sus pubienne à la cystoscopie pour rechercher une récive tumorale, il a pu déceler 50% des récives avec 11% de faux positifs.

Cependant, les limites de l'échographie (non détection des tumeurs inférieures à 0,5 mm, des tumeurs planes ou des tumeurs situées au dôme et la face antérieure de la vessie) ne permettent pas d'en faire une référence par comparaison à la cystoscopie [100].

Dans l'étude menée au Burkina Faso par Lougue Sorgho, la sensibilité de l'échographie pour la détection des tumeurs vésicales était de 98,5%. [101].

Dans une autre étude menée au Cameroun par D. OMBEU, elle est de 95,23% [102].

Dans notre série, L'échographie vésicale a été réalisée chez tous les patients et a permis le diagnostic des tumeurs chez tous les patients.

Lougue Sorgho a démontré dans son travail, que le dôme et le plancher sont les sièges de prédilection de ses tumeurs, avec respectivement 52% et 48%. [103].

Tandis que **dans notre étude**, la plupart de nos tumeurs siégées au niveau du col vésical avec un pourcentage de 37 % ce qui est discordant avec les données de la littérature.

L'échographie permet aussi d'étudier le haut appareil urinaire et d'éliminer une éventuelle dilatation des voies excrétrices en rapport avec la tumeur vésicale [104].

L'obstruction d'un orifice urétéral par la tumeur avec dilatation d'amont évoque dans 92% des cas une tumeur infiltrante mais les tumeurs superficielles de gros volume peuvent être obstructives en raison de leur poids qui comprime sans envahir l'orifice urétéral [104].

Dans notre série l'échographie rénale a retrouvé un retentissement sur le haut appareil urinaire chez 5 patients (16.6%), une urétero-hydronephrose bilatérale chez 2 patients soit 6.67 % des cas, unilatérale gauche chez un patient soit 3.33 % des cas, unilatérale droite chez 2 patients soit 6.67 % des cas et un épaissement pariétale chez 3 patients soit 10 % des cas.



Figure 18: échographie vésicale montrant deux processus tumoraux au niveau de la paroi postéro-inférieure et latérale gauche de la vessie, (service d'urologie CHU Hassan II de Fès)

✓ **L'uroscanner :**

L'uroscanner est habituellement réservée au bilan d'extension, en particulier pour les TVIM. Il doit être réalisé avant et après injection de produit de contraste, avec une vessie pleine et des coupes jointives de 5mm [105].

Pour éliminer une lésion associée du haut appareil urinaire, l'uro-scanner est aujourd'hui l'examen de référence (en hyperdiurèse avec temps excrétoire) et remplace donc l'UIV.

Il apporte des renseignements plus précis sur l'infiltration des espaces périvésicaux. Mais cet examen ne permet pas d'apprécier l'infiltration pariétale et peut parfois surestimer l'extension dans certains cas [106]:

- Modification de la graisse périvésicale peut être en rapport avec une fibrose secondaire à des résections endoscopiques anciennes ou à un antécédent de chirurgie pelvienne.
- L'effet de volume partiel au niveau de la face antérieure du dôme est responsable d'un flou du contour externe de la vessie présent en dehors de tout processus tumoral.

Pour les tumeurs vésicales superficielles, cet examen est d'autant plus intéressant qu'il s'agit d'une volumineuse tumeur T1G3 avec un doute sur une sous stadification [105].

Dans notre série, l'uroscanner a été indiqué en cas d'une grosse tumeur T1 avec un doute sur une sous stadification et fut réalisée chez un seul patient.

✓ **L'IUV :**

C'est un examen peu coûteux qui nécessite une préparation du malade et le respect de certaines contre-indications en particulier l'insuffisance rénale et aussi des précautions en cas d'allergie à l'iode [107].

A l'UIV, une tumeur vésicale correspond classiquement à une lacune polycyclique. Le diagnostic différentiel peut se poser avec un caillot sanguin ou une lithiase radio transparente. Seule 60% des tumeurs vésicales exophytiques sont mises en évidence par cet examen. **(Figure 19)**.

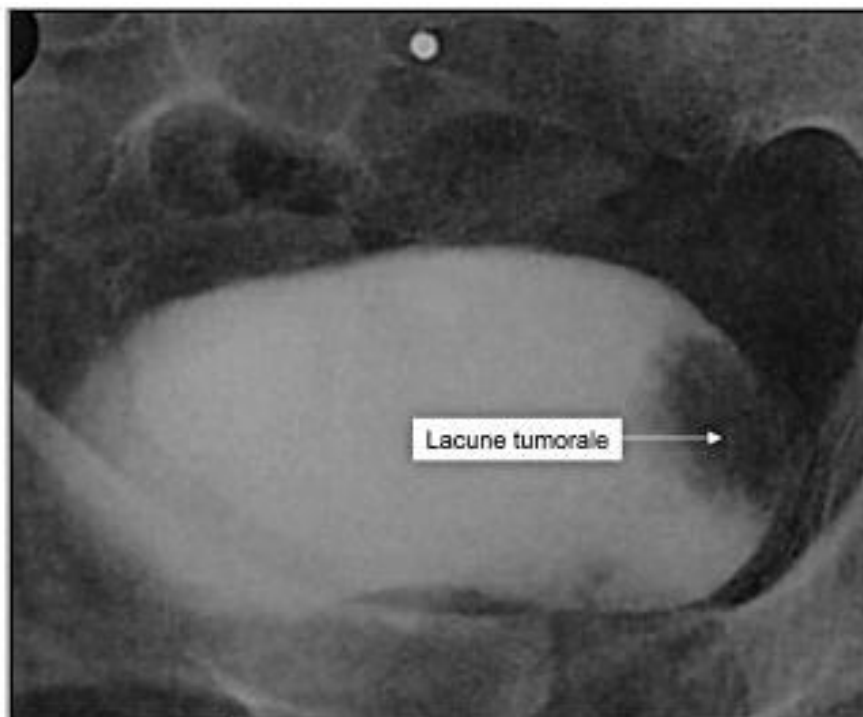


Figure 19 : Tumeur visible au temps cystographique de l'urographie intraveineuse

Ainsi le rôle de l'UIV dans le diagnostic des tumeurs superficielles de vessie reste mineur et se limite à la recherche d'une localisation tumorale sur le haut appareil urinaire et la surveillance de ces tumeurs au cours de leur évolution [108].

De Filippo [109] a noté une tumeur vésicale à l'UIV dans 76% des cas lorsqu'il existait une hématurie macroscopique.

Dans notre série, l'UIV a été faite chez un patient, qui a mis en évidence rein dt muet avec une image lacunaire vésicale droite.

A l'avenir, il est probable que la place de l'UIV se trouve réduite, au profit des autres techniques d'imagerie dont les récents progrès permettent une visualisation du haut appareil avec une finesse qui s'approche de plus en plus de celle de l'UIV.

❖ L'endoscopie vésicale :

Il s'agit de l'examen **de référence**, réalisé en consultation sous condition d'un **ECBU stérile**.

L'endoscopie de la vessie (par cystoscopie rigide ou fibroscopie souple idéalement) permet de visualiser et de décrire les lésions : nombre, taille, topographie, aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale avoisinante.

Il faut décrire précisément ces lésions par le biais d'une cartographie vésicale (schéma détaillé).

La cystoscopie a un double intérêt :

1. ***La visualisation de la tumeur***: aspect macroscopique végétant ou infiltrant, taille, nombre, topographie, état de la muqueuse environnante; il réalise une véritable cartographie de la vessie; il permet aussi d'étudier l'urètre à la recherche d'autres localisations.

2. ***La réalisation de prélèvements pour l'étude anatomopathologique*** : il peut s'agir d'une véritable résection ultérieurement en cas de petite tumeur ou encore de prélèvements biopsiques à compléter par une résection profonde. L'étude histologique précise le grade et surtout le caractère infiltrant ou non de la lésion ; elle permet également de faire des prélèvements étagés autour de la lésion (recherche d'îlots de carcinome in situ).

Elle permet ainsi de poser l'indication thérapeutique en distinguant entre les deux catégories de tumeurs : Les tumeurs non infiltrantes où la résection diagnostique peut suffire et les tumeurs infiltrantes qui nécessitent une chirurgie radicale.

De plus, elle présente plusieurs inconvénients :

Le risque de perforation de la paroi vésicale, en cas de résection trop profonde ou de tumeur plate l'examen est impossible en cas d'abondants caillots. La présence d'une grosse hyperplasie prostatique gêne la visualisation du plancher.

La résection d'une tumeur située au contact de l'orifice urétéral peut créer un reflux vésico-urétéral, source potentielle de dissémination secondaire dans le haut appareil urinaire.

Mowatta a rapporté en 2010, que la sensibilité de l'endoscopie dans le diagnostic des tumeurs vésicales, était de 71 % et sa spécificité de 72 % [110].

Utz et al ont rapporté dans leur série que la majorité des tumeurs vésicales est située au niveau de la face latérale droite (20%), la face latérale gauche (15%) et le trigone (10%).

Ces données sont relativement contradictoires, à noter que dans **notre série** les localisations les plus fréquentes sont : col vésical : 37 % trigone : 20 %, localisation multiple : 33 %.

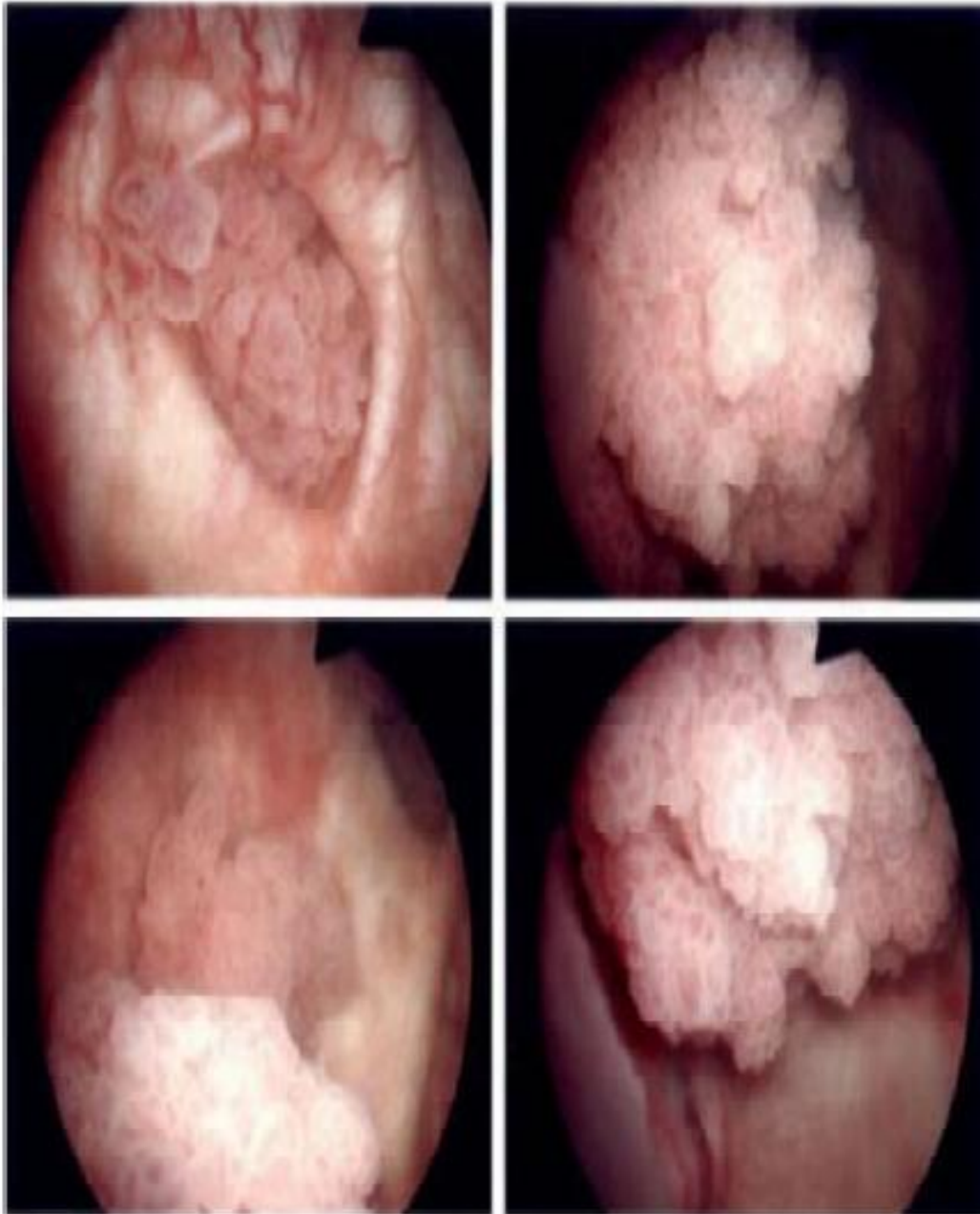


Figure 20 : photos endoscopiques des TNIMV

5– L'évaluation de l'extension locorégionale :

Elle est capitale pour choisir l'indication thérapeutique adaptée à chaque tumeur vésicale :

- *La seconde lecture des biopsies* est préconisée en raison de la variabilité d'interprétation entre anatomopathologistes.
- La concordance entre deux lectures est d'environ 50 % [111]. Cette seconde lecture est utile dans les tumeurs à haut risque, en prévision d'un traitement agressif et lors d'un deuxième avis.
- *La deuxième résection biopsie* permet de réaliser l'ablation d'une tumeur résiduelle et de modifier éventuellement le stade ou le grade initial.

Le **tableau 14** met en évidence l'utilité de cette 2° résection. 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 biopsie.

Tableau 14 : Les modifications du stade tumoral après deux résections endoscopiques de la même tumeur d'après Herr [112].

Stade à la 1 ^o résection	Stade à la 2 ^o résection
pTa (n = 49)	Pas de tumeur résiduelle 27/49 (55 %) Pas de modifications 15/49 (31 %) Sous stadification 7/49 (14 %) → pTis n = 1
pT1 (n = 45)	Pas de tumeur résiduelle 19/45 (42 %) Sur stadification 8/45 (18 %) Pas de modifications 7/45 (16 %) Sous stadification 11/45 (24 %) → pTis n = 7
pTis (n = 8)	Pas de tumeur résiduelle 2/8 (25 %) Pas de modifications 6/8 (75 %)

- *Les biopsies randomisées* ont pour objectif de rechercher des dysplasies ou CIS dans des zones muqueuses optiquement normales. La prévalence de ces anomalies est d'environ 22 % et atteint 47 % dans les tumeurs de haut grade [113].

Néanmoins, la modification du schéma thérapeutique en tenant compte de ces données ne modifie pas les résultats des traitements de telle sorte que leur réalisation systématique n'est pas recommandée.

- *La présence d'un envahissement de la muscularis mucosae des tumeurs pT1* est un élément pronostique important.

En cas d'atteinte le risque de progression est de 53 % contre 7 % lorsqu'elle est préservée [114]. L'existence d'une atteinte extra vésicale aggrave significativement le pronostic.

- *L'association d'une localisation prostatique à une tumeur vésicale* existe dans 12 à 40 % des cas suivant les séries et aggrave [115,116] le pronostic de la tumeur vésicale qui devient alors à haut risque évolutif.

Le risque de localisation prostatique est majoré en cas de pTis multifocal et de tumeurs siégeant au niveau du col vésical et du trigone.

L'envahissement peut atteindre plusieurs régions anatomiques différentes de la prostate : la muqueuse de l'urètre prostatique, les canaux de la prostate, les canaux et les glandes prostatiques, le stroma.

- *L'apparition d'une atteinte du haut appareil urinaire* est une évolution vers l'aggravation du pronostic de la tumeur vésicale.

Elle est d'autant plus fréquente, que la durée d'évolution de la tumeur vésicale est élevée [117]. L'incidence de l'atteinte du haut appareil dépend directement du stade et du grade de la tumeur vésicale.

Les patients présentant une tumeur vésicale superficielle pTa de bas grade débutante ont un risque faible puisqu'il est estimé à 2 ou 3 % suivant les séries [118].

L'incidence de l'atteinte du haut appareil urinaire est bien plus importante dès que la tumeur vésicale est de grade élevé, puisque dans une série de 430 cystectomies (tumeurs vésicales de tous stades et grades confondus), Kenworthy [119] a retrouvé 10 % d'atteinte carcinomateuse asymptomatique des bas uretères, cette incidence atteint 36 % pour Vogeli [120], il s'agit alors le plus souvent de CIS.

La multifocalité de la tumeur vésicale est un facteur de risque important. Millan - Rodriguez [121] a étudié le risque d'atteinte du haut appareil urinaire dans une cohorte de 1529 patients présentant une tumeur superficielle de vessie.

L'incidence de l'atteinte tumorale du haut appareil urinaire était de 2.6 %. Les seuls facteurs de risque significatifs retrouvés étaient la multifocalité et la récurrence tumorale.

L'autre facteur important de risque de l'atteinte du haut appareil est la durée d'évolution de la tumeur vésicale.

Ce risque augmente de façon importante avec le temps d'évolution de la tumeur vésicale comme le montre Herr [122] dans une série de 307 patients présentant une tumeur vésicale à haut risque. Herr met en évidence une incidence globale des localisations dans le haut appareil de 24 %.

Ce risque s'aggrave avec le temps car il est de 13 % après 5 ans d'évolution de la tumeur vésicale, 28 % entre 5 et 10 ans et atteint 38 % après 15 ans de suivi.

La présence d'une atteinte du haut appareil aggrave nettement le pronostic. En effet, 60% des atteintes tumorales urétérales ou pyélocalicielles sont invasives et peuvent entraîner un décès par métastases dans 37 % des cas [122].

La réalisation d'une cystectomie permet de diminuer ce risque de façon très significative puisque, dans une série comparative, Herr l'évalue à 8 % après cystectomie, alors qu'il atteint 34 % lorsque la vessie tumorale est conservée [122].

6- TRAITEMENT :

❖ Les moyens :

✓ Sevrage tabagique :

Il a été confirmé que le tabagisme augmente le risque de récurrence et la progression tumorale [123].

Alors qu'il est encore controversé de savoir si l'arrêt du tabac influencera favorablement le résultat du traitement des tumeurs de vessie, les patients devraient être conseillés d'arrêter de fumer en raison des risques généraux liés à la consommation de tabac [124].

✓ RTUV :

Le but de cette intervention est de faire correctement le diagnostic histologique et d'être exhaustif en retirant l'intégralité des lésions visibles. Elle permet d'orienter, selon le résultat anatomo-pathologique, le traitement.

Technique opératoire :

Le diagnostic de la TV dépend principalement de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée. Il est recommandé de réaliser auparavant un examen cytobactériologique des urines (ECBU) afin d'éliminer une infection urinaire [125].

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

La résection doit être complète et profonde (présence de faisceaux du détrusor). L'absence de muscle sur les copeaux de résection est associée à un risque significativement plus élevé de maladie résiduelle et de récurrence précoce en cas de tumeur pT1 et/ou de haut grade [126].

La RTUV doit être faite en monobloc, dans la mesure du possible, emportant du détrusor sous-jacent pour permettre une meilleure analyse tumorale et potentiellement améliorer la qualité de la résection [127].

La technique de résection de référence est l'électrocoagulation monopolaire [128]. Les biopsies randomisées de la muqueuse optiquement saine ne sont plus réalisées en routine, car la probabilité de détecter des lésions de CIS associé est très faible (< 2 %). Elles sont par contre indiquées en cas de cytologie urinaire positive sans lésion visible ou en cas de zones optiquement anormales évoquant un CIS.

Complications de la RTUV :

- **L'hémorragie :**

Elle est prévenue par une hémostase soigneuse vérifiée en début de remplissage.

Elle survient dans 2 à 13% des RTUV (**Tableau 15**).

Dans notre série : 2 patients soit 6 % ont présenté une hémorragie

Tableau 15 : incidence de l'hémorragie au cours de la RTUV (129-130-131)

Auteurs	Hémorragie %
Dick	13 %
Kondas	1 %
Collado	2.8 %
Notre série	6 %

- **L'infection urinaire :**

L'incidence de cette complication est très variable selon les séries : 2 à 39% des cas [132].

- Perforations de la paroi vésicale extra ou intra péritonéales :

Les perforations extra péritonéales sont les plus fréquentes et peuvent facilement être traitées de façon conservatrice par un drainage de vessie. La durée de ce drainage est affaire d'habitude et se situe généralement autour de 8 jours.

Le traitement de la perforation intra péritonéale peut être soit conservateur (sondage vésical) si elle est petite, parfois au prix d'un drainage intra péritonéal mis en place sous guidage échographique. Un traitement chirurgical devient obligatoire si la perforation est large, si une hémorragie ou une lésion du tube digestif sont associées.

Les facteurs de risque de perforations peuvent être liés à l'âge des patients (paroi vésicale plus fine), par stimulation du nerf obturateur en cas de lésion de la face latérale surtout si la vessie est distendue.

Les autres localisations à risques de perforation sont les tumeurs du dôme vésical et les tumeurs intra diverticulaires (incidence 1-10 % des cas).

La fréquence de la perforation vésicale au cours de la RTUV varie de 1,3 à 6%.[133] (**Tableau 16**).

La fréquence du risque de perforation suite à une stimulation du nerf obturateur a été évaluée par Kihl [134] à 10,6% dans une série de 160 résections.

Dans notre série, la résection ne s'est compliquée d'aucune perforation sous péritonéale.

Tableau 16: Incidence de la perforation vésicale au cours de la RTUV [133].

Auteurs	Nombres de patients	Perforation vésicale %
Collado (2000)	2821	36 (1.3%)
Pycha (2003)	417	16 (4%)
Skolarikos (2005)	3410	34 (1%)
Nieder (2005)	173	6 (3.4%)

- Le traumatisme des orifices urétéraux :

Ce qui va provoquer une sténose urétérale ou un reflux vésico-urétéral en cas de section des méats entraînant l'essaimage des cellules tumorales au niveau du haut appareil urinaire.

Le reflux vésico-rénal survient dans 16 à 70% des cas après résection endoscopique, la fréquence dépend de la situation de la tumeur [135].

Mazeman [136] a mis en évidence chez 107 patients traités par RTUV, une fréquence de 25% de localisations sur le haut appareil urinaire en cas de reflux iatrogène contre 4% en l'absence de reflux.

- La résorption du liquide d'irrigation :

Elle est plus rare que lors de la résection prostatique et apparaît surtout en association à une perforation vésicale intra péritonéale.

Elle entraîne sur le plan biologique une hyperhydratation extracellulaire provoquant une hyponatrémie parfois sévère pouvant provoquer un œdème cérébral avec nausées, vomissements et troubles de la vision.

Elle est traitée par la restriction hydrique et les diurétiques [132].

- L'explosion de la vessie :

Elle est rare mais particulièrement grave, par le risque de rupture de la vessie. Elle survient lorsque l'air contenu dans la vessie se mélange aux gaz créés par l'électrosection [137].

- La mortalité :

Elle est faible mais pas nulle. Elle est rapportée à 0,8% dans une série de 1250 résections endoscopiques [132].

Il est admis par tous les auteurs que l'endoscopie vésicale est l'examen de référence dans le diagnostic des tumeurs vésicales.

La résection endoscopique est le traitement de référence des tumeurs superficielles de vessie mais pas toujours suffisante.

✓ **RTUV de réévaluation :**

Une RTUV de réévaluation systématique (dite de « *second look* ») dans un délai de 2 à 6 semaines est recommandée en cas :

- de tumeur de stade pT1 et/ou de haut grade ;
- de tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète) ;
- ou d'absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale.

L'objectif de cette réévaluation endoscopique et histologique est de permettre une stadification plus précise de la tumeur, d'améliorer la sélection (et donc la réponse) des patients au traitement endovésical, de réduire la fréquence des récives et de retarder la progression de la tumeur [138].

Tableau 17 : Recommandations RTUV primo-diagnostic

Recommandations : RTUV primo-diagnostic	
Faire une analyse de l'ensemble des prélèvements de la RTUV pour le diagnostic de TV : stade, grade et histologie	Grade A
Faire une résection tumorale en monobloc, emportant du détrusor sous-jacent pour une analyse tumorale optimale et améliorer la qualité de la résection	Grade C
Faire la première résection de toute TVNIM avec la luminofluorescence vésicale par hexaminolévinolate lorsque l'équipement est disponible	Grade B
Faire une IPOP, dans les 24 heures qui suivent la première RTUV et en l'absence d'hématurie et/ou de perforation vésicale, pour : <ul style="list-style-type: none"> • au maximum 7 tumeurs, < 3 cm et supposément pTaG ≤ 2 ou T1G1 (cytologie négative) • une tumeur unique ≥ 3 cm et supposément pTaG ≤ 2 ou T1G1 (cytologie négative) 	Grade A
Faire une RTUV de réévaluation systématique (<i>second look</i>) dans un délai de 2 à 6 semaines en cas de <ul style="list-style-type: none"> • tumeur de stade pT1 et/ou de haut grade • tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète) • absence de muscle identifié sur la résection initiale 	Grade B

✓ **Les instillations endovésicales :**

Les instillations endovésicales sont représentées essentiellement par la chimiothérapie en particulier la mitomycine C (MMC) et l'immunothérapie endovésicale par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG). La chimiothérapie permet la réduction des récives et le BCG permet de retarder la progression des tumeurs à haut risque. Cependant, il existe des complications et des inconvénients liés à ces instillations.

a. Chimiothérapie endovésicale :

a-1 Mitomycine C (MMC) :

• **Pharmacologie :**

C'est un agent alkylant isolé de streptomyces caespitosus. La mitomycine C est extrêmement instable à PH acide et à PH très basique. Ainsi une urine acide inactive toute instillation de mitomycine.

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. La MMC entraîne des cassures directes de l'ADN par la production de radicaux oxygénés.

Cette dernière disponible sous forme de poudre pourpre en flacons de 5 et 20mg stockée à température ambiante [139].

L'utilisation de la MMC par voie endovésicale est peu toxique (il n'y a pas de risque de myélosuppression). Les effets indésirables sont de deux types : la cystite chimique et les réactions allergiques cutanées.

Dans la littérature, 30% des patients présentant des réactions cutanées ont dû arrêter le traitement [140].

• **Protocoles thérapeutiques :**

Dans la littérature, plusieurs protocoles ont été utilisés, mais le traitement classique le plus utilisés est de 6 à 8 instillations de 40 mg (instillation hebdomadaire)

dans 40 ml (1 mg/ml), suivies ou non d'instillations mensuelles pendant 1 an maximum (traitement d'entretien).

La MMC avec entretien réduit le risque de récurrence de 30 % par rapport aux instillations de

BCG sans entretien. L'efficacité de la MMC dépend de son mode d'utilisation et de sa concentration.

Les instillations à la dose de 2 mg/ml sont plus efficaces mais moins bien tolérées et ne seront pas proposées en première intention. Il est recommandé de faire [141] :

- une réduction de la diurèse 8 heures avant l'instillation ;
- une alcalinisation des urines (pH > 6).

Après l'instillation, 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 [141].

La première miction après l'instillation, dans les deux premières heures, se fera sur le lieu même de l'instillation. Les autres mictions peuvent raisonnablement avoir lieu au domicile du patient.

a-2 Autres substances :

L'épirubicine, la doxorubicine et le thiotépa ont également l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour les instillations endovésicales et ont fait la preuve de leur efficacité. Toutefois elles ont été moins étudiées, n'ont pas été comparées et leur tolérance est moins bonne que la MMC. Les doses sont similaires à celles de la MMC (50 mg dans 40 ou 50 ml) [142].

Pour les patients de risque élevé, la gemcitabine apparaît moins efficace sauf pour les patients réfractaires au BCG [142]. La gemcitabine n'a toutefois pas d'AMM en France pour ces indications.

a-3 Instillations postopératoires précoces (IPOP) :

Après la RTUV, IPOP de mitomycine C (MMC) est une option thérapeutique, en respectant systématiquement les contre-indications (hématurie et perforation vésicale) [143]. Compte tenu de complications graves, mais rares (nécrose vésicale), il convient de toujours bien évaluer la balance bénéfice-risques pour le patient.

L'IPOP doit être réalisée idéalement dans les 2 premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV. Une alcalinisation urinaire est nécessaire.

Elle diminuerait ainsi le risque de récurrence tumorale à 1 et 5 ans de 35 % et 14 % respectivement [144].

La méta-analyse des données individuelles de 2 278 patients inclus dans des études sur l'utilisation d'IPOP (de MMC, gemcitabine ou pirarubicine) a montré un bénéfice en réduction de 32 % du risque de récurrence ultérieure après la première résection de primo-diagnostic de TVNIM dont le score EORTC est < 5 , soit [144]:

- au maximum 7 tumeurs, < 3 cm et supposément $pTaG \leq 2$ ou T1G1 ;
- une tumeur unique ≥ 3 cm et supposément $pTaG \leq 2$ ou T1G1.

Dans ces conditions, exclues par une cytologie urinaire suspecte de présence d'une tumeur de haut grade, une IPOP de MMC est recommandée après la première résection de primodiagnostic de TVNIM.

Une autre méta-analyse regroupant 1 476 patients avec un suivi moyen de 3,4 années a montré qu'une IPOP dans les 24 heures après la résection réduisait de 12 % le risque global de récurrence (de 48,8 % à 36,7 %) 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 [145].

Ainsi l'Association française d'urologie (AFU) et l'association européenne d'urologie (EAU) préconisent une IPOP de chimiothérapie chez tous les patients réséqués d'une TVNIM sauf s'il y a une suspicion de perforation vésicale ou si l'hémostase est mal contrôlée (passage systémique). L'effet de l'IPOP agit sur la

récidive pendant environ 2 ans après l'instillation [146]. La suite du traitement dépend dans quel groupe à risque (bas, intermédiaire, ou élevé) la tumeur est classée.

L'optimisation de l'effet de la Mitomycine C en IPOP est un paramètre sur lequel les équipes soignantes doivent être sensibilisées. Il a d'ailleurs été montré qu'une IPOP administrée de façon optimale diminuait le taux de récurrence tumorale.

Dans le groupe des tumeurs à bas risque de récurrence et de progression (**tableaux 18–19**), l'IPOP est suffisante et le traitement adjuvant n'est pas obligatoire.

Dans une méta-analyse comparant résection + chimiothérapie intravésicale *vs* résection seule, il a été montré que le traitement combiné avait un impact sur le risque de récurrence mais pas de progression [147].

Il persiste une controverse concernant la fréquence des instillations et la durée du traitement. Le choix entre la chimiothérapie et l'immunothérapie adjuvante se fera selon le risque le plus important à réduire : la récurrence ou la progression (**tableau 19**).

Tableau 18 : Critères pour le calcul de la récurrence et de la progression des TVNIM

[148]

Critères	Récurrence	Progression
Nombre de tumeurs		
1	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Taille de la tumeur		
< 30 mm	0	0
≥ 30 mm	3	3
Fréquence de récurrence		
premier épisode	0	0
≤ 1 récurrence/an	2	2
> 1 récurrence/an	4	2
Stade		
Ta	0	0
T1	1	4
Carcinome in situ (CIS)		
non	0	0
oui	1	6
Grade (classification 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Score total	0-17	0-23

Tableau 19 : Probabilité de récurrence et de progression selon le score total du au

1[148].

Récurrence	Probabilité de récurrence à 1 an % (95 %CI)	Probabilité de récurrence à 5 ans % (95 %CI)	Groupe à risque de récurrence
0	15 (10-19)	31 (24-37)	Risque bas
1-4	24 (21-26)	46 (42-49)	Risque intermédiaire
5-9	38 (35-41)	62 (58-65)	Risque élevé
10-17	61 (55-67)	78 (73-84)	
Progression	Probabilité de progression à 1 an % (95 %CI)	Probabilité de progression à 5 ans % (95 %CI)	Groupe à risque de progression
0	0,2 (0-0,7)	0,8 (0-1,7)	Risque bas
2-6	1 (0,4-1,6)	6 (5-8)	Risque intermédiaire
7-13	5 (4-7)	17 (14-20)	Risque élevé
14-23	17 (10-24)	45 (35-55)	

b- L'immunothérapie endovésicale : LE BACILLE DE CALMETTE-GUERIN (BCG) :**b-1 Qu'est ce que le BCG ?:**

C'est une souche atténuée de mycobactérium bovis à effet immunostimulant.

En 1975, Dekernion a rapporté le premier traitement d'une tumeur vésicale métastatique d'un mélanome malin par BCG-thérapie locale. Ces observations ont conduit Morales puis Martinez pineiro dès 1976 à utiliser le BCG en instillations locales dans le traitement prophylactique des tumeurs superficielles de vessie [149].

Le mécanisme d'action du BCG n'est pas encore clair. Mais il est admis qu'il agit par un processus immunologique complexe. Cette réponse immunitaire locale endovésicale qui se déroule en trois phases est liée à l'interaction de trois systèmes : l'hôte, le BCG et la tumeur.

C'est pour cela qu'il faut un système immunitaire intact chez le patient pour avoir une bonne action anti tumorale du BCG [150].

b-2 Protocoles des instillations:

Le BCG ne sera débuté qu'après cicatrisation vésicale, généralement 2 à 4 semaines après la résection et au plus tard au bout de 6 semaines et en l'absence de toute tumeur résiduelle.

Le traitement d'induction comporte 6 instillations intra vésicales hebdomadaires d'idéalement 2 heures.

Le traitement d'entretien est recommandé dans tous les cas et comporte 3 instillations hebdomadaires à 3, 6 et 12 mois de la résection poursuivies tous les 6 mois jusqu'au trente-sixième mois pour les tumeurs à risque élevé (entretien de 3 ans) [151].

Traitement d'attaque :

Le protocole standard comporte une instillation par semaine pendant 6 semaines. La dose est variable en fonction du type de préparation.

La dose standard : 81 mg de BCG Connaught lyophilisé (Immunocyst®) disposé soit en 3 flacons de 27 mg chacun ou en un seul flacon [152].

Des résultats intéressants ont été observés avec les faibles doses de BCG dont la tolérance semble meilleure.

En effet, MARTINEZ et al [153] rapportent en 2002 leurs résultats sur 500 patients ayant une tumeur superficielle de vessie suivis en moyen pendant 69 mois. 253 patients avaient reçus une dose standard de 81 mg de BCG et 247 patients une dose réduite de 27 mg par instillation. Les taux de survie sans récurrence étaient respectivement de 72% et 69%, et les taux de progression étaient respectivement de 11,5% et 13,3% dans les groupes sans ou avec réduction de la dose. La toxicité était diminuée dans le groupe avec réduction de dose (22,6% → 4,2%).

Après analyse par sous-groupes, les auteurs recommandaient une dose standard pour les patients à haut risque et ayant une tumeur multifocale, et une réduction de la dose pour les patients ayant une tumeur de risque intermédiaire et pour le traitement d'entretien.

Au vu de ces différentes études, la réduction de la dose semble être une option intéressante pour améliorer la tolérance du BCG tout en préservant à priori son efficacité. Cette méthode paraît particulièrement adaptée aux patients ayant une mauvaise tolérance à la dose standard de BCG et pour lesquels le praticien serait tenté d'interrompre le traitement.

Traitement d'entretien :

Les modalités de ce traitement n'étaient pas clairement définies. Divers protocoles ont été testés, mais aucun ne fait véritablement consensus.

Le protocole classique est celui de Lamm comportant 3 instillations hebdomadaire à 3, 12, 18, 24, 30 et 36 mois (**figure 21**) [154].

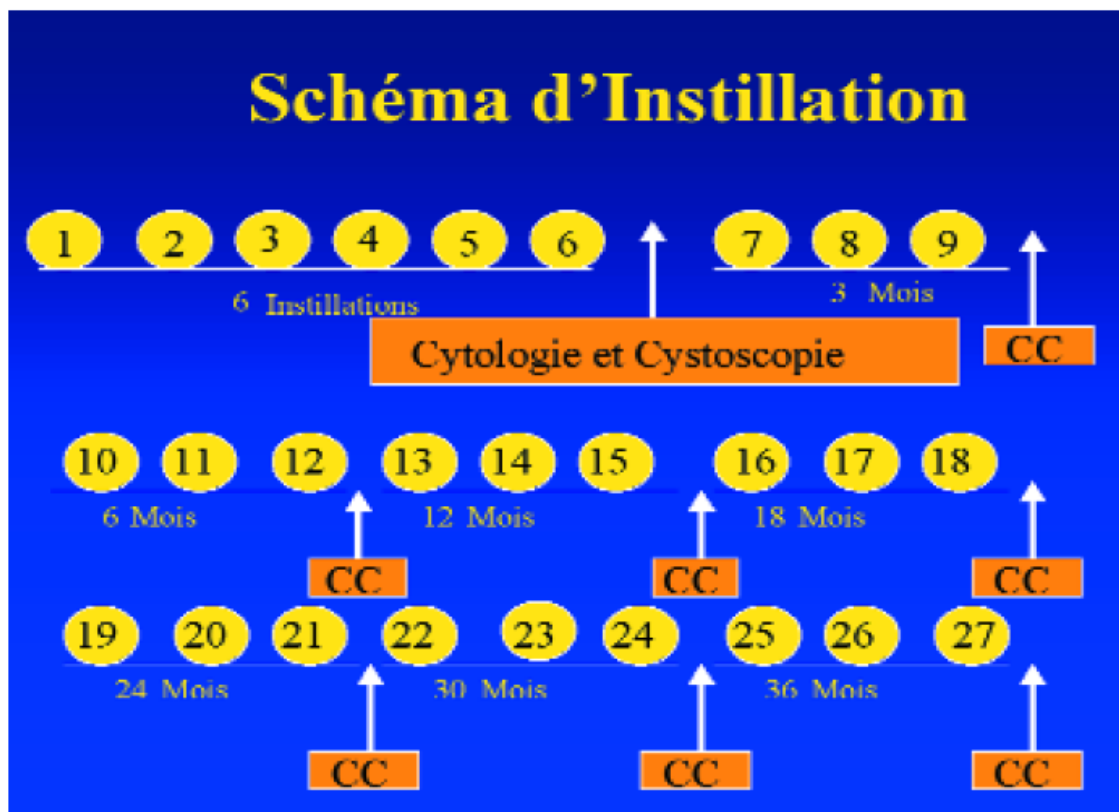


Figure 21 : Le schéma des instillations de BCG incluant le traitement d'entretien avec la surveillance selon LAMM [154].

Dans une série de 93 patients, Badalament et al [155] ont comparé un protocole d'induction seule de 6 instillations hebdomadaires à un protocole avec entretien de 6 instillations hebdomadaires suivies d'une par mois pendant 24 mois.

Les résultats n'étaient pas en faveur du traitement d'entretien. Palou et al [156] ont comparé dans une étude randomisée portant sur 131 patients un protocole simple de 6 instillations hebdomadaires à un protocole avec entretien associant 6 instillations hebdomadaires d'induction et 6 instillations hebdomadaires à 6, 12, 18, et 24 mois.

Le taux de récurrence était de 15,1% à 20 mois dans le groupe ayant reçu le traitement d'entretien contre 26,2 % à 24 mois dans le groupe avec induction seule. Bien que ces résultats soient en faveur du traitement d'entretien, la différence entre les taux de récurrence n'a pas été considérée comme significative ($p = 0,07$).

Plus récemment, le CUETO (Club Urologique Espagnol de Traitement Oncologique) [157] a rapporté les résultats d'un traitement d'entretien qui consistait en 1 instillation de 27 mg de BCG tous les 15 jours pendant 12 semaines dans une étude portant sur 125 patients ayant une TVNIM (tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle) de risque intermédiaire. Avec un suivi médian de 53 mois, le taux de récurrence était de 26,8 % et le taux de progression de 9,9 %.

La seule étude randomisée disponible ayant montré un avantage du traitement d'entretien en termes de survie sans récurrence et de progression tumorale a été réalisé par Lamm et al [158] du SWOG (South West Oncology Group).

Le protocole utilisé consistait en 6 instillations hebdomadaires pour le traitement d'induction, suivies ou non de 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois. Une différence significative ($p < 0,0001$) de survie sans récurrence a été trouvée entre les bras avec ou sans traitement d'entretien, avec une médiane de 76,8 et 35,7 mois respectivement. Parce qu'il a fait la preuve de son efficacité sur une large cohorte ($n = 550$) et dans une analyse randomisée, ce protocole est actuellement le plus utilisé.

Une importante méta-analyse de l'EORTC regroupant 24 essais incluant un total de 4 863 patients a montré que le traitement de maintenance par BCG est associé à une réduction de 37 % du risque de progression en comparaison aux groupes contrôles (RTUV seule, RTUV et chimiothérapie intra-vésicale, RTUTV et immunothérapie) [159].

Saint et al [160] ont rapporté les résultats du même traitement d'entretien chez 72 patients suivis pour une TVNIM à haut risque de récurrence et de progression. Après un suivi médian de 2 ans, les taux de récurrence et de progression étaient respectivement de 12,5 % et 2,6%.

Tableau 20: Description des résultats des différents protocoles d'entretien de BCGThérapie.

Auteurs	Protocoles	Survie sans récurrence (%)	Progression (%)
Badalament [116]	Induction seule	80%	15%
	Entretien : une instillation par mois pendant 24 mois.	74%	17%
Lamm et al [119]	Induction seule.	41%	-
	Entretien : 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 mois.	60%	-
Palou et al [117]	Induction seule	73,8%	-
	Entretien : 6 instillations hebdomadaires à 6, 12, 18, 24 mois.	84,9%	3,2%
Saint et al [120]	Entretien : 3 instillations hebdomadaires à 3 6 12 18 24 30 36 mois.	84,9%	2,6%
Ojea et al (CUETO) [118]	Entretien : 1 instillations par 15 jours pendant 12 semaines.	73,2%	9,9%

Dans une série de 84 patients porteurs de tumeur T1 traitées initialement par BCG thérapie, Ali-El-Dein [161] a comparé deux protocoles d'entretien en termes d'efficacité et de tolérance. Le groupe 1 a été traité par le protocole d'entretien standard par 3 cures hebdomadaires à 3, 6, 12, 18 et 24 mois. Dans le groupe 2 un protocole simplifié a été administré, comprenant une instillation par mois pendant un an. Il a conclu que le BCG mensuel était aussi efficace et moins toxique que le protocole standard (tableau 21).

Tableau 21: comparaison de l'efficacité et la tolérance des deux protocoles d'entretien de BCG thérapie [161].

	3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24 mois. (34 patients)	Une instillation par mois pendant 12 mois (50 patients)
Taux récidive (%)	26,5%	20%
Taux de progression (%)	11,8%	12%
Taux des effets secondaires (toxicité) (%)	50%	20%

b-3 Les examens complémentaires avant traitement par BCG :

Lors de l'initiation du traitement : il faut faire un examen clinique complet et faire pratiquer un bilan biologique qui se compose d'une NFS, d'un ionogramme (urée, créatininémie), des transaminases (ASAT, ALAT), des gamma-GT, bilirubine libre et conjuguée, ECBU, radio pulmonaire ± IDR à la tuberculine et un dosage de PSA chez l'homme. Puis chaque instillation sera précédée d'un examen clinique et ECBU effectué au moins quatre jours avant l'instillation [162].

b-4 Les effets indésirables :

La prise en charge des effets secondaires est basée sur des avis de groupes experts (IBCG, CCAFU) et doit être adaptée à leur sévérité [163].

On distingue (tableau 4) les effets secondaires mineurs pour lesquels la poursuite du BCG est possible sous réserve de la mise en place de mesures symptomatiques, prophylactiques ou d'une interruption temporaire du BCG, des effets secondaires majeurs pour lesquels l'arrêt du BCG est le plus souvent définitif. Outre l'interrogatoire, il est recommandé d'utiliser une check-list ou un auto-questionnaire avant chaque instillation pour l'évaluation des effets secondaires.

Les effets secondaires mineurs (**tableau 22**) peuvent être classés en trois stades de sévérité dont dépend leur prise en charge.

Les effets secondaires majeurs correspondent aux effets secondaires de stade IV de sévérité. Ils sont généralement secondaires à un passage systémique du BCG.

La présence de symptômes faisant évoquer ces affections doit faire interrompre les instillations et envisager une hospitalisation et une prise en charge spécialisées.

Le traitement comprend généralement un traitement par corticoïdes à forte dose et une antibiothérapie antituberculeuse.

Tableau 22 :les effets secondaires liés aux instillations de BCG

Mineurs	Locaux (cystite) <ul style="list-style-type: none"> ● hyperactivité vésicale ● hématurie ● incontinence urinaire ● douleurs sus-pubiennes ● brûlures mictionnelles Généraux (syndrome grippal) <ul style="list-style-type: none"> ● asthénie ● myalgie ● fièvre $< 38^{\circ}5 < 48$ heures
Majeurs	<ul style="list-style-type: none"> ● détresse respiratoire ou circulatoire ● septicémie ou infection d'organe (prostate, poumon, épидидyme, testicule, rein, foie, articulation) ● insuffisance hépatique ● réaction allergique (rash cutané, arthralgies)

Dans notre série : 67 % des patients ayant reçu la BCG thérapie ont présenté des effets secondaires mineurs à type de fièvre, cystite et hématurie et ont été traité symptomatiquement.

Tableau 23 : Classification et propositions de prise en charge des effets secondaires mineurs

Durée des effets secondaires	Sévérité	Traitement	Mesures symptomatiques/prophylactiques
> 2 heures et < 48 heures	Stade I	Poursuite du BCG Mesures symptomatiques	<ul style="list-style-type: none"> • AINS • Paracétamol
≥ 48 heures et < 7 jours	Stade II	Poursuite du BCG Mesures prophylactiques	<ul style="list-style-type: none"> • ofloxacine 200 mg à 6 heures et 18 heures • réduction de dose à 1/3 • temps de contact réduit à 1 heure
≥ 7 jours ou suspicion d'infection	Stade III	Interruption du BCG ≥ 1s Mesures thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> • ofloxacine 400 mg/j • corticoïdes 0,5-1 mg/j • isoniazide et rifampicine

La persistance d'une hématurie ou de signes urinaires isolés résistants au traitement doit faire suspecter une récurrence tumorale ou une complication et envisager la réalisation d'une cystoscopie. Lorsqu'une diminution de dose est envisagée, elle ne doit pas être réalisée à moins d'un tiers de la dose normale car le BCG est alors très peu efficace, sans diminution des effets secondaires. Les corticoïdes sont généralement administrés sur une période de moins de 15 jours, jusqu'à la disparition des symptômes.

Les instillations de BCG sont inefficaces en cas de résection incomplète macroscopiquement. Les différentes souches de BCG ne sont pas similaires sur le plan génomique. Une seule étude randomisée était en faveur d'une légère supériorité de la souche Connaught sur la souche Tice. Toutefois les limites de l'étude ne permettent pas à ce jour de privilégier une souche par rapport à une autre.

Tableau 24 : Recommandations de l'instillation de la BCG thérapie

Utiliser une check-list ou un autoquestionnaire avant chaque instillation de BCG pour l'évaluation des effets secondaires.	C
Reporter l'instillation de BCG en cas de symptômes persistants au bout de 1 semaine.	C
En cas d'intolérance des instillations de BCG, proposer une ou plusieurs de ces options : paracétamol, AINS, ofloxacine, 6 heures et 18 heures après l'instillation, report de l'instillation, réduction de dose jusqu'à 1/3, diminution du temps de contact. L'oxybutynine est inefficace.	C
L'hématurie microscopique, la leucocyturie et la bactériurie asymptomatique ne sont pas des contre-indications à la réalisation des instillations de BCG et ne nécessitent pas de traitement. La réalisation d'un ECBU avant chaque instillation est optionnelle.	B

b-5 Résultats de la BCG thérapie :

C'est l'agent thérapeutique le plus efficace pour la prévention des récurrences [164]. Un taux de réponse complète de 60 à 80% a été obtenu dans des études non randomisées.

De nombreuses études soulignent l'intérêt du BCG pour réduire le risque de progression.

RTUV seule vs RTUV + BCG :

- Concernant les récurrences, Lamm [165] a comparé les deux attitudes. En cas de traitement par la résection seule, le taux de récurrence était de 52% avec un délai moyen de récurrence de 24 mois.

En cas de RTUV suivie des instillations de BCG, le taux de récurrence était de 20% et le délai moyen des récurrences était de 48 mois.

- Pour la progression, de nombreuses études ont comparé les deux armes thérapeutiques (tableau 25 et 26).

Le taux de progression des tumeurs T1G3 varie entre 24% et 64% en cas de RTUV seule. Ce taux varie entre 12% et 40% en cas d'utilisation de BCG [166].

Ces études montrent clairement que la BCG thérapie permet de réduire le taux de progression des tumeurs T1G3.

Tableau 25: Taux de progression des tumeurs T1G3 traitées par RTU seule [166].

Auteurs	Nombre de patients	Progression	Recul moyen (mois)
Torti	16	50 %	60
Klan	17	64 %	72
Holmang	58	48 %	84
Zangri	34	24 %	40

Tableau 26: Incidence de la progression des tumeurs T1G3 traitées par BCG [166].

Auteurs	Nombre de patients	Progression %	Recul moyen (mois)
Kwak	68	44 %	100
Pyeromaure	57	23 %	56
Shahin	92	33 %	64
Pansadoro	50	12 %	60
Soloway	61	15 %	46
Patard	50	22 %	65

BCG thérapie vs chimiothérapie endo-vésicale [167] :

Lund-holm [168] a mené une étude concernant 261 patients porteurs de tumeurs superficielles de vessie sur une période 39 mois. Il a démontré que le taux de survie sans récurrence était de 49% chez les malades traités par BCG. Par contre ce

taux était de 34% en cas de traitement par mitomycine C. Il a rapporté un taux de progression similaire (13%) dans les deux groupes.

Lamm [169] a comparé les deux attitudes thérapeutiques. Il a noté que le délai d'apparition des récurrences était plus long chez le groupe traité par BCG thérapie (36 mois) par rapport au groupe traité par chimiothérapie (20 mois).

✓ **La cystectomie :**

a- **Cystectomie totale :**

Technique opératoire :

Elle réalise un geste réellement carcinologique, systématiquement associée à un curage ganglionnaire iliaque externe, hypogastrique et obturateur. Il s'agit :

✓ Chez la femme d'une pelvectomie antérieure : La voie d'abord est une incision médiane sous ombilicale.

Ce geste consiste à une cystectomie totale accompagnée d'une hystérectomie.

Cependant l'urètre peut être conservé ou enlevé selon que la tumeur est proche ou loin du col vésical [170].

✓ Chez l'homme d'une cysto-prostatectomie : La voie d'abord est une incision médiane sus pubienne à cheval sur l'ombilic.

Elle consiste à une ablation de la vessie, du tissu graisseux autour de la vessie, de la prostate, des vésicules séminales et éventuellement l'urètre s'il est envahi [170].

Actuellement, la cystectomie par voie laparoscopique est en voie d'évaluation.

Complications :

La mortalité :

Dans la plupart des séries récentes, la mortalité de la cystectomie se situe entre 1 et 3%. Amling,[171] dans une étude de 531 patients note un taux de mortalité péri-opératoire par cystectomie de 2,3%.

Les complications infectieuses :

- Les suppurations pariétales sont source d'inconfort et de prolongation de séjour hospitalier, mais la gravité de cette complication est le risque de survenue d'une septicémie.

Dans la littérature, la fréquence de la suppuration pariétale est différente d'une série à l'autre, 20% pour Beurton et 2 à 7% selon CANION [172].

- La péritonite post-opératoire est grave.

STUDER note dans une série de 100 Patients, 3 cas de péritonite post-opératoire (3%) responsable de 2 décès [173].

Les complications thromboemboliques :

Sont fréquentes vu le terrain, l'alitement et le type d'intervention pelvienne, ce qui nécessite une héparinothérapie prophylactique [173].

Les complications chirurgicales et digestives [173]:

- Les occlusions du grêle : Sont le plus souvent le fait d'un iléus reflexe qui est souvent réversible sous traitement médical.
- L'éviscération survient en général chez des patients à risque (obèse ou dénutri).

Les complications sexuelles de la cysto-prostatectomie :

La cysto-prostatectomie est toujours responsable d'une perte d'éjaculation, quant au maintien de la libido, il dépend de l'âge du patient, de son état général et son activité sexuelle avant la cystectomie. EGGNER estime que la cysto-prostatectomie respectant les nerfs érecteurs conserve la puissance sexuelle dans 40 à 50% des cas [173].

Les dérivations urinaires [174]:

Après cystectomie totale, le rétablissement du cours des urines s'impose. Les dérivations urinaires peuvent être externes ou internes, continentes ou incontinentes.

✓ L'entérocystoplastie ou remplacement vésical :

Elle consiste à confectionner une néo vessie à partir de l'iléon ou du sigmoïde, tout en conservant une miction par les voies naturelles. C'est la technique de choix quand elle est possible tout en respectant les conditions :

- La tumeur doit être loin du col.
- Pas d'envahissement de l'urètre prostatique.
- Absence de CIS.

✓ L'urétérostomie cutanée :

C'est une dérivation externe, incontinente qui consiste à aboucher directement les uretères à la paroi abdominale soit par une double stomie soit par une stomie trans-urétérale.

✓ L'urétérostomie cutanée trans-iléale ou intervention de BRIKER :

Elle consiste à aboucher les uretères à la peau par l'intermédiaire d'une anse intestinale exclue de la continuité digestive. C'est une dérivation externe et incontinente. Le segment le plus utilisé est l'iléon.

✓ Les dérivations internes urétéro-coliques type COFFEY :

Elle consiste à aboucher les uretères dans l'ampoule rectale qui joue le rôle de réservoir continent par l'intermédiaire du sphincter anal.

✓ La néovessie continente :

Elle consiste à confectionner un réservoir interne à partir d'un segment intestinal (iléon, iléo-caecum, sigmoïde ou transverse) avec un dispositif qui va assurer la continence qui peut être un segment intestinal invaginé dans le sens inverse ou une valve iléale hydraulique.

b- Cystectomie partielle :

Elle consiste à enlever la paroi vésicale atteinte par la tumeur avec marge de sécurité carcinologique. L'intervention est menée par voie sous péritonéale. Les indications de cette méthode sont [175] :

- La tumeur unique, du dôme de la vessie, bien limitée de petite taille.
- Des biopsies normales à distance de la tumeur.
- L'absence de CIS.

Mais la tumeur intra-diverticulaire de la vessie reste la meilleure indication de la cystectomie partielle. Cette technique est séduisante dans son principe car elle respecte la physiologie de la miction et de l'érection mais reste décevante dans ces résultats (38 à 78%) [176].

c- Résultats de la cystectomie :

Concernant le traitement des tumeurs superficielles de la vessie par cystectomie, deux situations méritent d'être étudiées séparément : La cystectomie totale d'emblée pour les tumeurs à très haut risque (c'est-à-dire immédiatement après la résection sans aucune instillation intravésicale) et celle différée (après échec du traitement conservateur par l'immunothérapie) [177].

La cystectomie est également indiquée dans la prise en charge des TVNIM, en cas d'échec du BCG sous forme de récurrence de haut grade ou de carcinome in situ dans l'année, le traitement de référence reste la cystectomie totale.

Cette chirurgie permet une survie à 5 ans comprise entre 80 et 90 %. Lorsque le traitement radical est décidé, il doit être réalisé sans délai (avant trois mois), car le risque de progression de la maladie vésicale est important [178].

Sur une série de 90 patients ayant une tumeur T1 grade 2 ou 3, Herr [179] et al ont rapporté un taux de survie à 5 ans 69% en cas de cystectomie immédiate contre 26% en cas de cystectomie après échec de la BCG thérapie.

A l'opposé de cette étude en faveur de la cystectomie immédiate, Thalmann [180], a analysé rétrospectivement 121 cas de tumeur T1G3 nouvellement diagnostiqués.

Il a comparé un groupe de 92 patients traités par BCG à un second groupe de 29 patients immédiatement cystectomisés. Les taux de survie globale et spécifique étaient respectivement de 69% et 80% dans le groupe traité par BCG, contre 54% et 69% pour les patients traités par cystectomie immédiate.

Denzinger [177] a mené une étude (entre 1995 et 2005) sur 105 patients porteurs de tumeur T1G3 avec au moins deux facteurs de risque (tumeur multifocale : 45% des cas, taille tumorale > 3cm : 73%, CIS associé : 46%) et traités par cystectomie (cystectomie immédiate chez 54 patients et cystectomie différée chez 51 patients).

A 5 ans, le taux de survie spécifique était de 83% chez le groupe traité par cystectomie immédiate et 67% en cas de cystectomie différée. A 10 ans, ce taux était de 78% en cas de cystectomie immédiate et 51% en cas de cystectomie différée (p3cm et /ou CIS associé) doivent être traités par cystectomie immédiate.

Dans notre série, une cystectomie totale immédiate a été pratiquée chez 5 patients soit 16.7 % :

- 3 patients (10 %) pour une tumeur vésicale avec envahissement prostatique (PT1G3).

- 2 patients (6.67 %) dont l'un ayant une tumeur vésicale T1G3 > 3 cm et l'autre une tumeur vésicale T1G3 avec des localisations multifocales.

Une cystectomie différée a été réalisée chez deux malades soit 10 % :

- Un malade soit 5 % des cas ayant présenté une récurrence sous forme de tumeurs pT1G3.
- Un autre malade soit 5 % des cas ayant présenté une progression vers le type histologique pT2.

Tous les patients ont bénéficié d'une dérivation urinaire cutanée (Bricker).

❖ **Indications :**

a. **Recommandations des principales associations d'urologie :**

1. **L'ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE (AFU) :**

Le Comité de Cancérologie de l'AFU (CCAFU) 2016 recommande [181] :

Pour *les tumeurs de haut risque*, elles ont au moins un des facteurs de risque suivant : stade pT1, haut grade, présence de présence de CIS.

Ces tumeurs ont un risque de récurrence et de progression élevé. Leur traitement fait appel aux instillations endovésicales par BCG-thérapie avec un entretien de 3 ans [182].

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

Il s'agit des tumeurs combinant l'ensemble des facteurs de risque (pT1 de haut grade avec CIS), des tumeurs avec envahissement lympho-vasculaires et des tumeurs non urothéliales ou présentant des formes anatomopathologiques agressives. Sont également considérées à très haut risque les tumeurs de haut risque non re-réséquées ou persistantes après le traitement de première ligne (induction par BCG).

On peut recourir à la cystectomie de première intention pour les traiter après avoir discuté de la morbidité de l'intervention avec le patient.

Tableau 27 : Stratification et traitement des TVNIM

Risque	Critères	Traitement
Faible	Tumeur urothéliale pTa de bas grade, de moins de 3 cm, unifocale, sans antécédent de tumeur de vessie, incluant les tumeurs à faible potentiel de malignité	IPOP
Intermédiaire	Tumeur urothéliale pTa de bas grade qui ne présente aucun des critères de risque élevé ou très élevé	Instillations endovésicales • Mitomycine C ou • BCG-thérapie avec entretien de 1 an
Haut risque	Tumeur urothéliale présentant au moins un des critères suivants : • pT1 • Haut grade (G3) • Présence de CIS	Instillations endovésicales • BCG-thérapie avec entretien de 3 ans La tumeur doit avoir été re-réséquée au moins une fois avec présence de détrusor
Très haut risque	• pT1G3 + CIS * • pT1G3 multifocal* • pT1G3 > 3 cm * • pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire* • pT1 G3 prostatique • pT1 de formes anatomopathologiques agressive	Proposer une cystectomie avec curage * Ces tumeurs peuvent être reclassées à haut risque si la dernière re-réséction est < pT1 et que le muscle est vu. La cystectomie est alors optionnelle

2. L'ASSOCIATION EUROPÉENNE D'UROLOGIE (EAU) :

Le groupe d'Urologie Oncologique de l'EAU classe les tumeurs superficielles en 3 groupes de risque comme le CCAFU. Il recommande :

- Le traitement des tumeurs pTa – pT1 : Les tumeurs à faible risque évolutif sont traitées par une dose unique de chimiothérapie endo vésicale instillée dans les 6 heures suivant la résection, ensuite une simple surveillance est proposée.

La chimiothérapie (mitomycine C, épirubicine ou doxorubicine) endo vésicale (4 à 8 instillations suivies d'une instillation mensuelle) est recommandée dans les tumeurs à risque évolutif intermédiaire et élevé. L'utilité d'une maintenance de la chimiothérapie n'est pas démontrée lorsqu'elle est supérieure à 6 mois.

Lors d'une récurrence, le cycle des instillations initiales est recommencé, le BCG peut être utilisé en cas de récurrences multiples. Les instillations de BCG sont utilisées pour les tumeurs à haut risque évolutif à raison de 1 instillation par semaine pendant 6 semaines, en débutant le cycle deux semaines après la résection. Le traitement de maintenance par le BCG est administré aux 3°, 6°, 12°, 24°, 30° et 36° mois, mais il n'y a aucun consensus sur ce rythme de traitement. La chimiothérapie vésicale peut remplacer le BCG en cas d'échec.

- Le traitement des tumeurs pT1 G3 : L'indication de la cystectomie précoce n'est pas clairement établie. Elle pourrait être indiquée en cas de tumeur d'aspect solide ou papillaire, de récurrences fréquentes et multiples et de l'association à un CIS.

3. L'ASSOCIATION AMÉRICAINE D'UROLOGIE (AUA) :

Les experts de l'AUA recommandent [183] :

- Toutes les tumeurs superficielles de la vessie : La référence est la résection endoscopique complète de toutes les tumeurs visibles..
- Les tumeurs pT1 : Elles doivent être traitées par instillations intarissables de BCG ou de mitomycine C.
- Les tumeurs pT1 de haut grade : Elles peuvent être traitées soit par un second cycle d'instillations endo vésicales, soit par une cystectomie précoce. Il n'y a pas de consensus entre ces deux attitudes.

b. Indications de la cystectomie :

Le Comité de Cancérologie de l'association Française d'Urologie (CCAFU) [181] propose la cystectomie pour :

- ✓ Les tumeurs à haut risque évolutif qui récidivent précocement après des instillations endo-vésicales,
- ✓ Les tumeurs pTis récidivantes malgré le traitement par BCG endo vésical,
- ✓ Les papillomatoses récidivantes symptomatiques malgré l'immunothérapie et la chimiothérapie endo vésicale
- ✓ Les rares tumeurs vésicales ne pouvant être enlevées en totalité par résection endoscopique.

La cystectomie réalisée précocement (avant deux ans d'évolution) lorsque les récurrences se répètent dans les tumeurs à haut risque semble entraîner une meilleure survie spécifique que le traitement conservateur [183].

Dans notre série, 5 patients (16,7%) ont été traités par cystectomie totale immédiate :

-3 patients (10 %) pour une tumeur vésicale avec envahissement prostatique (PT1G3).

- 2 patients (6.67 %) dont l'un ayant une tumeur vésicale T1G3 > 3 cm et l'autre une tumeur vésicale T1G3 avec des localisations multifocales.

Une cystectomie déferée a été réalisée chez deux malades soit 10 % :

- Un malade soit 5 % des cas ayant présenté une récurrence sous forme de tumeurs pT1G3.
- Un autre malade soit 5 % des cas ayant présenté une progression vers le type histologique pT2.

Tous les patients ont bénéficié d'une dérivation urinaire cutanée (Briker).

7- SURVEILLANCE :

❖ Méthodes de surveillance :

➤ La cystoscopie :

La surveillance est principalement basée sur la cystoscopie qui ne peut être remplacée par aucune autre modalité de diagnostic.

La cystoscopie à 3 mois est indispensable et a un rôle pronostique important afin de ne pas méconnaître une tumeur résistante au traitement.

Des biopsies systématiques couplées à la cystoscopie sont recommandées à 3 mois lorsque du CIS était présent au diagnostic, afin de vérifier l'efficacité du traitement par BCG. Elles seront également réalisées en cas de lésions suspectes en cystoscopie, sauf en cas de tumeur de faible risque où une électro fulguration est possible.

La surveillance est poursuivie à vie pour les TVNIM de risque élevé, ou lorsque l'intoxication tabagique est maintenue. **La figure 22** résume le calendrier de suivi en fonction du risque.

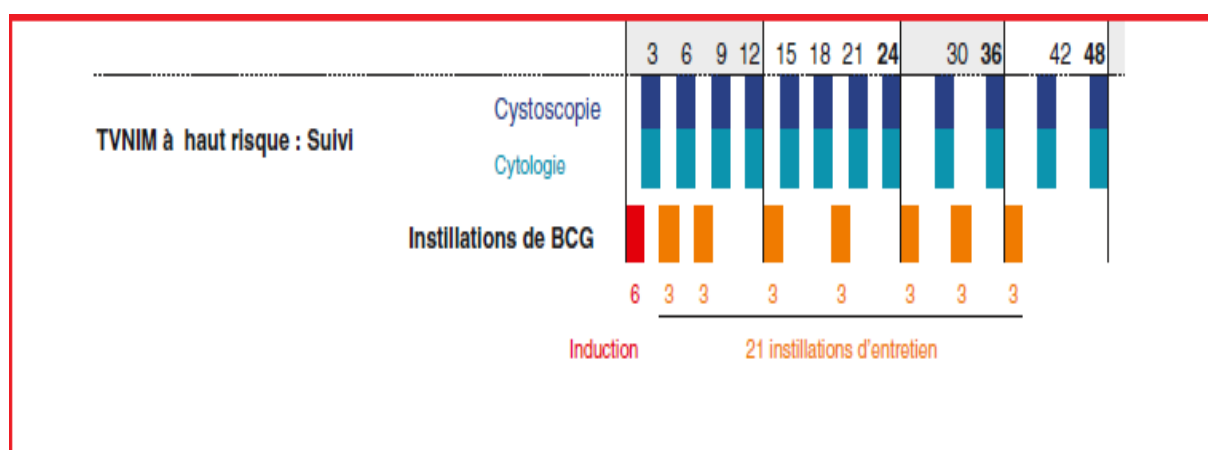


Figure 22 : Calendrier de traitement endovésical et de suivi des TVNIM à haut risque.

➤ **Cytologie urinaire :**

La cytologie urinaire est utile pour le diagnostic des tumeurs de haut grade.

Les TVNIM de faible risque progressent rarement vers ces tumeurs. La surveillance par cytologie est donc inutile dans ce groupe. Pour les autres groupes en revanche elle est systématiquement associée à la cystoscopie.

Une cytologie urinaire positive isolée doit faire rechercher un CIS ou une tumeur du haut appareil urinaire. Aucun autre marqueur urinaire n'est aujourd'hui recommandé pour la surveillance.

➤ **Uro-TDM :**

La plupart des TVES (tumeur des voies excrétrices supérieur) chez les patients suivis pour une TV sont diagnostiquées à cause de symptômes et pas sur l'imagerie réalisée de façon systématique.

Globalement environ 5 % des patients seront concernés au cours de leur suivi. Les facteurs de risque principaux sont les tumeurs de haut grade et les tumeurs multifocales, en particulier celles touchant le trigone.

❖ **Le rythme de surveillance :**

En raison du risque de récurrence tumorale et de progression de la maladie vésicale, la fréquence des cystoscopies est à moduler en fonction du groupe de risque pour une surveillance adaptée [184].

En effet, un retard dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de récurrences tumorales de haut grade à fort potentiel d'infiltration musculaire menaçant la vie du patient.

Ainsi, le résultat de la première cystoscopie à 3 mois de la RTUV initiale est un facteur pronostic très important tant pour la récurrence tumorale, que pour le risque de progression musculaire [185].

Les examens du suivi sont effectués selon le groupe de risque de la maladie vésicale [186] (Tableau 28) :

- Réaliser systématiquement une cystoscopie à 3 mois, et y associer des biopsies vésicales lorsque du CIS était présent avant les instillations.
- La fréquence des cystoscopies de contrôle dépend du risque de récurrence et de progression (tableau 28). Pour les tumeurs de haut risque la cystoscopie est réalisée au 3e et 6e mois puis tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis tous les ans à vie.

Elle doit être associée à une cytologie pour les tumeurs de haut grade. Aucun autre test urinaire ne peut remplacer ces examens.

- Faire un uro-scanner à la recherche d'une tumeur du haut appareil dans les situations suivantes :
 - En présence de symptômes évocateurs d'une TVES. Informer les patients de la nature de ces symptômes et de la nécessité de consulter.
 - Lors d'une récurrence uni- ou multifocale d'une tumeur de haut grade.
 - Lors d'une récurrence multifocale d'une tumeur de bas grade touchant les zones périméatiques urétérales ou le trigone.
 - En présence d'une cytologie urinaire positive sans lésion vésicale visible.

Tableau 28 : Modalités de suivi des TVNIM.

	Cystoscopie	Cytologie	Uro-TDM
Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> • 3^e et 12^e mois puis • annuelle pendant 5 ans 	Non	
Risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> • 3^e et 6^e mois puis • tous les 6 mois pendant 2 ans puis • annuelle pendant au moins 10 ans 	Oui	Non systématique*
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> • 3^e et 6^e mois puis • tous les 3 mois pendant 2 ans puis • tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis • tous les ans à vie 	Oui	

* : TVNIM de risque élevé : le risque de progression est particulièrement important les deux premières années où la surveillance doit être trimestrielle. Le rythme diminue ensuite progressivement.

Dans notre série, La surveillance de nos patients a été assurée par la clinique (l'hématurie), et essentiellement par la cystoscopie.

- 4 patients (20%) ont présenté une récurrence tumorale : 2 malades (10 %) sous forme de tumeurs pTaG2 ayant reçu 6 cures de BCG thérapie, 1 malades (5 %) sous forme de tumeurs pT1G2 et 1 malade (5 %) sous forme de tumeurs pT1G3 ayant reçu une cystectomie totale.
- 3 patients soit 15 % ont présenté une progression tumorale (1 patient soit 5 % a reçu de la chimiothérapie, 1 patient (5 %) qui présentait une tumeur envahissant l'uretère droite a bénéficié d'une cystoprostatectomie totale avec une néphro-urétérectomie droite + dérivation de Bricker et 1 patient soit 5 % fut décédé).
- 5 malades soit 16 % des cas n'ont pas été revus à la consultation après le premier geste thérapeutique (RTUV).
- Après un recul moyen de 7 mois, 15 patients soit 50 % n'ont pas présenté ni récurrence ni progression.

Cependant, **dans notre série** le recul moyen était insuffisant pour juger les résultats des différents traitements et pour apprécier le risque de récurrence et de progression des tumeurs superficielles de vessie chez nos patients.

8- FACTEURS PRONOSTIQUES :

Le pronostic des tumeurs superficielles de vessie repose sur les données cliniques (données de la cystoscopie) et histologiques classiques.

De nombreux marqueurs biologiques sont à l'étude, mais leur valeur pronostique n'a pas été clairement démontrée [187].

❖ Les paramètres cliniques et anatomopathologiques :

a- Age/Taille tumorale :

P. Gontero et al. [188] ont divisé les patients selon deux groupes à fin d'étudier la mortalité spécifique des patients atteints de tumeur T1G3 et ayant comme facteurs pronostiques :

- L'âge supérieur à 70 ans.
- Taille tumorale supérieure à 3 cm

Ainsi, le taux de mortalité spécifique à 10 ans atteint 31,7% des patients présentant les deux facteurs en même temps, contre 12,9% chez les patients sans aucun des deux facteurs. Le même taux est marqué chez les patients présentant un de ces deux facteurs.

Cette étude a permis de conclure que l'âge n'affecte pas seulement la mortalité globale mais aussi la mortalité spécifique. D'autres larges séries ont démontré que la BCG thérapie a peu d'effet sur l'évolution des tumeurs superficielles chez les sujets âgés.

Cette approche permet de prédire le pronostic des tumeurs T1G3 chez ce genre de patients, et par conséquent de guider le clinicien à choisir la modalité thérapeutique la plus convenable [188].

b- Sexe féminin :

Selon la série de J. Palou, le sexe féminin est aussi un facteur pronostique associé à une augmentation du risque de mortalité spécifique.

c- Deuxième RTUV :

D'autre part, Manoharan et al. [189] ont insisté sur l'intérêt de la deuxième RTUV dans la réduction de la mortalité et la morbidité spécifique à 5 ans, entre 38 % pour les cas qui ont bénéficié de la deuxième RTUV et 60% pour les cas qui n'ont pas bénéficié de la deuxième RTUV.

d- Cystectomie précoce :

Concernant la cystectomie, selon la littérature (tableau 29), elle est le traitement qui apporte le plus de chances de guérison. Dans les années 1970 où la cystectomie était le seul traitement véritablement efficace disponible pour traiter les T1G3, les survies rapportées à 5 ans étaient de 60 à 90%. [190, 191,192].

L'équipe de Studer [193] a récemment publié une série de 77 lésions T1 traitées par chirurgie exclusive (T1G3 avec CIS multifocal, récurrence de CIS ou récurrence de T1G3). La courbe de survie montre une chute initiale avec 75 % de patients vivants à 18 mois puis se stabilise jusqu'à 10 ans.

Les auteurs ne notent pas de différence dans les taux de récurrence entre les T1 et les T2. Ces résultats suggèrent que les décès précoces des patients T1 traités par chirurgie exclusive concernent des patients avec une maladie métastatique infra clinique [194].

Herr et al.[195] ont rapporté la survie spécifique dans un groupe de patients traités par cystectomie après échec du traitement conservateur. La survie était significativement meilleure si la cystectomie était faite dans les 2 ans qui suivaient le

diagnostic (69 % vs 26 % à 10 ans). Le délai de cystectomie est un facteur pronostique indépendant. De façon identique, pour Stockle [196] l'évolution est d'autant plus favorable que la cystectomie a été réalisée plus tôt.

Tableau 29 : *Survie globale/spécifique chez les patients traités par cystectomie précoce.*

Auteur	Année	Survie globale (en%)	Survie spécifique (en%)
Dutta et al.[87]	2001	64%	78%
Thalmann et al[101]	2004	54%	69%
Lambert et al.[139]	2007	87%	93%
Gupta et al.[140]	2008	69%	82%
Densingier et al.[141]	2008	-	78%

Selon les recommandations de l'AFU, la cystectomie permet une survie à 5 ans comprise entre 80 et 90%. Lorsque le traitement radical est décidé, il doit être réalisé sans délai (avant 3 mois), car le risque de progression de la maladie vésicale est important. En dehors d'essais thérapeutiques, une cystectomie totale immédiate doit être indiquée chez les patients présentant une tumeur T1 de haut grade, avec des lésions associées de CIS, ou en cas de récurrences multifocales de lésions de haut grade. Les arguments que l'on peut retenir en faveur de la cystectomie d'emblée sont les suivants [194] : déclin continu de la survie observé lors du suivi des patients qui reçoivent un traitement conservateur [197], le poids d'une surveillance à vie contraignante (cystoscopie), une proportion importante de sous-stadification lors de la RTU, le manque de facteurs pronostiques fiables qui peuvent déterminer quelles personnes échapperont au traitement conservateur, la « qualité » de vie acceptable des patients cystectomisés. Contre la chirurgie d'emblée, on peut opposer une

mortalité spécifique à 5 ans de la cystectomie pour TV superficielle de 20 à 30 % mais qui peut aller jusqu'à 45 % à 5 ans et 70 % à 10 ans [198, 199,200] ce qui est à comparer aux 80 % de survie à 5 ans du traitement par BCG.

CONCLUSION

Les tumeurs pT1 de la vessie sont des tumeurs superficielles qui représente 20 à 25% des TVNIM. Ces tumeurs présentent le risque le plus élevé de récives et surtout de progression, nécessitant un traitement optimal par une résection endoscopique complète et profonde associée à une BCG thérapie améliorant ainsi le risque de récive et de progression.

La surveillance est élément primordial dans la prise en charge de ses tumeurs, nécessitant systématiquement une cystoscopie à 3 mois, associer des biopsies vésicales. La fréquence des cystoscopies dépend essentiellement du risque de récive et de progression.

La prévention et détection précoce reste le principal moyen de lutte contre TVNIM, elle repose sur la lutte active contre son principal facteur de risque, l'intoxication tabagique pour réduire le risque évolutif et la surveillance des travailleurs exposés à des agents cancérogènes pour la vessie par une cytologie urinaire régulièrement.

RESUME

RESUME

Introduction :

Le cancer de la vessie est le 2^{ème} cancer urologique, dont 80 % se présente au stade de TVNIM.

Le tabac reste le principal facteur de risque avec un âge moyen de 70 ans.

Les tumeurs pT1 sont définies par une effraction de la membrane basale épithéliale avec début d'infiltration du chorion superficiel. Dans la littérature, elles représentent 30% des TVNIM.

Le diagnostic repose sur la cystoscopie et le traitement sur la résection transurétrale de vessie, ce dernier peut être associée à une immunothérapie par BCG ou à une chimiothérapie endo-vésicale par mytomycine C.

Méthodes et matériels :

Notre travail est une étude rétrospective concernant 30 patients porteurs de TVNIM type pT1 traités dans le service d'urologie au CHU Hassan II de Fes en 6 ans (de janvier 2011 à décembre 2017).

Notre travail s'est fondé sur l'évaluation des éléments suivants : le profil épidémiologique (l'âge, le sexe et les facteurs de risque), la clinique, les examens paracliniques, le stade et grade tumoral, la prise en charge thérapeutique ainsi que la surveillance et les aspects évolutifs.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Excel 2007.

Objectifs :

L'objectif de notre étude :

- décrire le profil épidémiologique des patients
- la prise en charge des tumeurs pT1 de la vessie, la prévention des récives

- Comparer nos résultats aux données de littérature en vue d'une meilleure attitude thérapeutique.

Résultats :

L'âge moyen de nos patients était de 61 ans avec des âges extrêmes de 35 ans et 85 ans avec un sexe ratio de 5.1 (soit 24 homme et 6 femmes). 20 cas avaient des facteurs de risque dont 18 étaient tabagiques chroniques, l'hématurie macroscopique était le signe révélateur chez 28 cas.

21 cas étaient des tumeurs pT1 de bas grade , 8 cas de haut grade. 23 cas ont bénéficié d'une RTUV complète tandis que 7 cas ont bénéficié d'une RTUV incomplète, 2 cas ont bénéficiés d'une immunothérapie endovésicale et une cystectomie de première intention a été indiqué chez 3 cas.

Conclusion :

Les tumeurs pT1 représentent 30 % des TVNIM avec un pourcentage de survie de plus de 80%.

Elles présentent un risque important de récurrence et surtout de progression justifiant une surveillance régulière et efficace de l'appareil urinaire.

Cette surveillance doit être adaptée au potentiel évolutif de chaque tumeur.

La prévention par la lutte contre le tabagisme et les facteurs de risque professionnels est essentielle.

SUMMARY

Management of pT1 bladder tumors about 30 cases

Introduction:

Bladder cancer is the second most common urological cancer, 80% of which is at the TVNIM stage.

Tobacco remains the main risk factor with an average age of 70 years.

PT1 tumors are defined by a break-in of the basal epithelial membrane with onset of infiltration of the superficial chorion. In the literature, they represent 30% of TVNIM.

The diagnosis is based on cystoscopy and treatment on transurethral resection of bladder, the latter may be associated with BCG immunotherapy or endo-vesical chemotherapy with mytomyacin C.

Methods and materials:

Our work is a retrospective study of 30 patients with TVNIM type pT1 treated in the urology ward at CHU Hassan II in Fes in 6 years (from January 2011 to December 2017).

Our work was based on the evaluation of the following elements: the epidemiological profile (age, sex and risk factors), the clinic, the paraclinical examinations, the tumor stage and grade, the therapeutic management as well as as surveillance and evolutionary aspects. The data was analyzed using the Excel 2007 software.

Objectives:

The objective of our study:

- describe the epidemiological profile of patients
- the management of pT1 tumors of the bladder, prevention of recurrences

- Compare our results with literature data for a better therapeutic attitude.

Results:

The average age of our patients was 58.5 years with extreme ages of 40 years and 70 years with a sex ratio of 5 (ie 25 man and 5 women). 22 cases had risk factors of which 19 were chronic smokers, 1 case had chronic cystitis and 2 cases had a risky occupation. Macroscopic hematuria was the telltale sign in all patients.

13 cases were low-grade pT1 tumors, 17 high-grade cases. 20 cases benefited from a complete RTUV while 5 cases benefited from incomplete RTUV, 15 cases benefited from an endovesical immunotherapy and a first intention cystectomy was indicated in 5 cases.

Conclusion:

PT1 tumors represent 30% of TVNIMs with a survival percentage of more than 80%. They present a significant risk of recurrence and especially progression justifying a regular and effective monitoring of the urinary system.

This monitoring must be adapted to the evolutionary potential of each tumor.

ملخص

إدارة أورام المثانة ^{pT1} حول 30 حالة

مقدمة

سرطان المثانة هو ثاني أكثر أورام المسالك البولية شيوعاً ، 80 ٪ منهم في مرحلة ورم المثانة الغير المتسلل العضلات. التبغ يبقى العامل الخطر الرئيسي بمتوسط عمر يناهز 70 عاماً.

^{pT1}

يتم تعريف الأورام عن طريق كسر في الغشاء القاعدي الطلائية مع تسلل من المشاجرة السطحية. في الأدب ، يمثلون 30 ٪ من ورم المثانة الغير المتسلل العضلات. يعتمد التشخيص على منظار المثانة والعلاج على الاستئصال الكامل للمثانة ، قد تكون هذه الأخيرة مرتبطة من بعد بالعلاج المناعي أو العلاج الكيماوي الداخلي للمثانة بميتومييسين ج .

الطرق والمواد

عملنا هو دراسة استرجاعية حول 30 مريضاً حامل لورم المثانة الغير المتسلل العضلات من نوع ^{pT1} تم علاجها في قسم جراحة المسالك البولية في جامعة الحسن الثاني بفاس خلال 6 سنوات من يناير 2011 إلى ديسمبر 2017 استند عملنا إلى تقييم: المظهر الجانبي الوبائي (العمر الجنس وعوامل الخطر الفحص السريري الفحوصات التكميلية مرحلة و درجة الورم الإدارة العلاجية بالإضافة إلى المراقبة والجوانب التطورية تم تحليل البيانات باستخدام برنامج اكسل 2007

الأهداف

الهدف من دراستنا

وصف الملف الوبائي للمرضى

إدارة أورام المثانة ^{pT1} ، ومنع تكرارها

مقارنة نتائجنا مع بيانات الأدب من أجل موقف علاجي أفضل

النتائج

كان متوسط عمر مرضانا 58.5 سنة بأعمار بالغة 40 سنة و 70 سنة مع معدل جنس من 5 رجال و 5 نساء. 22 حالة كان لها عوامل الخطر 19 منهم من المدخنين المزمنين. حالة واحدة كان لها التهاب المثانة المزمن. حالتان كان لديهما عوامل الخطر. كانت بيلة دموية عيانية علامة مميزة في جميع المرضى. 13 حالة كانت أورام منخفضة الدرجة. 17 حالة مرتفعة الدرجة. 20 حالة استفادت من الاستئصال الكامل للمثانة عبر الحالب بينما استفادت خمس حالات من استئصال غير مكتمل عبر الحالب.

خمس عشر حالة استفادت من العلاج المناعي الداخلي للمثانة. تم إجراء استئصال المثانة في المطاف الأول في 5 حالات.

خلاصة

تمثل الأورام ^{pT1} 30% من أورام المثانة التي لا تخترق العضلات. مع نسبة البقاء على قيد الحياة لأكثر من 80%.
انها تشكل خطرا كبيرا من العودة إلى الانتكاسية ولا سيما من التقدم مبررا المراقبة المنتظمة والفعالة للجهاز البولي.
يجب تكييف هذه المراقبة مع الإمكانيات التطورية لكل ورم.

BIBLIOGRAPHIE

[1] : Ploeg M, Aben KK, Kiemeney LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol 2009;27:289–93.

[2] : MONTIE J. M. : Against bladder sparing : surgery. J. Urol., 1999,162, 452–457
Auteurs : CHOPIN D., SAINT F., GATTEGNO B.

[3–4–5–6–7–8–9–10–11–12] : Prog Urol, 2001, 11, 1065–1083

[13] CHENG L., WEAVER A.L., NEUMANN R.M., SCHERER B.G., and BOSTWICK D.G
Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: A new proposal. Cancer 1999, 86 (6): 1035–1043.

[14] DIXON J.S. and GOSLING J.A., Histology and fine structure of the muscularis mucosae of the human urinary bladder. J. Anat, 1983. 1983(136): 265–271.

[15] : Moscovic J.

Vessie et urètre.

Faculté de médecine Toulouse–Purpan, P.C.E.M 2 2005–2006

[16] :Abdilah A.

Vessie

Laboratoire d’Anatomie Médico–Chirurgicale.

Faculté de médecine–Annaba 2008.

[17] : Billerey C, Sibony M.

Anatomie pathologique des tumeurs superficielles de la vessie.

Prog Urol (2001), 11, N°5, 805–863.

[18]:Cheng L., Weaver A.L., Neumann R.M., Scherer B.G. and Bostwic D G.

Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: a new proposal.

Cancer,1999,86:1035–1043.

[19]:Dixon J.S and Gosling J.A.Histology and fine structure of the muscularis mucosae of the human urinary bladder.

J. Anat, 1983, 136 : 265–271.

[20] :Roland J.

Histologie de la voie excréto-urinaire.

EMC : Néphrologie 1995, [18-003-B-10]

[21] :<http://urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2010/v20sS4/S1166708710700439/main.pdf>

[22]: 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.

[22] : Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs–Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol 2016;70:106–19.

[23] : Irani J, Bernardini S, Bonnal JL, Chauvet B, Colombel M, Davin JL, et al. Tumeurs urothéliales. Recommandations du CCAFU. Prog Urol 2007 ; 17:1065–98.

[24] : 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.

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

[26] : Lotan Y, Bensalah K, Ruddell T, Shariat SF, Sagalowsky AI, Ashfaq R. Prospective evaluation of the clinical usefulness of reflex fluorescence in situ hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2008;179:2164–9.

[27]: 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 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466–7.

[28] : Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, Sofras F, Malmstrom PU, Riedl C, et al. Hexaminolevulinate–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, doi : 10.1016/j. eururo.2010.01.025.

[29] : Sadow CA, Silverman SG, O’Leary MP, Signorovitch JE. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology* 2008;249:195–202.

[30] : May M, Brookman–Amisshah S, Roigas J, Hartmann A, Storkel S, Kristiansen G, et al. Prognostic Accuracy of Individual Urologists in Noninvasive Urinary Bladder Carcinoma : A Multicentre Study Comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation Classifications. *Eur Urol* 2009, doi : 10.1016/j. eururo. 2010.03.039.

[31] : Faivre d’Arcier B, Celhay O, Safsaf A, Zairi A, Pfister C, Soulie M, et al. Tumeur urothéliale de vessie T1 : valeur pronostique du franchissement de la muscularis mucosae (T1a/T1b). Etude multicentrique du Comité de cancérologie de l’Association :française d’urologie (CCAFU). *Prog Urol* 2010;20:440–9.

[32] : Lotan Y, Bensalah K, Ruddell T, Shariat SF, Sagalowsky AI, Ashfaq R. Prospective evaluation of the clinical usefulness of reflex fluorescence in situ hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2008;179:2164–9.

[33]: Uhry Z, Remontet L, Colonna M, Belot A, Grosclaude P, Mitton N, et al. Cancer incidence estimation at a district level without a national registry: a validation study for 24 cancer sites using French health insurance and registry data. *Cancer Epidemiol* 2013;37:99–114.

[34] : X. Rébillard, P. Grosclaude , N. Leone , M. Velten, G. Coureau, A. Villers, J.Irani, T. Leuret, J. Rigaud, C. Pfister, J.-J. Patard, P. Richaud, L. Salomon, P. Coloby, M. Soulié *Progrès en Urologie* Volume 23, numéro S2pages 57–65 (novembre 2013).

[35] : REGISTRE DES CANCERS DE la Région Du GRAND Casablanca. Années : 2005–2006–2007 ; édition 2012.

[36] : Registre des cancers de rabat 2006–2008 : édition 2012

[37] : A.ouattara ;R.Hodonou ;J.Avakoudjou. *Epidémiologie des cancers urologiques au centre national hospitalier universitaire Hubert Koutoukou* Maga 22, 261–265.

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

[39]: CHENG L., WEAVER A.L., NEUMANN R.M., SCHERER B.G., and BOSTWICK D.G., *Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion*

[40]: 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 a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*.2000 Apr 15;86(2):289–94.

[41]: John N. Eble,Guido Sauter. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours* Lyon, 2004.

[42]: Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer*. 1989 Oct 15;44(4):605-10.

[43]: Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer*. 1989 Oct 15;44(4):605-10.

[44]: Castela J, Yuan J-M, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS, Ross RK, Yu MC. Gender and smoking related bladder cancer risk. *JNCI*. 2001 Apr 4; 93(7):538-45.

[45]: Vineis P, and Simonato L: Proportion of lung and bladder cancers in males resulting

[46]: Bedwani R, Renganathan E, El Khwsky F, et al: Schistosomiasis and the risk of bladder

[47]: guez LT garci ´a-Closas M, Murta-Nascimento C, et al., Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes *eur uro* 2010

[48]: Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, Tardon A, Serra C, Carrato A, Garcia-Closas R, Lloreta J, Castano-Vinyals G, Yeager M, Welch R, Chanock S, Chatterjee N, Wacholder S, Samanic C, Tora M, Fernandez F, Real FX, Rothman N. NAT2 Slow acetylation and GSTM1 null genotypes increase bladder cancer risk: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet*. 2005 August 20;366 (9486):649-59.

[49]: Hemminki K, Li X. Familial Risk of cancer by site and histopathology. *Int J Cancer*. 2003; 103:105-9.

[50]: Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al: Bladder and kidney cancer following Cyclophosphamide

[51]: Maximilian Burger a, James W.F. Catto b, Guido Dalbagni c, H. Barton Grossman d, Harry Herr c, Pierre Karakiewicz e, Wassim Kassouf f, Lambertus A. Kiemeny g, Carlo La Vecchia h, Shahrokh Shariat i, Yair Lotan j Epidemiology and Risk Factors of Urothelial

[52]: Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. Eur J Cancer Prev. 2001 Feb;10(1):7-14.

[53]: Straif K, Benbrahim-Tallaa, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, metals, arsenic, dusts, and fibres. Lancet Oncol. 2009 May. 10(5), 453-45.

[54]: Pelucchi C, Galeone C, Tramacere I, et al. Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. Ann Oncol 2012; 23.

[55]: Lamm SH, Engel A, Penn CA, Chen R. Arsenic cancer risk confounder in Southwest Taiwan data set. Environ Health Perspect. 2006;114(7):1077-82

[56] : Mazerolles C.

Pathologie des cancrs de la vessie.

Prog urol (2005), 15, 1067-1068.

[57] : Lynch C F, AND Cohen M. B. URINARY SYSTEM.”

CANCER, 1995, 75(1 SUPPL): 316-29.

[58] : Khurana S., Dubey M., Malla N.

Association of parasitic infections and cancers.

Indian Journal of Microbiology, (2005) 23 (2): 74-79.

[59] : Dangou J M, Mendes V, Boye I A, Woto-Gaye G, Ndiaye P.D.

Le cancer vésical au Sénégal, expérience du laboratoire d'anatomopathologie CHU Dakar.

Médecine d'Afrique Noire : 1996, 43 (6)

[60] : Elfassi M.J., Abboudi K.

Les tumeurs superficielles de la vessie.

Thèse N°82/07 faculté de médecine et de pharmacie de Fès (2001–2006).

[61] : Gattegno B., Chopin D.

Histoire naturelle des tumeurs superficielles de vessie.

Prog. Urol, 2001, 11, N°5: 963–990.

[62] : Droller M.

Le cancer de la vessie : du passé au futur

Revue Médicale Suisse N° 90 publiée le 06/12/2006

[63] : Herr H.W., Jakse G, and SHEINFELD J.,

The T1 bladder tumor.

Semin Urol, 1990. 8(4): p. 254–61.

[64]: Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. Eur Urol 2012;61:705–11.

[65] : Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol 2013;23:S105–25.

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

[67]: Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, Kurtycz DF, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. Acta Cytol 2016.

[68] : L. C. Lougue-Sorgho, R. Cisse, M. Kagone , Y. A. Bamouni ,T. L. Tapsoba & A.Sanou

Radiographie et échographie dans la prise en charge des tumeurs de la vessie : à propos de 71 cas au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso).

[69] : Fournier F.Bon D., Doré B.,Aubert J.,L'urétéro-sigmoïdo-stomie après cystectomie totale pour cancer.Résultats au long terme. A propos de 60 cas. Progrès en Urologie,1997,7, pp.967-975.

[70] :Ennis R.D.Petrylak P.D, Singh P.M., Bagieila.E ,Otoole M.K. The effect of cystectomy and perioperative methothrexate, vinblastine; doxorubicine; and cyspaltine chemotherapy on the risk and pattern of relapse in patients with muscle invasive bladder cancer. J.of Urol.,vol 123;May2000;pp:1413-1418.

[71] : IRANI J. : Les nouveaux tests diagnostiques des tumeurs urothéliales de vessie. Prog. Urol., 1998 ; 8 : 481-486.

[72] : BAS W.G., van Rhijn, HENK G., van der Poel, THEO H. van der Kwast : Urine markers for bladder cancer surveillance: A systematic Review. Eur. Urol., 2005 ; 47 : 736-748.

[73]: GUTIERREZ BANOS J.L., MARTIN GARCIA B., DE DIEGO RODRIGUEZ E., HERNANDEZ RODRIGUEZ R., PORTILLO MARTIN J.A., RADO VELAZQUEZ M.A. : The BTA STAT test in the follow-up for bladder cancer. Arch. Esp. Urol., 1999 ; 52 : 856-861.

[74]: MAHNERT B., KRIEGMAIR T.M., MARIASCHMITT U. : BTA TRAK : a useful diagnostic tool in urinary bladder cancer ? Anticancer Res., 1999 ; 19 : 2615-2619.

[75]: THOMAS L., LEYH H., MARBERGER M. : Multicenter trial of the quantitative BTA TRAK assay in the détection of bladder cancer. Clin. Chem., 1999 ; 45 : 472.

[76]: ABBATE L., D'INTRONO A., CARDO G. : Comparison of nuclear matrix protein 22 and bladder tumor antigen in urine of patients with bladder cancer. Anticancer Res., 1998 ; 18 : 3803-3805.

[77]: FERNANDEZ GOMEZ J.M., GARCIA RODRIGUEZ J., ESCAF BARMADAH S. : Urinary BTA TRAK in the follow-up of superficial transitional-cell bladder carcinoma. Arch. Esp. Urol., 2002 ; 55 : 41-49.

[78]: PRIOLO G., GONTERO P., MARTINASSO G. : Bladder tumor antigen assay as compared to voided urine cytology in the diagnosis of bladder cancer. Clin. Chim. Acta., 2001 ; 305 : 47-53.

[79]: SERRETTA V., POMARA G., RIZZO I., ESPOSITO E. : Urinary BTA stat, BTA TRAK and NMP 22 in surveillance after TUR of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur. Urol., 2000 ; 38 : 419-425.

[80]: FRADET Y., LOCKHART C., EMOND J., ZADRA J., JEWETT M., BERTRAND P., HOULE J., SCHICK E., BARKIN J., BELL D., CORCOS J., TRUDEL C., CHIN J., CASEY R., SHORT T., SAAD F., VEZINA J., PARENT C., DESAULNIERS M. : Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer : Immunocyt. Canad. J. Urol., 1997 ; 4 : 400-405.

[81]: LODDE M., MIAN C., NEGRI G., BERNER L., MAFFEI N., LUSUARDI L., PALERMO S., MARBERGER M., BRÖSSNER C., PYCHA A. : Role of uCyt+ in the detection and surveillance of urothelial carcinoma. Urology, 2003 ; 61 : 243-247.

[82] : PIATON E., RUFFION A., COLLET F., LOPEZ J.G., CHAMPETIER G., HOCH M., PERRIN P., DEVONEC M. : Apport de l'immunocytochimie en fluorescence (uCyt+) dans la surveillance après résection des tumeurs vésicales. Prog. Urol., 2004 ; 14 : 315-319.

[83] : PFISTER C., CHAUTARD D., DEVONEC M., PERRIN P., CHOPIN D., RISHMANN P., BOUCHOT O., BEURTON D., COULANGE C., RAMBEAUD J.J. : Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology : results of a French multicenter study. J. Urol., 2003 ; 169 : 921-924.

[84] : LITTLE B., HUGHES A., YOUNG M.R., O'BRIEN A. : Use of polymerase chain reaction analysis of urinary DNA to detect bladder carcinoma. Urol. Oncol., 2005 ; 23 : 102-107.

[85] : MAO L., SCHOENBERG M.P., SCICCHITANO M., EROZAN Y.S., MERLO A., SCHWAB D., SIDRANSKY D. : Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science*, 1996; 271 : 659–662.

[86] : SCHEIDER A., BORGNAT S., LANG H., REGINE O., LINDNER V., KASSEM M., E C., OUDET P., JACQMIN D., GAUB M.P. : Evaluation of microsatellite analysis in urine sediment for diagnosis of bladder cancer. *Cancer. Res.*, 2000 ; 60 : 4617–4622.

[87] : HIRAO S., HIRAO T., MARSIT C.J., HIRAO Y., SCHNED A., DEVI-ASHOK T., NELSON H.H., ANDREW A., KARAGAS M.R., KELSEY K.Y. : Loss of heterozygosity on chromosome 9q and p53 alterations in human bladder cancer. *Cancer*, 2005 ; 104 : 1918–1923.

[88] : BODENMUELLER H., OFENLOCH-HÄHNLE B., LAANE E.B., DESSAUER A. : Lung Cancer associated keratin 19 fragments : Development and biochemical characterization of the new serum assay enzymun-test CYFRA 21-1. *Int. J. Biol. Markers*, 1994 ; 9 : 75–81.

[89] : BODENMUELLER H. : The biochemistry of CYFRA 21-1 and other cytokeratin-tests. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1995 ; 55 : 60–66.

[90] : LAMM D.L., VAN DER MEIJDEN A.P.M., MORALES A. : Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 1992 ; 147 : 596–600.

[91] : Gattegno B., Chopin D.

Tumeurs superficielles de vessie : Diagnostic
Prog.Urol. 2001, 11 : 993–1019.

[92] : Iltzchak Y., Singer D., Fischelovitch Y.

Ultrasonographic assessment of bladder tumours.
J Urol., 1981, 126: 31–33.

[93] :Malonep. R., Weston– Underwood J., Aron P.M.,Wilkinson K.W., joseph a.E. and Riddle P.R., The use of transabdominal ultrasound in the detection of early bladder tumours.

Br J Urol, 1986. 58(5): p. 520–2.

[94] : descotes J.L., Hubert J., Lemaitre L.

Apport l'imagerie dans les tumeurs de vessie.

Prog. Urol., 2003, 13, 947–968.

[95] : Hatch T.R. and Barry J.M.

The value of excretory urography in staging baldder cancer.

J Urol, 1986, 135: 49.

[96] : litzchak Y., Singer D., Fischelovitch Y.

Utrasomographic assesment of bladder tumours.

J Urol., 1981, 126: 31–33.

[97] : Gattegno B., Chopin D.

Tumeurs superficielles de vessie : Diagnostic

Prog.Urol. 2001, 11 : 993–1019.

[98] :Malonep. R., Weston– Underwood J., Aron P.M.,Wilkinson K.W., joseph a.E. and Riddle P.R.,

The use of transabdominal ultrasound in the detection of early bladder tumours.

Br J Urol, 1986. 58(5): p. 520–2.

[99] : descotes J.L., Hubert J., Lemaitre L.

Apport l'imagerie dans les tumeurs de vessie.

Prog. Urol., 2003, 13, 947–968.

[100] : L. C. Lougue–Sorgho, R. Cisse, M. Kagone , Y. A. Bamouni ,T. L. Tapsoba & A. Sanou

Radiographie et échographie dans la prise en charge des tumeurs de la vessie : à propos de 71 cas au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso).

[101] : Dombeu A,
échographiques et urographiques à propos de 42 cas. Communication
20èmes Journées françaises de Radiologie, Paris, 1999.

[102] : L. C. Lougue-Sorgho, R. Cisse, M. Kagone , Y. A. Bamouni ,T. L. Tapsoba & A.
Sanou
Radiographie et échographie dans la prise en charge des tumeurs de la vessie : à
propos de 71 cas au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso).

[103] : Hatch T.R. and Barry J.M.
The value of excretory urography in staging bladder cancer.
J Urol, 1986, 135: 49.

[104] : Lebbar K, Amil T, Ameer A, Drissi SM.
Place de l'imagerie dans les tumeurs de vessie.
Medecine du maghreb 2001 , N° 86.

[105] : Roy C.
Pathologie tumorale de la vessie.
EMC : Radiodiagnostic V- Urologie-Gynécologie [34-403-A-10]

[106] : Lebbar K, Amil T, Ameer A, Drissi SM.
Place de l'imagerie dans les tumeurs de vessie.
Medecine du maghreb 2001 , N° 86.

[107] : descotes J.L., Hubert J., Lemaitre L.
Apport l'imagerie dans les tumeurs de vessie.
Prog. Urol., 2003, 13, 947-968.

[108] : Bajaj A, Sokhi H, Rajesh A.
Intravenous urography for diagnosing synchronous upper-tract tumors in patients
With newly diagnosed bladder carcinoma can be restricted to patients with high-
Risk superficial disease; Clinical Radiology (2007) 62, 854-857.

[109] : Defelippo N., Fortunato R.P.

Intravenous urography : important adjunct for diagnosis of bladder tumours.

Br J Urol.1984;56(5):502-05.

[110] :KIEMENEY, L.A., J.A. WITJES, R.P. HEIJBROEK,

N.P. KOPER, A.L. VERBEEK, and F.M. DEBRUYNE, Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? Adecision analysis.

Members of the Dutch South-East Co-Operative Urological Group. Br J Urol, 73(2): p. 164-71, 1994.

[111] : VAN DER MEJDEN, A., R. SYLVESTER,

L. COLLETTE, A. BONO, and F. T E N

KATE, The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages ta and t1 bladder tumors: a combined analysis of 5 european organization for research and treatment of cancer trials. J Urol, 164(5): p. 1533-7, 2000.

[112] :HERR, H.W., The value of a second transurethralresection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol, 162(1): p. 74-6, 1999.

[113] : KIEMENEY, L.A., J.A. WITJES, R.P. HEIJBROEK, N.P. KOPER, A.L. VERBEEK, and F.M. DEBRUYNE, Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? Adecision analysis.

Members of the Dutch South-East Co-Operative Urological Group. Br J Urol, 73(2): p. 164-71, 1994.

[114] : HASUI, Y., Y. OSADA, S. KITADA, and S. NISHI, Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer. Urology, 43(6): p. 782-6, 1994.

[115] :SCHELLHAMMER, P.F., M.A. BEAN, and W.F. WHITMORE, Prostatic involvement by transitional cell carcinoma: pathogenesis, patterns and prognosis. J Urol, 118(3): p. 399- 403., 1977.

[116] :LERNER, S.P., D.G. SKINNER, G. LIESKOVSKY,S.D. BOYD, S.L. GROSHEN, A. ZIOGAS, E. SKINNER, P. NICHOLS, and B. HOPWOOD, The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. *J Urol*, 149(4): p. 758–64; discussion 64–5, 1993.

[117] :BAJORIN, D.F., J.A. MCCAFFREY, S. HILTON,M. MAZUMDAR, W.K. KELLY, H.I. SCHER, J. SPICER, H. HERR, and G. HIGGINS,
Treatment of patients with transitionalcell carcinoma of the urothelial tract with ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin: a phase II trial. *J Clin Oncol*, 16(8): p. 2722–7, 1998.

[118] :SHINKA, T., Y. UEKADO, H. AOSHI, A. HIRANO, and T. OHKAWA, Occurrence of uroepithelial tumors of the upper urinary tract after the initial diagnosis of bladder cancer. *J Urol*, 140(4): p. 745–8, 1988.

[119] :KENWORTHY, P., S. TANGUAY, and C.P.DINNEY, The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the distal ureter. *J Urol*, 155(2): p. 501–3, 1996.

[120] :VOGELI, T. and R. ACKERMANN, When does superficial bladder cancer resist intravesical therapy? *Semin Urol*, 8(4): p. 248–53,1990.

[121] : MILLAN-RODRIGUEZ, F., G. CHECHILETONIOLO, J. SALVA D O R – B AYARRI, J. H U G U E T-PEREZ, and J. V I C E N T E – RODRIGUEZ, Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic f actors and risk groups. *J Urol*, 164(4): p. 1183–7, 2000.

[122] :HERR, H.W., Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. *J Clin Oncol*, 16(3): p. 1099–102, 1998.

[123] : Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta, T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar; 49(3):466–5.

[124] : Gontero P, Sylvester R, Pisano F, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscleinvasive bladder cancer patients initially treated with Bacillus Calmette–Guérin: Results of a retrospective multicenter study of 2451 patients. *Eur Urol* 2015 Jan; 67(1): 74–82.

[125] : Association française d'urologie (AFU), SFdHHS, Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte. 2015.

[126] : Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Quintens H, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. *Prog Urol* 2013;23:S105–25.

[127] : Kramer MW, Abdelkawi IF, Wolters M, Bach T, Gross AJ, Nagele U, et al. Current evidence for transurethral en bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2014;23:206–13.

[128] : Bai Y, Liu L, Yuan H, Li J, Tang Y, Pu C, et al. Safety and efficacy of transurethral laser therapy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2014;12:301.

[129] : Dick A., Barnes R., Hadley H., Bergman R.T. and Ninan C.A., Complications of transurethral resection of bladder tumors: prevention, recognition and treatment. *J Urol*, 1980. 124(6): p. 810–1.

[130] :Kondas J. and Szentgyorgyi E.,Transurethral resection of 1250 bladder tumours. *Int Urol Nephrol*, 1992. 24(1): p. 35– 42.

[131] :Collado A., Chechile G.E., Salvador J. and Vicente J., Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol*, 2000. 164(5): p. 1529–32.

[132] : Kondas J. and Szentgyorgyi E.

Transurethral resection of 1250 bladder tumours.

Int Urol Nephrol, 1992, 24:35–42.

[133] :Badenochd F., Tiptaft C.,Microbiological study of bladder tumors, their histology and infective complications.Urology, 1990. 35(1): p. 5–8.

[134] :FRACHET O, CORDIER G, HENRY N, GATTEGNO B, SEBE P.

Perforation vésicale au cours d'une résection trans-urétrale de tumeur de vessie.

Prog Urol (2007), 17, 1310–1312.

[135] : Mukamel E., Nissenkorn I., Glanz I., Vilcovsky E. and Servadio C.,

Upper tract tumours in patients with vesicoureteral reflux and recurrent bladder tumours. Eur Urol, 1985. 11(1): p. 6–8

[136] :Mazeman E., Rigot J.M., Cracco D. and Sauvage L., Vesicorenal reflux following endoscopic treatment of vesical tumors. Developmental and therapeutic complications. J Urol, 1986. 92(9): p. 611–5.

[137] :Murshidi M.S. Intraperitoneal rupture of the urinary bladder during transurethral resection of transitional cell carcinoma. Acta Urol Belg, 1998, 56: 68–73.

[138]: Dobruch J, Borowka A, Herr HW. Clinical value of transurethral second resection of bladder tumor: systematic review. Urology 2014;84:881–5.

[139] : Julio M. Pow–Sang, MD, and John D. Seigne, MB, BCh Contemporary management of superficial bladder cancer.

Cancer Control (2000), Vol 7, N° 4: 335–339.

[140] : Thrasher J.B.and Crawford E.D. Complications of intravesical chemotherapy.

Urol clin North Am, 1992, 19 (3) : 529–39.

[141]: Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Coloby P, Rebillard X, et al. Recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU) pour la bonne pratique des instillations endovésicales de BCG et de mytomycine C dans le traitement des tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle (TVNIM). *Prog Urol* 2012;22:920–31.

[142] : Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1: CD009294.

[143] : Neuzillet Y, Roupret M, Wallerand H, Pignot G, Larre S, Irani J, et al. Diagnostic et prise en charge des événements indésirables survenant au décours des instillations endovésicales de BCG pour le traitement des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) : revue du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Prog Urol* 2012;22:989–98.

[144] : Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol* 2016;69:231–44.

[145] :Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage TaT1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004 ; 171 (6 Pt 1) : 2186–90.

[146] :Hinotsu S, Akaza H, ohashi Y, Kotake T. Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. *Cancer* 1999 ; 86 :1818–26.

[147] : Pawinsky A, Sylvester RJ, Kurth KH, Bouffieux C, van der Meijden A, Parkmar MK, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Part on Superficial Bladder Cancer. J Urol 1996 ; 156 : 1934–41.

[148] :Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes A, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk s: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006 ; 49 : 466–77.

[149] : Lamm D.L.

Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer.

Urol clin North Am, 1992, 19, 3 : 573–80.

[150] : Azad H. Razak A. Bacillus Calmette–Guérin and Bladder Cancer Asian J Surg 2007;30(4):302–9

[151] : Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al.,. Final results of an EORTC–GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette–Guerin in intermediate– and high–risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one–third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. Eur Urol 2013;63:462–72.

[152] : Chopin D., Saint F., Gattegno B.

Immunothérapie endovésicale : le Bacille de Calmette– Guérin.

Prog Urol (2001), 11, N°5, 1065–1115.

[153] :Martínez–Piñeiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastián JL, Pertusa C, et al.; for CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico).

Long-term follow-up of a randomizedprospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravésical bacille Calmette–Guérin with a reduced dose of 27 mg insuperfi cial bladder cancer. BJU Int 2002;89:671–80.

[154] :Lamm D.L.

Preventing progression and improving survival with BCG maintenance.

Eur Urol, 2000, 37 (supp:1) : 9–15.

[155] :Badalament RA, Herr HW, Wong GY, Gnecco C, Pinsky CM, Whitmore WF Jr, et al. A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical bacillus Calmette–Guérin therapy of superficial bladder cancer. J Clin Oncol 1987;5:441–9.

[156] :Palou J, Laguna P, Millán–Rodríguez F, Hall RR, Salvador–Bayarri J, Vicente–Rodríguez J.

Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette–Guerin for carcinoma in situ and/ or high grade bladder tumors. J Urol 2001;165:1488–91.

[157] :Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gómez JM, Molina JR, et al.; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico).

A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate–risk superficial bladder cancer: low–dose bacillus Calmette–Guerin (27 mg) versus very low–dose bacillus Calmette–Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. Eur Urol 2007;52:1398–406.

[158] : Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, et al.

Maintenance bacillus Calmette–Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder:a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol 2000;163:1124–9.

[159] : Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette–Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer : a meta–analysis of the published results of randomized trials. J Urol 2002;168:1964–70.

[160] : Saint F, Irani J, Patard JJ, Salomon L, Hoznek A, Zammattio S, et al.

Tolerability of bacille Calmette–Guérin maintenance therapy for superficial bladder cancer. Urology 2001;57:883–8.

[161] : Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables : a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49:466–5.

[162] : Marc Colombel et Aude Picard.

Prévention des complications du Bacille de Calmette–Guérin

Progrès en Urologie (2008) 18 Suppl. 5, S105–S110

[163] : Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, Coloby P, Rebillard X, et al. Recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU) pour la bonne pratique des instillations endovésicales de BCG et de mytomycine C dans le traitement des tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle (TVNIM). Prog Urol 2012;22:920–31.

[164] : Fahan R and Gangpan J. Can Intravesical Bacillus calmette–Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer ? A Meta Analysis of Randomized trials. Urology, volume 67, issue 6, June 2006, Pages 1216–1223.

[165] : Lamm DL.

Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer.

Urol Clin North Am 1992;19:573–80.

[166] : Alan M. NIEDER, MAURIZIO BRAUSI, DONALD LAMM, MICHAEL O'DONNELL, KYOICHI TOMITA, HENRY WOO, AND MICHAEL A. S. JEWETT

Management of stage t1 tumors of the bladder: International consensus panel

UROLOGY 66 (Suppl 6A): 108–125, 2005.

[167] : Meyer J–P, Persad R and Gillatt D A.

Use of bacille Calmette–Guérin in superficial bladder cancer.

Postgrad. Med. J. 2002;78;449–454

[168] : Lundholm C, Norten BJ, Eckman P, et al.

A randomised prospective study comparing long term intravesical installations of MMC and BCG in patients with superficial bladder cancer.

J Urol 1996;156:372-6.

[169] :Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B, et al. SWOG 8795.

A randomised comparison of BCG and MMC prophylaxis in stage Ta & T1 transitional cell carcinoma of the bladder.

J Urol 1993;149:282A (abstract 275).

[170] :Zerbi B M, Slama J, Coloby P, Bouchot O.

La cystectomie totale : Techniques chirurgicales

Progrès en Urologie (2002), 12, N°5, 833-856

[171] :Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder.

J Urol 151: 31-35, 1994.

[172] : Canion R and Seigne J.

Surgical management of bladder carcinoma.

Cancer control 2002, 9 (4), 284-292.

[173] :Eggner S.E, Campbeu S.C.

Cystectomy radical,

Med 2001, 2, 8.

[174] :Zerbib M, Slama J, Bouchot.

Les derivations urinaires, techniques chirurgicales,

Programme urologiques 2002 : 12 : 857-874.

[175] : Leduk A., Bron J., Hennequin C.

Traitement des tumeurs épithéliales de la vessie.

EMC : 1999, Néphro -Uro, 18-244-A-10.

[176] : Fengh.

Partial cystectomy.

Med J 2002: 3.

[177] : Stefan Denzinger , Hans–Martin Fritsche, Wolfgang Otto, Andreas Blana, Wolf–Ferdinand Wieland, Maximilian Burger Early Versus Deferred Cystectomy for Initial High–Risk pT1G3 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Do Risk Factors Define Feasibility of Bladder–Sparing Approach?

European Urology 53 (2008) 146–152

[178] : Lebret T. Tumeurs de vessie n’infiltrant pas le muscle de haut grade (TVNIM) : quand cystectomiser ? Prog Urol 2008; 18:S111–4.

[179] : Herr HW, Sogani PC.

Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors?

J Urol 2001;166:1296–9.

[180] : Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW, Studer UE.

Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? J Urol 2004;172:70–5

[181] : Rischmann P., Recommandations du Comité de Cancérologie de l’Association Française d’Urologie. Tumeurs urothéliales.

Progrès en Urologie (2002), 12, N°5, Supp.2.

[182] : Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al., Final results of an EORTC–GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette–Guerin in intermediate– and high–risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one–third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. Eur Urol 2013;63:462–72.

[183] : Smith J.A., Labasky R.F, Cockett A.T, Fracchia J.A, Montie J.E, Andr G.
Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of
Non muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and T1S).

The American Urologic al Association. J Urol, 1999. 162(5): p. 1697–701.

[184] : Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffioux 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 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol, 2006;49:466–77.

[185] : Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio–Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3–month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol 2000;164:685–9.

[186]: Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou–Redorta J. European Association of Urology guidelines onTaT1 (non–muscle invasive) bladder cancer. Update March 2008. Arnhem, the Netherlands : European Association of Urology, 2008. Eur Urol 2008;54:303–14. [Abstract].

[187] : Badrinath R. Konety, M.D., M.B.A. Molecular markers in bladder cancer: A critical appraisal Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 24 (2006) 326–337

[188] : P.Gontero, R. Sylvester et al. PrognosticFactors and Risk Groups in T1G3 Non–Muscle–invasive Bladder Cancer Patients InitiallyTreatedwith Bacillus Calmette–Gue´rin: Results of a RetrospectiveMulticenterStudy of 2451 Patients. Europeanurology (2014) ,EURURO–5712; No. of Pages 9.

[189] : Manoharan M., Mark S., Optimal Management of the T1G3 Bladder Cancer. Urol Clin 32 (2005) 133–145

[190] : Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR.

The treated natural history of high-risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. J Urol 1997;158:62-7.

[191] :Cookson MS, Chang SS, Wells N, Parekh DJ, Smith Jr. JA.

Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease.

J Urol 2003;169:101-4.

[192] : Cheng L, Weaver AL, Leibovich BC, Ramnani DM, Neumann RM, Scherer BG, et al.

Predicting the survival of bladder carcinoma patients treated with radical cystectomy. Cancer 2000;88 2326-32

[193] : Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, Thalmann GN, Danuser H, Radical cystectomy for bladder cancer today—a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol 2003;21:690-6

[194] : K. Bensalah, J.-J. Patard

Prise en charge des tumeurs de vessie T1G3 Annales d'urologie EMC Urologie 40 (2004) 93-100.

[195] : Herr HW, Dalbagni G.

Defining bacillus Calmette–Guerin refractory superficial bladder tumours.

J Urol 2003;169:1706-8.

[196] : Stockle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R.

Radical cystectomy—often too late? Eur Urol 1987;13:361-7.

[197] : Malavaud B. T1G3 bladder tumours: the case for radical cystectomy.

Eur Urol 2004;45:406-10

[198] : Kavoussi LR, Torrence RJ, Gillen DP, Hudson MA, Haaff EO, Dresner SM, et al.

Results of 6 weekly intravesical bacillus Calmette–Guerin instillations on the treatment of superficial bladder tumors.

J Urol 1988;139:935-40.

[199] : Cookson MS, Chang SS, Wells N, Parekh DJ, Smith Jr. JA.

Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease.

J Urol 2003;169:101-4.

[200] : Cheng L, Weaver AL, Leibovich BC, Ramnani DM, Neumann RM, Scherer BG, et al. Predicting the survival of bladder carcinoma patients treated with radical cystectomy. Cancer 2000;88 :2326-3.