

Royaume du Maroc المملكة المغربية

PLAN

ABREVIATIONS	5
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES FIGURES	7
INTRODUCTION	9
PARTIE THEORIQUE	11
I. RAPPEL ANATOMIQUE	12
1. Anatomie descriptive de la vessie	12
2. Configuration interne	22
3. Vascularisation de la vessie	23
II. Rappel Embryologique et Histologique.....	26
1. Embryologie	26
2. Histologie.....	27
III. Epidémiologie	30
1. Introduction	30
2. En Europe.....	30
3. Aux Etas-unis	32
4. Au Maroc:.....	32
IV. Cancérogenèse des tumeurs de vessie	35
V. Les Facteurs de Risques	38
1. Les facteurs génétiques	38
2. Le tabagisme	38
3. Les facteurs environnementaux	39
VI. Anatomopathologie	42
1. Aspect Macroscopique.....	43
2. Aspect Microscopique.....	44

3. Grades OMS	57
4. STADES ET CLASSIFICATION TNM	60
VII. Diagnostic des tumeurs De La Vessie Non Infiltrant Le Muscle(TVNIM)	62
1. Clinique	62
2. Para clinique	64
VIII. Traitement des TVNIM	77
1. Objectif	77
2. Moyens	77
3. Stratégie thérapeutique selon la classification pronostique	93
4. Surveillance des TVNIM	97
IX. Prévion des récidives et de la progression des TVNIM	100
1. Tumeurs Ta, T1	100
2. Carcinome in situ	101
3. Pronostic des TVIM	101
X. Traitement des récidives de TVNIM	103
1. Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque	103
DEXIEME PARTIE :ETUDE PRATIQUE	106
I. Objectif.....	107
II. Matériel et méthode	107
III. Résultats	112
A. Profil des patients	112
B. Histoire tumorale initiale	118
C. Histoire de la récidence	123
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....	137
I. Epidémiologie	138

II. Facteurs pronostic de la récurrence.....	143
III. Diagnostic de la récurrence d'une tumeur faible risque	150
IV. Anatomopathologie	159
V. Traitement des TVNIM récidivantes de faible risque	160
VI. Evolution et suivi	171
CONCLUSION	173
RESUMES.....	177
REFERENCES.....	185

ABREVIATIONS

BCG	: Bacille de Calmette et Guérin
CCAFU	: Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie .
CIS	: Carcinome in situ.
CU	: carcinome urothéliale.
CUETO	: Club Espagnol d'Urologie et du traitement oncologique.
ECBU	: Examen Cytobactériologique des Urines.
EORTC	: Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer.
HAP	: Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques.
IARC	: International Agency for Research in Cancer.
IPOP	: Instillation intra vésicale post-opératoire immédiate.
MMC	: Mitomycine C .
NFS	: Numération Formule Sanguine
RTUV	: Résection trans-urétrale de la vessie.
TDM	: Tomodensitométrie
TV	: tumeurs de vessies.
TVIM	: Tumeur de vessie infiltrant le muscle .
TVINM	: Tumeur de vessie non infiltrant le muscle .
RCRC	: registre cancer région grand casablanca

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux oncogènes décrits comme mutés dans les carcinomes urothéliaux

Tableau 2 : Résumé des critères diagnostiques des lésions urothéliales papillaires selon l'OMS 2016.

Tableau 3 : Résumé des critères diagnostiques des lésions urothéliales planes selon l'OMS 2016.

Tableau 4 : conduite à tenir en fonction de la cytologie urinaire

Tableau 5 : Classification et propositions de prise en charge des effets secondaires mineurs.

Tableau 6 : Différentes catégories de l'échec du traitement par le BCG.

Tableau 7 : Stratification et traitement des TVNIM

Tableau 8 : comparaison entre les différentes séries du taux de récurrence et de progression des tumeurs Ta .

Liste des figures

Figure 1 : Situation de la vessie chez l'homme (coupe sagittale médiane)

Figure2 : Situation de la vessie chez la femme (coupe sagittale médiane)

Figure 3 : Moyens de fixité de la vessie chez l'homme (coupe sagittale. vue antérolatérale)

Figure 4 : Vue supérieure du pelvis chez l'homme

Figure 5 : Vue supérieure du pelvis chez la femme

Figure6 : coupe frontale de la vessie chez l'homme

Figure7 : Artères et lymphatiques de la vessie et des organes génitaux Internes masculins

Figure 8 : Artères et lymphatiques de la vessie chez la femme (vue médiale et postérieure)

Figure 9 : Schémas montrant l'évolution du cloaque

Figure10 : Schéma montrant les différentes couches de la paroi vésicale

Figure11 : Lamina propria (ou chorion) normal (Coloration HE)

Figure12 : Muscle détroisseur ou musculature propre

Figure13 : Comparaison de l'incidence du cancer de la vessie entre registre, registre cancer 2008

Figure14 : Proportion du nombre de cas de cancer de la vessie parmi les autres localisations tout sexe confondu , registre des cancers du grand casablanca 2008–2012.

Figure15 : Incidence brute, standardisée et cumulée du cancer de la vessie , registre des cancers du grand casablanca 2008–2012.

Figure16 : Taux spécifiques de l'incidence du cancer de la vessie par sexe , registre des cancers du grand casablanca 2008–2012.

Figure17 : Les 2 grandes voies génétiques proposées pour la formation du cancer de la vessie.

Figure18 : Représentation schématique des différents stades des tumeurs vésicales

Figure19 : Variants morphologiques de carcinome urothélial

Figure20 : parallèle entre les grades OMS 1973 et 2004 pour les tumeurs urothéliales papillaire

Figure21 : Algorithme pour le grading des tumeurs urothéliales, proposé par l'OMS 2016.

Figure22 : TNM et grades 1973 et 2004 des carcinomes urothéliaux (Knowles MA Nature Reviews Cancer 2015)

Figure23 : Classification TNM 2010 du cancer de la vessie.

Figure24 : Image échographique montrant une tumeur vésicale unique

Figure25 : Uroscanner objectivant une tumeur vésicale intéressant la paroi latérale droite (dont la RTUTV était en faveur d'une TVNIMV).

Figure26 : La cystoscopie chez les Femmes et les Hommes.

Figure27 : images endoscopiques de tumeurs de la vessie .

Figure28 : résection transurétrale d'une lésion papillaire vésicale.

Figure29 : Comparaison de la vision endoscopique d'une tumeur urothéliale en lumière blanche standard (A), après instillation d'hexaminolévulinate en lumière bleue(B).

Figure30 : Algorithme de prise en charge des TVNIM

Figure31 : Calendrier de traitement endovésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque

Figure32 : ce qui a changé entre 2016 et 2018 dans la prise en charge des TVNIM [162]

Figure 33 : Calendrier de traitement endovésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque.

INTRODUCTION

Le cancer de la vessie représente le 7^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 17^{ème} chez la femme. Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle constituent 70% des cas au tableau initial. Parmi celle-ci on retrouve 70% des tumeurs stade Ta , 20% T1 et 10% CIS (carcinome in situ).

Il est sans savoir, que ces tumeurs vont poser deux problèmes évolutifs essentiels : un risque de récurrence et surtout un risque de progression dont les facteurs prédictif font sujets de plusieurs débats.

Après la résection trans-urétrale complète initiale en un ou plusieurs temps, il est important d'établir une classification pronostic de la tumeur permettant ainsi de s'orienter par rapport au traitement adjuvants et aux modalités de suivi.

Les tumeurs de vessie de faible risque représentent la catégorie de tumeur la plus fréquente au stade de début, et dont la prise en charge et le suivi adéquat permettront d'éviter un risque de progression vers des tumeurs plus agressives.

PARTIE THEORIQUE

I. RAPPEL ANATOMIQUE :

1. Anatomie descriptive de la vessie :

1.1. Généralités :

La vessie est un réservoir musculo-membraneux où s'accumulent dans l'intervalle des mictions l'urine, sécrétée de façon continue par les reins. Elle se compose d'un socle trigonal fixe au contact du plancher pelvien, surmonté d'une calotte mobile. [3].

Comme tout organe pelvien la vessie comporte de larges différences morphologiques et topographiques chez l'homme et chez la femme.

1.2. La situation

La vessie, à l'état de vacuité, est pelvienne. Elle est située en arrière de la symphyse pubienne et du pubis.

a. Chez l'homme,

Elle est en avant des vésicules séminales et du rectum et au dessus de la prostate.

b. Chez la femme

Elle est en avant de l'utérus et du vagin, et au-dessus du diaphragme pelvien

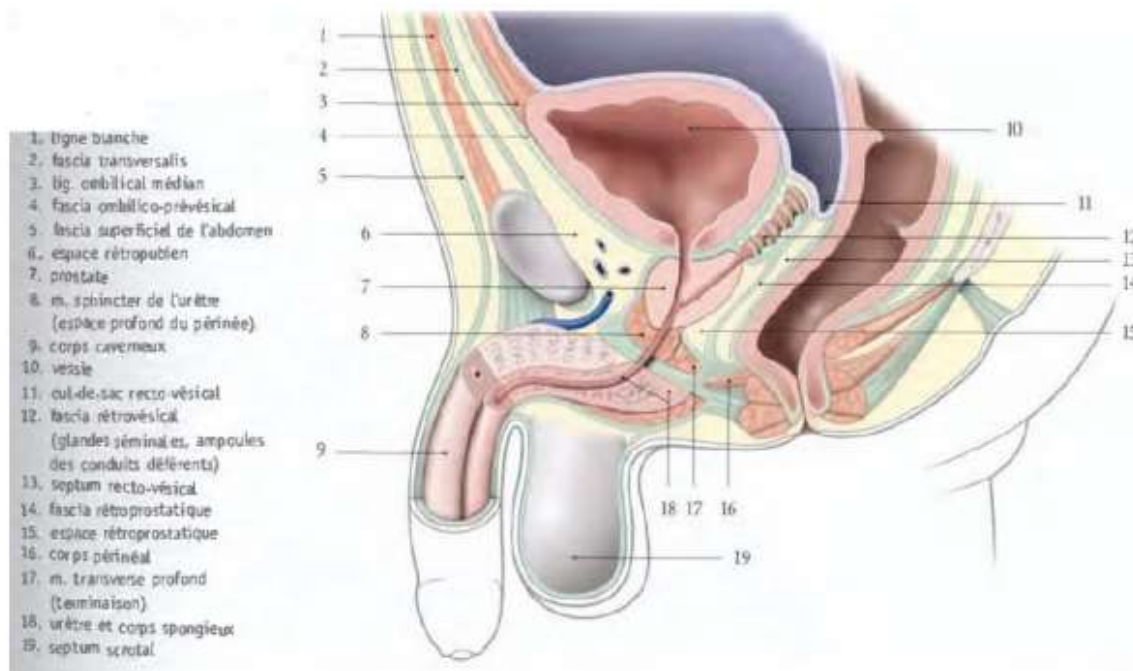


Figure 1 : Situation de la vessie chez l'homme (coupe sagittale médiane) [4]

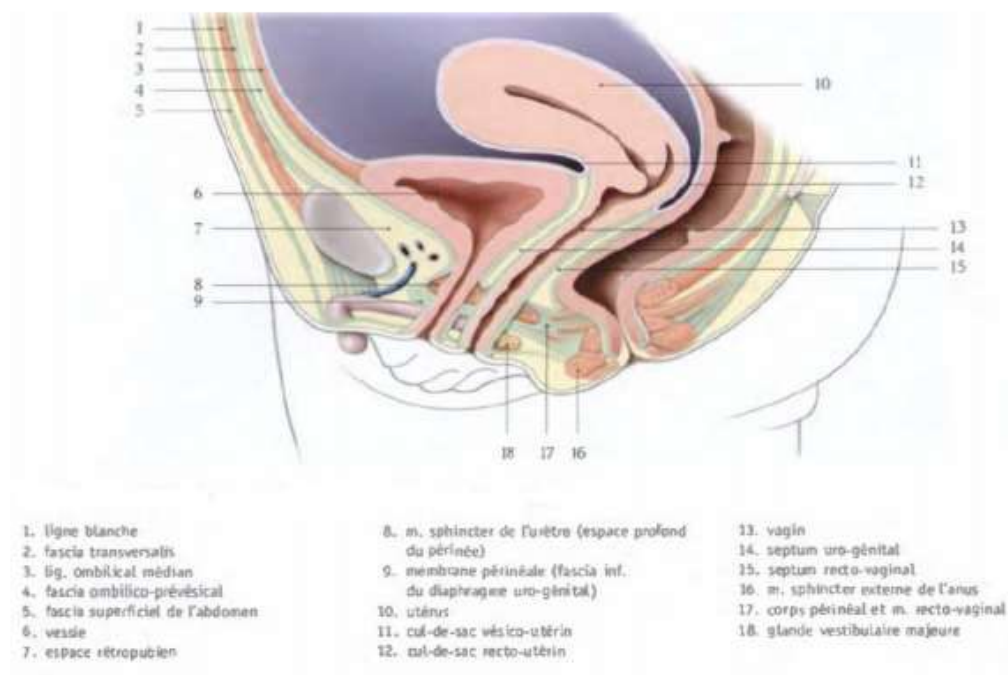


Figure 2 : Situation de la vessie chez la femme (coupe sagittale médiane) [4]

1.3. Morphologie :

La forme de la vessie dépend avant tout de son état de vacuité ou de réplétion.

Vessie vide :

La vessie est à paroi épaisse, aplatie de haut en bas et d'avant en arrière, de

forme prismatique, triangulaire et présentant :

Trois faces :

- ♦ Une face postéro–inférieure (base vésicale) :

Triangulaire, à sommet antéroinférieur correspondant à l'orifice urétral et à base postérieure recevant les uretères.

- ♦ Une face antéro–inférieure :

Triangulaire, à base inférieure et sommet supérieur prolongé par le canal de l'ouraque.

- ♦ Une face supérieure :

Triangulaire, à sommet antérieur se prolongeant par l'ouraque.

Trois bords :

Un postérieur et deux bords latéraux.

Trois angles :

Deux latéraux droit et gauche et un angle antérieur, appelé sommet se continuant avec l'ouraque. **Vessie pleine :**

Ses faces antéro–inférieure et supérieure se distendent, elle prend alors une forme ovoïde alors que la base vésicale reste fixe. On oppose alors :

La Base vésicale : qui est fixe, correspond à la face postéro–inférieure et reçoit les deux uretères. C'est le trigone de Lieutaud [5] ; dont l'abord chirurgical est difficile.

La calotte vésicale ou dôme vésical : formé par la face antéro inférieure et la face supérieure, partie mobile, extensible, contractile, cette dernière présente un abord chirurgical plus aisé [3,5,6].

1.4. La forme :

La vessie est piriforme et comprend:

- ♦ Un corps globuleux à l'état de réplétion, et aplati à l'état de vacuité. Il présente une face supérieure et deux faces inféro–latérales.

- ♦ Un apex antérieur.
- ♦ Un fundus postérieur (ou base).
- ♦ Et un col se continuant par l'urètre. [4]

1.5. Capacité :

La compliance vésicale est importante et dépend essentiellement de sa face supérieure

a. Chez l'adulte :

La capacité anatomique maximale est de 2 à 3 litres. La capacité physiologique est d'environ 150 ml pour le premier besoin d'uriner et de 300 ml pour le besoin normal. Chez la femme, la capacité vésicale est plus importante que chez l'homme.

b. Chez l'enfant

La capacité vésicale est de 50 ml à 1 an, 100ml à 2 ans, 150ml à 4 ans, 200 ml à 6 ans et 250ml à 11 ans. [4]

1.6. Moyen de fixité de la vessie :

Ils sont représentés par :

Les connexions de la vessie avec l'urètre et la prostate chez l'homme, l'urètre et la face antérieure du vagin chez la femme. Les ligaments pubo-vésicaux qui amarrent la partie antérieure de la vessie au pubis. Plus accessoirement par l'ouraque et les artères ombilicales oblitérées qui vont se fixer à la face postérieure de l'ombilic. Le péritoine qui recouvre la face postérieure et les faces latérales de la vessie. La cystectomie conduira à faire le tour d'exérèse de tous ces moyens de fixité pour pouvoir libérer la vessie [3,5,6].

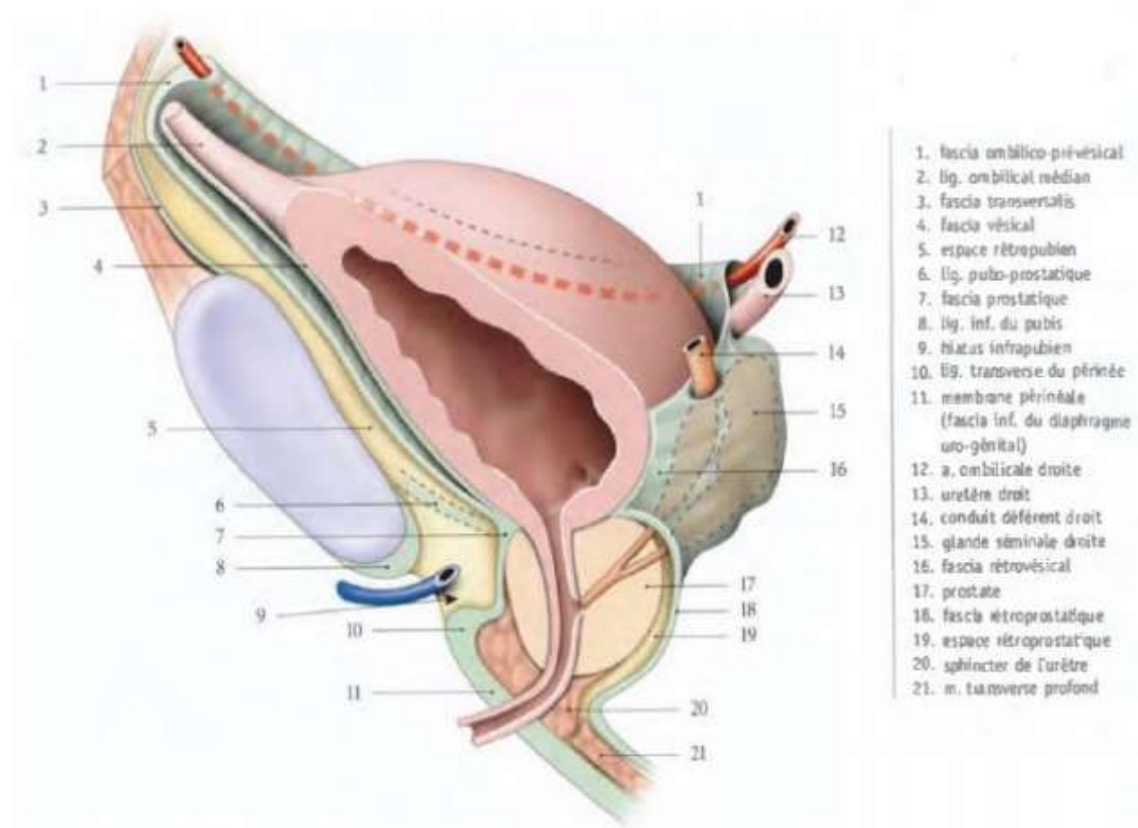


Figure 3 : Moyens de fixité de la vessie chez l'homme (coupe sagittale. vue antérolatérale)[4]

1.7. Rapports de la loge vésicale et de la vessie :

a. Les rapports chez l'homme:

La face supérieure :

Entièrement péritonisée, répond à la grande cavité péritonéale et son contenu anses grêles, caecum et à l'appendice et surtout au colon sigmoïde qui est en contact direct avec le dôme vésical. Ce rapport de la vessie avec les éléments digestifs permet facilement le recours aux segments intestinaux dans les différentes techniques de dérivations urinaires.

La face antéro-inférieure : répond à l'espace pré-vésical mais ses rapports sont différents suivant que la vessie est vide ou pleine

Lorsque la vessie est vide : elle répond à l'espace pré-vésical de Retzius , limité en avant par le pubis, en arrière par l'aponévrose ombilico-pré-vésical, en bas la vessie est unie à la face postérieure du pubis par les ligaments pubo-vésicaux qui séparent cet espace pré vésical de la loge pré prostatique contenant le plexus veineux de Santorini; il n'existe pas de point de passage entre les deux structures. Cette face répond également aux muscles obturateurs internes et releveurs de l'anus, revêtement de l'aponévrose endopelvienne.

Lorsque la vessie est pleine : la face antéro-inférieure remonte largement audessus du détroit supérieur et répond à la paroi abdominale par l'intermédiaire de l'aponévrose ombilico-pré-vésicale.

Les bords latéraux :

Ils sont longés par les artères ombilicales, celles-ci sont elles-mêmes croisées, le long du bord latéral de la vessie par le canal déférent qui passe au-dessus d'elles.

Le rapport essentiel est représenté par le canal déférent qui après sa sortie de l'orifice inguinal profond a un trajet oblique en bas et en arrière et en dedans de la face inférieure du péritoine, à laquelle il adhère. Après avoir croisé les vaisseaux iliaques

externes, puis le pédicule obturateur, il surcroise d'avant en arrière et de dehors en dedans l'artère ombilicale, près de l'angle postéro-latéral de la vessie.

Plus loin, le déférent croise à distance la face supérieure de l'uretère et pénètre dans la loge génitale entre les deux feuillets de l'aponévrose de Denonvilliers pour rejoindre la vésicule séminale correspondante et venir se terminer au niveau de la base prostatique.

La base vésicale :

Tout en avant, le col vésical situé à environ 2 cm au-dessus et en arrière du bord inférieur de la symphyse pubienne, se continue en bas avec l'urètre enserré par les fibres circulaires du sphincter lisse et répond à l'échancrure antéro-supérieur de la prostate.

Plus en arrière, le trigone vésical répond à la base prostatique.

Encore plus en arrière, le bas fond vésical répond à l'aponévrose prostatopéritonéale, contenant près de la ligne médiane, la terminaison des deux canaux déférents, en dehors des vésicules séminales. Ces éléments sont accompagnés par la terminaison de l'artère vésiculo déférentielle et par le plexus veineux séminal.

Tout en arrière, le feuillet postérieur de l'aponévrose prostatopéritonéale sépare tous ces éléments de la face antérieure de l'ampoule rectale [3, 5, 6, 7].

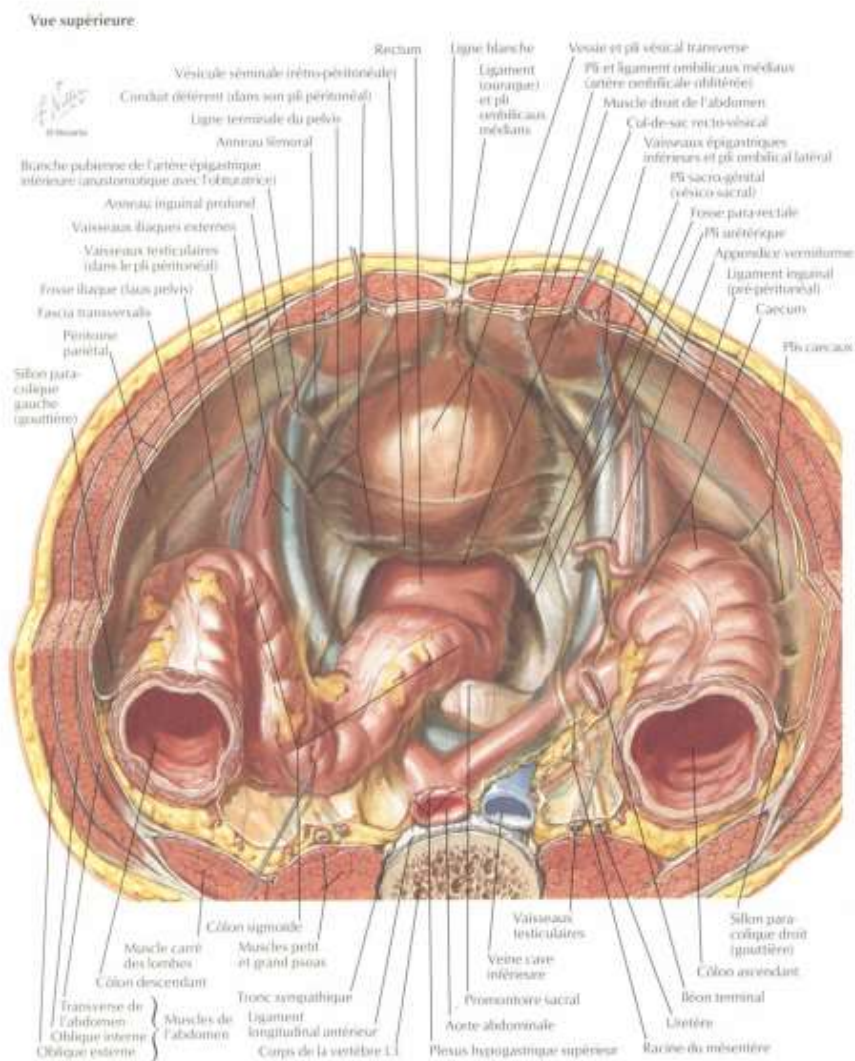


Figure 4 : Vue supérieure du pelvis chez l'homme [7]

b. Les rapports chez la femme:

La face supérieure :

Comme chez l'homme, elle entre en rapport avec les anses grêles et parfois le caecum, par contre, elle reste généralement à distance du colon sigmoïde dont elle est séparée par l'utérus et le ligament large.

La face antéro-inférieure :

Elle a les mêmes rapports que chez l'homme.

Les bords latéraux :

Longés par l'artère ombilico-vésicale dans l'épaisseur de l'aponévrose ombilico-pré-vésicale. Ils sont sur croisés mais généralement à distance par le ligament rond, tendu de la corne utérine à l'orifice profond du canal inguinal.

La base vésicale :

Est beaucoup plus proche que chez l'homme du plancher pelvien:

En avant : le col vésical se continue avec l'urètre, entouré par les fibres circulaires du sphincter lisse et plus bas par le sphincter strié.

En arrière : la partie basse de cette face postérieure est unie par une lame conjonctive, dense, adhérente au vagin (fascia d'Halban).

Les deux tiers inférieurs de la base vésicale répondent à la face antérieure du vagin ; le tiers supérieur à la partie supra-vaginale du col de l'utérus et le cul de sac vaginal antérieur. Le clivage est facile et avasculaire [3, 5, 6, 7].

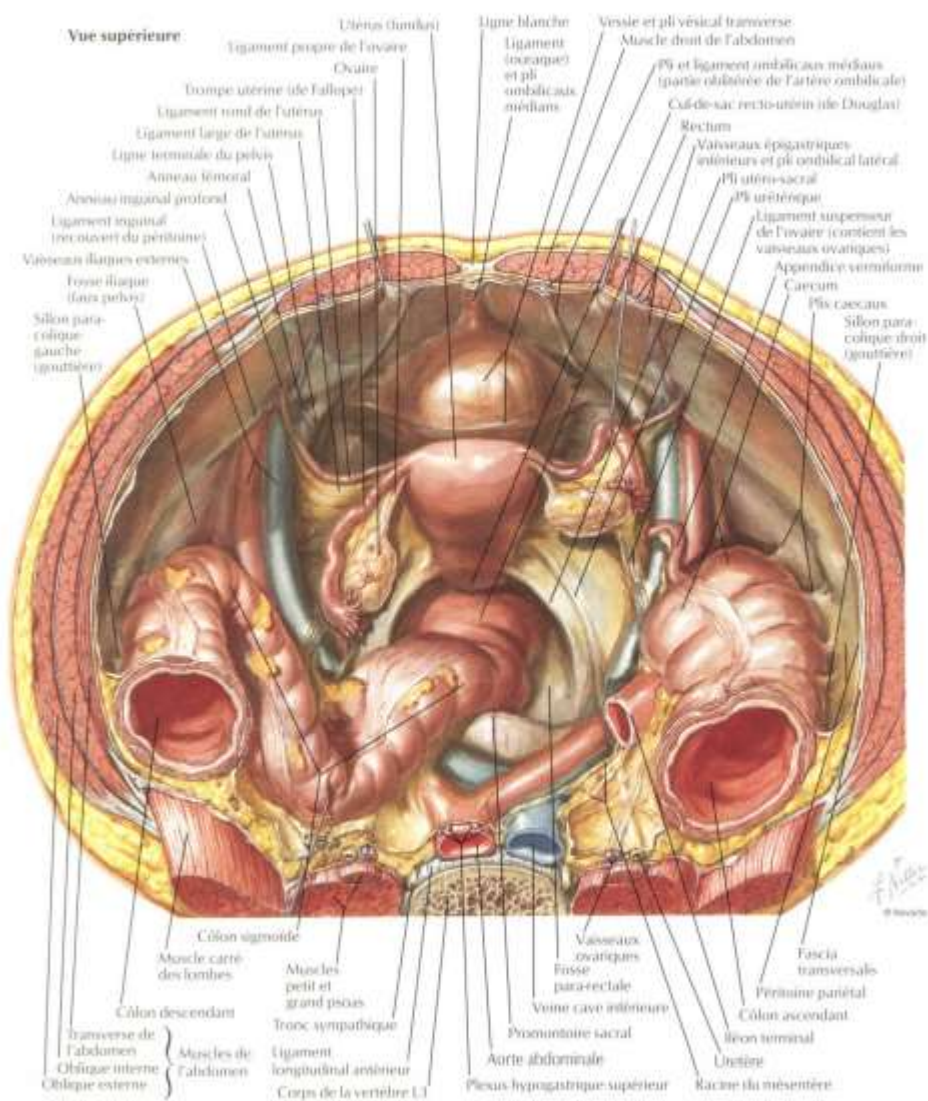


Figure 5 : Vue supérieure du pelvis chez la femme [7]

2. Configuration interne :

À la cystoscopie sur un fond jaune brillant transparait le réseau vasculaire, très ténu et irrégulièrement disposé; autour du col, les vaisseaux prennent une disposition radiée

Régulière et lisse chez l'enfant, la paroi intérieure présente chez l'adulte des saillies qui s'accroissent avec l'âge, pour donner chez le sujet âgé des colonnes qui s'anastomosent entre-elles.

Le fundus vésical (ou base de la vessie) est subdivisé en deux régions, le trigone vésical et la fosse rétrotrigonale.

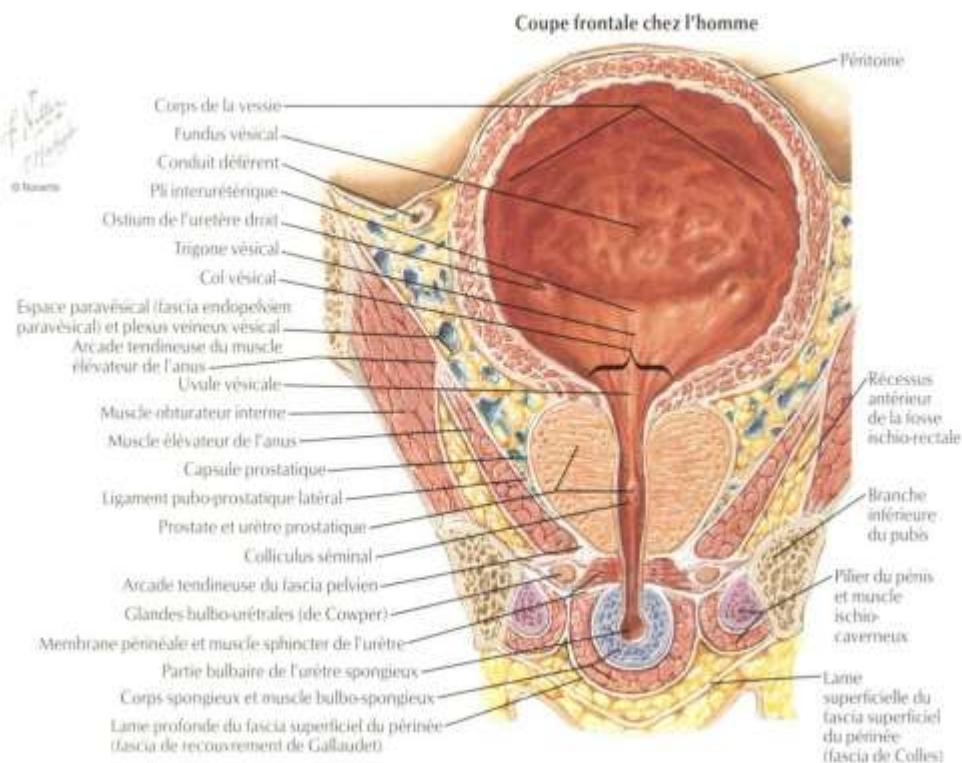


Figure 6 : coupe frontale de la vessie chez l'homme[7]

2.1. Le trigone vésical

Il revêt la forme d'un triangle limité par les ostiums interne de l'urètre et urétériques. Les ostiums urétérique, postérieurs et latéraux ,ont l'aspect de petites fentes rouges.

Ils sont situés à 2,5 cm environ l'un de l'autre et à 2 à 3 cm en arrière de l'ostium urétral interne. Entre ces deux orifices s'étend un bourrelet transversal peu accusé chez la femme, le pliinterurétérique. L'ostium interne de l'urètre est situé en avant et en bas. Point le plus déclive de la vessie, il a la forme d'une fente transversale.

Chez l'homme, la lèvre postérieure présente parfois un repli muqueux, l'uvule vésicale, qui disparaît lorsque la vessie est distendue.

2.2. La fosse rétrotrigonale

Située en arrière du pli interurétérique, sa profondeur s'accroît avec l'âge.

3. Vascularisation de la vessie :

3.1. Les artères :

a. Les artères vésicales supérieures

Elles naissent de l'artère ombilicale. Au nombre de 1 à 4, elles irriguent les parois supérieure et latérale du corps de la vessie.

b. Chez l'homme

L'artère vésicale inférieure, branche de l'iliaque interne ou de l'artère glutéale inférieure, irrigue les parties inférieures du corps et du fundus, ainsi que le col vésical. L'artère du conduit déférent, branche de l'artère ombilicale ou de l'iliaque interne, irrigue la partie supérieure du fundus vésical.

c. Chez la femme

L'artère utérine irrigue, par ses branches vésico-vaginales et cervico-vaginales, la partie supérieure du fundus et du col de la vessie.

d. Les artères Pudendales internes , obturatrices vaginales participent à la vascularisation de la partie inférieure de la vessie.[4]

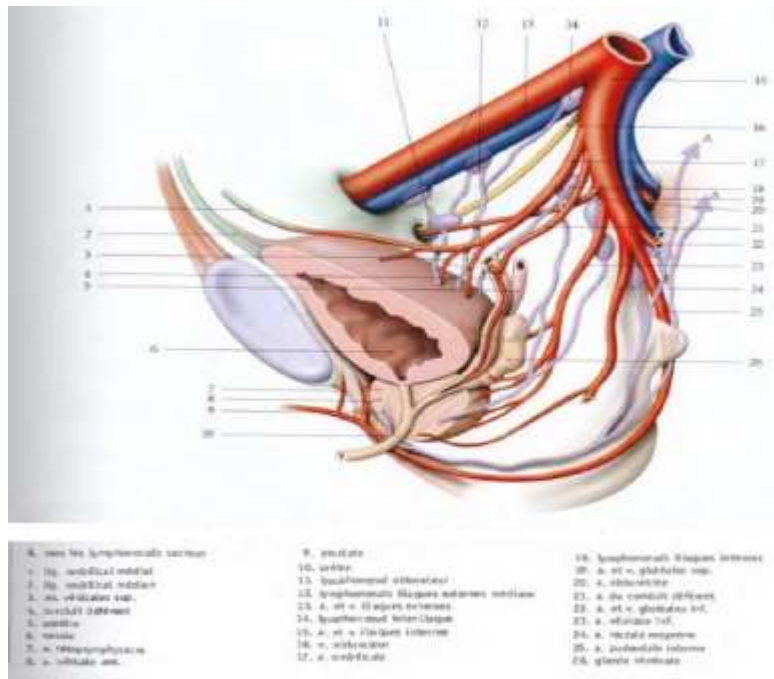


Figure 7 : Artères et lymphatiques de la vessie et des organes génitaux Internes masculins (vue médiale et postérieure) [4]

3.2. Les veines

- a. Le réseau veineux sous-muqueux, plus important au niveau du fundus vésical, forme un plexus trigonal qui se prolonge par un tissu pseudo-érectile cervical.
- b. Les veines des parois vésicales se jettent dans un riche réseau périvésical qui rejoint:
 - ♦ En avant, le plexus rétropubien qui se draine lui-même dans les veines pudendales internes et parfois dans les veines obturatrices;
 - ♦ Latéralement, les plexus vésicaux qui se drainent par les veines vésicales dans les veines iliaques internes. [4]

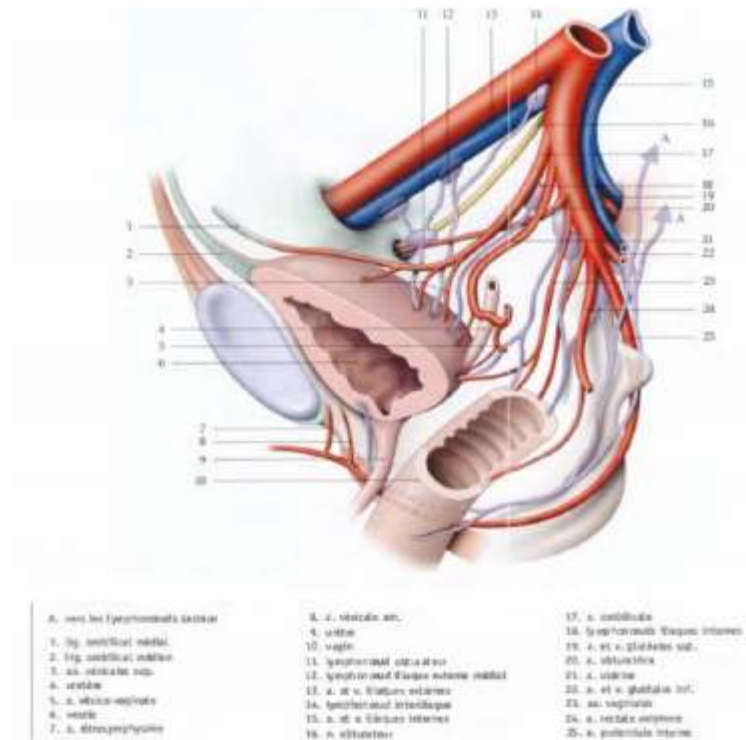


Figure 8 : Artères et lymphatiques de la vessie chez la femme (vue médiale et postérieure) [4]

3.3. Les lymphatiques :

Les voies de drainage lymphatique de la vessie comportent trois groupes de ganglions dans la systématisation la plus fréquente :

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 [7,8] .

3.4. Les nerfs :

Les nerfs vésicaux proviennent d'une part des troisièmes et quatrièmes nerfs sacrés, d'autre part et surtout du plexus hypogastrique. Ils gagnent la vessie en cheminant le long des lames sacro-génito-pubiennes en passant en dehors des vésicules séminales chez l'homme, à l'intérieur du paramètre, au-dessus de l'urètre, chez la femme

II. Rappel Embryologique et Histologique :

1. Embryologie :

La vessie est essentiellement d'origine endodermique, dérivant du sinus urogénital qui est issu de la portion caudale de l'intestin primitif, le cloaque. A partir de la fin de la 6ème semaine, le cloaque est divisé en deux territoires, le rectum en arrière et le sinus urogénital en avant, qui formera la plus grande partie de la vessie. Le trigone se forme par l'extrophie de l'extrémité caudale des canaux de Wolff (d'origine mésoblastique) à la face postérieure du sinus urogénital. Au cours du développement embryonnaire, l'allantoïde, située à l'extrémité supérieure du sinus uro-génital, régresse pour former l'ouraque. Ce dernier s'atrophie réalisant un cordon fibreux s'étendant de l'ombilic au dôme vésical [10].

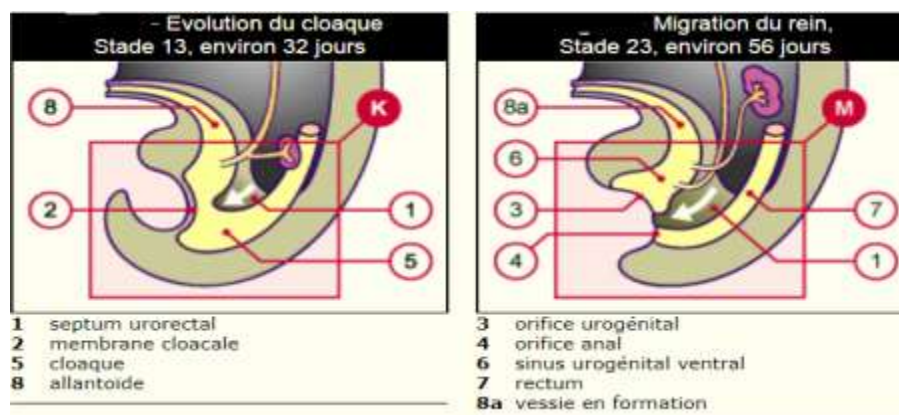


Figure 9 : Schémas montrant l'évolution du cloaque [10]

2. Histologie :

La paroi vésicale comporte trois couches de dedans en dehors :

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

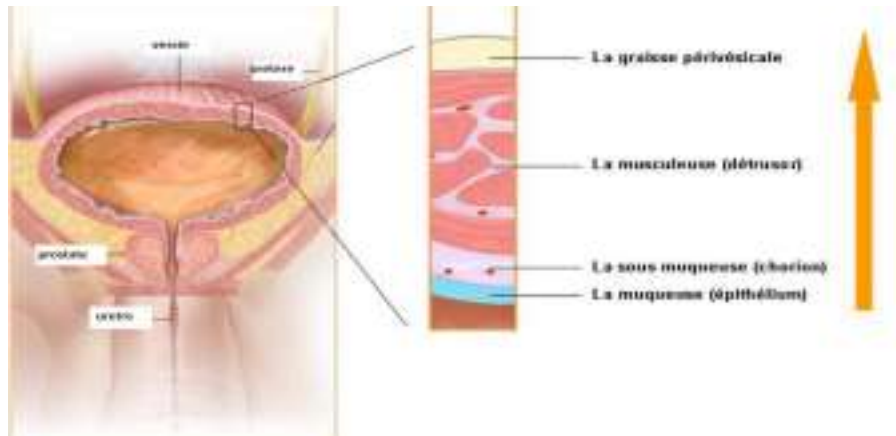


Figure 10 : Schéma montrant les différentes couches de la paroi vésicale

2.1. L'urothélium :

La majorité des tumeurs de vessie prennent naissance au niveau de l'urothélium d'où l'origine de l'appellation de ces tumeurs de tumeurs urothéliales.

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

Au microscope optique, l'urothélium apparaît stratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 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 3 couches de cellules urothéliales :

- ♣ La couche de cellules basales comporte des noyaux non alignés .
- La couche intermédiaire est formée de 1 à 4 assises. Ces cellules sont difficiles à distinguer des cellules basales. Elles sont aussi appelées cellules en raquettes ce qui a valu à cet épithélium le terme de pseudo stratifié.

- La couche superficielle en contact avec la lumière vésicale, est composée de cellules de grandes tailles encore appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules en parapluie. Leur pôle apical est tapissé d'un film de glycosaminoglycanes [3].

Au sein de l'assise basale, il existe des cellules endocrines éparses, exprimant les marqueurs des cellules neuro endocrines (chromogranine A, synaptophysine), capables de sécréter diverses hormones (Sérotonine, HCG, Bombésine, Somatostatine) [9].

2.2. Le chorion :

Le chorion (ou lamina propria) est d'épaisseur variable. Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme. Il comporte deux parties, l'une superficielle, l'autre profonde, qui sont séparées par la musculaire muqueuse ou muscularis mucosae située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculuse. Il peut parfois renfermer quelques ilots adipeux.

Les fibres musculaires de la muscularis mucosae sont fines, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus. Leur présence est variable en fonction du siège et de la nature des prélèvements. La muscularis mucosae est souvent épaisse au niveau des orifices urétéraux (en raison d'une intrication avec des faisceaux musculaires provenant des uretères.) Elle est souvent absente sur les prélèvements du trigone (elle ne serait visible que dans la moitié des prélèvements). [11]

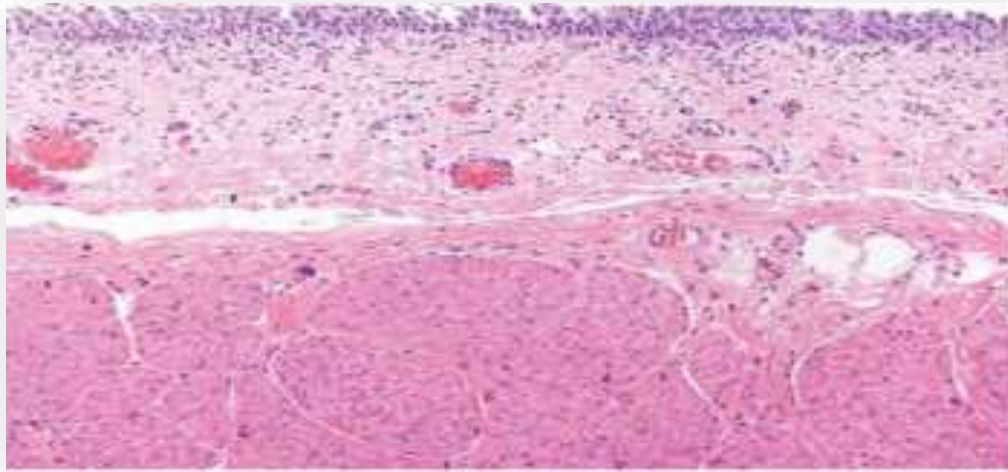


Figure 11 : Lamina propria (ou chorion) normal (Coloration HE).

2.3. Le détrusor

La musculature vésicale ou détrusor, est constituée de deux couches (longitudinale et circulaire) de faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Au niveau du col vésical, la musculature est plus épaisse, il existe un mélange avec les fibres musculaires de l'urètre [11].

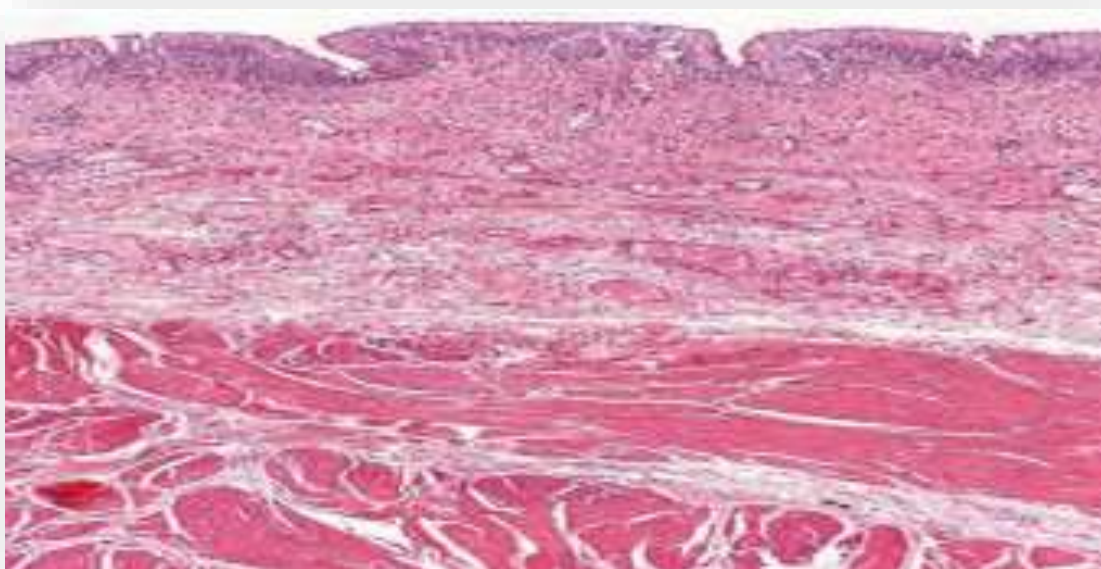


Figure 12 : Muscle détrusor ou musculature propre.

2.4. L'adventice :

Le tissu adipeux entourant le détrusor correspond à l'adventice, qui est tapissée par la réflexion du péritoine au niveau du dôme et de la face postérieure [11].

2.5. Particularités :

Chez la femme, le trigone est recouvert d'un épithélium malpighien non kératinisé et souvent hyperplasique soumis aux influences hormonales cycliques oestrogéniques.

III. Epidémiologie :

1. Introduction :

Le cancer de vessie est le 9ème cancer dans le monde ; plus de 330000 nouveaux cas décrits dans le monde et plus de 130000 décès par an ; 2,7 million de patients ont une histoire avec le cancer de vessie [12].

L'incidence la plus élevée est observée en Europe, aux USA et en Afrique du Nord. Plus de 50% des cas sont observés dans les pays développés [13].

Dans le monde le taux de mortalité standardisé est de 6,55 pour le cancer de vessie chez l'homme, de 1,21 pour la femme. La mortalité par cancer de vessie est 5 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, cette mortalité s'explique par le tabagisme et les expositions professionnelles retrouvés dans la genèse de ces tumeurs [13, 14].

2. En Europe :

En Europe, le taux d'incidence est variable selon le sexe : 27 chez l'homme contre 6 chez la femme. Ce taux est aussi variable selon la géographie européenne: 41.5 en Espagne contre 4.8 en Finlande . Les raisons fondamentales de différences d'incidence selon le sexe et la race demeurent inconnues. [15]

En France, le cancer de la vessie occupe la 7ème place (INVSS 2008) et est responsable de 3% des décès par cancer, dont 75% chez l'homme. C'est le 2ème cancer urologique après celui de la prostate. Son taux d'incidence est de 18 pour 100000 habitants . Son incidence est en augmentation d'environ 1% par an alors que sa mortalité diminue chez l'homme mais reste stable chez la femme. Cette évolution est liée à une migration du stade mais aussi à l'amélioration des techniques diagnostiques et l'adoption de mesures préventives vis-à-vis des facteurs de risques.[15]

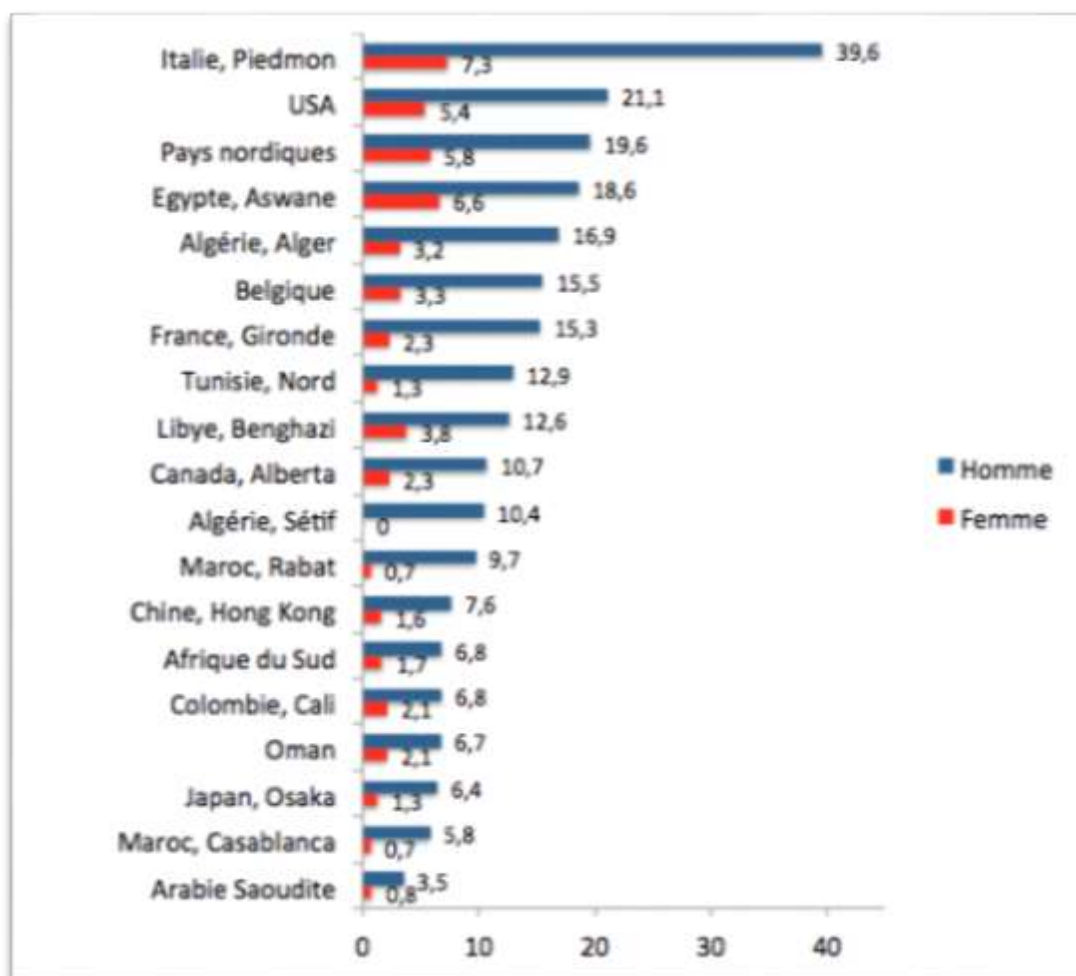


Figure 13 : Comparaison de l'incidence du cancer de la vessie entre registre, registre cancer 2008

3. Aux Etats-unis

En 2007 aux Etats-Unis, 67160 nouveaux cas de cancer de vessie sont diagnostiqués (approximativement 50.040 hommes et 17.120 femmes), avec un risque général à vie de cancer de vessie en voie d'augmentation depuis 1975. [15]

Cette tendance d'augmentation graduelle dans l'incidence de cancer de vessie est approximativement de 40% selon les registres de surveillance des cancers. Malgré cette augmentation d'incidence, le taux de mortalité par cancer de vessie a décliné graduellement.

Actuellement il y a approximativement 500.000 survivants de cancer de vessie aux Etats-Unis.

Les Américains caucasiens présentent une augmentation du risque de cancer de vessie comparé aux américains africains.

Les latino-américains ont un risque plus bas de développement de cancer de vessie par rapport aux américains africains [15]

4. Au Maroc:

Au Maroc, il n'y a pas encore de registre national des cancers, les seules données disponibles sont celles des deux registres des cancers de Casablanca et de Rabat

Le cancer de la vessie représentait 3,1% des cas enregistrés sur la période 2008–2012. Les sujets atteints de ce type de cancer étaient de sexe masculin dans 85,3% des cas contre 14,7% de sexe féminin

Selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca entre 2008 et 2012, 752 cas de cancer de la vessie ont été enregistrés, soit une incidence brute de 3,7 pour 100 000 habitants (pour le sexe féminin, elle est de 1,1 pour 100 000 femmes et pour le sexe masculin elle est de 6,5 pour 100 000 hommes). La standardisation sur la population mondiale a permis d'obtenir un taux de 4,7 pour 100 000 habitants (1,3 pour 100 000 chez les femmes contre 8,6 pour 100 000 chez les hommes). [16]

En considérant les deux sexes, les taux spécifiques les plus élevés ont été notés chez les sujets âgés de 75 ans et plus suivis de la classe d'âge comprise entre 70 et 74 ans avec respectivement 46,8 et 41,1 pour 100 000 habitants.

L'incidence du cancer de la vessie augmentait avec l'âge, les taux spécifiques observés chez le sexe masculin étaient plus élevés que ceux observés chez le sexe féminin.[16]

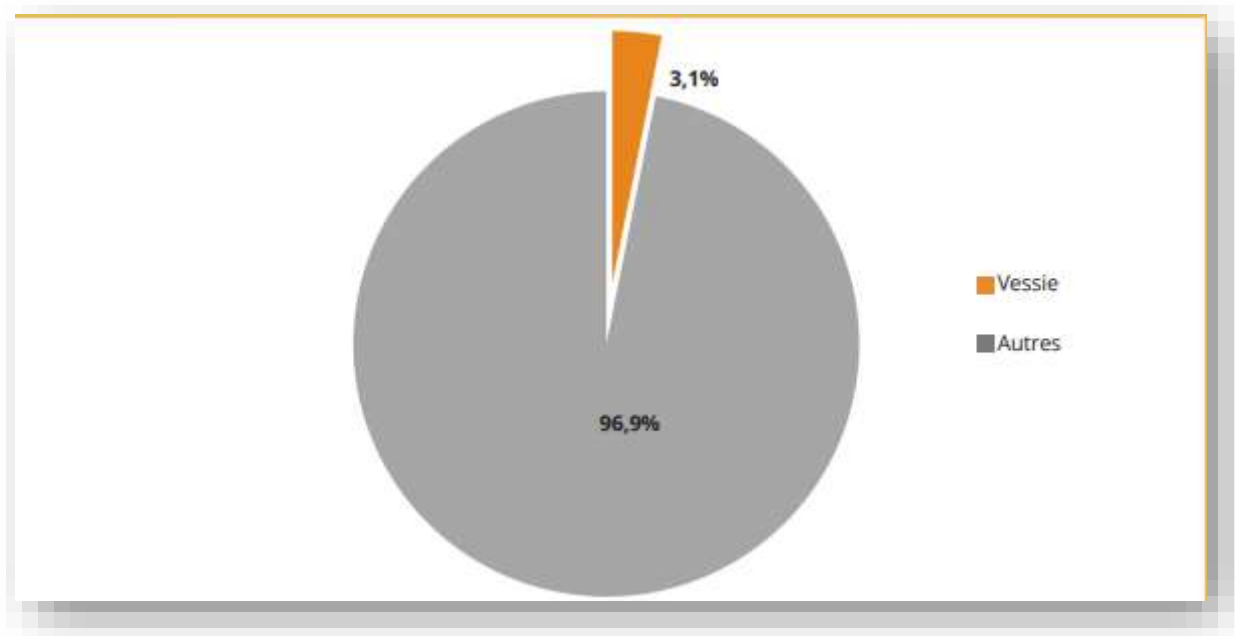


Figure 14 : proportion du nombre de cas de cancer de la vessie parmi les autres localisations tout sexe confondu, registre des cancers du grand casablanca 2008 – 2012.

	Femmes	Hommes	Deux sexes
Nouveaux cas	112,0	640,0	752,0
Incidence brute	1,1	6,5	3,7
Incidence standardisée sur la population Maroc	1,0	6,0	3,4
Incidence standardisée sur la population Monde	1,3	8,6	4,7
Incidence cumulée 0-64 ans	0,1	0,4	0,3
Incidence cumulée 0-74 ans	0,2	1,1	0,6

Figure 15 : Incidence brute, standardisée et cumulée du cancer de la vessie, registre des cancers du grand casablanca 2008 – 2012

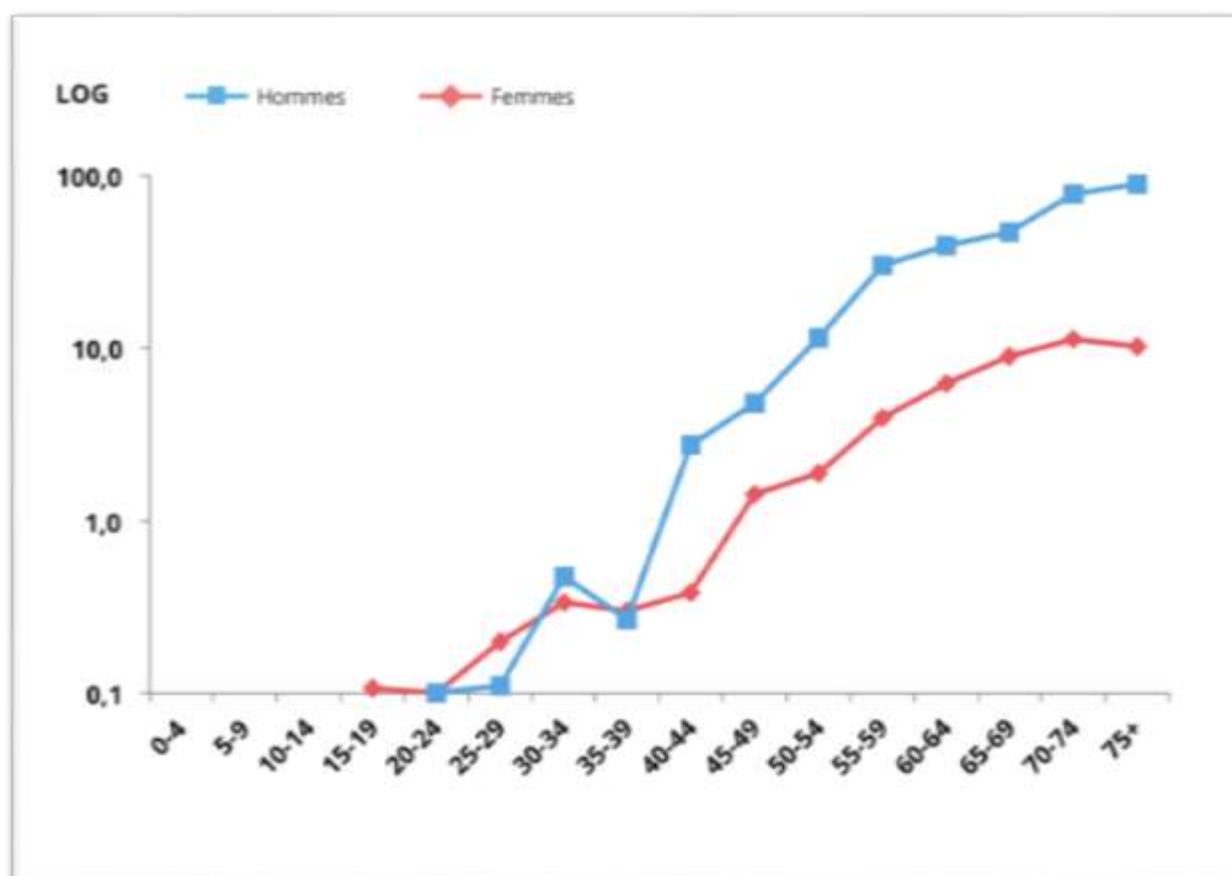


Figure16 : Taux spécifiques de l'incidence du cancer de la vessie par sexe, registre des cancers du grand casablanca 2008 – 2012.

IV. Cancérogenèse des tumeurs de vessie

De nombreuses altérations génétiques et épigénétiques ont été identifiées comme contribuant directement ou indirectement à la formation de tumeurs de la vessie. Certaines tumeurs présentent fréquemment des événements précis [18], de types altérations génétiques qui sont spécifiquement associées à un type histopathologique de tumeur [19,17]. Deux grandes voies génétiques se distinguent, basées sur des caractéristiques moléculaires [19] qui permettent de définir 2 grands modèles dans la formation des tumeurs de vessie. Ces 2 modèles possèdent des pronostics différents, telle la survenue de métastases et la survie du patient.

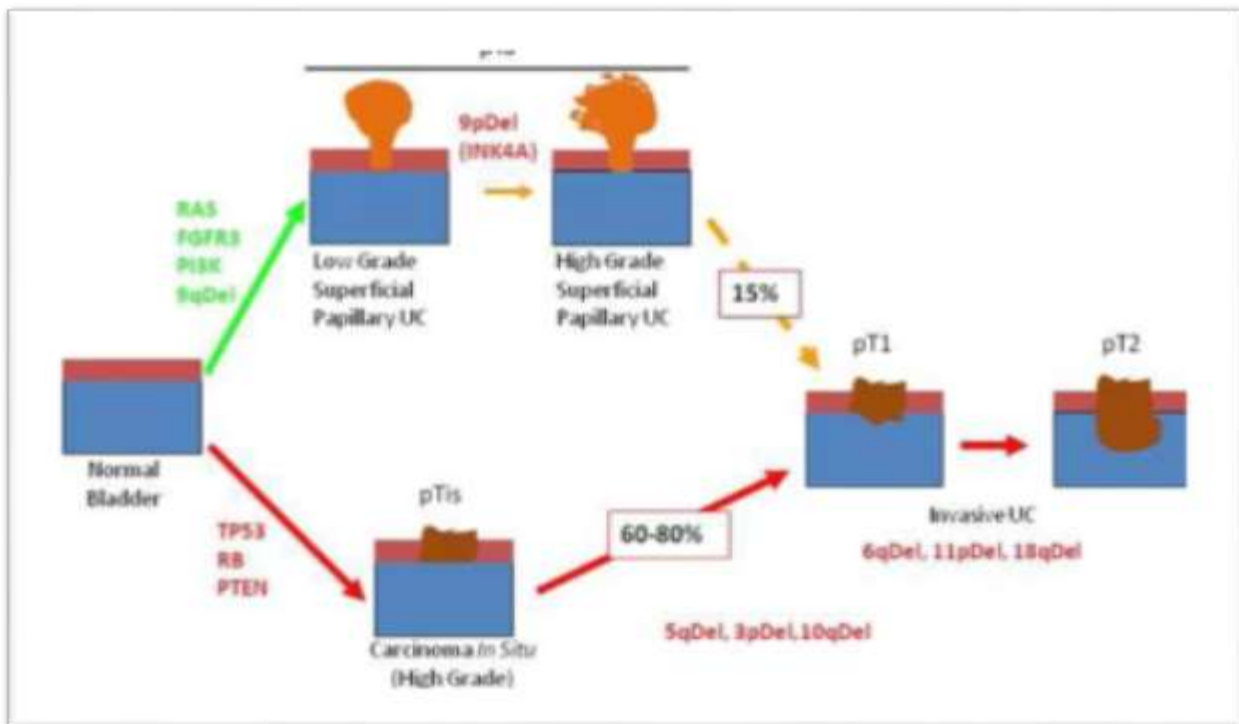


Figure 17 : Les 2 grandes voies génétiques proposées pour la formation du cancer de la vessie. [22]

D'un côté les tumeurs superficielles papillaires non invasives de type Ta. Elles sont porteuses de mutations des oncogènes H-RAS [17], FGFR3 et PI3K, entraînant un gain de fonction [18]. Elles dérivent d'une hyperplasie de l'urothélium sain et n'évoluent que très rarement en maladie métastatique. La mortalité liée à ce type de cancer reste faible [17,20], mais présente dans 30% des cas un risque de rechute.

De l'autre côté « les carcinomes in situ » hautement invasifs, de type T2, T3, T4, sont caractérisés par la perte de fonction des gènes suppresseurs de tumeurs tels p53, Rb et PTEN. [17,18]. Ils dérivent d'une dysplasie de l'urothélium sain. Ils évoluent en grande majorité vers une maladie agressive et envahissante, aboutissant à la formation de métastases. Ces derniers possèdent un risque élevé de mortalité lié au cancer[17].

Tableau 1 : Principaux oncogènes décrits comme mutés dans les carcinomes urothéliaux [21]

Genes	Données COSMIC [13]	Gao et al. Nat Genet. 2011 [14]	Hoss et al. Mod Pathol 2014 [16]	TCGA Nature 2014 [9]
FGFR3	46 %	9 %	11 %	12 %
PIK3CA	22 %	–	15 %	20 %
HRA5	7 %	10 %	5 %	5 %
KRAS	4 %	6 %	–	0 %
NRAS	1 %	–	–	2 %
AKT1	3 %	–	–	0 %
CTNNB1	2 %	–	–	2 %
EGFR	–	–	6 %	0 % (11 % ¹)
ERBB2	–	–	6 %	5 % (7 % ¹)
ERBB3	–	8 %	–	11 % (2 % ¹)
FGFR1	–	–	14 %	–
LAMA4	–	7 %	–	–
CCND1	–	–	14 %	0 %
CCND3	–	–	11 %	4 %
MDM2	–	–	11 %	0 %
MCL1	–	–	11 %	–
ERCC2	–	–	–	12 %
RARA	–	–	–	9 %

Ces 2 grands types de cancer de la vessie, sont aussi caractérisés par des délétions du chromosome 9 [18]. Un troisième groupe expliquant le développement des tumeurs de type T1 se distingue par une évolution clinicopathologique ne correspondant pas aux deux autres. Cependant, aucune donnée moléculaire ne permet de le confirmer [19].

V. Les Facteurs de Risques :

1. Les facteurs génétiques :

Les individus acétyleurs lents ont un pouvoir réduit de détoxification des métabolites N-hydroxylés des amines aromatiques par les N acétyltransférases (NAT1 et NAT2). Par conséquent, ils ont un risque accru d'apparition de tumeur vésicale [22]. Le déficit de l'activité enzymatique de la Glutathion-S-transférase M1 (GSTM1), qui détoxifie les hydrocarbures aromatiques polycycliques, est associé à un risque accru de tumeur de vessie en particulier chez les fumeurs

2. Le tabagisme :

Il existe une forte corrélation entre le tabagisme et le développement de tumeur de vessie, avec une relation dose- réponse prouvée [23]. Le risque relatif est estimé entre 2 et 10 selon les séries, son élévation est liée d'une part au nombre de cigarettes fumées par jour et d'autre part à la durée de consommation.

Cette corrélation est valable pour les carcinomes urothéliaux, les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes. Le risque attribuable de tumeur vésicale induite par le tabac est plus élevé chez les hommes que chez les femmes, le tabac serait responsable de 25 à 60% des cas de tumeur de vessie [24].

Ce risque relatif est en rapport avec la présence de carcinogènes vésicaux dans la fumée inhalée. Ce sont essentiellement les hydrocarbures aromatiques polycycliques, Nnitrosamines, amines aromatiques (4-aminobiphényle et toluidine), amines hétérocycliques, aldéhydes, aza-arènes, composés inorganiques [25].

3. Les facteurs environnementaux :

3.1. L'eau contaminée :

Le risque de carcinome urothélial est augmenté chez les habitants dont l'eau de boisson est traitée par le chlore [26].

3.2. L'arsenic :

Le rôle de l'arsenic et de ses métabolites a été incriminé dans la carcinogenèse urothéliale. Trois types d'exposition sont les plus fréquents :

- La consommation dans l'eau potable.
- L'exposition professionnelle.
- L'utilisation dans les drogues anti-cancéreuses.

3.3. La néphropathie endémique des Balkans :

C'est une néphrite tubulo-interstitielle d'origine mal connue qui prédisposerait aux tumeurs urothéliales à tout niveau de l'appareil urinaire [27].

3.4. Les facteurs nutritionnels :

a. Les aliments :

- Les graisses : les études sont contradictoires et ne permettent pas de conclure quant à la responsabilité des graisses dans les tumeurs de la vessie [28].
- L'alcool : il n'y a pas de corrélation entre consommation d'alcool et tumeur de vessie [29].
- Les vitamines : les caroténoïdes et la vitamine C auraient un effet protecteur.
- Les minéraux et les oligo-éléments : le sélénium aurait un effet protecteur.

b. Les boissons :

- Le café : la revue de la littérature a montré une légère augmentation du risque de cancer de vessie pour une consommation importante (> 5 tasses / jour) [30].
- Le thé : Il semblerait que la consommation du thé en particulier le thé vert ait plutôt un effet protecteur sur le développement de tumeur vésicale.

c. L'industrie alimentaire :

Les colorants alimentaires sont des cancérigènes vésicaux.

3.5. Les facteurs infectieux :

3.5.1. La bilharziose :

Elle est responsable de tumeurs de vessie de type carcinome épidermoïde dans 75% des cas. Ces infections sont fréquentes en Afrique, en particulier la région de la vallée du Nil en Egypte [31]

3.5.2. Les infections urinaires chroniques :

C'est un facteur de risque en particulier chez les femmes et les personnes porteuses de lésions médullaires [32].

3.5.3. Les infections virales :

Ce sont les papillomavirus qui ont suscité plusieurs discussions surtout les sérotypes 16 et 18 [33].

3.6. Les facteurs iatrogènes :

3.6.1. Les antalgiques :

- Le rôle de la phénacétine a été bien établi [34], et le risque relatif varie de 2,3 à 11,2 selon les séries.
- Le rôle carcinologique du paracétamol apparaît seulement à des doses toxiques (très supérieur aux posologies utilisées en pratique clinique courante)

3.6.2. Le cyclophosphamide :

Le temps de latence est très variable allant de 6 à 13 ans [35]. Le risque de cancer de vessie serait de 11% à 12 ans de recul.

Ses métabolites, en particulier, la moutarde de phosphoramide, induisent des altérations sur le gène suppresseur de tumeur p53.

3.6.3. La radiothérapie :

L'intervalle d'apparition d'une tumeur de vessie peut parfois dépasser 20 ans [36].

3.6.4. Les autres agents anticancéreux :

- La chlornaphazine : utilisée dans les années 50 pour traiter la polyglobulie de vaquez.
- Les alkylants : le thiotepa, le melphalan [37].

3.7. Les facteurs professionnels :

3.7.1. Les amines aromatiques :

Leur rôle cancérigène est bien établi [38]. Elles peuvent induire jusqu'à 25% des tumeurs de vessie dans certains pays occidentaux.

Certaines substances ont été particulièrement étudiées :

- Benzidine : utilisée dans l'industrie des colorants.
- Béta-naphtylamine : largement utilisée dans l'industrie des colorants.
- Ortho-toluidine et aniline.

3.7.2. Les hydrocarbures polycycliques :

Le plus connu est le benzo[α]pyrène. Les professions exposées aux hydrocarbures polycycliques sont la production d'aluminium, l'industrie du fer et de l'acier, la combustion du charbon...

3.7.3. Les nitrosamines :

Les secteurs d'activité exposant aux nitrosamines sont très variés comme l'industrie du caoutchouc, tannage de cuir, coiffure, industrie alimentaire, construction automobile, centrales nucléaires [39].

VI. Anatomopathologie

Les tumeurs de la vessie sont définies selon leur type histologique, leur grade et leur stade.

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

- Les tumeurs à cellules transitionnelles, également appelées carcinomes urothéliaux ou para-malpighiens (75 à 90% des tumeurs épithéliales), qui se caractérisent par leur grade et leur stade et qui sont des carcinomes papillaires dans plus de 60% des cas .
- Les carcinomes épidermoïdes (5%), le plus fréquemment en lien avec des antécédents de bilharziose urinaire, de sondage à demeure ou encore de lithiases vésicales.
- Les adénocarcinomes (1%).
- Les carcinomes indifférenciés.

Les tumeurs non épithéliales, rarement : sarcomes et lymphomes.

Les tumeurs secondaires (localisations secondaires de cancers du rectum, de l'ovaire ou encore de la prostate notamment).

Il convient aujourd'hui de différencier deux types de tumeurs de vessie, les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle(TVINM),et les tumeurs de vessie infiltrant le muscle(TVIM).

Les TVINM et TVIM sont issues de la nouvelle nomenclature définie par le comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie de 2008.

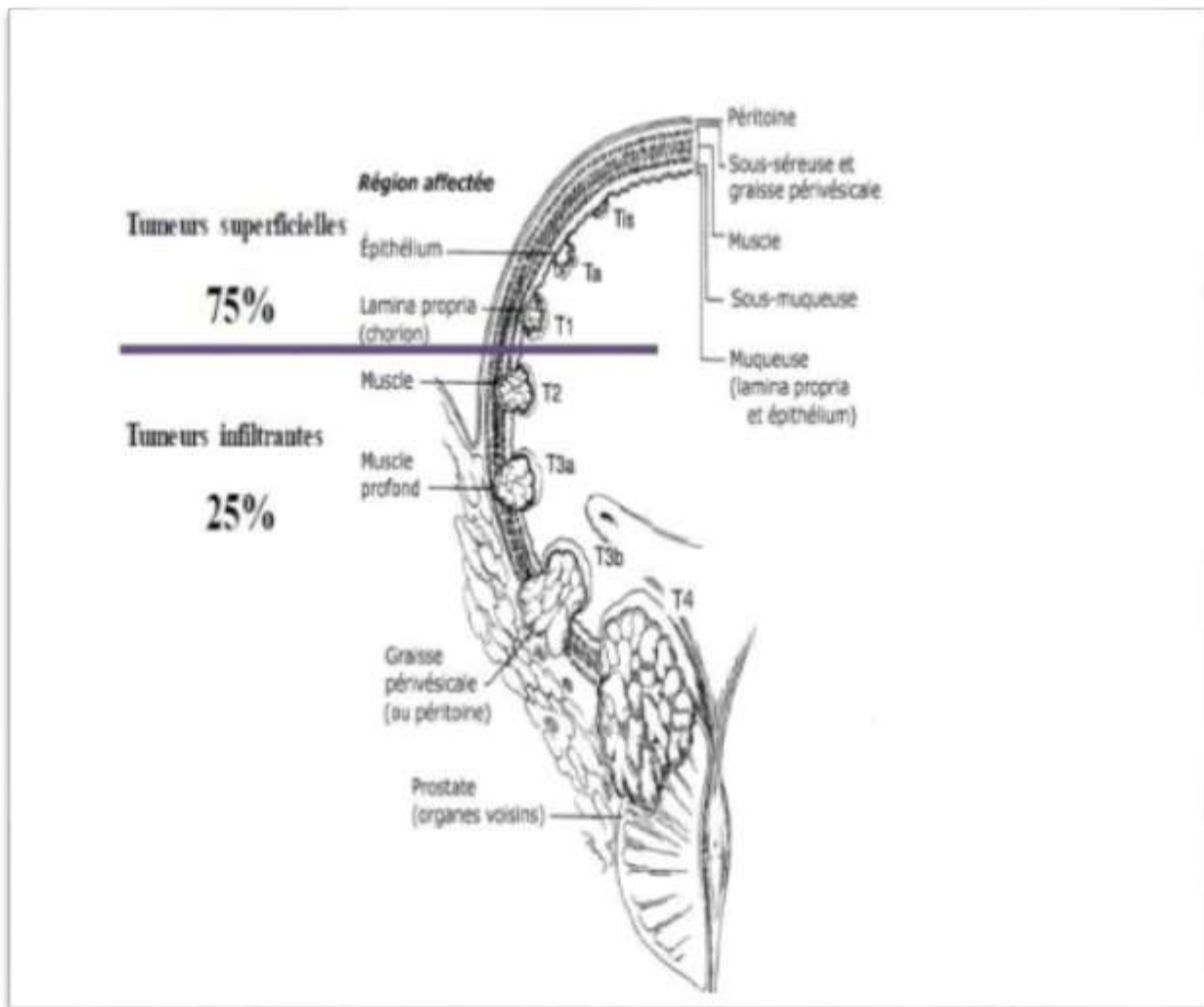


Figure 18 : Représentation schématique des différents stades des tumeurs vésicales

1. Aspect Macroscopique :

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

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

1.1. Tumeurs papillaires de développement exophytique :

Elles s'extériorisent dans la cavité vésicale et comportent :

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

1.2. Tumeurs non papillaires ou solides :

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

1.3. Tumeurs non papillaires et non infiltrantes :

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

2. Aspect Microscopique :

Il s'agit de la classification histologique des tumeurs des voies excrétrices.

La microscopie permet de distinguer deux grands groupes cellulaires :

2.1. Les tumeurs épithéliales [40] :

Elles représentent 95% des tumeurs de la vessie, et sont constituées à 90% du carcinome urothélial. Les 10% restants des tumeurs épithéliales correspondent à des carcinomes épidermoïdes, des adénocarcinomes.

2.1.1. Les tumeurs urothéliales :

A. Le carcinome urothélial :

A.1. Le carcinome urothélial typique [41] :

Il est constitué exclusivement de cellules urothéliales agencées en travées, enlobules, ou en massifs infiltrant accompagnés d'une réaction stromale fibreuse et plus ou moins inflammatoire.

Plus le grade tumoral est élevé, plus on l'observe des composantes histologiques particulières au plan architectural et/ou cytologique. Ces composantes histologiques constituent tout ou une partie de la tumeur et définissent des variantes tumorales. Ces variantes représentent environ 15% des tumeurs urothéliales, et sont importantes à connaître en raison du caractère péjoratif de certaines et des difficultés diagnostiques qu'elles peuvent susciter.

a. Lésions papillaires

a.1. Papillome

Il s'agit d'une lésion bénigne avec un faible risque de récurrence et pas de risque de progression. Cette lésion est papillaire avec un revêtement urothélial d'épaisseur normale, tout à fait comparable à un urothélium normal, reposant sur des axes fibro-vasculaires [42]. La cellularité et la polarisation restent normales.

a.2. Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité

Elle correspond à une lésion papillaire exophytique dont l'architecture et la polarité cellulaire sont régulières. L'épithélium est un peu épaissi, sans atypie, avec très peu de mitoses, qui restent essentiellement basales. Cette lésion correspond aux anciens carcinomes de grade 1 (OMS 1973). Les lésions montrant le même type d'aspect en zone plane sont considérées comme une hyperplasie plane [42].

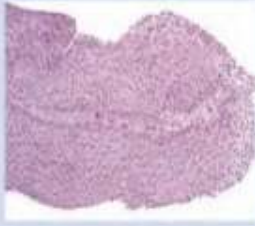
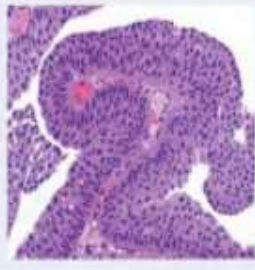
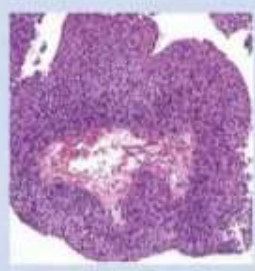
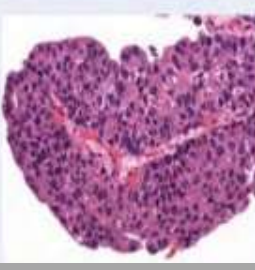
a.3. Carcinome papillaire de bas grade

C'est une tumeur papillaire exophytique qui se caractérise par une discrète désorganisation architecturale, avec perte de polarité, parfois sous forme d'enroulement. Les papilles, d'épaisseur variable, peuvent être fusionnées. Le revêtement urothélial présente des atypies cytologiques légères (nucléomégalie, noyaux allongés, ovalaires, aux contours irréguliers, chromatine irrégulière, assez dense, renfermant parfois des nucléoles). Des mitoses peuvent être observées à tous les niveaux. Ce groupe de lésions regroupe les anciens carcinomes de grade 1 avec atypies et les grades 2 « de bas grade » de l'OMS 1973. Le même type de lésions rencontrées en muqueuse plane correspond à un urothélium dysplasique [42].

a.4. Carcinome papillaire de haut grade

C'est une tumeur papillaire exophytique et/ou endophytique, souvent associée à des lésions planes de CIS et de dysplasie. Les papilles sont d'épaisseur variable, souvent coalescentes. Elles se caractérisent par la présence d'une désorganisation architecturale avec perte de maturation en surface, des atypies cytonucléaires marquées et de nombreuses mitoses étagées. Les noyaux sont souvent globuleux, hyperchromatiques et nucléolés. Ce groupe de tumeurs correspond aux grades 2 « de haut grade » et aux grades 3 de l'OMS 1973. Le même degré d'atypies cytologiques en muqueuse plane correspond à un CIS [42].

Tableau 2 : Résumé des critères diagnostiques des lésions urothéliales papillaires selon l'OMS 2016.

Papillome	Lésion bénigne avec un faible risque de récurrence et pas de risque de progression. Revêtement comparable à un urothélium normal Architecture papillaire avec un revêtement d'épaisseur normale Axes fibro-vasculaires. Cellularité et polarisation normales	
Tumeur papillaire de faible potentiel de malignité (LMP)	Lésion papillaire exophytique Architecture et polarité cellulaire régulières Epithélium un peu épaissi, sans atypie, Très peu de mitoses (essentiellement basales)	
Carcinome papillaire de bas grade	Tumeur papillaire exophytique Discrete désorganisation architecturale, perte de polarité (parfois sous forme d'enroulement). Papilles d'épaisseur variable, +/- fusionnées. Atypies cytologiques légères (nucléomégalie, noyaux allongés, ovalaires, aux contours irréguliers, chromatine irrégulière, assez dense, renfermant parfois des nucléoles). Mitoses possibles à tous les niveaux.	
Carcinome papillaire de haut grade	Tumeur papillaire exophytique et/ou endophytique, souvent associée à des lésions planes de CIS et de dysplasie. Papilles d'épaisseur variable, souvent coalescentes. Désorganisation architecturale avec perte de maturation en surface, Atypies cytonucléaires marquées (noyaux globuleux, hyperchromatiques et nucléolés) Nombreuses mitoses étagées.	

b. Lésions planes

b.1. Le carcinome in situ

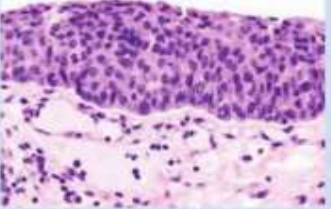
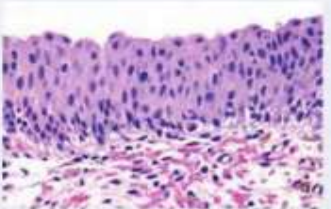
Le carcinome in situ, aussi appelé néoplasie intra-urothéliale de haut grade, est une lésion plane d'épaisseur variable, dépourvue de papille et comportant des cellules morphologiquement malignes . Il est caractérisé par la présence de cellules aux noyaux augmentés de volume et pléomorphes souvent nucléolés. On observe une perte de polarité (perte de l'arrangement perpendiculaire à la membrane basale des cellules

urothéliales), et une irrégularité nucléaire. Les mitoses sont le plus souvent nombreuses, parfois atypiques. Le chorion sous-jacent est congestif et inflammatoire avec des vaisseaux proéminents. Les cellules tumorales peuvent ne pas occuper toute l'épaisseur de l'urothélium. En effet, une infiltration pagétoïde est suffisante pour ce diagnostic. Le CIS est souvent peu cohésif avec des cellules néoplasiques qui desquament dans les urines et un urothélium qui peut apparaître entièrement dénudé ou avec de rares cellules isolées très atypiques (clinging carcinoma) [42].

b.2. Dysplasie urothéliale

La dysplasie urothéliale est l'entité la plus difficile à définir. Il s'agit d'un diagnostic porté en présence d'aspects cytologiques et architecturaux préneoplasiques insuffisants pour le diagnostic de CIS . On la distingue de l'urothélium normal, de l'urothélium avec atypies réactionnelles, ou de l'urothélium avec atypies de signification indéterminée. Les lésions classées en dysplasie ont une perte de la polarité nucléaire et présentent des cellules légèrement augmentées de taille, irrégulières, souvent en l'absence de contexte inflammatoire. La présence d'un pléomorphisme nucléaire, de noyaux de taille supérieure à celle de 5 à 6 lymphocytes, et d'une forte activité mitotique est plus en faveur du CIS que de la dysplasie [42].

Tableau 3 : Résumé des critères diagnostiques des lésions urothéliales planes selon l'OMS 2016.

Carcinome in situ	Néoplasie intra urothéliale de haut grade Lésion plane d'épaisseur variable, sans papille Cellules morphologiquement malignes. (aux noyaux augmentés de volume, pléomorphes, irréguliers, nucléolés) Perte de polarité nucléaire, Mitoses nombreuses, +/-atypiques. Chorion sous-jacent congestif et inflammatoire avec des vaisseaux proéminents. Peu cohésif → cellules néoplasiques desquament dans les urines. L'urothélium qui peut apparaître entièrement dénudé ou avec de rares cellules isolées très atypiques (clinging carcinoma).	
Dysplasie urothéliale	Entité la plus difficile à définir. Diagnostic porté en présence d'aspects cytologiques et architecturaux pré-néoplasiques insuffisants pour le diagnostic de CIS. A distinguer de l'urothélium normal, de l'urothélium avec atypies réactionnelles, ou de l'urothélium avec atypies de significations indéterminées. Perte la polarité nucléaire Cellules légèrement augmentées de taille, irrégulières Absence de contexte inflammatoire.	

A.2. Variants histomorphologiques du carcinome urothélial : OMS 2016

Le carcinome urothélial infiltrant peut présenter une grande variété d'aspects morphologiques avec de multiples différenciations divergentes appelées variants. Les variants reconnus dans l'OMS 2016 [42] diffèrent les uns des autres par leur pronostic et/ou induisent une prise en charge thérapeutique différente.

a. Différenciation épidermoïde

La différenciation épidermoïde est définie par la présence de ponts intercellulaires (cadres clairs) ou de kératinisation. C'est le mode de différenciation le plus fréquemment rencontré, présent dans 40% à 60% des carcinomes urothéliaux invasifs. La présence d'une différenciation malpighienne sur une biopsie ou une RTUV a été associée à un risque plus élevé de maladie localement avancée [43]. Quelques études ont aussi montré que cette différenciation malpighienne est associée à une moins bonne réponse à la radiothérapie ou à la chimiothérapie néoadjuvante [43,44].

b. Différenciation glandulaire

Elle est définie comme la présence de formations glandulaires dans la prolifération tumorale. Décrite dans 18% des cas, il s'agit le plus souvent d'une différenciation de type intestinale. Du point de vue immuno-histochimique ces carcinomes montrent une acquisition du CDX2 et une positivité de la CK20. Aucune signification pronostique n'a été retrouvée à ce jour [42].

D'autres variant moins fréquents ont été décrits.

c. Différenciation trophoblastique Une différenciation trophoblastique est rare.

Elle se caractérise par la présence de cellules géantes ressemblant au syncytiotrophoblaste. En immunohistochimie, 35% des cas expriment la β HCG. Cette expression est corrélée aux stades et grades plus élevés [42].

d. Carcinome urothélial en nids

Il s'agit du « nested variant » des anglo-saxons, très agressif. Il se compose de petits massifs, ou nids tumoraux infiltrant la paroi vésicale. En surface, l'épithélium reste plan et non atypique. Les massifs tumoraux, réguliers, peuvent être confondus avec les ilots de Von Brunn. Il s'agit de nids cellulaires arrondis, ovoïdes entourés de membrane basale. Les cellules sont relativement régulières et peu atypiques [42].

e. Carcinome microkystique

Ce variant agressif se rapproche du CU en nids. Il comporte des images de cavitation kystique des nids. La difficulté diagnostique est de savoir faire la différence avec une lésion bénigne de type cystite kystique ou une métaplasie néphrogénique [42].

f. Carcinome micro papillaire

Caractérisé par de petits amas épithéliaux ou des micros papilles présentant des artéfacts de rétraction autour des massifs tumoraux. Il représente 0,6 à 2,2% des CU. Sa morphologie rappelle les carcinomes papillaires séreux de l'ovaire. L'OMS ne définit pas de seuil minimum pour le pourcentage de morphologie micro papillaire nécessaire au diagnostic de ce variant. Seule une zone de morphologie micro papillaire même inférieure à 10% de la surface tumorale suffit à ce diagnostic. Il s'agit toujours d'une tumeur de très haut grade, de stade avancé, dont le pronostic est sombre. Ce variant est fréquemment associé à du carcinome in situ (dans près de 50% des cas), à des embolies vasculaires, ou à des métastases ganglionnaires [42].

g. Carcinome de type lymphoépithélial

Ces cas ressemblent au carcinome lymphoépithélial du nasopharynx. Ils comportent un contingent urothélial minoritaire de haut grade entouré d'un abondant stroma inflammatoire, riche en lymphocytes B et T, en plasmocytes, histiocytes et polynucléaires neutrophiles. Les formes lymphoépithéliales prédominantes ou pures sont associées à un meilleur pronostic. Elles répondent à la chimiothérapie et peuvent bénéficier d'un traitement conservateur [42].

h. Carcinome plasmocytoïde

Constitué de cellules tumorales isolées d'aspect plasmocytoïde, au noyau excentré et au cytoplasme abondant et éosinophile, situées dans un stroma souvent lâche ou myxoïde. Ce variant, agressif, est de mauvais pronostic et montre une forte propension à l'envahissement péritonéal [42].

i. Carcinome à cellules géantes

Il s'agit d'un variant rare souvent associé à du CU conventionnel. Le contingent pléomorphe se constitue de cellules géantes très atypiques. Les mitoses sont nombreuses. On observe fréquemment une invasion de la musculature et de la nécrose [42].

j. Carcinome urothélial

Riche en lipides Caractérisé par des cellules de grande taille « lipoblaste-like », avec des vacuoles cytoplasmiques formant des indentations du noyau. Seuls 37 cas ont été décrits dans la littérature. Le pronostic est sombre [42].

k. Carcinome urothélial à cellules claires

Le carcinome urothélial à cellules claires est constitué de cellules au cytoplasme clair riche en glycogène, proches de celles observées dans le carcinome rénal à cellules claires. Il s'agit d'un variant très rare dont le pronostic n'est pas connu [42].

l. Carcinome urothélial sarcomatoïde

Ce variant survient chez l'homme et la femme à un âge avancé (7ème ou 8ème décennie). Il représente 0,6% des carcinomes urothéliaux. Les principaux facteurs de risque connus sont l'irradiation et le traitement par cyclophosphamide. Le contingent à cellules fusiformes peut n'être qu'une inflexion partielle d'un carcinome urothélial, mais en général, il constitue la totalité de la masse tumorale.

Macroscopiquement, ces tumeurs forment de gros bourgeons polypoïdes saillants dans la lumière vésicale. Histologiquement, il peut exister un contingent urothélial fait de massifs carcinomateux plus ou moins abondants et difficiles à identifier. Le contingent fusiforme est d'abondance et d'aspect variables, uniforme, épithélioïde, ou prenant une différenciation hétérologue de type chondrosarcome, ostéosarcome ou plus rarement de type rhabdomyosarcome ou léiomyosarcome. Les carcinomes à cellules fusiformes sont très agressifs et leur évolution est défavorable,

avec apparition rapide de métastases pulmonaires ou hépatiques et une survie à 5 ans de 20% avec une médiane de survie globale à 14 mois [42].

m. Carcinome peu différencié

Cette entité comprend les tumeurs de morphologie mixte, sarcomatoïde, à cellules géantes, ou indifférenciées.

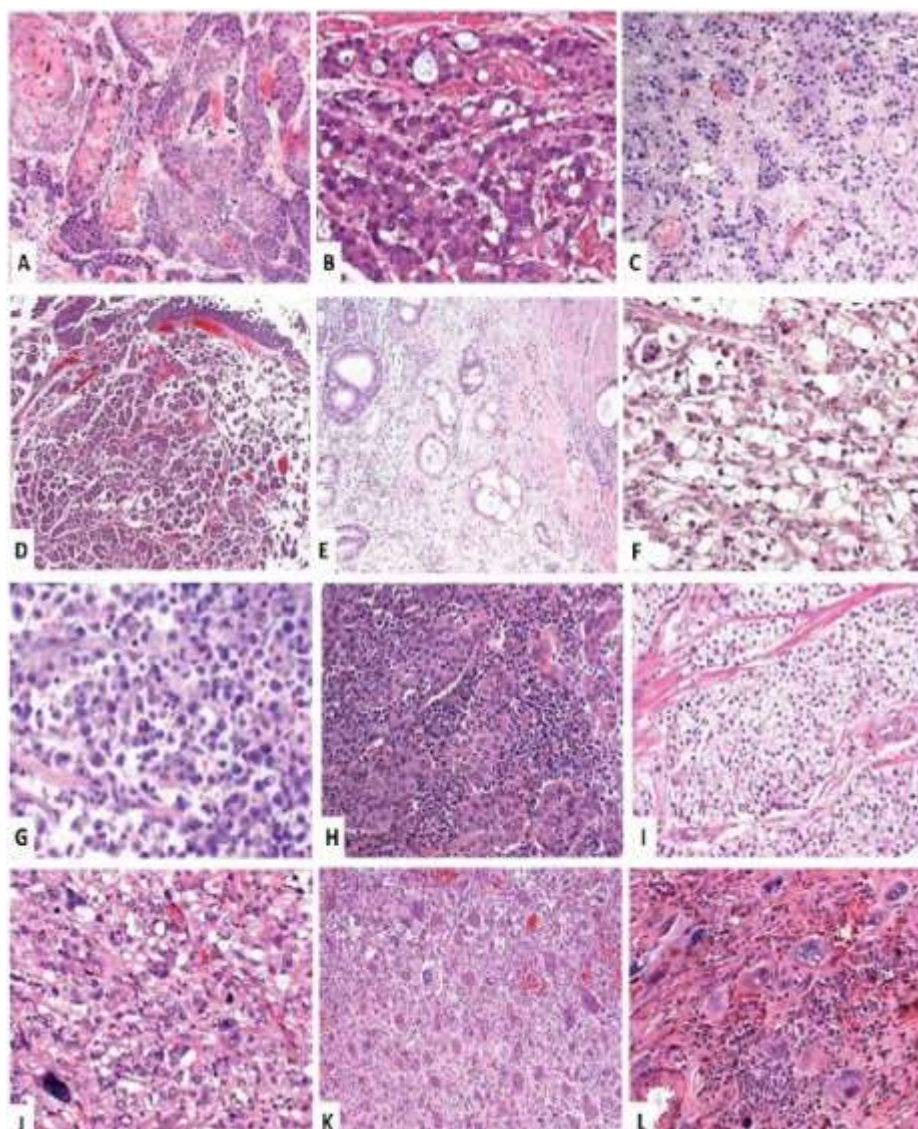


Figure 19 : Variants morphologiques de carcinome urothélial[58]

2.1.2. Les autres tumeurs épithéliales :

a. Le carcinome épidermoïde [45,46,47,48,49]

Le carcinome épidermoïde survient le plus souvent dans un contexte d'inflammation chronique, de lithiase, dans les diverticules, dans les vessies non fonctionnelles ou chez les transplantés rénaux. Il peut être bien différencié (présence d'amas de kératine, de ponts intercellulaires visibles), moyennement différencié ou peu différencié (peu de signes de kératinisation). Dans les 2/3 des cas, il infiltre au moins la musculature au moment du diagnostic. L'invasion du tractus urinaire supérieur et de l'urètre prostatique serait plus fréquente que pour le carcinome urothélial. La tumeur est souvent accompagnée d'une leucoplasie, parfois très étendue, de la muqueuse plane avoisinante.

Le carcinome verruqueux est une forme rare du carcinome épidermoïde de la vessie. C'est une tumeur exophytique, blanc nacré en surface, d'aspect verruqueux. Il est constitué de larges papilles tapissées par un urothélium hyperkératosique dont les atypies cytonucléaires sont peu marquées. Il infiltre la paroi vésicale sous forme de larges lobules et d'invaginations. De ce fait il présente deux pièges : Le prendre pour une simple métaplasie malpighienne floride

Méconnaître une réelle infiltration.

b. L'adénocarcinome vésical primitif [50] :

L'adénocarcinome vésical primitif représente moins de 2% des tumeurs de la vessie. Il siège dans près de 40% des cas au niveau de la face antérieure ou du dôme, là où se trouvent les vestiges ouraqiens.

L'adénocarcinome vésical primitif présente différentes variantes morphologiques:

- L'adénocarcinome « LIEBERKUHNEN »[51] :

Histologiquement, l'adénocarcinome Lieberkuhnien de la vessie est semblable à celui d'origine intestinale. Au pourtour de la tumeur peuvent être observées des plages de métaplasie glandulaire, ou exceptionnellement des foyers adénovilleux. La sécrétion du mucus est d'intensité variable, parfois très abondante dans les adénocarcinomes colloïdes.

- L'adénocarcinome à cellules en « bague à chaton » de type linéaire [52,53] :

Cette tumeur se présente comme une petite vessie rétractée à paroi épaissie, rigide et inextensible. Histologiquement, ces tumeurs sont constituées en majeure partie de cellules « en bague à chaton » ou de cellules peu différenciées mais dont le cytoplasme contient une goutte de mucus mais sans mucine extracellulaire. Elles sont parfois associées à une abondante stroma-réaction fibreuse qui donne à la tumeur son caractère ligneux. Le pronostic est très mauvais.

- Adénocarcinome à cellules claires ou carcinome mésonéphrique [54,55] :

C'est une tumeur très rare, prédominante chez la femme âgée. Elle est caractérisée par une prolifération de cellules cylindro-cubiques ou aplaties, parfois en clou de tapissier, au cytoplasme PAS+, disposées en tubes, en papilles ou en travées. L'histogénèse de ce carcinome à partir de reliquats mésonéphriques, Müllériens ou d'origine métaplasique est discutée.

c. Les tumeurs neuro-endocrines [41,56,57] :

Les tumeurs neuro-endocrines primitives de la vessie sont rares, représentant 0,5 à 1% des tumeurs vésicales. On recense moins de 160 cas de carcinomes à petites cellules (CPC) et seulement quelques cas de tumeurs endocrines à grandes cellules. Cette tumeur est habituellement unique, volumineuse, bourgeonnante, parfois polypoïde et souvent ulcérée. De localisation variable, elle prédomine toutefois au niveau du dôme vésical. Les cellules tumorales sont monomorphes, de taille petite à

moyenne, avec un cytoplasme peu abondant. Elles sont disposées en fines travées ou en lobules soutenues par un stroma grêle et richement vascularisé.

Parmi les cas rapportés de CPC vésical, plus de la moitié comportait, outre le contingent à petites cellules, un contingent carcinomateux urothélial de haut grade, ou plus rarement un contingent carcinomateux épidermoïde ou glandulaire. Cela incite à penser que le CPC, comme les autres carcinomes vésicaux dérive de l'urothélium. Ces tumeurs sont très agressives. Dans près de 95% des cas, elles sont au stade pT3 ou pT4 au moment du diagnostic. Dans 23% des cas, elles sont déjà accompagnées de métastases.

2.2. Tumeurs non Epithéliales

2.2.1. Le Rhabdomyosarcome [45] :

Le Rhabdomyosarcome embryonnaire de la vessie est une tumeur assez rare, qui se voit chez l'enfant dans les premières années de la vie. Elle se voit souvent chez les garçons, avec une atteinte fréquente de l'urètre prostatique et c'est une tumeur agressive.

Macroscopiquement, la vessie est remplie, partiellement ou complètement par des formations polypoïdes translucides qui ressemblent à des grappes de raisin: c'est le mode de présentation le plus classique de la variante botryoïde du rhabdomyosarcome embryonnaire.

Microscopiquement : il s'agit d'une prolifération cellulaire peu diversifiée, se densifiant sous l'urothélium pour former le "cambium layer". Dans cette prolifération, on trouve quelques rhabdomyoblastes ressemblant à des cellules musculaires (on peut voir les striations).

Actuellement le diagnostic est facilité par l'immunohistochimie (les cellules sont positives avec les anticorps dirigés contre l'actine, la desmine et la myogénine).

2.2.2. Le Léiomyosarcome [45] :

Il est rare et se voit chez les patients âgés. C'est une tumeur qui peut être bien, moyennement ou peu différenciée.

2.2.3. Les métastases [45] :

Elles sont rares. Envahissement par tumeur de voisinage (rectum, prostate, utérus) le plus souvent.

3. Grades OMS

3.1. Historique des classifications

Pour les TVNIM, le facteur pronostic le plus important est le grade. Mais grader les tumeurs urothéliales s'avère parfois difficile, comme le prouve le nombre important de publications et de réunions de consensus internationales à ce sujet. L'histoire a vu se succéder de nombreux grades différents, avec plus d'une dizaine de classifications en 70 ans.

Depuis 1973 et pendant plus de 20 ans, la classification OMS 73 de Mostofi a dominé [59]. Cette classification, basée uniquement sur le degré d'anaplasie cellulaire, comporte 3 groupes G1, G2 et G3 dont la reproductibilité a été largement discutée. En effet, seules les tumeurs G1 et G3 sont facilement identifiables, et ce système a conduit à une forte prévalence de grade 2 (grade intermédiaire). Le grade 1 présente des anomalies architecturales minimales et peu de figures mitotiques alors que le grade 3 montre un pléomorphisme nucléaire important et des désordres architecturaux marqués avec perte de polarité ainsi qu'une importante activité mitotique. Ce système basé sur des critères morphologiques ne permettait pas de classer les tumeurs en catégories cliniquement pertinentes [60].

En 1998, l'ISUP a défini une nouvelle classification adoptée par l'OMS qui faisait intervenir pour la première fois le terme de tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité (TUFPM) ou PUNLMP (Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential) à côté des carcinomes urothéliaux de bas grade et de haut grade.

En 2004, l'OMS et l'AFIP ont publié la nouvelle classification [60] basée sur celle de 1998, en définissant précisément la terminologie, et les critères morphologiques diagnostiques . Ce grade OMS 2004 sépare les tumeurs en haut grade et bas grade en se basant sur l'architecture et les atypies cytonucléaires [61].

La classification ISUP/OMS 2004 a également clarifié le problème des lésions en muqueuse plane qui ont été regroupées à partir d'un système multi-niveaux (atypies légères, modérées, sévères ou CIS) dans un système à deux entrées comprenant seulement la dysplasie et le CIS [61].

3.2. Grade OMS/ISUP 2016

La révision de l'OMS 2016 n'apporte pas de modification notable au système de grading de 2004, à l'exception de l'introduction d'une catégorie de proliférations urothéliales de potentiel malin incertain. Environ 50% des TVNIM sont de bas grade alors que la plupart des TVIM sont de haut grade [42,62].

Papillome	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Papillome	PUNLMP	Bas grade	Haut grade

Figure 20 : parallèle entre les grades OMS 1973 et 2004 pour les tumeurs urothéliales papillaire

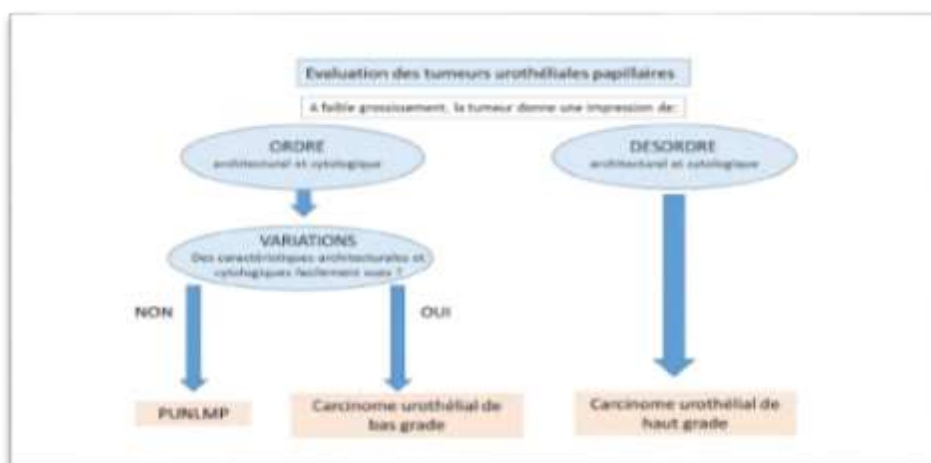


Figure 21 : Algorithme pour le grading des tumeurs urothéliales, proposé par l'OMS 2016.

4. Stades et Classification TNM :

Pour les TVIM, le facteur pronostic le plus important reste le stade TNM [80], basé sur la profondeur de l'invasion tumorale et la présence ou non de métastases ganglionnaires ou à distance . Le stade histologique est parfaitement bien défini pour les pathologistes. Une tumeur pTa ne dépassant pas la membrane basale épithéliale est dite non invasive. Une tumeur pT1 infiltrant le chorion et une tumeur pT2 infiltrant le muscle sont dites tumeurs invasives. Le terme de tumeur superficielle ou tumeur de vessie n'envahissant pas le muscle est un terme uniquement clinique qui regroupe les tumeurs pTa, pT1 et le CIS, qui bénéficieront d'un traitement conservant la vessie. Le terme de tumeur infiltrante ou tumeur de vessie infiltrant le muscle est un terme clinique qui regroupe les tumeurs envahissant et dépassant le muscle détrusor.

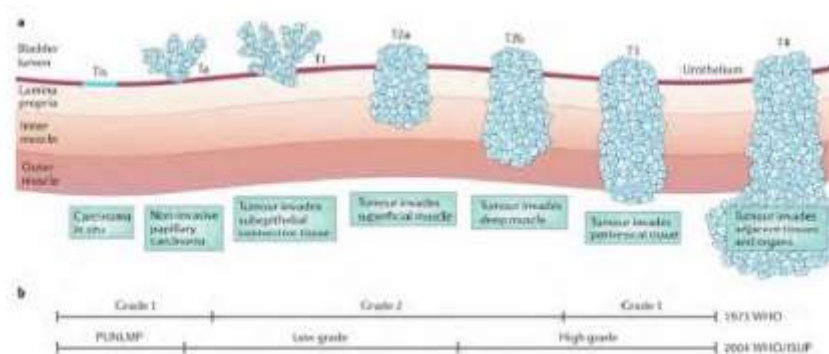


Figure 22 : TNM et grades 1973 et 2004 des carcinomes urothéliaux (Knowles MA Nature Reviews Cancer 2015)

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 et pelvienne (gg hypogastrique, gg obturateur, gg iliaque externe, gg pré sacré)
- N2 Métastases ganglionnaires pelviennes (gg hypogastrique, gg obturateur, gg iliaque externe, gg pré sacré)
- N3 Métastase(s) ganglionnaire(s) iliaque(s) commune(s)

M Métastases à distance

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

Figure 23 : Classification TNM 2010 du cancer de la vessie.

VII. Diagnostic des tumeurs De La Vessie Non Infiltrant Le Muscle(TVNIM) :

1. Clinique :

La condition sine qua non d'une amélioration du pronostic est la reconnaissance des symptômes précoces des tumeurs de la vessie. Un programme de sensibilisation destiné à la population générale et aux médecins traitants est essentiel pour atteindre cet objectif. Tout patient présentant une hématurie macroscopique ou microscopique associée ou non à des troubles mictionnels doit faire l'objet d'un examen médical et d'une consultation auprès d'un urologue à la recherche d'une tumeur de vessie. En outre, il est important de noter que l'importance de l'hématurie n'est pas corrélée au stade du cancer et que ce dernier peut aussi être révélé par des symptômes d'irritation vésicale isolée ou associée à une infection urinaire [64].

Concernant l'hématurie microscopique asymptomatique, seuls les patients à risque (professions exposées, tabagisme, âge supérieur à 50 ans) avec une hématurie microscopique permanente devront faire l'objet d'un examen systématique par un urologue. Le dépistage individuel ou de masse d'une hématurie microscopique par comptage microscopique ou plus simplement bandelette auto-réactive chez les patients asymptomatiques à haut risque peut être recommandé [65].

1.1. Signes d'appel:

a. L'Hématurie :

Il s'agit du signe le plus évocateur. Cette hématurie peut être macroscopique, classiquement terminale, indolore et intermittente. Cependant, elle peut revêtir tous les aspects cliniques, depuis l'hématurie microscopique au saignement abondant avec caillotage vésical et rétention aiguë d'urines. L'hématurie est observée chez 85 % des patients présentant une tumeur vésical. L'importance de l'hématurie est indépendante du stade et du grade tumoral [66].

b. Les Troubles Mictionnels :

Des signes d'irritation vésicale associée (pollakiurie, miction impérieuse, brûlure urinaire) sont observés dans 20% des cas. En l'absence d'infection urinaire concomitante ou d'épine irritative lithiasique ou tumorale évidente, la persistance de ces symptômes irritatifs, avec ou sans hématurie, doit suspecter l'existence d'un carcinome in situ vésical [65,67,68].

Classiquement, il s'agit de signes d'irritation vésicale :

Pollakiurie

Impériosités mictionnelles

Brûlures mictionnelles

Plus rarement : Infections urinaire récidivantes

Dysurie

1.2. L' Examen Clinique :

Il doit rester systématique et complet même s'il est le plus souvent normal (palpation sus pubienne et touchers pelviens). Les touchers pelviens permettent d'apprécier le degré d'infiltration pelvienne. L'examen bi-manuel à vessie vide sous anesthésies doit être systématique, notamment comme préalable à une résection trans-urèthrale de la vessie (RTUV) ou une cystectomie pour apprécier la possibilité

éventuelle d'un geste radical. Cependant, compte tenu de l'écart entre l'examen bimanuel et le stade pT après cystectomie (11% overstaging clinique et 31% understaging clinique), une certaine prudence est suggérée à l'interprétation de l'examen bimanuel [69].

2. Para clinique :

2.1. Biologie :

a. Cytologie Urinaire :

La cytologie urinaire est un outil simple, rapide et peu coûteux qui permet de détecter la présence de cellules tumorales de haut grade dans les urines avec une très grande sensibilité. Cet examen doit être réalisé par des cytologistes expérimentés capables d'en déjouer les pièges : atypies réactionnelles, viroses, atypies post thérapeutiques. Lorsque ce test est positif et montre une cytologie en faveur d'une tumeur de haut grade, sa spécificité est telle qu'elle impose à elle seule la multiplication des explorations de la totalité de l'arbre urinaire (du calice à l'urètre) à la recherche du foyer tumoral.

Une cytologie négative n'exclut pas la présence d'une tumeur. Ainsi, elle souffre d'un défaut de sensibilité pour le dépistage des tumeurs de faible grade. C'est la raison pour laquelle ont été proposées des techniques additionnelles : marquage des cellules avec des anticorps, recherche de protéines ou d'enzyme dans les urines, techniques de biologie moléculaire, voire de cytogénétique. Ces techniques augmentent de façon significative le taux de dépistage des tumeurs de bas grade, mais au prix d'une augmentation considérable de la technicité de l'examen, sa durée et de son coût. Elles sont parfois responsables d'une diminution de la spécificité de l'examen et pourraient induire des explorations abusives. Malgré ses imperfections, la cytologie reste un outil de référence pour le dépistage et la surveillance des tumeurs vésicales en particulier de haut grade[64].

Depuis décembre 2015, une nouvelle classification mondiale de cytologie urinaire a été publiée [70]. 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).

Tableau 4 : conduite à tenir en fonction de la cytologie urinaire[71]

Résultat de la cytologie	Conduite à tenir (niveau de preuve 4)	
Matériel non satisfaisant pour évaluation (préciser la cause)	Refaire pratiquer une cytologie urinaire dans des meilleures conditions	Grade C
Cytologie négative (négative pour le carcinome urothélial de haut grade)	Pas de modification de la prise en charge	Grade C
Présence de cellules urothéliales atypiques	Éliminer une cause (infection par exemple polyomavirus, inflammation) et refaire pratiquer une cytologie urinaire dans 1 mois	Grade C
Présence de cellules urothéliales suspectes de carcinome urothélial de haut grade	Poursuite des investigations habituelles à la recherche d'une TV	Grade C
Carcinome urothélial de haut grade		
Néoplasie urothéliale de bas grade		

b. Place des marqueurs tumoraux [64] :

Poussé par la faible sensibilité de la cytologie urinaire, de nombreux tests urinaires ont été développés [89]. Il convient de différencier les tests commercialisés (BTA Trak, NMP22, Accu-Dx, uCyt +, Urovysion), des marqueurs urinaires qui restent du domaine de la recherche (Télomérase, CYFRA 21, acide hyaluronique, analyse de microsatellites, Quanticyt, HA-Haase) [90]. L'objectif de ces nouveaux marqueurs tumoraux est double : dépistage d'une lésion urothéliale asymptomatique dans une population à risque d'une part ; et simplifier les modalités de surveillance des tumeurs

vésicales déjà connues et traitées en réduisant les indications de l'endoscopie vésicale d'autre part. Les récentes recommandations de l'International Consensus Panel on Cytology and Bladder Tumor Markers sont encourageantes et suggèrent d'associer la classique cytologie urinaire à certains de ces tests afin d'en améliorer la sensibilité. Mais le prix de ces marqueurs et leurs valeurs prédictives (sensibilité, spécificité) très variable (30% à 90%) limitent pour le moment leurs utilisations en pratique courante [91]. Néanmoins, UroVysion et l'analyse des microsatellites peuvent permettre d'identifier les patients susceptibles de connaître une récurrence précoce [75, 76].

2.2. Imagerie :

a. Echographie :

La sensibilité de l'échographie urinaire par voie sus-pubienne associant l'examen du rein et de la vessie varie de 61% à 84% pour les tumeurs de type polypoïde supérieure à 5 mm. Le diagnostic différentiel est toujours possible : caillot sanguin, cystite, infiltrations inflammatoires spécifiques. Si le patient est adressé avec une échographie évoquant fortement une tumeur vésicale, l'étape de la cystoscopie diagnostique de préférence par cystoscope souple avant la résection endoscopique sous anesthésie reste optionnelle. Une échographie normale n'élimine pas le diagnostic de tumeur de vessie et impose une cystoscopie en cas d'hématurie [64].

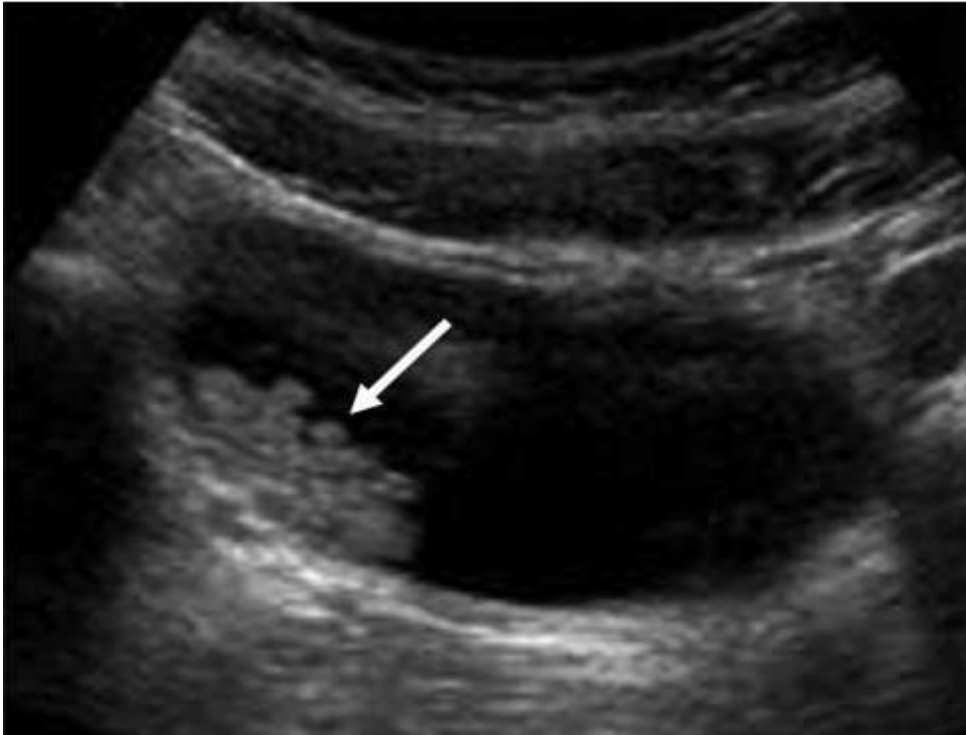


Figure 24 : Image échographique montrant une tumeur vésicale unique

b. Examen tomodensitométrique (TDM) : uro-TDM :

L'uro-TDM (ou « uroscanner ») est l'examen de référence pour le bilan d'extension des tumeurs des voies excrétrices supérieures (TVES) et de la vessie. Pour les TV, l'uro-TDM apprécie l'étendue des lésions, une éventuelle infiltration des jonctions urétérovésicales et leur retentissement, l'atteinte de la graisse périvésicale ou des organes adjacents, et l'extension ganglionnaire. Combinée à la cytologie urinaire, l'uro-TDM est une alternative à la cystoscopie conventionnelle lors d'une hématurie massive, de contre indication ou de difficulté d'interprétation de l'endoscopie [77,78].

L'uro-TDM est toujours injectée, si possible sensibilisée par l'injection de furosémide, et doit comporter des clichés reconstruits à la phase excrétoire. Il est recommandé dans l'évaluation initiale d'une TVNIM en cas de multifocalité, de localisation trigonale, lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade, ou en cas de suspicion de lésion des voies excrétrices supérieures [79].

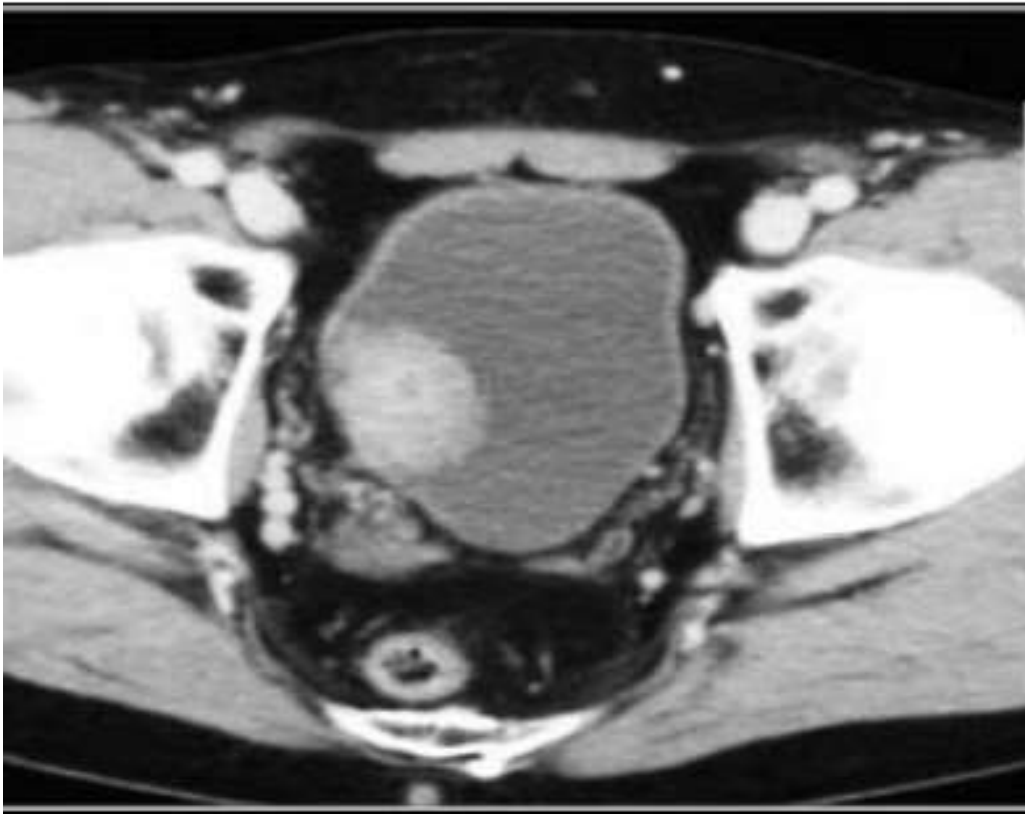


Figure25 : Uroscanner objectivant une tumeur vésicale intéressant la paroi latérale droite (dont la RTUTV était en faveur d'une TVNIMV).

c. IRM : uro-IRM :

L'uro-IRM est un examen utile pour le bilan d'extension des TV, permettant de différencier les stades T avec une aire sous la courbe ROC d'environ 91 % [80] et une bonne reproductibilité, grâce à des séquences de perfusion qui aident à détecter de minimes prises de contraste et des séquences de diffusion très sensibles, détectant des lésions méconnues par d'autres techniques et guidant l'endoscopie [81,82].

L'uroIRM peut aider également à diagnostiquer les zones d'extension profonde de certaines lésions d'allure superficielles. En raison de son accès limité, l'IRM n'est pas recommandée systématiquement. Il s'agit d'une bonne alternative en cas de contre indication à l'uro- TDM et lorsqu'il existe une discordance entre l'aspect au scanner et l'anatomopathologie.

d. Urographie Intraveineuse :

L'UIV peut faire la preuve de l'origine d'une hématurie mais la sensibilité de cet examen est faible pour la détection d'une tumeur de vessie.

2.3. L'Endoscopie (Cystoscopie) :

Le diagnostic de la tumeur de vessie dépend principalement de l'examen endoscopique et de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée.

a. Endoscopie diagnostique

La cystoscopie diagnostique est réalisée habituellement par fibroscopie sous anesthésie locale par gel intra-urétral de lidocaïne chez l'homme et sans anesthésie chez la femme. Cet examen n'est pas indispensable pour asseoir le diagnostic et programmer la résection trans-urétrale si le diagnostic de tumeur de vessie est suspecté sur l'imagerie ou la cytologie urinaire.

La fibroscopie précise le nombre, la taille, la topographie, l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale. Ces éléments constituent des facteurs pronostiques clinico-pathologiques susceptibles de prédire le risque évolutif de la lésion vésicale [83].

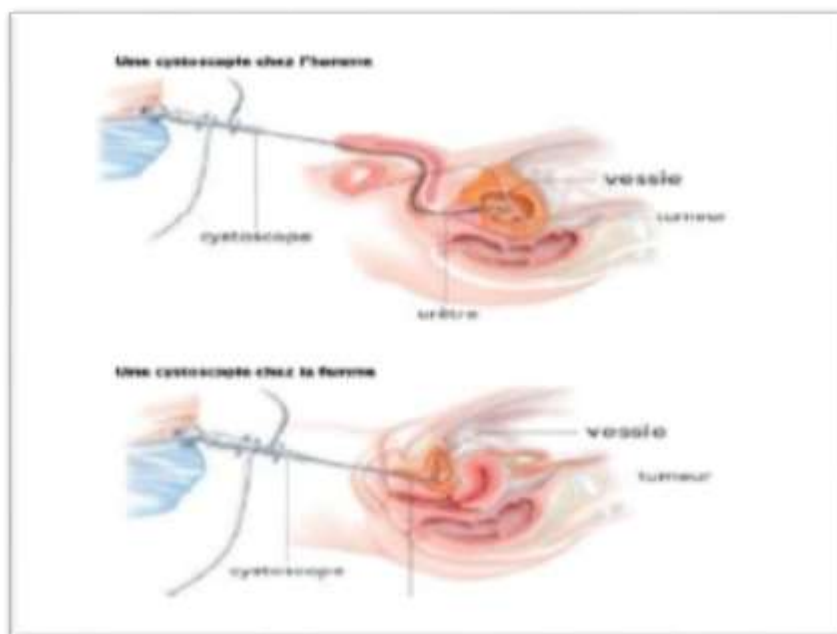


Figure26 : La cystoscopie chez les Femmes et les Hommes.

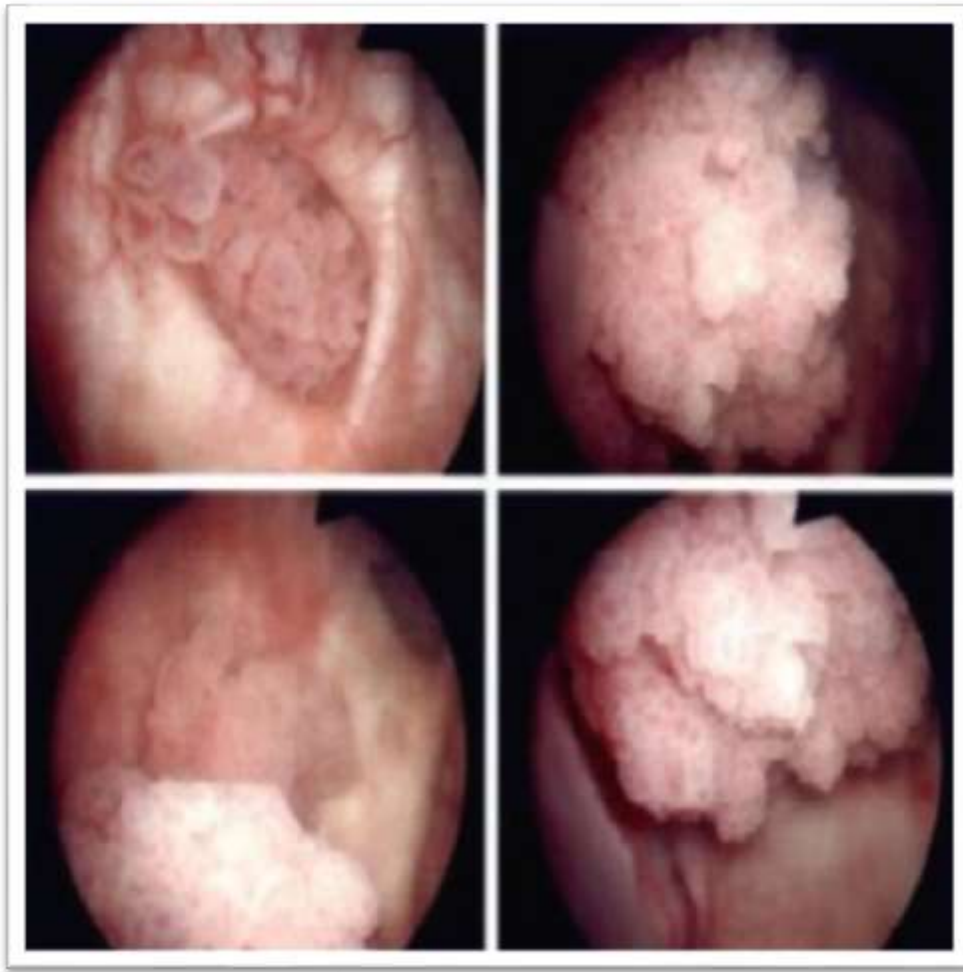


Figure27 : images endoscopiques de tumeurs de la vessie .

b. RTUV Initiale :

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 [84]. 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 [85]. 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 [86].

La technique de résection de référence est l'électrocoagulation monopolaire[87]. 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.



Figure28 : résection transurétrale d'une lésion papillaire vésicale.

c. la luminofluorescence vésicale :

La méta-analyse des données brutes de 9 études sur l'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue après instillation préopératoire d'hexaminolévulinate a montré un bénéfice pour [88]:

- la détection des lésions tumorales (pTa, pT1) lors des toutes les premières RTUV (sauf en cas de tumeur unifocale < 3 cm avec cytologie urinaire normale);
- la détection des lésions de CIS (notamment lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade et la cystoscopie en lumière

blanche ne révèle pas de lésion papillaire).

Lorsqu'elle est disponible, la luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate est donc recommandée lors de la première résection (outil diagnostique) de TVNIM pour la recherche de CIS primitif . Une étude de coût-efficacité appliquée au système français a mis en évidence un gain QALY (indicateur économique visant à estimer la valeur de la vie) à l'utilisation de la luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate dès la première RTUV de toute TVNIM [89].

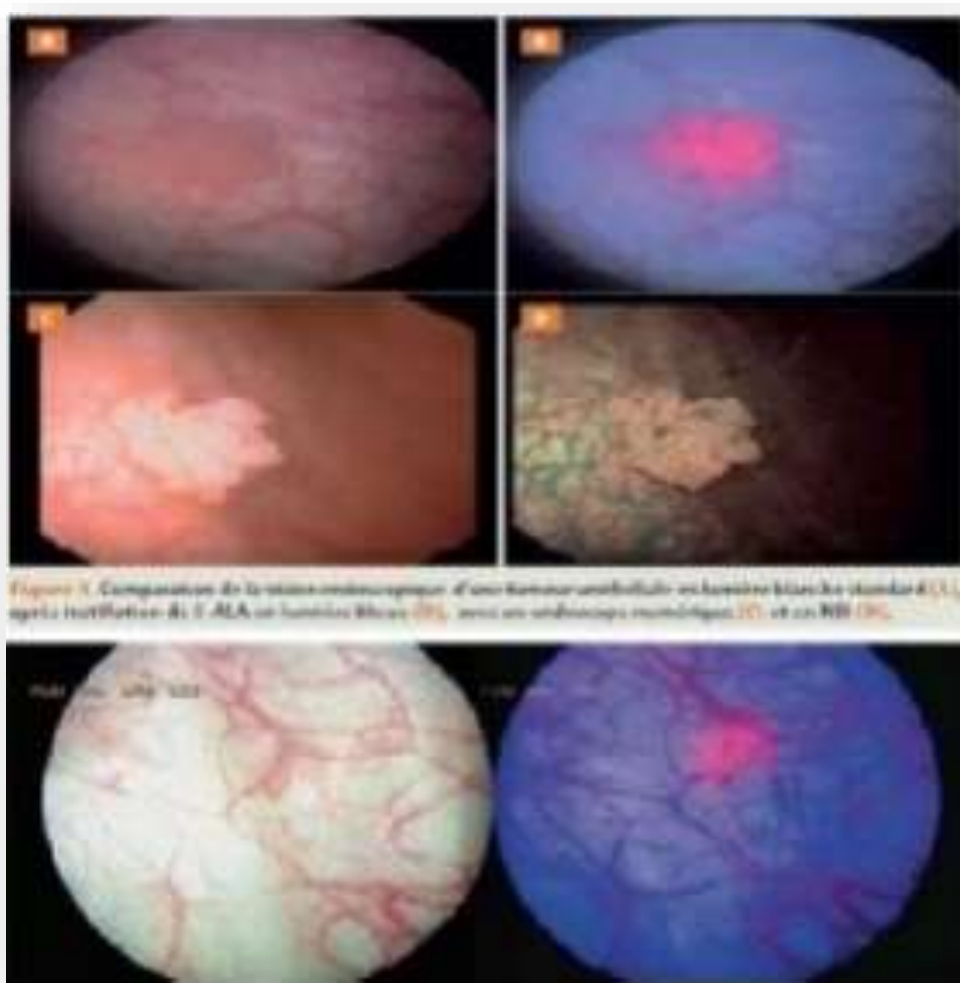


Figure29 : Comparaison de la vision endoscopique d'une tumeur urothéliale en lumière blanche standard (A), après instillation d'hexaminolévulinate en lumière bleue(B).

d. RTUV de Réévaluation :

Une RTUV de réévaluation systématique dite de « secondlook » 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 stratification plus précise de la tumeur, d'améliorer la sélection (et donc la réponse) des patients au traitement endovésical, de réduire la fréquence des récurrences et de retarder la progression de la tumeur [90].

e. Compte Rendu Anatomopathologique :

Le diagnostic de TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection.

Les éléments suivants doivent figurer dans le compte rendu anatomopathologique :

- Macroscopie : matériel adressé, description, taille ;
- Histologie : type histologique, stade, grade, présence de CIS, envahissement lymphovasculaire, présence de la musculature, nécrose tumorale, lésions associées (lésions planes, inflammatoires).

Le grade cellulaire et le stade tumoral sont les deux critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure. Concernant le stade, l'OMS 2016 recommande de sous stratifier le stade des CU pT1, sans indiquer quelle méthode à employer [91].

L'International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) a recommandé 3 méthodes :

- Extension en millimètres en largeur et/ou ;
- Extension en profondeur ou ;
- PT1a/b, infiltration tumorale au-dessus(a) ou en dessous (b) de la muscularis mucosae.

Concernant le grade, 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.

2.4. Les nouveaux tests diagnostiques de biologie moléculaire (non encore utilisés en pratique courante):

Depuis quelques années, de nombreux nouveaux tests diagnostiques de biologie moléculaire, non invasifs, ont été mis au point. L'objectif de ces tests est de remplacer les méthodes de référence actuelles (cystoscopie et cytologie urinaire) voire de détecter le plus précocement possible, avant qu'elle soit visible en cystoscopie, une récurrence ou une progression de la tumeur.

En dehors des marqueurs qui restent du domaine de la recherche clinique, certains tests sont commercialisés mais ne sont pas facilement disponibles.

a. Le BTA stat test et BTA TRAK (bladder Tumor Antigen) :

Il permet de mettre en évidence des composants de la matrice extra cellulaire des cellules tumorales incluant des fragments de la membrane basale [92]. Il a une faible spécificité car il peut être positif lorsqu'il existe une infection urinaire ou une lithiase [93,94].

b. Le NMP22 urinaire (Nuclear Matrix Protein) :

La protéine E NMP22 peut être dosée au niveau des urines dans les laboratoires de référence grâce à un kit spécifique. La valeur normale est de 3,90 U/ml chez la femme et de 2,38 U/ml chez l'homme. Une tumeur de vessie est suspectée lorsque NMP22 est supérieur à 10 U/ml. L'infection, la lithiase et une pathologie rénale peuvent donner de faux positifs [96].

La sensibilité moyenne du test est de 65% [97]. Cette sensibilité augmente avec le stade et le grade.

c. Les produits de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène (PDF) :

Les PDF sont produits par le passage du fibrinogène et du plasminogène en extra cellulaire par intermédiaire du facteur de croissance de l'épithélium vasculaire produit par la tumeur de vessie. La sensibilité varie de 68 à 83% pour les tumeurs superficielles de vessie [98,99]. Elle varie en fonction du grade. Sa spécificité varie entre 78 et 98% [100,118].

d. L'immunocyt :

Il permet de détecter des marqueurs des cellules exfoliées des tumeurs de vessie grâce à l'utilisation d'une réaction d'immuno-fluorescence. La sensibilité globale du test est de 90% alors que sa spécificité est de 79% [101]. L'intérêt de cette méthode semble être la détection des tumeurs de bas grade contrairement à la cytologie classique.

e. Le Gène p53 :

La différence génétique la plus fréquente entre une cellule normale et néoplasique est une altération du gène suppresseur de tumeur p53, ainsi ce gène est utilisé comme marqueur de la détection des tumeurs de vessie. Une technique immuno-chimique permet de déceler une altération du p53 dans les urines avec une sensibilité de 23,5% et une spécificité de 75% [102].

VIII. Traitement des TVNIM :

1. Objectif :

- Conduire un traitement adapté au patient et à sa maladie.
- Informer le patient des risques évolutifs de la maladie, de la nature des traitements envisageables ainsi que des risques fonctionnels (en particulier sexuels et urinaires après la chirurgie).

Les différentes techniques doivent être exposées au patient, avec leurs avantages et inconvénients respectifs pour une décision éclairée.

- Réduire le risque de complications et de séquelles thérapeutiques.
- obtenir, s'il y a lieu, l'arrêt du tabac
- Préserver la qualité de vie : le besoin en soins de support (En particulier du fait d'une symptomatologie douloureuse) est systématiquement recherché.
- Proposer un soutien au patient et à son entourage.
- Accompagner le patient et son entourage dans l'acquisition et le maintien des compétences dont ils ont besoin pour participer à la prise en charge.

2. Moyens :

2.1. Le sevrage tabagique

Il a été confirmé que le tabagisme augmente le risque de récurrence et la progression tumorale [103]. 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 [104].

2.2. Le traitement conservateur :

La RTUV initiale et le second look (quand il est indiqué) sont la clé de voute du traitement des TVNIM.

a. Principes de la RTUV :

Le principe le plus important de la prise en charge des TVNIM consiste en une exérèse complète de la tumeur. Cette exérèse se fait par résection transurétrale de la tumeur de vessie(RTUV), au moyen d'un résectoscope, avec pour objectif la résection complète et profonde (présence de faisceaux du Détrusor) de toutes les tumeurs visibles permettant l'analyse de la musculature vésicale.

À l'issue de l'analyse des copeaux de la RTUV, la TVNIM pourrait être classée dans un des trois groupes de risques évolutifs. Des biopsies à la pince froide seront réalisées au niveau d'aires suspectes à la recherche de carcinome in situ (CIS).

Les biopsies systématisées de l'urothélium sain, recommandées par des études anciennes, n'ont pas fait la preuve de leur utilité et pourraient favoriser l'essaimage tumoral. Elles ne sont donc pas recommandées en pratique courante.

Si la RTUV ne remplit pas ses objectifs, elle expose aux risques de tumeur résiduelle et de sous-évaluation tumorale.

Concernant les tumeurs multiples, On privilégiera la résection première des plus petites lésions situées dans des zones qui ne sont pas à risque de perforation intrapéritonéale. D'une part la visibilité est souvent meilleure en début d'intervention, or une atmosphère hémorragique même minime peut gêner au repérage des lésions les plus petites ; d'autre part une perforation intra péritonéale en début d'intervention impose l'arrêt de la procédure. Certaines lésions peuvent être techniquement difficiles à réséquer ou à haut risque de complication.

Au premier rang de celle-ci, les lésions du dôme vésical posent plusieurs difficultés. Le geste peut être limité par la longueur insuffisante du résecteur notamment en cas de vessie de grande capacité. L'opérateur doit alors exercer une pression sus-pubienne en bas et en arrière afin de rapprocher la paroi vésicale du résecteur. De plus, le dôme est au contact de la cavité péritonéale, n'étant séparé de celle-ci que par le péritoine. Cette situation anatomique expose donc le geste à un risque de perforation intra péritonéale. En conséquence, la résection peut être par prudence incomplète et sous-estimer le stade de la lésion.

Les lésions de la face latérale de la vessie ne sont pas techniquement difficiles à réséquer. Mais il existe un risque de contraction des adducteurs par stimulation du nerf obturateur. Celle-ci peut entraîner une perforation latérale sous-péritonéale de vessie. Une résection en semi réplétion (obtenu par un système d'irrigation continu) et un bloc spécifique du nerf obturateur permettent d'éviter la stimulation du nerf obturateur.

Pour les tumeurs intra diverticulaires, leur exploration pose plusieurs problèmes techniques:

- Le passage du résecteur peut nécessiter une incision du collet préalable
- L'orientation du diverticule peut rendre difficile l'identification de la base de la tumeur.
- L'absence de muscle au niveau de la paroi du diverticule expose à un risque élevé de perforation.

Le traitement endoscopique des tumeurs urothéliales intradiverticulaires prête à discussion, pour certains auteurs, l'absence de paroi musculaire les classe d'emblée à un stade invasif et elles doivent être traitées comme telle (cystectomie) .

b. Complications de la RTUV :

b.1. Les hémorragies:

Elles surviennent fréquemment au cours de la résection endoscopique. La meilleure prévention de l'hémorragie est en hémostase soigneuse, vérifiée en début de remplissage de la vessie afin d'éviter l'hyperpression intravésicale qui entraîne un arrêt temporaire du saignement par compression des vaisseaux. La vessie sera drainée systématiquement par une sonde à double courant.

b.2. La perforation vésicale :

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

- Une résection trop profonde.
- Une vision de mauvaise qualité.
- Une tumeur située dans un diverticule.
- Lorsque le nerf obturateur est stimulé par le courant électrique (ce qui peut être minimisé au moyen de la technologie de résection bipolaire , et/ou par une infiltration du nerf obturateur par de la lidocaïne1%.
- Lorsque la vessie subit une distension trop importante.

b.3. L'infection urinaire :

Elle a une incidence variable suivant les séries .Pour Appell [207], qui retrouve une incidence de bactériurie postopératoire de 38.9% , l'infection urinaire est provoquée par la présence de germes dans la tumeur elle-même dans 62.5% des cas. Mais cette constatation n'a pas été faite par d'autres auteurs qui rendent responsable le geste endoscopique dans l'inoculation bactérienne .

b.4. La stimulation du nerf obturateur :

Elle survient lors de la résection de tumeurs siégeant sur la face latéro-inférieure de la vessie ainsi que sur le col et la face latérale de la prostate. La fréquence de ce risque a été évaluée à 10.6 % dans une série 160 résections par Kihl [208]. En cas de risque prévisible important, il est possible de bloquer préventivement le nerf obturateur en l'infiltrant avec un produit anesthésiant local.

b.5. Le risque d'essaimage de cellules tumorales avec implantation sur la muqueuse vésicale :

Ce risque a été étudié expérimentalement chez la souris par Soloway [209]. Il a comparé la fréquence d'apparition de tumeurs sur la muqueuse vésicale après avoir instillé dans la vessie des cellules tumorales et réalisé ou non des coagulations de la muqueuse. Une tumeur est apparue dans 52 % des cas dans le groupe dont la muqueuse avait subi une coagulation et dans 12 % des cas dans le groupe dont la muqueuse était intacte ($p < 0.005$). Ces résultats sont en faveur d'une majoration du risque de récurrence après résection endoscopique de la tumeur, et plaide en faveur d'une chimiothérapie (mitomycine C) intravésicale précoce après la résection vésicale.

b.6. Le risque d'essaimage de cellules tumorales avec implantation extra vésicale:

Ce risque au décours d'une perforation vésicale a été étudié par Mydlo [210] qui a mis en évidence chez 11 patients, un cas de métastases diffuses après perforation intrapéritonéale.

2.3. Le traitement adjuvant :

Les instillations endovésicales :

Bien que la RTUV puisse éradiquer complètement une tumeur Ta ou T1, ces dernières récidivent fréquemment et peuvent même progresser vers une TVIM. Ainsi, il est donc nécessaire d'envisager un traitement adjuvant chez tous les patients.

a. La chimiothérapie endovésicale :

a.1. L'instillation intra vésicale postopératoire immédiate :

IPOP Une seule instillation intra vésicale post-opératoire immédiate de chimiothérapie IPOP permet la destruction des cellules tumorales circulantes résultant de la RTUV et par un effet ablatif celle des cellules tumorales résiduelles sur le site de résection et les petites tumeurs négligés [105] .

L'absence de contre-indications (perforation vésicale, hématurie importante, tumeur manifestement infiltrante, résection incomplète, tumeur supérieure à 3 cm) est toutefois nécessaire.

Trois grandes méta-analyses ont constamment montré que l'IPOP après RTUV réduit significativement le taux de récurrence de 11,7% à 13,0% par rapport à la RTUV seule [105]. La mitomycine C (MMC), l'épirubicine et la doxorubicine ont tous montré un effet bénéfique ; néanmoins, les comparaisons d'efficacité n'ont pas été réalisées. La Mitomycine C est la chimiothérapie la plus utilisée en France. De toute évidence, la prévention de l'implantation des cellules tumorales doit être initiée dans les premières heures après l'ensemencement des cellules. En effet, les cellules sont implantées solidement en quelques heures et sont couvertes par une matrice extracellulaire [106]

a.2. Les modalités thérapeutiques :

Dans toutes les études, l'instillation a été administrée dans les 24 heures. Afin de maximiser l'efficacité de l'IPOP, il faut l'administrer dès que possible : dans la salle de réveil ou même dans la salle d'opération. Cette instillation doit être réservée aux tumeurs d'allure superficielle en évitant les tumeurs dont le diamètre excède 3 centimètres. Elle doit respecter les modalités optimisées d'administration : [107]

- Maintenir le pH urinaire >6, donc alcaliniser les urines (650–1300 mg de bicarbonate de sodium) la veille et le matin de la résection.
- Réduire l'effet de dilution par une concentration plus forte sans augmentation de la dose administrée ; la dose considérée comme optimum est de 40 mg dans 20cc de sérum avec purge de la sonde par 20cc d'air et réduction de la diurèse La durée d'instillation est de 1 à 2 heures.
- ♣ Une reprise des lavages est conseillée pendant 24 heures avec une neutralisation par l'eau de javel des déchets urinaires.

Certaines données prometteuses ont été présentées sur le renforcement de l'efficacité de l'aide de MMC hyperthermie induite par micro-ondes ou l'administration électromotrice du médicament (EMDA) chez les patients atteints de tumeurs à haut risque. Les deux modalités de traitement sont considérées comme expérimentale [108]

Des complications graves ont été rapportées chez des patients en cas d'extravasation du médicament [109], les mesures de sécurité doivent donc être rigoureusement respectées.

a.3. Le traitement d'entretien :

La nécessité de poursuivre la thérapie intra vésicale adjuvante dépend du pronostic. Chez les patients à faible risque, l'IPOP réduit le risque de récurrence et est considérée comme le standard et un traitement suffisant [110] (NP : 1a). Par contre, pour d'autres patients l'IPOP reste un traitement incomplet en raison de la probabilité de récurrence considérable et/ou le risque de progression.

Il a été montré que des instillations de chimiothérapie peuvent améliorer la survie sans récurrence dans les tumeurs à risque intermédiaire. Une grande méta-analyse de 3703 patients provenant de 11 essais randomisés ont montré une réduction très significative de 44% de la probabilité de récurrence à un an en faveur de la chimiothérapie par rapport à la RTUV seule [111].

La longueur et la fréquence des instillations de chimiothérapie sont encore controversées. Une revue systématique des essais contrôlés randomisés comparant les différents horaires des instillations de chimiothérapie intra vésicale a conclu que la durée idéale et l'intensité de l'horaire reste indéfinie en raison des données contradictoires [112]. Les données disponibles ne supporte pas le traitement plus d'un an.

Contrairement à la chimiothérapie, deux méta-analyses ont démontré que la BCG thérapie peut réduire le risque de progression tumorale [113]. En outre, un traitement d'entretien par la BCG thérapie semble être meilleur pour la prévention des récidives que la chimiothérapie [114]. Néanmoins, la BCG thérapie provoque beaucoup plus d'effets secondaires que ne le fait la chimiothérapie. Par ailleurs, l'utilisation de la gemcitabine pour des instillations intra vésicales (Hors AMM) a montré une efficacité. La posologie validée est de 2g de gemcitabine diluée dans 50 à 100ml de sérum physiologique et instillée pendant 2 heures dans la vessie. Une alcalinisation des urines par du bicarbonate de sodium permet d'augmenter la biodisponibilité tissulaire de la gemcitabine.

b. Traitement adjuvant par bacille de calmette et guerlin (BCG) :

b.1. Indication de la deuxième résection avant la BCG thérapie :

Toute immunothérapie par le BCG doit être précédée d'une RTUV complète. Une réévaluation endoscopique (RTUV de 2ème Look) est parfois souhaitable et peut être effectuée un mois après la résection initiale et avant la mise en place du traitement par BCG. En effet, avant d'engager un patient vers un traitement conservateur dont l'efficacité est directement corrélée au caractère superficiel de la tumeur initiale et au fait que la résection ait été complète, il est nécessaire d'éliminer le risque de sous stadification tumorale et de procéder à la résection complémentaire d'une éventuelle maladie résiduelle.

b.2. Contre indication des instillations endovésicales de BCG :

Il est impératif de respecter les contre-indications absolues de l'instillation intravésicale du BCG : ♣durant les 2 premières semaines après une RTUV .

- Les patients avec une hématurie visible .
- Après cathétérisme traumatique .
- Les patients atteints d'une infection des voies urinaires symptomatique.

b.3. Mode d'action :

Les mécanismes d'action qui permettent au BCG de réduire la récurrence et la progression tumorale sont associés à la présence d'infiltrats inflammatoires après traitement, à la production de cytokines urinaires produites par les lymphocytes T helper de type Th1 (IL2) ou à l'activation de cellules cytotoxiques (Natural Killer cells (NK), BCG Activated Killer cells (BAK), Lymphokines Activated Killer cells (LAK), lymphocytes gamma delta).

Il est commode de distinguer trois phases :

Une phase d'adhésion internalisation, une phase de présentation antigénique et enfin une phase de cytotoxicité.

La première phase consiste en une phagocytose avec production de cytokines inflammatoires (IL-1 /6/8).

Durant la seconde, les CD4 reconnaissent les antigènes puis les cytokines IL-2 et IFN interviennent. Enfin, la dernière phase cytotoxique met en jeu les CD8, les macrophages et les lymphocytes NK.

b.4. Efficacité :

Cinq méta-analyses ont confirmé que la BCG thérapie après RTUV est supérieure à la RTUV seule ou RTUV + chimiothérapie pour prévenir la récurrence de TVNIM [115]. Des études récentes concernant les tumeurs intermédiaires et haut risque ont comparé la BCG thérapie à l'épirubicine + interféron, MMC ou épirubicine seule et ont confirmé la supériorité du BCG pour la prévention et le risque de récurrence. L'effet est de longue durée et a également été observé dans une analyse séparée des patients atteints de tumeurs à risque intermédiaire [116].

Dans la littérature, deux méta-analyses ont démontré que le traitement par le BCG empêche, ou au moins retarde, le risque de progression de la tumeur [113] . On relève une réduction de 27% du risque de progression avec le traitement d'entretien par le BCG. L'ampleur de la réduction était similaire chez les patients atteints de tumeurs papillaires Ta, T1 et ceux avec un CIS. De plus, il a été démontré qu'il y avait significativement moins de métastases à distance et une meilleure survie à la maladie chez les patients traités avec le BCG par rapport à l'épirubicine [116] . Cependant, il a été objectivé que la BCG thérapie a été moins efficace chez les patients de plus de 70 ans mais reste encore plus efficace que l'épirubicine [117] .

Pendant longtemps nous pensions qu'il n'y avait pas de grandes différences d'efficacité entre les différentes souches de BCG, jusqu'à ce que certaines études récentes objectivent des différences entre les souches [118, 119] .

b.5. Examens complémentaires avant l'instillation :

Dans tous les cas, le BCG ne sera débuté qu'au moins 3 semaines après le dernier acte endoscopique ; et ce en l'absence de toute hématurie macroscopique ou d'infection urinaire. La première instillation sera précédée d'un examen clinique et d'examens biologiques complémentaires minimums afin d'éliminer les principales contre-indications et de pouvoir avoir un examen de référence en cas de complication propre à la BCG thérapie. Lors de l'initiation du traitement de base, les examens précédant le traitement sont :

- Un examen clinique,
- Une NFS,
- Un ionogramme sanguin
- Bilan de la fonction rénale : urée et créatinine plasmatique,
- Un bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubine libre et conjuguée,
- un ECBU, une radiographie de thorax +/- associée à une IDR à la tuberculine,
- Un dosage du PSA chez l'homme.

Puis chaque instillation sera précédée d'un nouvel examen clinique et d'un ECBU effectués moins de quatre jours avant l'instillation.

Enfin, chaque cycle d'entretien sera précédé par :

- Une NFS
- Un ionogramme sanguin,
- Une fonction rénale: urée et créatinine plasmatique,
- Un bilan hépatique : ASAT, ALAT, gamma GT, bilirubine libre et conjuguée,
- Un ECBU.

Puis chaque instillation effectuée au cours d'un cycle d'entretien sera précédée d'un examen clinique et d'un ECBU.

b.6. Dose optimale :

Pour réduire la toxicité du BCG, l'instillation d'une dose réduite a été proposée. Cependant, il a été suggéré qu'une dose complète de BCG est plus efficace dans les tumeurs multifocales [120] . L'étude du CUETO a comparé le tiers de à la dose complète et n'a trouvé aucune différence globale de l'efficacité. Un tiers de la dose standard de BCG pourrait donc être la dose minimale efficace pour les tumeurs à risque intermédiaire. Une réduction supplémentaire à un sixième dose a entraîné une diminution de l'efficacité sans diminution de la toxicité [121] .

Par ailleurs, l' EORTC n'a pas trouvé de différence de toxicité entre le tiers de dose et la dose complète ; néanmoins, le tiers de dose est associé à un taux de récurrence plus élevé, surtout quand il n'a été donné que pour un an [122] .

En outre, il faut aussi noter les difficultés techniques potentielles dans la préparation d'une dose réduite de manière fiable.

b.7. Le schéma thérapeutique optimum :

Depuis l'introduction des six instillations hebdomadaires par Morales en 1976[123], il a été démontré que pour une efficacité optimale le BCG doit être donné dans un calendrier d'entretien [125]. Une multitude de programmes d'entretien différents ont été utilisés : allant d'un total de 10 instillations données en 18 semaines à plus de 27 en 3 ans. La méta-analyse EORTC était incapable de déterminer lequel des programmes d'entretien était le plus efficace [124].

Néanmoins, il a été prouvé par Böhle et al dans leur méta-analyse, qu'au moins un entretien d'une année est nécessaire pour obtenir la supériorité du BCG sur MMC pour la prévention de la récurrence ou de la progression [131] . Ainsi, le nombre, la fréquence et la durée des instillations pour un programme d'entretien optimum restent inconnus [125]. Dans une étude portant sur 1.355 patients, l'EORTC a montré que lorsque le BCG est administré à la dose complète, le traitement d'entretien de 3 ans

réduit le taux de récurrence par rapport à un an. Ce résultat ne concerne pas les patients à risque intermédiaire chez qui il n'y avait pas de différences dans la progression ou la survie globale. De plus, 36,1% des patients n'ont pas terminé le programme de 3 ans [126] .

On en déduit donc qu'il serait judicieux de bien peser le bénéfice des deux années supplémentaires du traitement d'entretien chez les patients à haut risque par rapport aux coûts et inconvénients ajoutés.

b.8. Les effets indésirables :

La BCG thérapie est associée à plus d'effets secondaires que la chimiothérapie intra vésicale [124]. Cependant, les effets secondaires graves sont rencontrés chez moins de 5% des patients et peuvent être traités efficacement dans presque tous les cas [127]. Il a été démontré qu'un programme d'entretien n'est pas associé à un risque accru d'effets secondaires par rapport au traitement d'attaque [127]. Les effets secondaires nécessitant un arrêt du traitement ont été le plus souvent rencontrés durant la première année de traitement [122].

Les complications majeures peuvent apparaître après absorption systémique du médicament, c'est pourquoi il est impératif de respecter les contre indications.

La présence de leucocyturie, d'une hématurie microscopique (non-visible) ou d'une bactériurie asymptomatique n'est pas une contre-indication et la prophylaxie antibiotique est pas nécessaire dans ces cas [128] .

Chez les patients immunodéprimés (immuno-suppression, le virus de l'immunodéficience humaine séropositif [VIH]), la BCG thérapie doit être utilisée avec précaution, bien que certaines petites études aient montré une efficacité similaire et aucune augmentation des complications par rapport aux patients non immunodéprimés [129] . La gestion des effets secondaires après BCG thérapie devrait suivre les recommandations suivantes, formulées par le Groupe international de cancer de la vessie (IBCG) [130].

Tableau 5 : 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	• AINS • Paracétamol
≥ 48 heures et < 7 jours	Stade II	Poursuite du BCG Mesures prophylactiques	• 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	• ofloxacine 400 mg/j • corticoïdes 0,5-1 mg/j • isoniazide et rifampicine

c. Échec des instillations intra vésicales

c.1. Échec d'une chimiothérapie intra vésicale :

Les TVNIM récidivantes après une chimiothérapie peuvent bénéficier de BCG thérapie. La chimiothérapie intra vésicale antérieure n'a aucun effet sur l'efficacité du BCG l'instillation de BCG [115].

c.2. Récidive ou échec après la BCG thérapie :

Tableau 6 : Différentes catégories de l'échec du traitement par le BCG.

ECHEC
Dès qu'une TVM est détectée durant le suivi.
Tumeur réfractaire au BCG :
1. Si une tumeur de haut grade ou papillaire non invasive est présente à 3 mois. Une autre BCG thérapie serait associée à un risque accru de progression [30] (NP: 3).
2. Si un CIS (sans tumeur papillaire concomitante) est présent à la fois au 3 ^{ème} et 6 ^{ème} mois. Chez les patients atteints de CIS présent à 3 mois, une BCG thérapie supplémentaire peut obtenir une réponse complète dans plus de 50% des cas (NP: 3).
3. Si de haute qualité tumeur apparaît pendant le traitement par le BCG *
TV récidivante de haut grade après BCG thérapie. Récidive d'une TV de haut grade/ grade 3 (OMS2004/ 1973) après l'achèvement du traitement d'entretien, malgré une réponse au début [31] (NP: 3)
INTOLERANCE
Effets secondaires graves contre indiquant la poursuite des instillations

- Combinaison BCG et interféron [131]
- Après échec du BCG, il existerait en deuxième ligne de thérapie intra vésicale une place pour l'interféron alpha 2b.
- Gemcitabine endovésicale [131]

Dans la situation d'une récidive de TVNIM après un traitement par BCG, l'efficacité de la gemcitabine semble supérieure à celle de la MMC avec une fréquence de récidive observée de 29% vs 38% avec un recul de 36 mois ; et également supérieure à celle d'une seconde cure de BCG avec une fréquence de récidive observée de 52,5% vs 87,5% à 15,2 mois.

d. Thermochimiothérapie :

La thermochimiothérapie est un traitement en cours d'évaluation. Cette modalité de traitement fait appel à un dispositif maintenant la MMC à 40–44 °C pendant la toute la durée de l'instillation (1 heure). La pénétration et l'efficacité de la MMC en sont améliorées avec une tolérance satisfaisante. Les résultats sont limités mais prometteurs avec une diminution de 59 % du risque de récurrence. Une efficacité supérieure au BCG a été rapportée dans une étude randomisée incluant diverses TVNIM [138].

Lorsqu'elle est disponible, cette modalité peut être proposée pour les TVNIM de risque intermédiaire après échec de la MMC et du BCG, ou pour les TVNIM de haut risque en l'absence de disponibilité du BCG ou d'intolérance lorsqu'un traitement conservateur est retenu.

2.5. Cystectomie radicale pour TVNIM :

Si la cystectomie radicale est indiquée avant la progression de la tumeur vers une TVIM, elle peut être réalisée immédiatement après le diagnostic TVNIM ou après l'échec de la BCG thérapie.

En effet, de nombreuses raisons nous imposent d'envisager le geste radical pour certains patients sélectionnés parmi les TVNIM :

- Le degré précision du stade T1 après une RTUV est faible. Ainsi, 27–51% des patients TVNIM ayant subi une cystectomie radicale se révèlent TVIM. [132].
- L'avantage potentiel de la C.R doit donc être pesé contre le risque, la morbidité, et l'impact sur la qualité de la vie. Il est alors raisonnable de proposer une C.R immédiate aux patients TVNIM ayant un risque de progression important.
- Papillomatose vésicale diffuse incontrôlable à la RTUV.

Les avantages et les risques de la CR qu'elle soit immédiate ou différée doivent être discutés avec les patients. Les patients qui ont subi une C.R au stade de TVNIM ont

un taux de survie à 5 ans sans maladie dépassant 80% [133] .

3. Stratégie thérapeutique selon la classification pronostique :

Le traitement des TVNIM dépend du risque de récurrence, de progression et d'échec du traitement de la tumeur après résection complète initiale en un ou plusieurs temps. Le re-résection est indispensable pour les tumeurs présentant un risque élevé ou plus. L'évaluation du risque peut être réalisée à l'aide des tables de l'EORTC [134] ou du CUETO [135] mais aucune n'est unanimement acceptée car elles surévaluent le risque de progression par rapport aux pratiques actuelles et leur utilisation est peu adaptée à la pratique clinique. Une stratification actualisée a été établie.

- **Tumeurs de faible risque**

Elles correspondent aux tumeurs urothéliales pTa de bas grade, uni focales et de moins de 3 cm sans antécédent de tumeur de vessie. Elles ont un risque de récurrence et de progression qui est faible. Outre une IPOP, elle ne nécessite aucun traitement complémentaire [136].

- **Tumeurs de risque intermédiaire**

Elles correspondent à toutes les autres tumeurs urothéliales pTa de bas grade qui ne présentent aucun des critères de risque élevé ou très élevé. Ces tumeurs ont un risque de progression faible mais un risque de récurrence élevé. Leur traitement fait appel aux instillations endovésicales par chimiothérapie [84] ou à la BCG-thérapie avec un entretien de 1 an [137] pour diminuer le risque de récurrence. Le BCG est plus efficace sur le risque de récurrence, mais son profil de tolérance étant moins bon et le risque de progression étant faible, on propose habituellement la MMC en première intention et le BCG en cas d'échec [84].

- **Tumeurs de haut risque**

Elles ont au moins un des facteurs de risque suivant : stade pT1, haut grade, présence de CIS. Ces tumeurs sont un risque de récurrence et de progression élevé. Leur traitement fait appel aux instillations endovésicales par BCG-thérapie avec un entretien de 3 ans [84,137].

- **Tumeurs de très haut risque**

Elles ont un risque de progression très élevé et précoce, soit parce que la probabilité d'éradication complète avant traitement est faible, soit parce qu'elles sont très agressives, qu'elles présentent un risque d'échec du traitement endovésical élevé ou qu'il existe un risque d'envahissement ganglionnaire dès le stade pT1. 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 ré-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 7 : Stratification et traitement des TVNIM[88].

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 agressives	Proposer une cystectomie avec curage * Ces tumeurs peuvent être reclassées à haut risque si la dernière re-résection est < pT1 et que le muscle est vu. La cystectomie est alors optionnelle

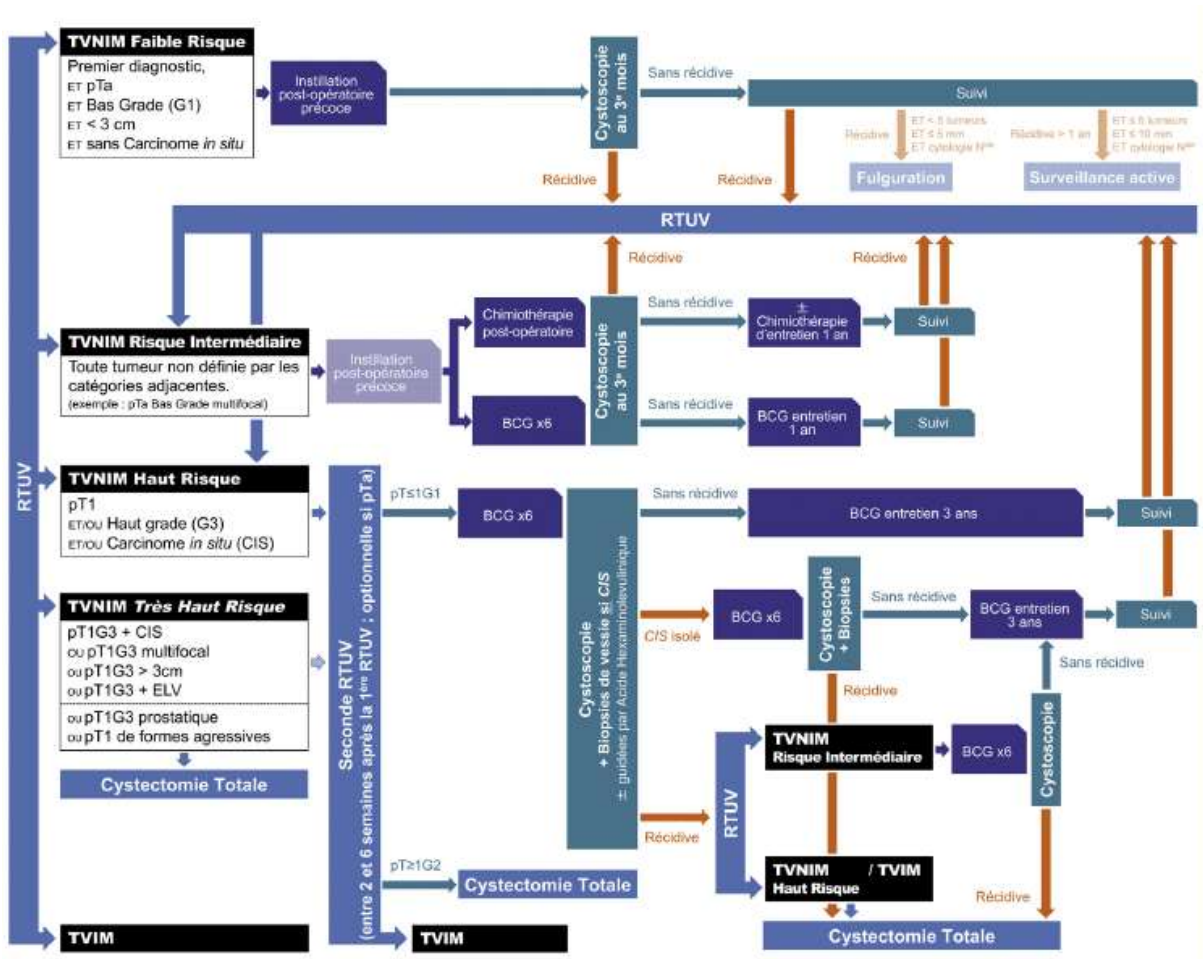


Figure30 : Algorithme de prise en charge des TVNIM [187]

4. Surveillance des TVNIM :

La surveillance des TVNIM est indispensable car le risque de récurrence est élevé. Les modalités de surveillance sont basées sur des études rétrospectives et des avis d'expert [134].

- TVNIM de faible risque :

Les récurrences dans ce groupe sont presque toujours des tumeurs de bas grade dont le risque de progression est quasiment nul.

- TVNIM de risque intermédiaire :

Ce groupe est caractérisé par un fort risque de récurrence mais un faible risque de progression. Les facteurs associés aux récurrences sont par ordre décroissant d'importance:

- la multifocalité,
- un taux de récurrence > 1 par an et
- la taille > 3 cm.

Le risque peut être calculé à l'aide des tables de l'EORTC .

- TVNIM de haut risque :

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

4.1. Cystoscopie et biopsies

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.

Après 5 ans, les récides des TVNIM de faible risque sont rares ou peu menaçantes et la surveillance par cystoscopie peut être interrompue.

Les TVNIM de risque intermédiaire progressent rarement après 10 ans et leur surveillance peut être interrompue ou faire appel à des modalités moins invasives telles que l'échographie.

La surveillance est poursuivie à vie pour les TVNIM de haut risque, ou lorsque l'intoxication tabagique est maintenue.

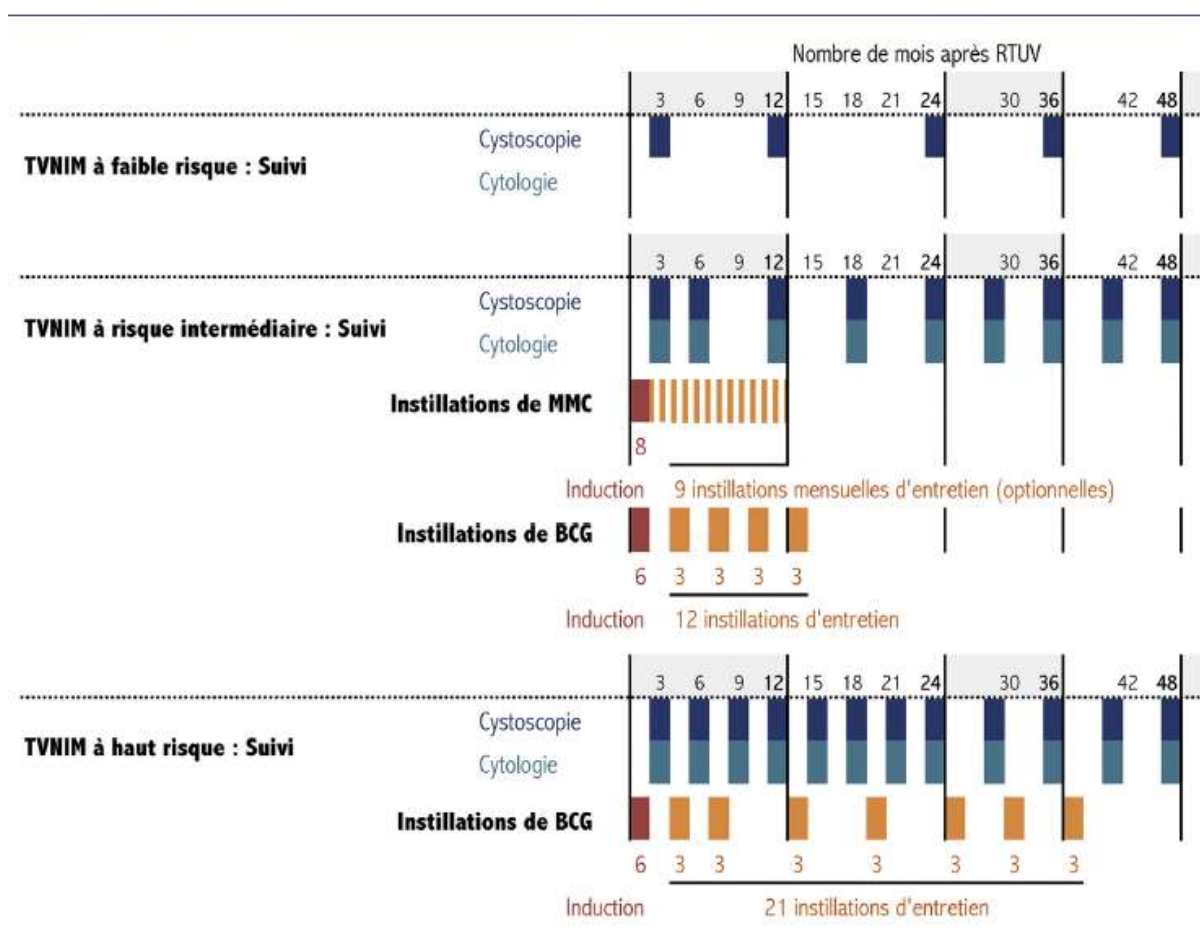


Figure31 : Calendrier de traitement endovésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque[187]

4.2. Cytologie urinaire et marqueurs

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 carcinome in situ ou une tumeur du haut appareil urinaire. Aucun autre marqueur urinaire n'est aujourd'hui recommandé pour la surveillance .

4.3. Uro-TDM

La plupart des tumeurs de la voie excrétrice (TVES) chez les patients suivis pour une TV sont diagnostiquées à cause de symptômes et pas sur l'imagerie réalisée de façon systématique. Globalement environs 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

Tableau 7 : Modalités de suivi des TVNIM [187]

	Cystoscopie	Cytologie	Uro-TDM
Risque faible	3 ^e et 12 ^e mois puis annuelle pendant 5 ans	Non	Non systématique ^a
Risque intermédiaire	3 ^e et 6 ^e mois puis tous les 6 mois pendant 5 ans puis annuelle pendant au moins 10 ans	Oui	
Haut risque	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	

^a La réalisation régulière d'un scanner pour les tumeurs à haut risque reste une option à apprécier au cas par cas.

IX. Prévision des récidives et de la progression des TVNIM :

1. Tumeurs Ta, T1 :

Afin de prédire séparément les risques à court et à long terme de la récurrence de la maladie et la progression chez les patients individuels, l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) et le Groupe cancer génito-urinaire (GUCC) ont développé un système de notation et des tableaux de risque [139]. Le système de notation est basé sur les six facteurs cliniques et pathologiques les plus importants qui sont: le nombre, la taille, la récurrence, le stade, le grade, la présence de CIS associé et le grade de la tumeur. Le calculateur de risque CUETO [140].

PREDICTING NONMUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER RECURRENCE AND PROGRESSION IN PATIENTS TREATED WITH BACILLUS CALMETTE-GUERIN: THE <u>CUETO SCORING MODEL</u>					Español		
Factor		Score		Recurrence and progression probabilities at 1, 2 and 5 years by total score	Time	Recurrence	Progression
		Recurrence	Progression			(0-4)	(0-4)
		Prob. C.I. 95%	Prob. C.I. 95%			(%) (Low-High)	(%) (Low-High)
Gender	* Male	0	0		1 Yr	8.24 (5.91-10.57)	1.17 (0.15- 2.19)
	o Female	3	0				
Age	* Less than 60	0	0		2 Yrs	12.60 (9.76-15.44)	2.16 (0.77- 3.55)
	o 60-70	1	0				
	o Greater than 70	2	2				
Recurrent tumor	* No	0	0		5 Yrs	20.98 (17.33-24.63)	3.76 (1.90- 5.62)
	o Yes	4	2				
No. tumors	* 3 or Less	0	0				
	o Greater than 3	2	1				
T category	* Ta	0	0				
	o T1	0	2				
Associated Tis	* No	0	0				
	o Yes	2	1				
Grade	* G1	0	0				
	o G2	1	2				
	o G3	3	6				
Total scores		0	0				

Figure 31 : calculateur de risque CUETO [165].

2. Carcinome in situ :

Sans traitement, environ 54% des patients atteints de CIS évoluent vers la maladie du muscle-invasive. La réponse au traitement par le BCG par voie intra vésicale ou la chimiothérapie est un facteur pronostique important pour l'évolution ultérieure notamment la mort causée par la tumeur de vessie.

Environ 10–20% des répondeurs complets pourraient éventuellement évoluer vers la maladie du muscle invasive contre 66% des non-répondeurs [141]

3. Pronostic des TVIM :

Le traitement et le pronostic pour TVIM sont déterminés par le stade et le grade de la tumeur. Les complications liées à la cystectomie radicale peuvent être directement liés à une comorbidité préexistante ainsi qu'à la procédure chirurgicale. Une étude récente a permis d'identifier en plus de l'âge, du facteur socioéconomique et environnemental, la race et le sexe comme étant des facteurs influençant la mortalité aux états unis. [142].

Rochon et Al. ont montré que l'évaluation de la comorbidité fournit un meilleur indicateur de l'espérance de vie dans les TVIM que l'âge du patient [143]. Ainsi, elle permet d'identifier les conditions médicales susceptibles d'interférer avec, ou avoir un impact sur, le traitement, l'évolution et le pronostic des TVIM. Malheureusement, la plupart des séries d'évaluation des cystectomies radicales ne comprennent pas les indices de comorbidité dans l'évaluation du patient. L'index de Charlson des comorbidités ajusté selon l'âge est l'indice de comorbidité le plus largement utilisé dans le cancer pour estimer la survie à long terme, d'autant plus qu'il est facile à calculer [144].

En ce qui concerne l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Score et de l'indice de Karnofsky, ils ont été validés pour mesurer l'activité du patient [145] . Néanmoins, Extermann et Al. ont montré qu'il n'y a pas de corrélation entre la morbidité et le niveau d'activité compétitive.

Enfin, le score ASA a été validé pour évaluer le risque de complications postopératoires avant la chirurgie, en particulier ceux liés au type de dérivation urinaire [146]. Cependant, il n'est pas une échelle de comorbidité et ne doit pas être utilisé comme tel.

X. Traitement des récidives de TVNIM :

1. Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque :

1.1. Place de la surveillance active

La surveillance active d'une récidive d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque ou intermédiaire a été évaluée dans le cadre de deux études prospectives. Les critères d'inclusions et de maintien dans le protocole de surveillance étaient un nombre maximal de 5 tumeurs et une taille tumorale maximum de 1 cm, associé à une cytologie urinaire négative pour un carcinome urothélial de haut grade.

La surveillance consistait en une cytologie urinaire et une cystoscopie trimestrielle la première année puis semestrielle ensuite. La RTUV a été évitée dans l'année suivant l'inclusion chez 55 % et 60 % des patients respectivement dans l'étude espagnole et italienne sans compromettre le pronostic carcinologique des patients surveillés. Eu égard à ces données, la surveillance active peut être proposée en option aux patients répondant présentant une récidive après plus d'un an de suivi d'une TVNIM pTa de bas grade, d'au maximum 5 tumeurs, de taille ≤ 1 cm, ayant une cytologie urinaire normale et acceptant la surveillance plus rapprochée[187]

1.2. Place de la fulguration

Le traitement chirurgical de référence est la RTUV. Elle doit être associée à un second look en cas de résection incomplète, d'absence de muscle (sauf Ta bas grade ou G1), de pT1. En l'absence d'essai contrôlé randomisé, la fulguration peut être proposée comme une option chirurgicale pour le traitement des récidives papillaires des TVNIM de bas risque (moins de 5 tumeurs ; taille $< 0,5$ cm) permettant de diminuer les risques péri opératoires [187]

1.3. Place de la luminofluorescence

La luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate est recommandée lors de la RTUV des récidives de TVNIM initialement de bas risque. L'utilisation de la luminofluorescence associée à la lumière blanche améliore la détection des récidives des TVNIM pour les stades Ta. Cette technique permet une amélioration de la survie sans récurrence.[187]

1.4. Instillation post opératoire précoce de mitomycine C

Elle peut être recommandée après la RTUV des récidives de TVNIM initialement de bas risque, sous certaines conditions. La méta-analyse des données individuelles de 2278 patients inclus dans des études sur l'utilisation *d'IPOP (de mitomycine, gemcitabine ou pirarubicine)* a montré un bénéfice en réduction du risque de récurrence ultérieure uniquement en cas de récurrence :

- Unique
- Taille <3 cm
- Supposément Ta bas grade ou G1-2 (cytologie urinaire négative)
- Après un an de rémission (délai sans récurrence supérieur à 1 an)
- Et l'absence de contre-indication (perforation vésicale, hématurie macroscopique, résection étendue).

Traitement adjuvant à la résection

Le traitement adjuvant dépendra du stade et du grade de la récurrence.

1.5. Récidive sous la forme d'une TVNIM de risque intermédiaire

Les traitements adjuvants disponibles sont :

- la chimiothérapie endovésicale (8 instillations hebdomadaires) avec traitement d'entretien
- Les modalités idéales du traitement d'entretien ne sont pas clairement définies, il semble qu'une durée de traitement supérieure à un an ne soit pas justifiée
- les instillations de BCG avec un traitement d'entretien pendant 1 an (induction 6 hebdomadaires + entretien 3 hebdomadaires à 3, 6 et 12 mois)

1.6. Récidive sous la forme d'une TVNIM de haut risque

Dans cette forme de récurrence, les instillations endovésicales de BCG sont recommandées (6 instillations hebdomadaires et 3 hebdomadaires à 3, 6, 12, tous les 6 mois pendant 3 ans)

1.7. Récidive sous la forme d'une TVNIM de très haut risque

En présence de critères d'agressivité classant cette récurrence dans le groupe des TVNIM de très haut risque, une cystectomie précoce peut être proposée. Plusieurs études rétrospectives ont montré un gain de survie spécifique lorsque la cystectomie était réalisée précocement (< 3 mois après la RTUV) vs différée (80 % vs 69 % à 5 ans ; 76—78 % vs 51—1 % à 10 ans)

DEXIEME PARTIE

ETUDE PRATIQUE

I. Objectif

Le but de notre travail est de soulever les aspects épidémiologiques, diagnostics et thérapeutiques des TVNIM de bas risque récidivantes. Nous conclurons notre étude par une proposition des facteurs pronostiques de récurrence les plus prévalents et surtout les plus significatifs statistiquement dans notre pratique ainsi que les différentes modalités de suivi proposées pour ce type de tumeurs.

II. Matériel et méthode

Notre étude est une étude rétrospective portant sur 22 patients pris en charge au sein du service d'urologie du CHU Hassan II et ce sur une période de 4 ans (2016– 2019). On a exclu les dossiers incomplets et doublés, le nombre final est 22 dossiers exploitables. Les critères d'inclusion de nos patients se sont basés sur les recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie 2018–2020 et comparé à aux recommandations du CCAFU 2016–2018.

Les 22 dossiers ont été traités selon la fiche d'exploitation ci –jointe :

FICHE D'EXPLOITATION DES TUMEURS DE VESSIE DE BAS RISQUE RECIDIVANTES :

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 ☐

–Vessie neurologique: Oui ☐ Non ☐

III/ Histoire tumoral :

- Signes cliniques de découverte initiale :

 hématurie ☐ irritation vésicale ☐ douleurs ☐

- Nombre de résection :

- 1 ère résection faite où :

- Résultat anapath initial : Type stade grade

- 1^{ère} cystoscopie : Nombre..... Taille.... Localisation

Suivi par cystoscopie fait : Oui ☐ Non ☐

- Résultats anapath des autres résections :

- Délai entre chaque résection :

Traitement par BCG thérapie : Oui ☐ Non ☐

III/ Clinique : les signes de récidives

a-L'hématurie :

Délai après la première résection :

Abondance :

Chronologie :

b-Signes d'irritation vésicale associées :

Pollakiurie :

Dysurie :

Impériosité mictionnelle :

Brûlures mictionnelles :

c-Découverte fortuite de la récidive :

Oui ☐ Non ☐

• *Si Oui : par cystoscopie :* Oui ☐ Non ☐

• *Résultats de la cystoscopie :*

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 :

-Méat : 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 -creatinine) :

- 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.

5– Cystoscopie :

-Nombre : unique ou multifocale

Taille :

-Localisation : Colvésical , Trigone, méat urétraux, urètre prostatique

-Aspect : Ulcéré, végétant, nodulaire, papillaire, autre

-Complication : Hémorragie, Perforation vésicale

7– Résultat de l'anapath :

-Faite ou :

-Tumeur : type histologique....., stade,grade :.....

-Col vésical.....

-urètre prostatique

-muqueuse saine

VI / Traitement :

1– RTUV : complète ou non complète

2– Cystectomie :

Totale : Oui Non

Si oui type de dérivation :

Briker/ Remplacement vésical

3– BCG thérapie : Oui Non

+Nombre d'instillation :

VII– Suivi :

-Clinique :

Hématurie : ☐

Sd. irritatif : ☐

- ECBU :

- Cystoscopie 3ème mois :

+ Récidive : Oui : ☐ Non : ☐

+Progression : Non : ☐ Oui : ☐ Stade : Grade :

- Cystoscopie 6ème mois

- Cystoscopie 12 mois

- Cystoscopie annuelle

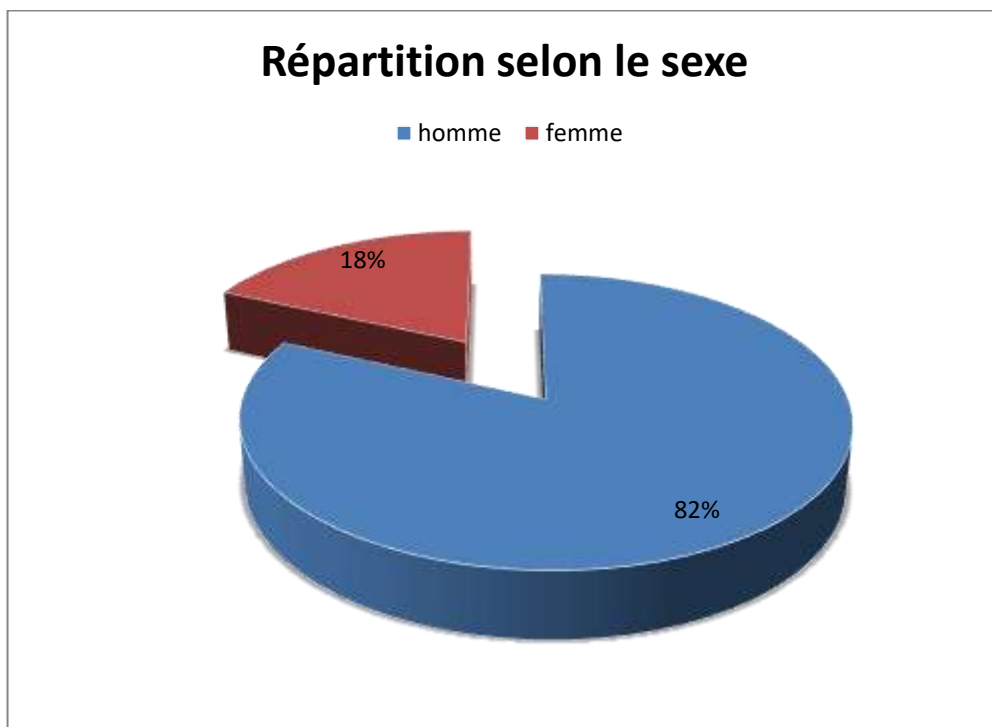
III. Résultats

A. Profil des patients :

1. Le sexe :

Notre série comporte 18 hommes (81.81%) et 4 femmes (18.18%) avec un sexe ratio H/F de 4.5

Répartition selon le sexe		
	<i>Effectif</i>	%
Homme	18	81.81
Femme	4	18.18
Total	22	100

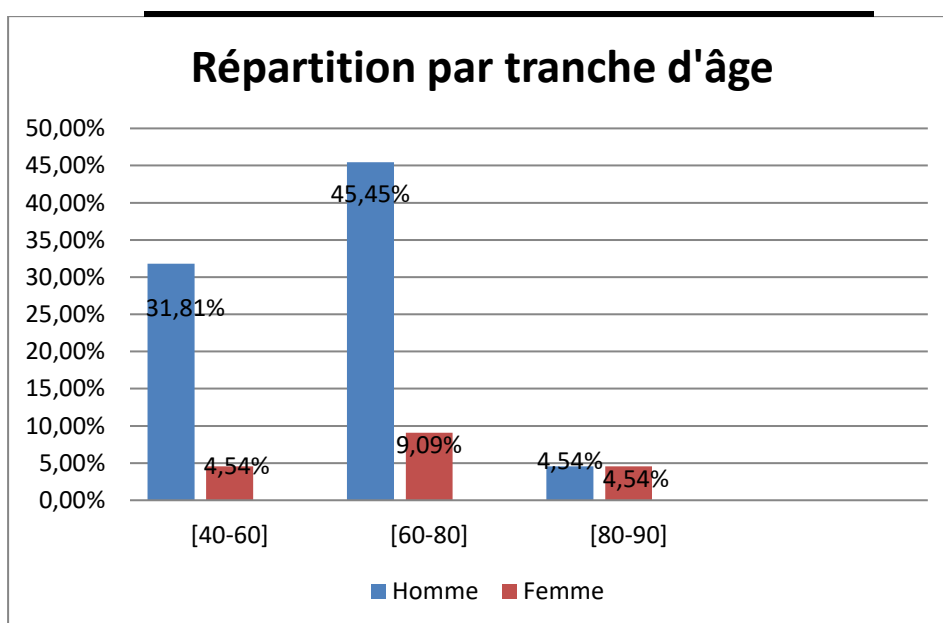


2. L'âge

L'âge moyen de nos patients est de 64.40 , dont les extrêmes sont de 40 ans et 86 ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 60 ans et 80 ans.

Répartition selon l'âge

<u>Tranche</u>	<u>Homme</u>	<u>Femme</u>	<u>Total</u>
[40-60]	07	01	08
[60-80]	10	02	12
[80-90]	01	01	02
Total	18	04	22



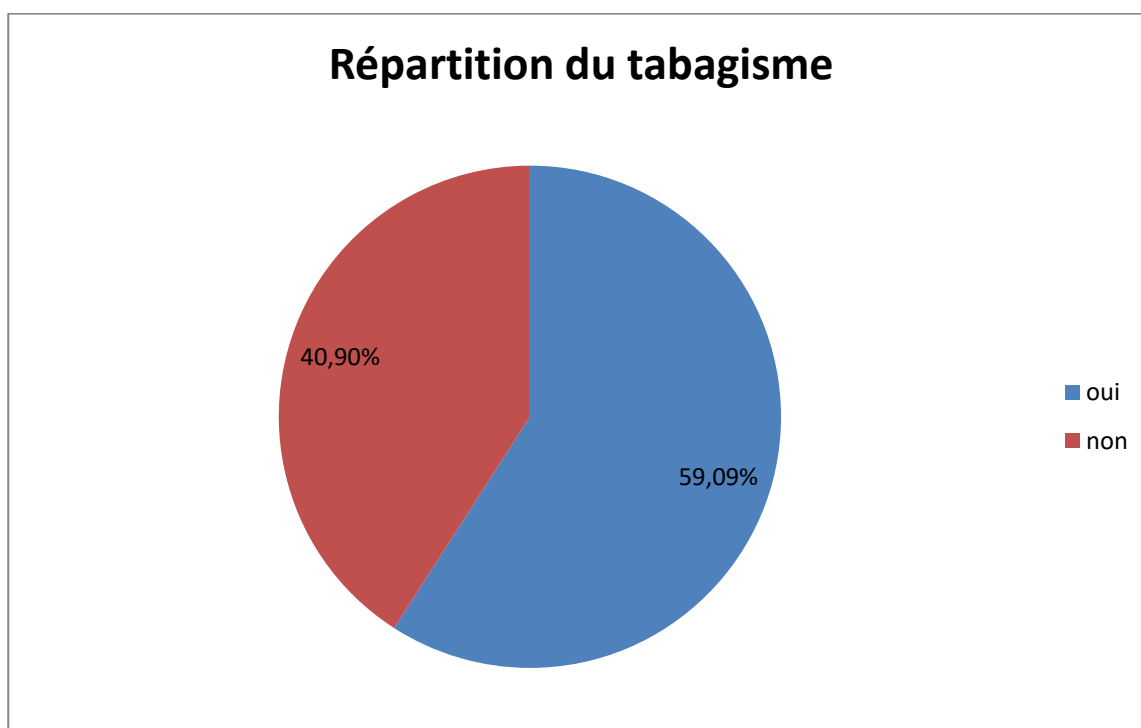
3. Les facteurs de risque

3.1. Tabagisme

Le tabagisme reste le premier facteur de risque d'exposition aux cancers de vessie. Il s'agit particulièrement d'un tabagisme actif présent chez 09 cas et sevré chez 04 patients.

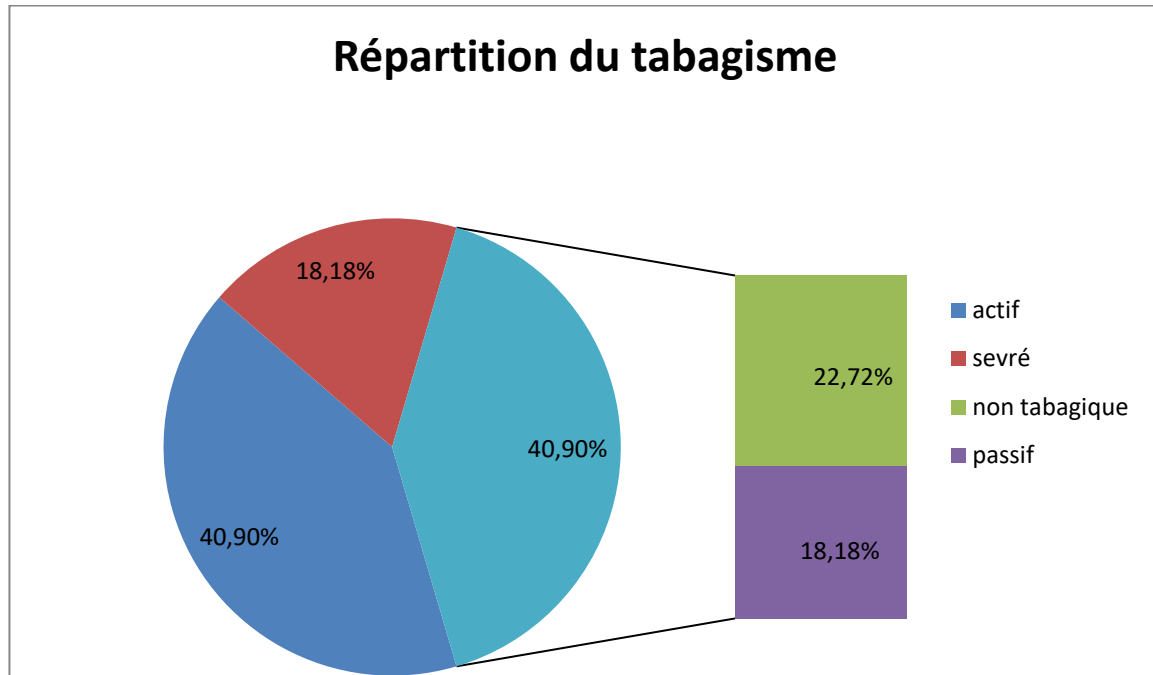
Répartition des patients selon le tabagisme

Tabagisme	<i>Homme</i>	Femme	Total
Oui	13	0	13
Non	05	04	09
Total	18	04	22



3.2. Tabagisme passif :

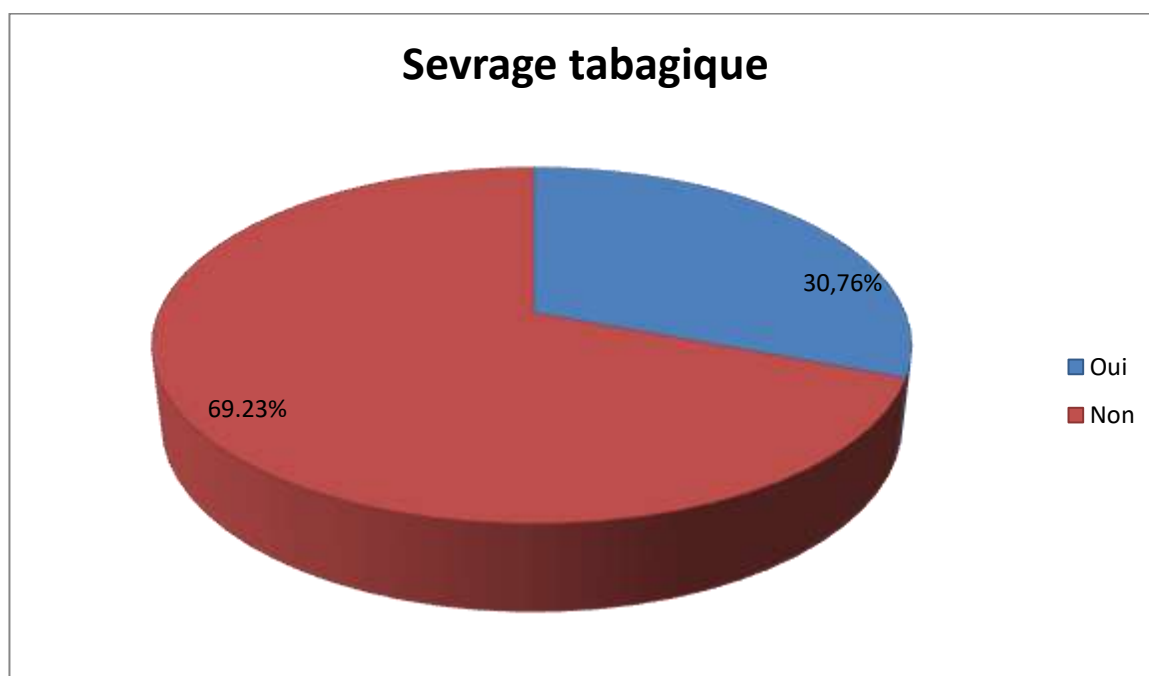
Dans notre étude on note 04 patients exposé au tabagisme passif soit un pourcentage de 18.18%



3.3. Sevrage tabagique :

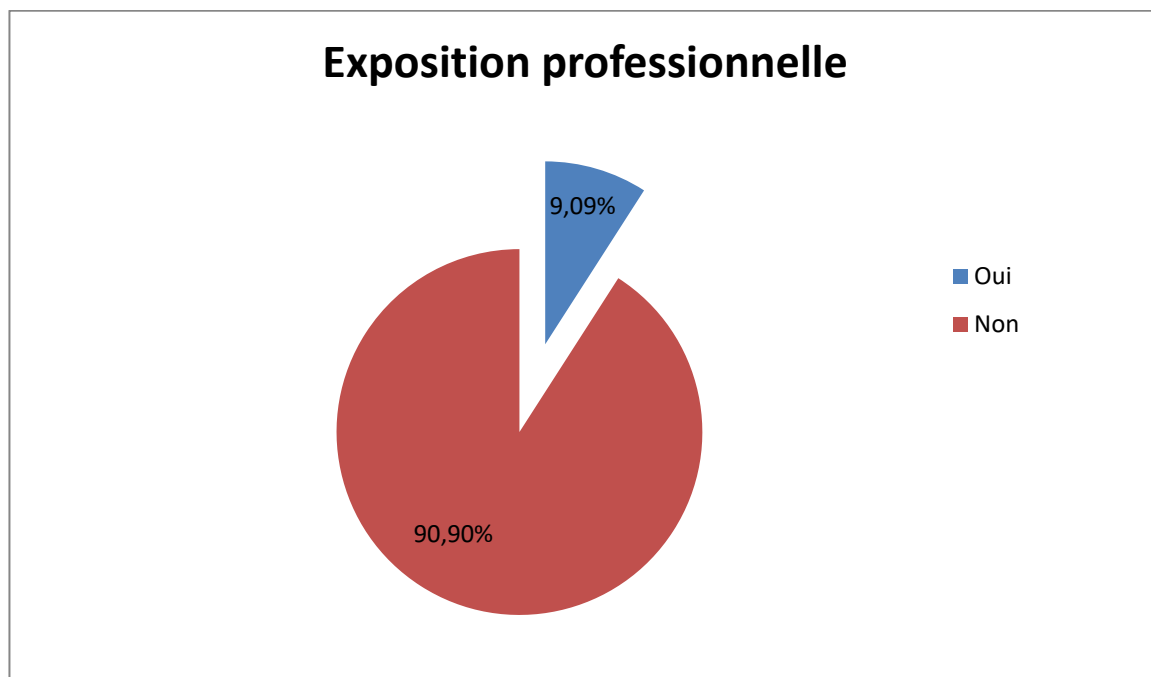
Il a été confirmé que le tabagisme augmente le risque de récurrence et la progression tumorale. Alors qu'il est encore controversé de savoir si l'arrêt du tabac influencera favorablement le résultat du traitement des tumeurs de vessie. 04 patients rapportent avoir été sevré.

Sevrage Tabagique	
Oui	04
Non	09
Total	13



3.4. Exposition professionnelle

La profession à risque a été retrouvée chez 02 patients soit 9.09%, dont 1 agriculteur, 1 maçon.

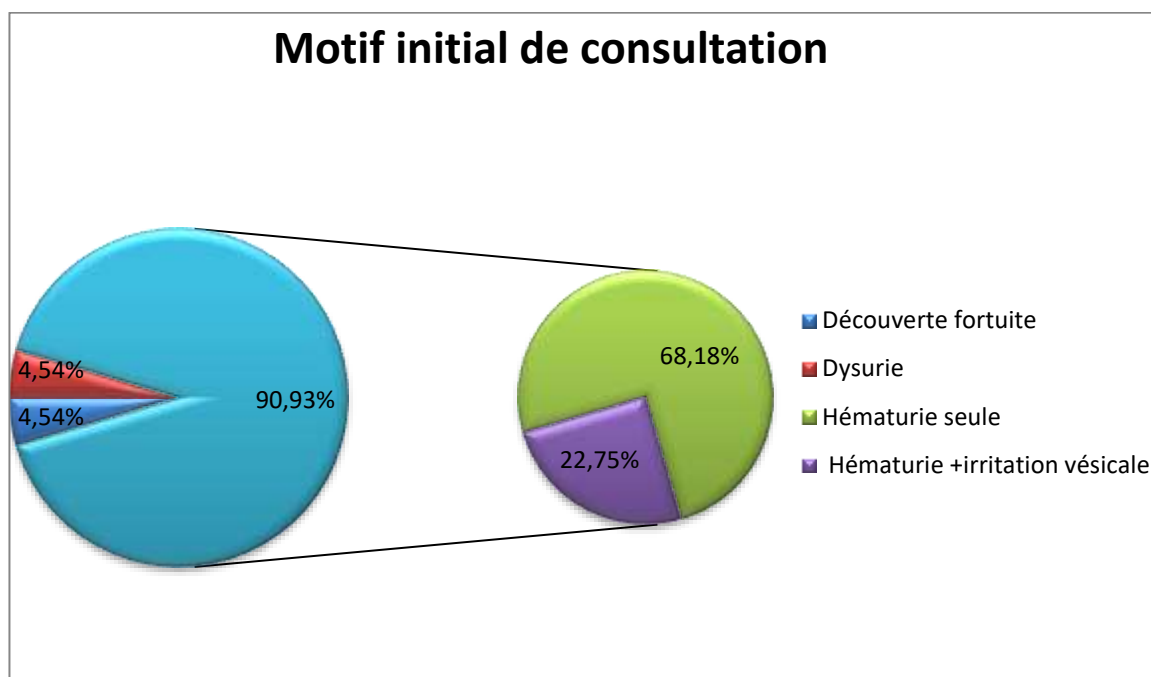


B. Histoire tumorale initiale

1. Le motif de consultation initiale

L'hématurie est le signe révélateur chez 20 cas soit 90.90%. 25% de ces patients présentaient des signes d'irritation vésicale associés, fait essentiellement de pollakiurie et de brûlures mictionnelles. La dysurie était révélatrice chez un seul patient, et une découverte fortuite était notée uniquement chez un seul cas.

Motif	Nombre de cas
Hématurie	15
Irritation vésicale + Hématurie	05
dysurie	01
Découverte fortuite	01
Total	22



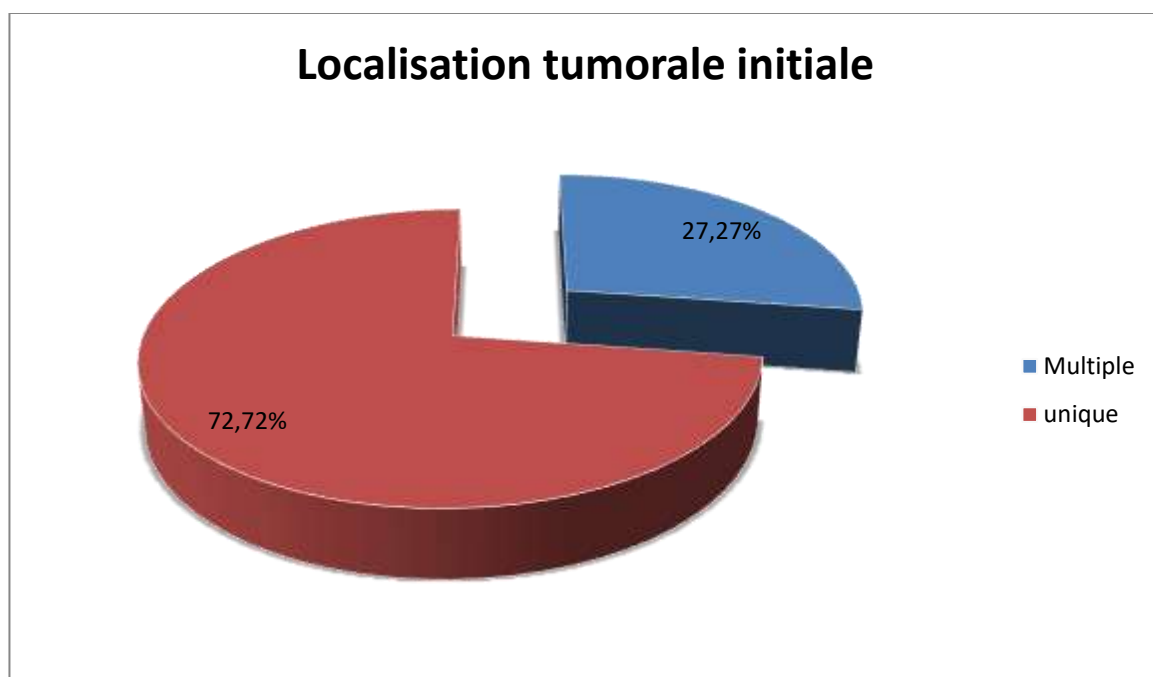
2. Cystoscopie initiale et anatomopathologie

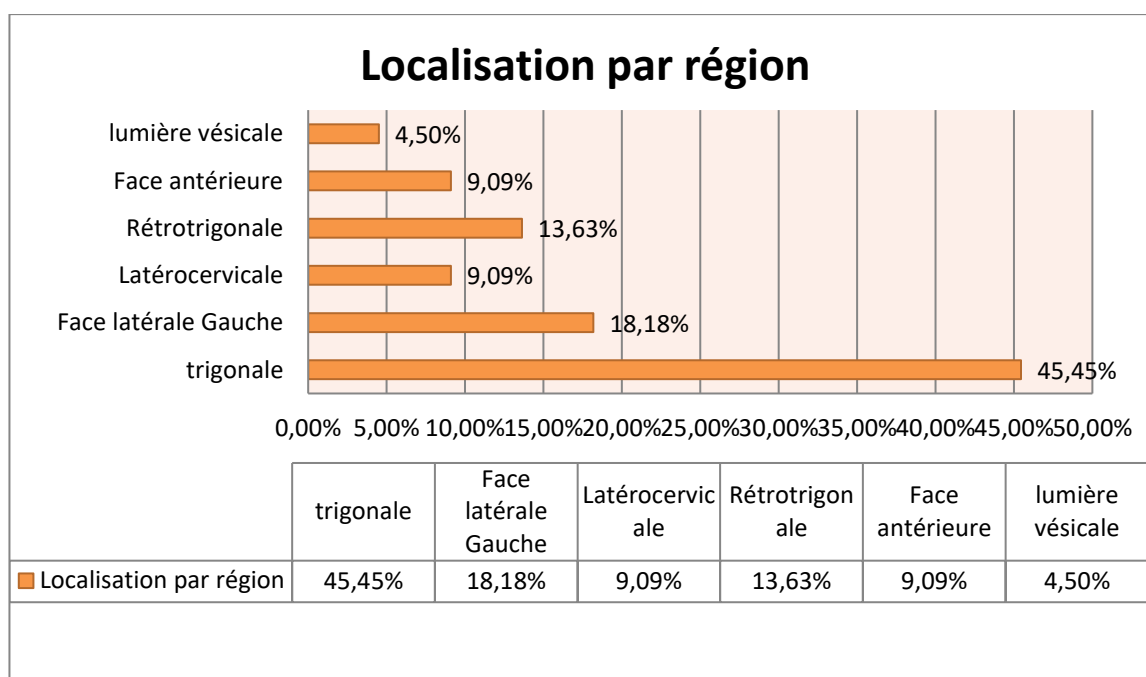
2.1. Aspect macroscopique

a. Localisation

La tumeur était unique chez 16 cas (72.72%) contre 6 tumeurs multiples (27.27%). A noter que 13 copeaux ont été étudiés au CHU, tandis que 9 autres cas avaient choisi de réaliser une étude anatomopathologique à titre externe.

La cystoscopie avait objectivé chez 10 cas une tumeur localisée au niveau de la région trigonale (45.45%). Les autres localisations par ordre de fréquence : face latérale gauche (18.18%), rétro trigonale (13.63%), face antérieure (9.09%) , latéro-cervicale (9.09%) , lumière vésicale (4.5%).





b. Taille

La taille moyenne était de 1.9 cm avec une minimale de 17*20 mm et une maximale de 03 cm

Taille tumorale	
Min	20mm
Max	03cm
Moyenne	1.9 cm

2.2. Aspect macroscopique

a. Type histologique

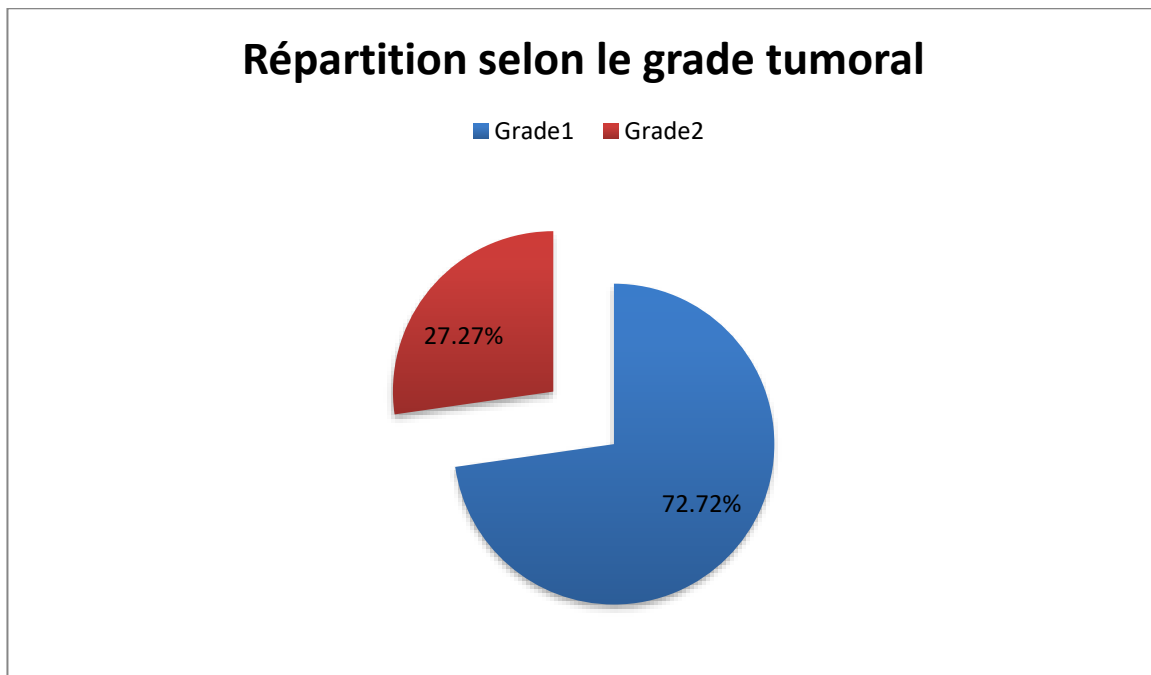
Le carcinome urothélial était le seul type histologique dans notre étude (100% des cas).

b. Stade pTNM

Le stade pTa était le seul stade dans notre étude chez 22 cas (100%).

c. Classification OMS

On a retrouvé 16 cas classés bas grade soit un grade 1 (72.72%) contre 6 tumeurs classé grade 2 (27.27%)



3. Traitement

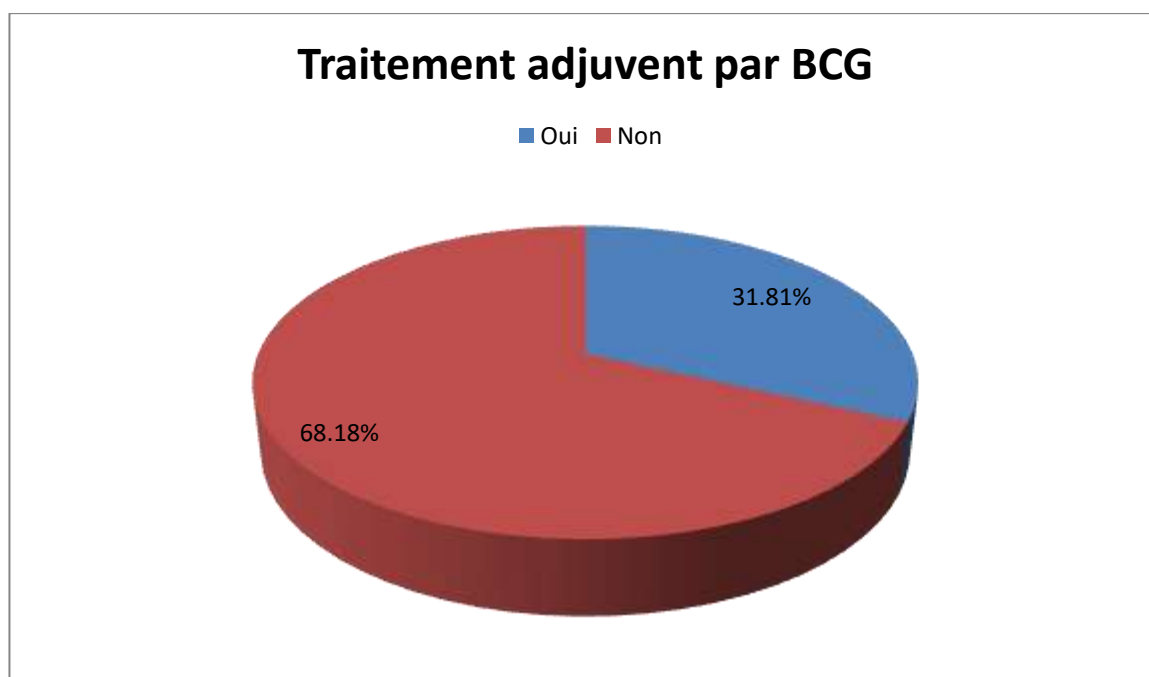
3.1 RTUV

Le traitement initial a consisté en une résection trans-urétrale vesicale (RTUV). Il s'agissait d'une RTUV complète chez tout nos patients.

3.2 Traitement adjuvant par bacille de calmette et guerlin (BCG)

Seulement 07 patients avaient bénéficié d'un traitement par bacille de Calmette et Guérin (31.81%), le nombre de séances a été précisé chez uniquement deux cas avec une moyenne de 05 séances. 68.18% des cas n'ont pas de reçu de traitement adjuvant.

BCG	
Oui	07
Non	15
Total	22

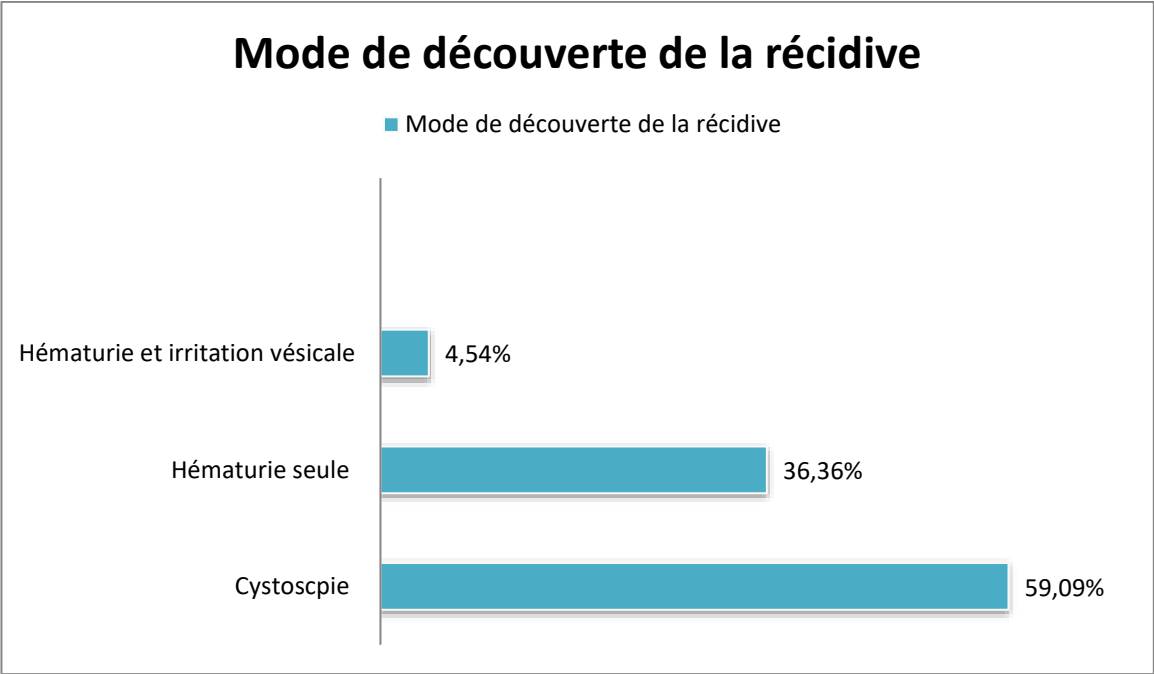


C. Histoire de la récive

1. Mode de découverte

La majorité des récives étaient découvertes à la cystoscopie de contrôle avec un taux de 59.09%. Le reste des récives étaient découvertes à l’occasion d’une hématurie caillotante. La pollakiurie était associée à l’hématurie chez un seul cas.

Mode de découverte	Nombre de cas
Cystoscopie	13
Hématurie	08
Hématurie et pollakiurie	01
Total	22

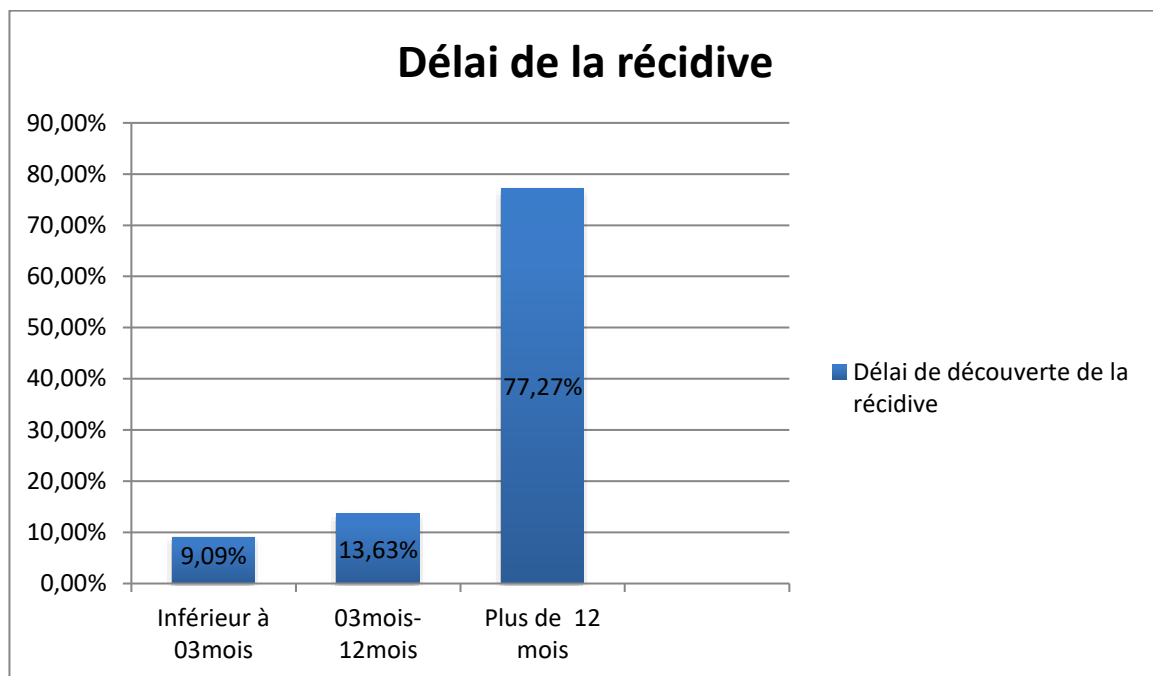


2. Le délai de la récurrence

Le délai moyen entre le traitement initial et la découverte de la récurrence est de 30.77 mois avec un minimum de 01 mois et un maximum de 84 mois (07 ans).

Dans notre travail, on a distingué deux types de récurrences :

- ❖ Une récurrence comprise dans un intervalle de moins de 12 mois : chez 18.18 % des cas avec un délai minimal de 01 mois et un maximal de 07 mois
- ❖ Une récurrence comprise dans un intervalle supérieur à 12 mois : chez 81.81% des cas avec un délai minimal de 12 mois et un maximal de 84 mois.



3. L'examen clinique

L'examen était normal chez 13 patients (59.03%). Il avait objectivé une pathologie respiratoire chez un seul patient, un diabète chez 02 patients , une HTA chez un patient , une hypertrophie prostatique chez 03 patients et des conjonctives décolorées chez 03 patients.

4. Les examens complémentaires

4.1. Les examens biologiques

La numération de formule sanguine (NFS) a montré une anémie chez 5 patients (22.72%) . L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) réalisé chez nos patients avait objectivé une infection urinaire chez deux cas (9.09%), il avait montré une hématurie microscopique associé à une leucocytaire sans germe visible chez 9 patients (40.90%). La fonction rénale était altérée chez seulement deux patients (9.09%

Paramètre biologique	Nombre de cas
Anémie	05
Fonction rénale altérée	02
Infection urinaire	02
Hématurie + leucocyturie sans germe visible	09
Sans anomalie décelée	04
Total	22

4.2. Imagerie

L'échographie réalisée chez 10 patients avait objectivée un épaissement pariétal chez 07 patients et des processus multiples sous formes de nodules, de tumeurs et de bourgeons chez 3 patients sur 10. Chez ces 10 cas , elle n'avait pas montré de retentissement sur le haut appareil , par contre elle a pu objectivé chez un seul cas une extension locale utérine . L'uroscanner a été réalisé chez ces mêmes cas, il a pu démontré un épaissement pariétal irrégulier chez 09 cas , par contre une masse avec infiltration de la graisse péri-vésicale a été objectivé chez un seul cas. L'UIV n'a été réalisé chez aucun patients.

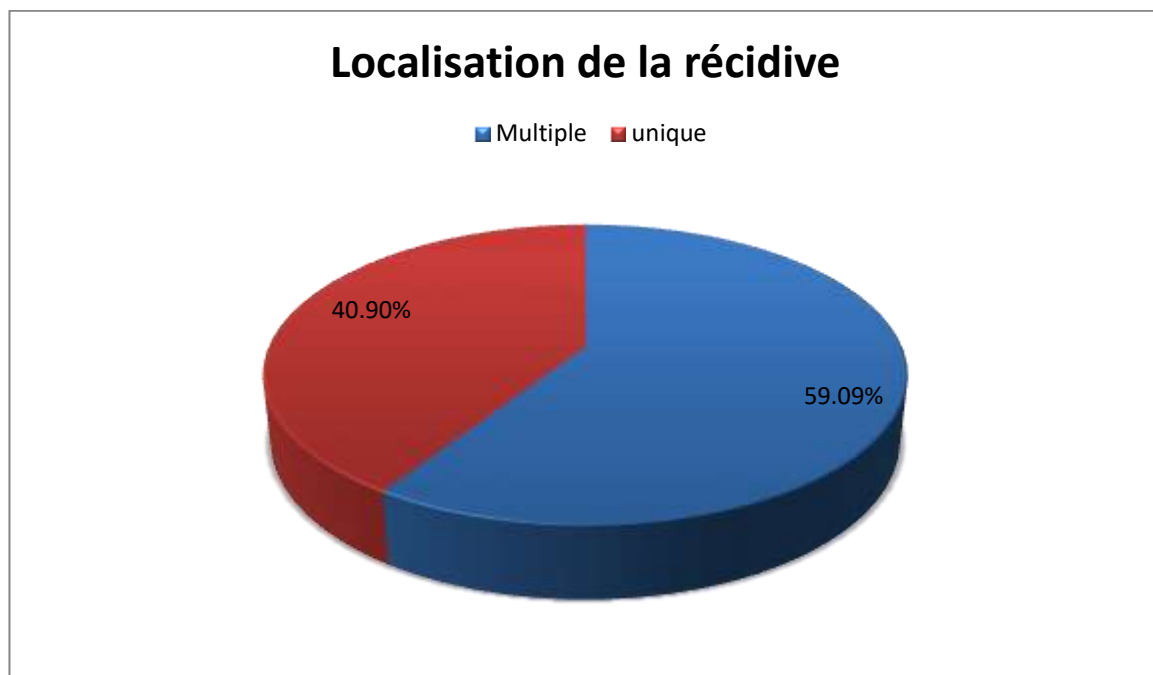
5. Cystoscopie et anatomopathologie

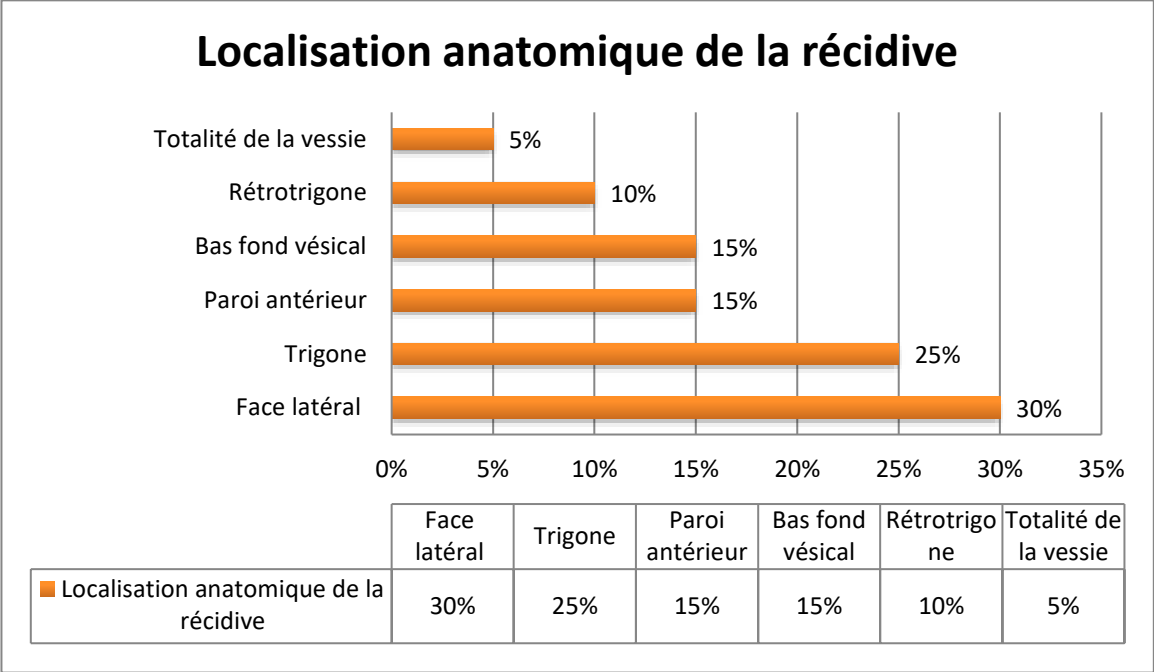
5.1. Aspect macroscopique

a. Localisation

La tumeur récidivante était multiple chez 13 patients (59.09%) et unique chez 09 cas (40.90%)

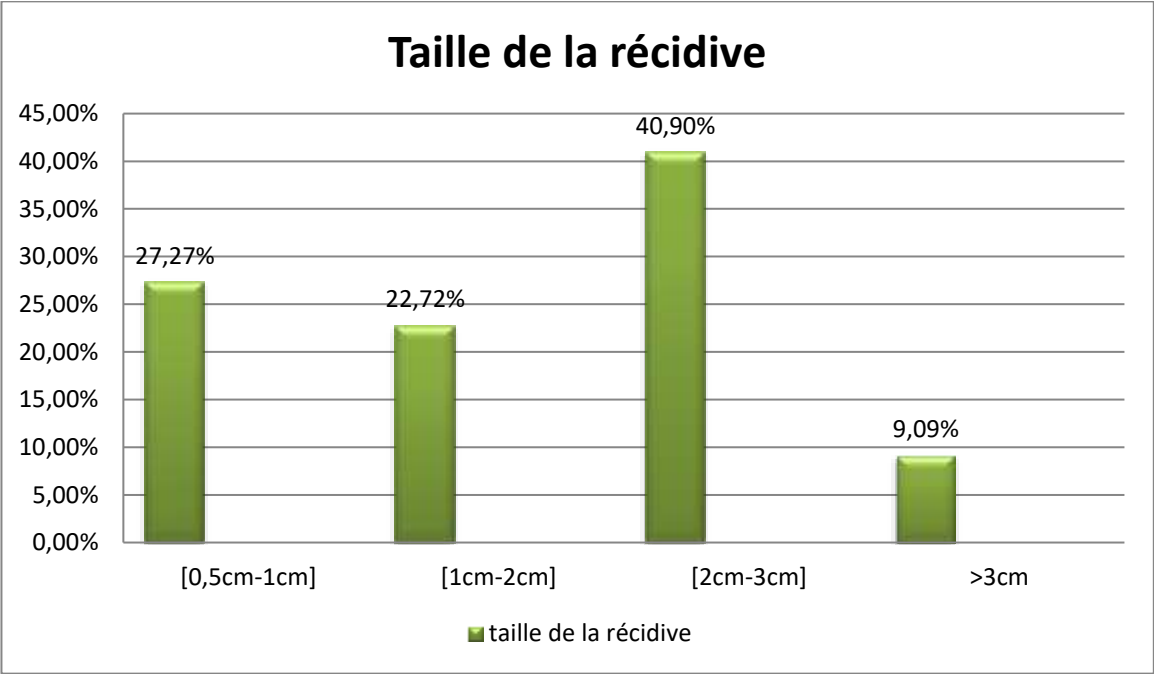
La localisation anatomique de la récurrence a été précisée chez 20 cas lors de la cystoscopie, elle dominait au niveau de la face latérale de la paroi vésicale avec un pourcentage de 30%, suivi de 25% au niveau du trigone, 15% au niveau du bas fond vésical, il en était de même au niveau de la paroi antérieure de la vessie avec un pourcentage identique de 15%. Deux cas (10%) présentaient une récurrence au niveau rétro trigonal. Enfin, on a retrouvé chez un seul patient une tumeur qui occupait la totalité de la vessie.





b. Taille

La taille moyenne était de 1.84cm avec une taille minimale de 0.5 cm et une maximale de 6 cm

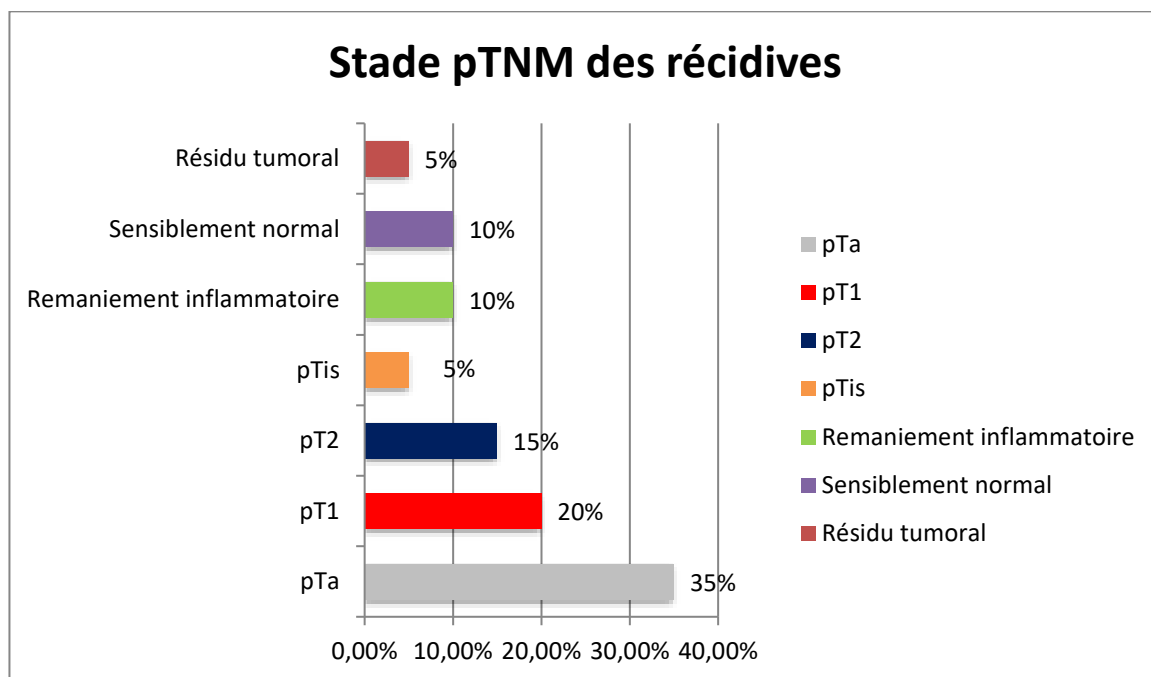


5.2. Aspect microscopique

a. Stade pTNM

7 patients avaient une tumeur classée pTa soit 35%, 4 autres patients présentaient une récurrence classée stade pT1 soit 20%. Trois cas sur 22 avaient une tumeur récidivante stade pT2 (15%). Un seul cas avait un carcinome in situ (pTis). On a découvert chez 2 cas un remaniement inflammatoire, chez un autre cas un résidu tumoral superficiel, et enfin chez deux autres cas il y avait du tissu musculaire strié sensiblement normal. Nous n'avons par contre pas pu retrouver chez 2 autres cas le résultat anatomopathologique fait à titre externe.

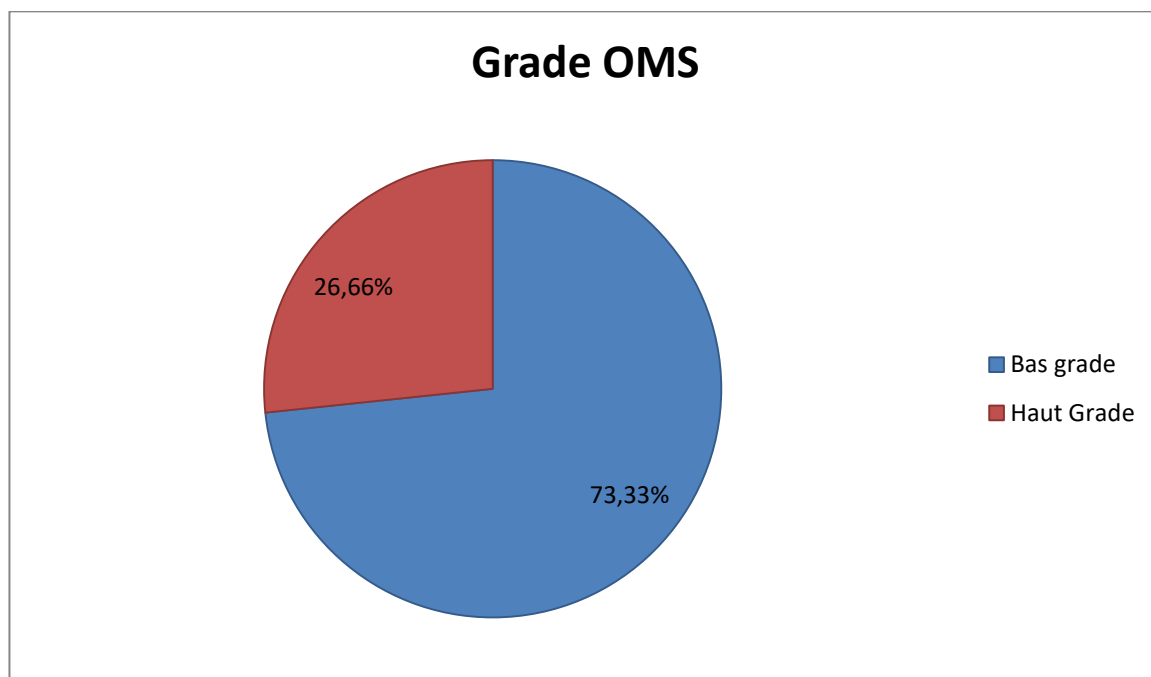
Stade pTNM des récidives	
Stade pTNM	Nombre de cas
pTa	07
pT1	04
pT2	03
pTis	01
Remaniement inflammatoire	02
Résidu tumoral	01
Sans anomalie	02
Total	20



b. Classification OMS

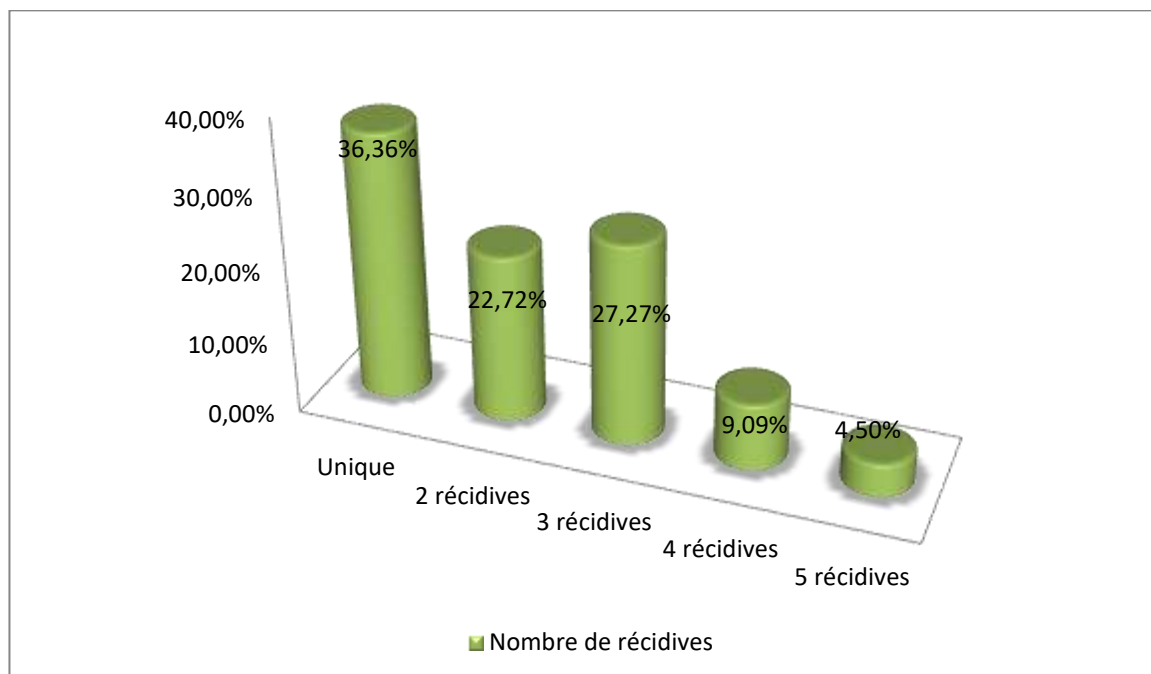
11 tumeurs étaient classées bas grade, contre 4 haut grade.

Grade OMS	Nombre de cas
Bas grade	11
Haut grade	04
Total	15



6. Nombre de récidence

36.36% des cas ont présentait une seule récidence contre 63.63% de tumeurs multi récdivante (>2 récdives).



7. Traitement de la récidive

Le traitement initial a consisté en une résection trans-urétrale de la vessie (RTUV). Il s'agissait d'une RTUV complète chez 54.54% des cas , et incomplète chez 9.09% des cas afin de faire une biopsie de la tumeur suite à un accès difficile ou une tumeur difficilement résécable. Un seul patient a présenté une complication lors de la RTUV : il s'agissait d'une perforation iatrogène de la vessie.

Aucun patient n'a bénéficié d'instillation post opératoire précoce (IPOP) .

02 patients ont bénéficiée d'une RTUV de réévaluation (second look) indiquée pour des tumeurs multifocale mais aussi lorsque la résection était incomplète.

9.09% des cas ont bénéficié d'une fulguration. Il s'agissait de deux cas présentant une petite tumeur de moins de 0.5cm.

La BCG thérapie a été effectué chez 05 cas au total soit 22.72% des patients avec une moyenne de 5.8 séances. Elle fut indiqué en fonction de la stratification du risque des patients. En effet elle a été réalisée chez 50% des patients haut risque et chez 28% des patient à risque intermédiaire. Le schéma thérapeutique complété par des instillations de maintenance n'a pas été poursuivi chez tous nos patients pour l'une ou les causes suivante : rupture de stock du produit, faute de moyen des patients, patients perdu de vu lors du suivi.

Un cystectomie totale a été réalisé chez 06 cas (27.27%). Le type de dérivation effectué était un remplacement vésical chez deux cas (33.33%) contre une dérivation type bricker chez 04 patients (66.66%). A noter qu'on a retrouvé à l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire chez un seul cas, un ADK prostatique score 6 de Gleason.

Les tumeurs ont été classées en 3 groupes suivant le risque évolutifs. En se basant sur la stratification des TVNIM selon les recommandations d'onco-urologie 2016-2018 et 2018-2020 du CCAFU ,

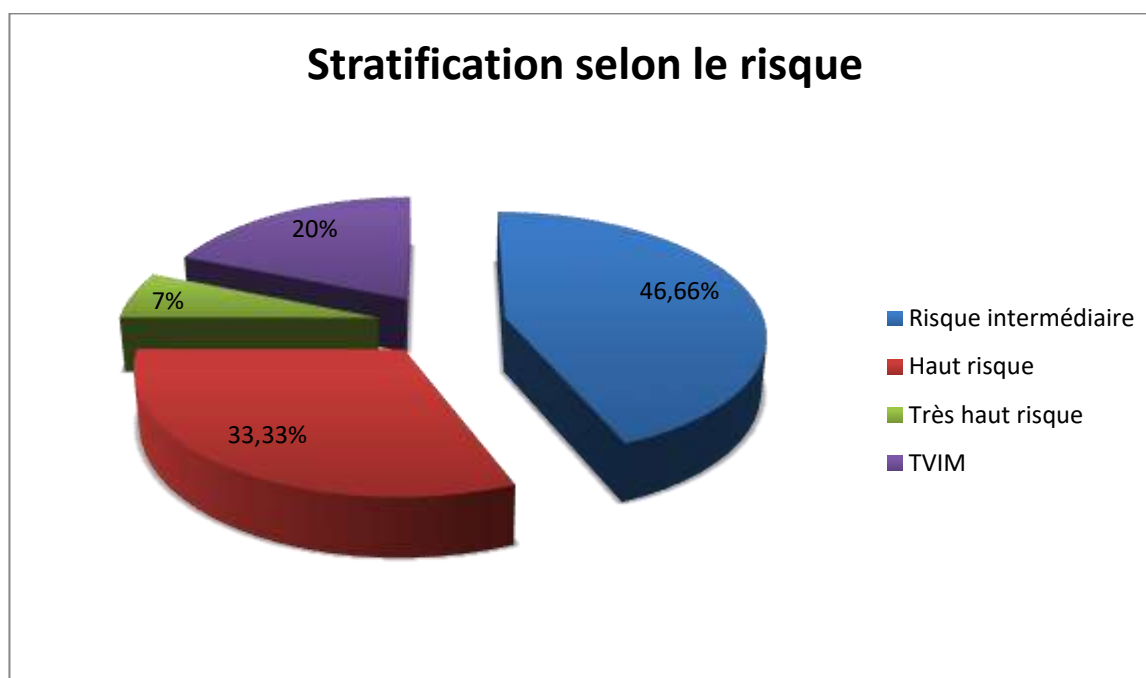
Nous avons retrouvé 7 récurrences sous forme de TVNIM de risque intermédiaire , contre 04 récurrences sous forme de TVNIM haut risque et 1 seul très haut risque . 3 cas ont récidivé et progressé vers en TVIM.

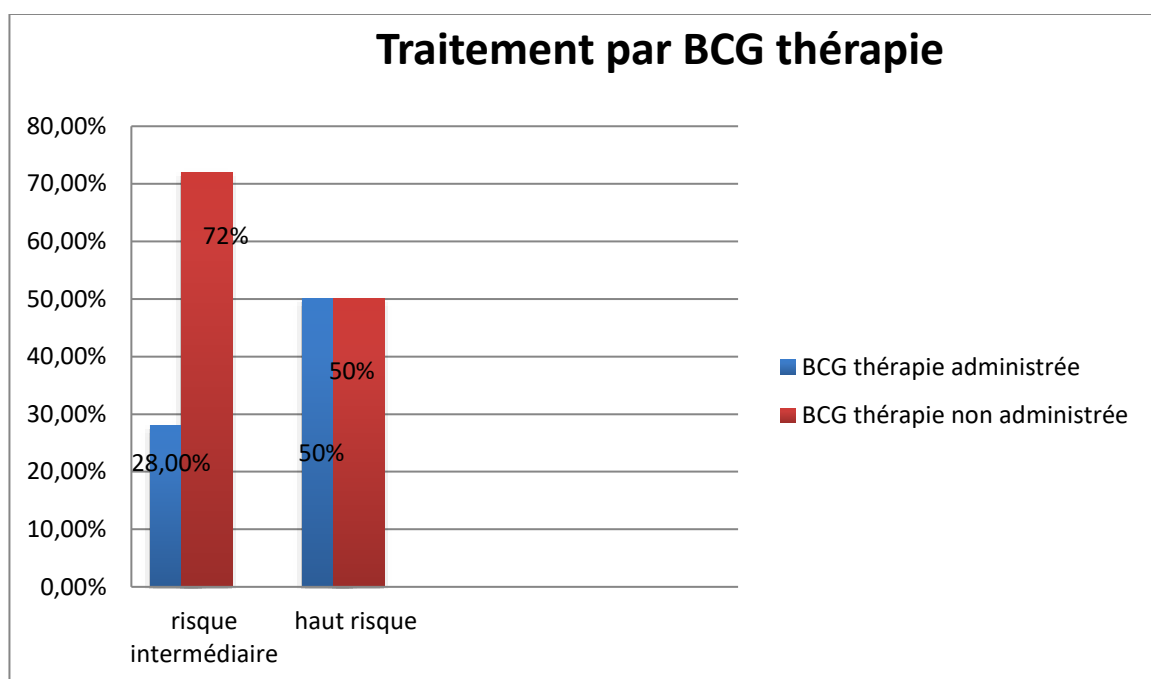
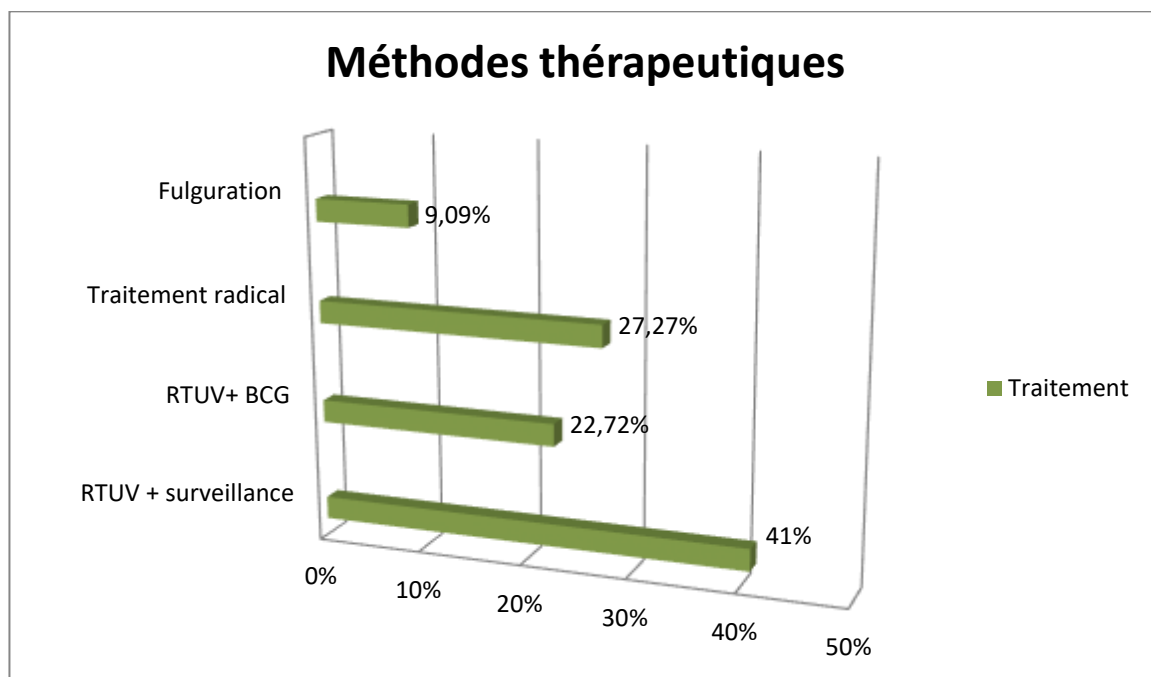
La surveillance active de la récurrence d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque a été évaluée selon les dernières recommandations d'onco-urologie 2018-2020. Aucun patient n'a bénéficié d'une surveillance active étant donné l'impossibilité de faire un contrôle rapproché par manque de moyen ou par difficulté de déplacement, malgré la présence de 06 cas pouvant être inclus.

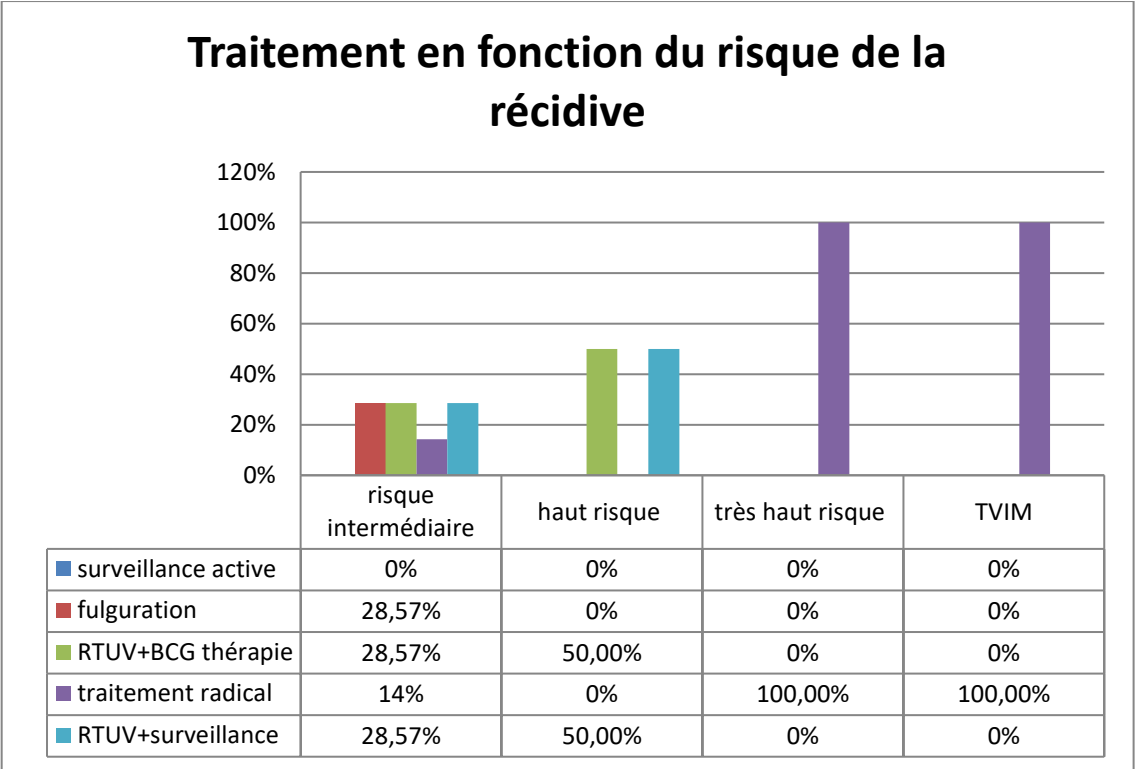
Risque	Critères d'inclusion	Nombres de cas récidivants
Intermédiaire	pTa G1	05
	pTa G2	02
Haut risque	pT1 G1	01
	pT1 G2	02
	pTis	01
Très haut risque	pT1 G3 de forme anatomopathologique agressive	1
TVIM	pT2 G3	03
Total	-	15

Stratification de la récurrence en fonction du risque

Traitement	Nombre de cas
Fulguration seule	02
RTUV+Surveillance	09
RTUV+ BCG	05
Traitement radical	06
Total	22





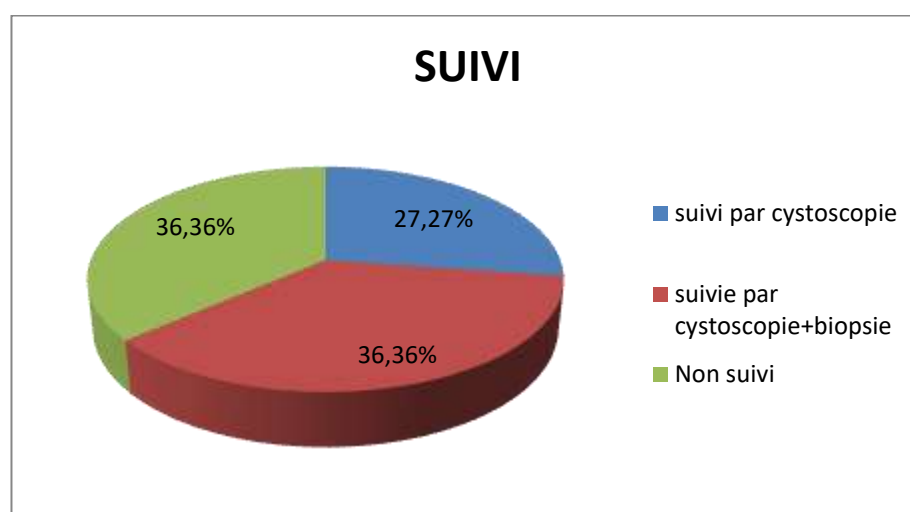


8. Surveillance

La surveillance des TVNIM est indispensable car le risque de récurrence est élevé. Dans le groupe des TVNIM de faible risque, les récurrences sont presque toujours des tumeurs de bas grade dont le risque de progression est quasiment nul.

Dans notre étude, 14 cas ont bénéficié d'une surveillance par cystoscopie après traitement de leur récurrence. 02 cas soit 14.28% ont présenté une récurrence : un patient chez qui on a objectivé sur le plan clinique une hématurie avec à l'imagerie un envahissement du parenchyme rénal et ayant bénéficié d'une néphro-urétéctomie montrant une tumeur haut risque classée Pt2. Un autre cas chez qui la cystoscopie du 6^{ème} mois avait objectivé une récurrence, le résultat de l'étude anatomopathologique était en faveur d'un carcinome urothélial classé pTa bas grade. 42.85% des biopsies réalisées au cours de la cystoscopie de contrôle avaient montré des remaniements inflammatoires chroniques non spécifiques

Suivi	Nombre de cas
Oui	14
Non	08
Total	22



TROISIEME PARTIE :

DISCUSSION

I. Epidémiologie

1. Introduction

Dans les décennies récentes le cancer de la vessie a vu son incidence générale augmenter. Les causes évoquées sont l'abus du tabac, l'effet des substances cancérogènes industrielles ainsi que le vieillissement général de la population.[147]

Au moment du diagnostic, 80 % des cas sont des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle – TVNIM. Les tumeurs de stade pTa sont de loin les plus fréquentes car elles représentent 40 % des cas[150].

L'histoire naturelle du cancer de la vessie superficielle est caractérisée par un taux élevé de récurrence (entre 30% et 78% à 5 ans). Ces événements récurrents altèrent la qualité de vie du patient et peuvent augmenter les risques de progression vers un stade pathologique de haut grade Ta, T1, CIS ou T2–T4, ce qui à son tour a un impact majeur sur la gestion thérapeutique.[148]. Les TVNIM de risque faible et intermédiaire ont un taux élevé de récurrence et ne progressent que rarement.[151]

Le cancer de la vessie représente 3,1% des cas enregistrés sur la période 2008 – 2012 selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca. Durant les cinq années étudiées, 752 cas de cancer de la vessie ont été enregistrés, soit une incidence brute de 3,7 pour 100 000 habitants (pour le sexe féminin, elle est de 1,1 pour 100 000 femmes et pour le sexe masculin elle est de 6,5 pour 100 000 hommes). La standardisation sur la population mondiale a permis d'obtenir un taux de 4,7 pour 100 000 habitants.[152]

2. Age de survenue

L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans [149]. Au Maroc , et selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca pour la période 2008–2012 , en considérant les deux sexes, les taux spécifiques les plus élevés ont été notés chez les sujets âgés de 75 ans et plus suivis de la classe d'âge comprise entre 70 et 74. Chez les hommes, c'est la classe d'âge de 75 ans et plus qui a enregistré le plus grand effectif de cancer de la vessie suivie de la classe allant de 70 à 74 ans. La même tendance a été remarquée chez les femmes.[152]

Une étude basée sur 477 patients réalisé par Mengxin et al , avait identifié une récurrence chez 327 cas avec un âge moyen à $65,0 \pm 10,3$ ans.

Sylvester et al ont démontré, par une étude rétrospective portant sur 2596 cas de 7 études d'EORTC que la tranche d'âge de [60–80] représentait presque 61 % des TVNIM récidivantes.[154]

Marie simon et al avait étudié 470 patients présentant une TVNIM de bas grade classée Ta avec un score EORTC faible et intermédiaire, 251 d'entre eux avaient récidivé, l'âge médian était de 66 ans [1480]

Dans notre série , l'âge moyen était de 64.40 et La tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 60 ans et 80 ans . Ces données concordent avec la littérature

Etude	Mengxin et al	Sylvester et al	Marie simon et al	Registre cancer région casablanca(2008–2012)	Notre étude
Tranche d'âge	[55–75 ans]	[60–80 ans]	[60–80ans]	[plus de 75 ans]	[60–80ans]

3. Fréquence selon le sexe

Dans un travail fait par G. Martinache, les dossiers de 193 patients, consécutivement opérés d'une résection transurétrale pour une tumeur primitive pTa de vessie , le sexe masculin représentait 74.61% avec sexe ratio (H/F) de 2.9 [155]

Dans une étude réalisée par Marie simon et al chez une série de 470 cas présentant une tumeur TaG1 , le sexe ratio(H/F) était de 4.3[148]

Mengxin et al avaient retrouvé chez 470 patients un sexe ratio(H/F) de 4.6

Dans notre étude , les hommes représentaient 81.81% contre seulement 18.18% des femmes. Le Sexe ratio(H/F) était : 4.5. Notre donnée se rapproche de la littérature.

4. Facteurs de risque :

Exposition tabagique et exposition professionnelle

On estime que plus de la moitié des cancers de la vessie sont directement ou indirectement attribuables au tabac. Les fumeurs ont un risque de deux à six fois plus élevé que les non-fumeurs. Le risque augmente proportionnellement à la consommation journalière de cigarettes et à la durée d'intoxication tabagique. [156]

En 2006 Bjerregaard a publié les résultats d'une étude européenne, réalisée

Etude	Marie simon et al	G. Martinache et al	Mengxin et al	Notre étude
Homme	381	144	392	18
Femme	89	49	85	04
Sexe Ratio H/F	4.3	2.93	4.6	4.5

auprès de 429 906 personnes, parmi lesquelles 633 ont développé une tumeur vésicale. Ici encore a été mis en évidence, un risque accru de cancer de vessie à la fois chez les fumeurs actifs et anciens fumeurs, comparativement aux non-fumeurs. Cette

étude mettait aussi en exergue l'augmentation du risque avec la durée du tabagisme et l'intensité chez les fumeurs actifs, ce risque diminue avec un âge tardif de début du tabagisme et avec l'augmentation de la durée du sevrage [157]

Dans la grande étude prospective NIH-AARP Diet and Health, lancée en 1995 avec un suivi jusqu'à la fin de 2006 , le tabagisme était fortement associé au risque de cancer de la vessie chez les hommes et les femmes avec une proportion similaire de cancer de la vessie chez les deux sexes. En effet le risque attribuable à la population était de 50% chez les hommes et 52% chez les femmes. L'arrêt du tabac a pu être associé à une réduction du risque de cancer de la vessie chez les deux sexes. Les participants qui ont arrêté ≥ 10 ans avaient des taux d'incidence de cancer de la vessie plus faibles.[158]

Marie simon et al avait retrouvé 71% de fumeurs sur une population de 470 patients présentant une TVNIM faible risque .

De même dans notre étude, le tabagisme a été rapporté chez 59% de nos patients, tous des hommes et dont 30.76% ont été sevré. Ce taux rejoint ainsi celui des autres études démontrant ainsi que le tabac reste le facteur de risque le plus incriminé dans la survenue des TVNIM

La part des causes professionnelles des cancers de vessie varie d'environ 5 à 25 % suivant la plupart des auteurs. Chez l'homme, en France chaque année, selon les hypothèses retenues par les experts, c'est 600 à 1 100 cas de cancers de la vessie qui seraient attribuables à des expositions professionnelles. Ils seraient la cause de 350 à 500 décès par an.[157]

Selon le travail de F. Pecoux et al, à propos de l'influence de l'exposition professionnelle dans la survenue de TVNIM sur une série de 69 ouvriers, 53.62% étaient exposés. Dans ce groupe de patients, 32 TVNIM étaient diagnostiquées, et

après résection transuretrale, ils ont notait 19 tumeurs pTa. Quatre cas ont récidivé précocement à trois mois, dont une seule avait progressé d'un stade pTaG2 à pT1G2, les autres ont récidivé au même stade. [159]

Dans notre série, on a retrouvé seulement 9.09% des cas ayant une exposition professionnelle, ce taux comparativement à celui de l'étude précédente suggère qu'il serait plus judicieux d'entretenir des questionnaires aux ouvriers exposés ainsi qu'aux travailleurs à risque.

Etude	F.Pecoux et al	NIH–AARP diet and health	Marie simon et al	Notre étude
Exposition professionnelle associée à une TVNIM	86.4%	–	–	9.09%
Exposition au tabagisme	85.6%	51%	71%	59%

II. Facteurs pronostic de la récurrence

Des paramètres clinico-pathologiques permettant de calculer la probabilité de récurrence tumorale et de progression musculaire d'une TVNIM selon les tableaux de risque élaborés par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) [154]. Ces principaux paramètres clinico-pathologiques sont au nombre de six :

- Grade OMS.
- Stade tumoral.
- Taille de la tumeur
- Délai de récurrence tumorale.
- Présence de CIS concomitant.
- Nombre de tumeurs.

À chacun de ces paramètres est attribué un coefficient permettant de calculer le risque de récurrence et de progression. Ainsi, ces facteurs permettent de classer les patients en groupe de risque faible, intermédiaire ou élevé.

Néanmoins, il y a au moins quatre facteurs qui influent sur l'appréciation exacte du risque évolutif des tumeurs superficielles de la vessie :

1. L'interprétation et la reproductibilité de la lecture des biopsies par l'anatomopathologiste qui peut rendre inexacte la classification réelle de la tumeur.
2. La qualité insuffisante des biopsies qui peuvent être incomplètes et laisser persister des résidus tumoraux dans la paroi vésicale. Ces résections incomplètes risquent d'entraîner une sous-estimation du grade et du stade des tumeurs vésicales.

3. L'absence d'uniformité des traitements pour une même tumeur, qui diffèrent suivant les séries [3], et rend donc difficile la comparaison du potentiel

évolutif des tumeurs.

4. Et enfin, le recul est souvent insuffisant atteignant rarement dix ans dans la majorité des séries. Les récurrences et progressions tumorales pouvant survenir très tardivement. Ainsi, une partie des efforts actuels d'innovation et de recherche ont pour objectif de déterminer les éventuels facteurs pronostiques qui permettraient de prévoir précocement les risques de récurrence et surtout de progression, et ainsi de proposer le traitement préventif le mieux adapté. D'autres efforts de recherche portent sur la mise au point de méthodes thérapeutiques les plus efficaces et les moins agressives possible, susceptibles de diminuer ou mieux de supprimer ces risques de récurrence et de progression. Les méthodes diagnostiques des tumeurs vésicales, par biologie moléculaire et génétique, sont un autre axe de recherche dont un des objectifs est d'éviter les cystoscopies inutiles.[150]

Alors que les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle de faible risque sont réputées d'un pouvoir de récurrence important, l'étude des facteurs prédictifs de récurrence mais aussi de progression pour ce type de tumeurs reste toutefois un sujet d'actualité et de débat.

1. La taille

Prout GR Jr et al avaient analysé l'influence de la taille sur le risque de récurrence des tumeurs classées pTa démontrant ainsi que les patients qui présentaient une tumeur unique de moins de deux centimètres de diamètre avaient une probabilité de récurrence de 46 % contre 61 % en cas de tumeurs dont le diamètre était supérieur à deux centimètres.[150]

Heney N.M et al avaient évalué le risque de récurrence à 9 % lorsque la tumeur mesure moins de 5 cm de diamètre contre 35 % lorsqu'elle est plus volumineuse.[150]

G. Martinache et al avaient démontré dans leur travail concernant les facteurs de récurrences et de progressions des tumeurs de vessie pTa, que la taille tumorale était identifiée comme facteur prédictif de récurrence dans la plupart des études. Il a comparé ainsi, différentes séries et travaux comme par exemple, Lachand et al qui ont démontré l'existence d'un risque de progression tumorale deux fois plus important en cas de tumeurs supérieures à 2 cm . Dans une autre étude, Millan Rodriguez et al. rapportaient un risque de progression augmenté quand la taille dépassait 3 cm. [155]

Dans notre étude la taille moyenne était de 1.9 cm avec une minimale de 17*20 mm et une maximale de 03 cm. Ceci rejoint les données de la littérature, la taille joue en effet un rôle prédictif dans la récurrence. Plus la taille est grande plus le risque est important.

Etude	Heney N.M (1983)	Prout G.R (1992)	Millan- Rodriguez (2000)	G.martinache (2007)	Notre étude (2020)
Limite de la taille	Supérieur à 5cm	supérieur à 2cm	Plus de 3cm	Plus de 2cm	Supérieur à 1.9cmcm

2. La multiplicité

Aussi connu comme facteur de risque des récidives tumorales par l'EORTC

Ainsi, une étude japonaise réalisée par Y. Nakai et al. a démontré que les TVNIM avec une multiplicité lésionnelle ont un grand risque de récurrence.[156]

Une étude basée sur 477 patients réalisée par Mengxin et al avait montré les résultats suivants : les antécédents de tabagisme, la taille de la tumeur, la multifocalité, le grade de la tumeur et le stade T étaient des facteurs de risque importants affectant la récurrence. Ici encore la multiplicité lésionnelle joue un rôle dans la récurrences des TVNIM et en entre autre celles classées Ta-T1.[153]

En accord avec cette conclusion, des études antérieures ont identifié ces mêmes facteurs de récurrence. Une étude importante de Sylvester et al a montré que le nombre de récurrence était un facteur pronostique des plus importants de la récurrence.

Pour proutet al , les patients présentant une tumeur unique ont récidivé dans 51 % des cas dans un délai moyen de 35 mois contre 91 % de récurrences en cas de tumeurs multiples dans un délai moyen de 17 mois. [150]

Heney et al avaient évalué le risque de récurrence de 18 à 60 % en cas de tumeur uni focale et de 40 à 90 % lorsque la tumeur est multifocale[150]

Dans notre étude, nous avons noté que les tumeurs étaient multiples chez 27.27% et uniques chez 72.72%. Nous expliquons la prédominance de la localisation unique dans notre série par le fait que nous avons inclus uniquement les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle de faible risque. Ce groupe de tumeurs se caractérise par sa localisation uni focale. Ainsi la multiplicité reste un facteur favorisant de récurrence pour les tumeurs Ta de bas grade, toute fois les critères d'inclusion de notre série d'étude a écarté plus au moins ce facteur pronostic de récurrence.

3. Le grade / stade tumoral

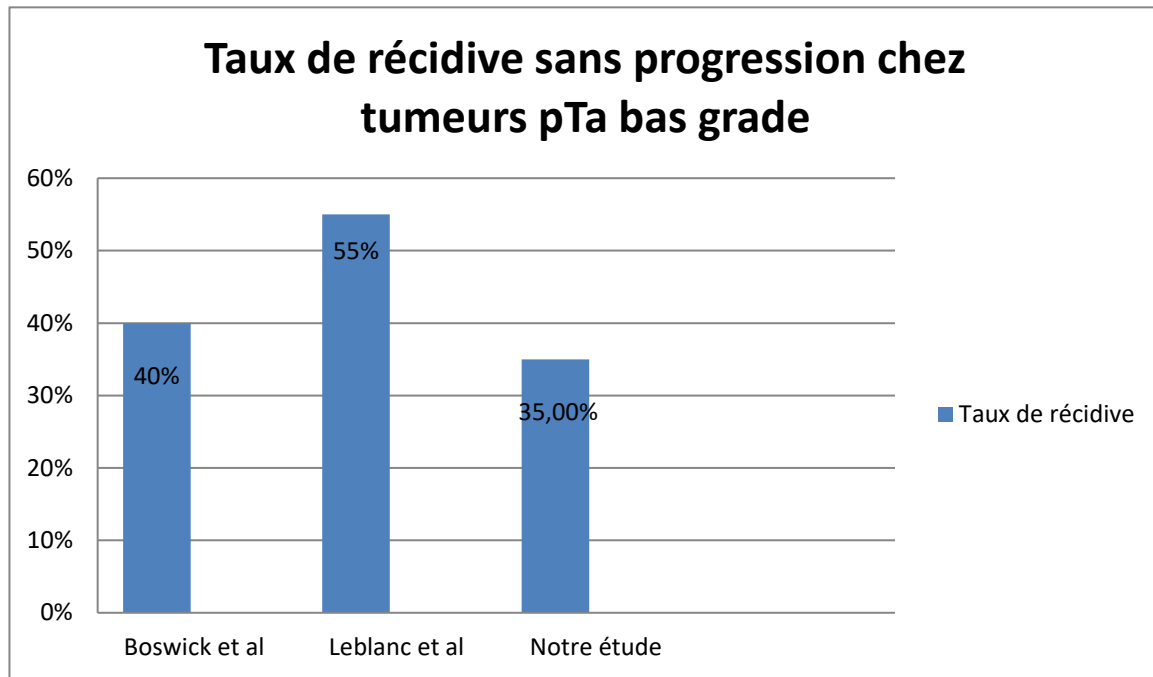
Le risque de récurrence et de progression devrait être parfaitement corrélé au grade de la tumeur. En fait, l'analyse de la littérature fait apparaître une grande variabilité du risque suivant les séries, en raison très probablement des difficultés d'interprétation anatomopathologiques qui ne permettent pas d'obtenir une stratification tumorale fiable et comparable entre les différentes séries.

D'après Botswick et al , il apparaît un risque de récurrence pour les tumeurs de vessie pTa, tous grades confondus, de 65 à 85 % et de progression de 20 à 52 %. Le risque de récurrence est plus important dans les grades 3 (73 %) que dans les grades 1 et 2 (40 %).

Leblanc et al , dans une étude à long terme de 152 tumeurs pTa G1 surveillées avec un recul moyen de 76 mois, a retrouvé 55 % de récurrences et parmi ces patients, 37 % ont présenté une progression. Lachand et al , dans un article récent, met en évidence les mêmes résultats dans une série de tumeurs pTa suivies avec un long recul. [150]

Dans notre étude , toutes les tumeurs étaient classées stade pTa , dont 72.72% était de Grade 1 et 27.27% grade2, respectant ainsi les critères des TVNIM faible risque. On a noté 35% de récurrence sans progression et 36.36 % de récurrence avec progression vers un stade pT1 , pT2 et pTis. On a retrouvé 73.33% de récurrence bas grade.

Nous pouvons conclure que le grade tumoral est un facteur pronostic important dans l'estimation du risque de récurrence mais surtout dans la progression. Lorsqu'il est élevé (pTa G3) , le pronostic rejoint celui des tumeurs pT1 . Les tumeurs pTa de bas grade présentent elles aussi un risque de progression à très long terme lorsqu'elles récidivent fréquemment.



4. Le délai de récurrence

Le délai de survenue de trois mois apparaît comme étant la frontière qui sépare les tumeurs à fort potentiel de récurrences de celles présentant moins de risque. Ces données sont confirmées par une étude de l'EORTC , réalisée en 1992, chez 519 patients présentant une tumeur vésicale superficielle Le délai moyen de survenue des récurrences était de 21.5 mois. Les résultats, montrent de façon claire l'importance de ce facteur puisque 53 % des patients ne présentant pas de récurrence à trois mois, contre seulement 17 % des patients présentant une récurrence avant trois mois, ne présenteront jamais de récurrences tumorales

Fitzpatrick et al à propos d'une étude de 414 patients présentant une tumeur pTa G1 ou G2 avec un suivi de 10 ans, ont confirmé que les patients qui n'avaient pas récidivé pendant une durée supérieure à trois mois présentaient un risque de récurrence évalué à 20 % alors que ce risque atteignait 70 % lorsque la tumeur avait récidivé dans les trois mois suivant la résection endoscopique.[150]

G.Martinache et al avaient noté que 33,9 % de leurs patients avaient présenté leur première récurrence plus de deux ans après le diagnostic initial, le délai moyen était ainsi de 25.5 mois . Dans leur étude sur les facteurs prédictifs de récurrence et de progression des tumeurs pTa , ils avaient conclu à l'impact de la récurrence précoce sur la progression.[155]

Dans une autre étude par Marie Simon et al à propos des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle de bas à risque faible et intermédiaire, il a été démontré que les patients qui rechutaient une fois au cours des trois premières années suivant la RTUV étaient plus susceptibles d'avoir une récurrence ultérieure que ceux qui n'en avaient pas. Les antécédents de récurrences au cours des 6 derniers mois ont augmenté de 33% le risque de récurrence ultérieure, il a été rapporté qu'un court délai (< 6 mois) entre deux récurrences était un facteur pronostique de nouvelles récurrences.[148]

Quant à Richard J.sylsvester , 1240 sur 2596 des patients (47,8%) ont eu au moins une récurrence. le délai médian avant la première récurrence était de 2,7 ans[154]

Nous pouvons conclure que d'après la littérature le risque évolutif apparaît d'autant plus grand que la récurrence tumorale survient précocement après son traitement initial. Les récurrences peuvent survenir très tardivement (20 ans) ce qui implique une surveillance à long terme, voire indéfinie.

Dans notre étude , le délai moyen entre le traitement initial et la découverte de la récurrence est de 30.77 mois. Ce délai reste proche de l'étude de G.Martinache étant donné la nature de son travail incluant uniquement la tumeur stade pTa et faisant parti ainsi des critères d'inclusion des tumeurs à faible risque. Nous avons noté tout de même que le délai est aussi allongé par le fait que les patients ne se présentent pas toujours à leur rendez vous trimestriel de cystoscopie.

III. Diagnostic de la récurrence d'une tumeur faible risque

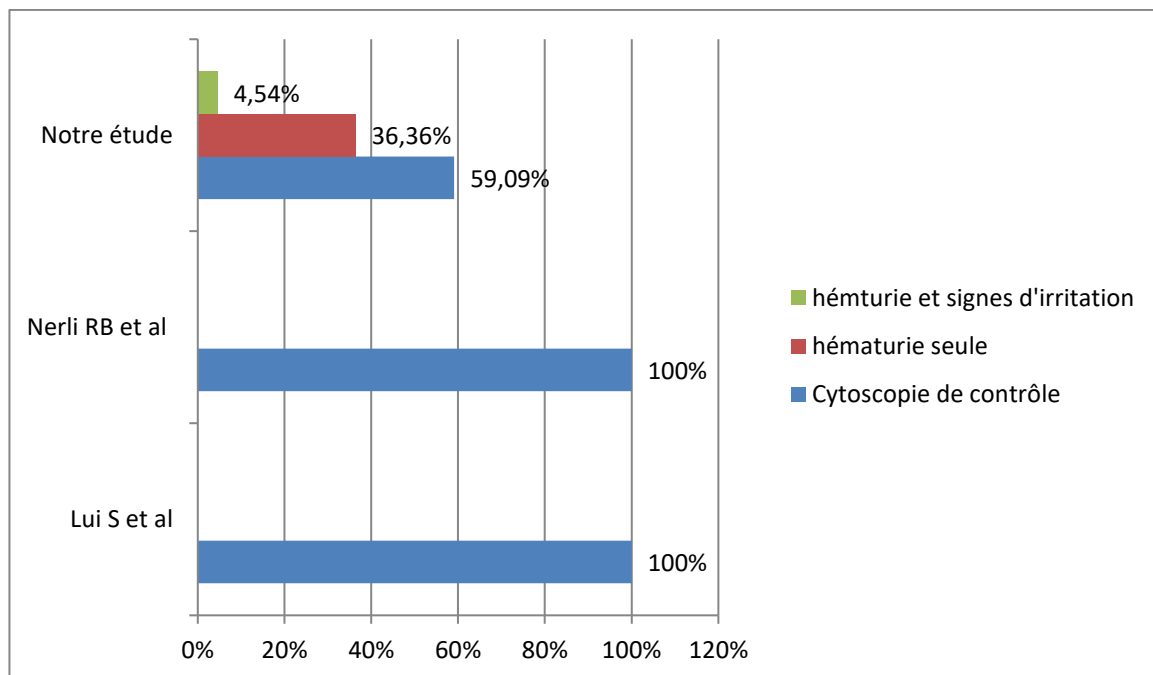
1. Circonstance de découverte

La cystoscopie de surveillance après une résection complète d'une TVNIM reste le moyen de référence pour le diagnostic précoce des récurrences, contrairement au TVNIM initial où le maître symptôme est l'hématurie macroscopique.

Dans l'étude chinoise par Liu S et al 100% des récurrences étaient diagnostiquées par la cystoscopie de surveillance.[160]

R.B. Nerli et al avaient retrouvé dans une série de 42 patients, une récurrence chez 54.76% des patients tous diagnostiqués par le biais de la cystoscopie de contrôle.[61]

Dans notre étude la majorité des récurrences étaient découvertes à la cystoscopie de contrôle 59.09%



Après une première résection, 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 lors de lésions suspectes.[162]

En effet, G.Martinach et al dans une étude sur les tumeurs pTa avaient trouvé, un taux de progression de 9,3 %, ce qui est plus faible que les taux rapportés dans les autres études. En effet dans leur service, une cystoscopie, parfois une échographie, réalisée chaque trois mois les deux premières années puis chaque six mois les cinq ans qui suivent expliquerait ce taux très bas. Il a conclu que les tumeurs de vessie pTa sont à haut risque de récurrence. Cependant, elles sont associées à un faible risque de progression et à un faible taux de mortalité spécifique.[155]

Tableau 8 : comparaison entre les différentes séries du taux de récurrence et de progression des tumeurs Ta .

Tableau 3 Séries publiées de tumeurs superficielles de vessie.						
	Nombre de patients	Suivi moyen (mois)	Taux de récurrence (%)	Taux de progression (%)	Taux de mortalité (%)	Taux de survie sans récurrence à 10 ans (%)
Heney et al. [4]	249175	39	59	11	NA	NA
Kurth et al. [5]	576	48	54	13,2	9,8	NA
Holmang et al. [6]	77	240	57	14,5	12,5	NA
Leblanc et al. [7]	152	76	55	6	NA	30
Zieger et al. [8]	217 ^a	84	61	15	10,6	29
Lachand et al. [9]	138 ^a	60	70	22	9,4	8
Étude actuelle	193 ^a	58	56,5	9,3	2,5	22,5

ND : non disponible.
^a Tumeurs Ta, exclusivement.

2. Examen clinique

Il est peu contributif en cas de TVNIM. Dans la majorité des cas, les patients ne présentent qu'une hématurie isolée ou associée à des signes irritatifs. En cas de TVIM peuvent apparaître des signes d'extension locorégionale ou à distance, à **rechercher systématiquement par un examen clinique général et urologique complet.**

Les touchers pelviens sont faits systématiquement à la recherche d'un blindage pelvien.

La palpation abdominale et lombaire est indispensable (recherche d'une masse hypogastrique palpable correspondant à une tumeur volumineuse, de douleurs lombaires en rapport avec une obstruction urétérale).

La recherche de signes cliniques d'anémie est nécessaire (pâleur conjonctivale, polypnée,...).[166]

Dans une étude faite au CHU Mohammed VI de Marrakech[163] , concernant le profil de récurrence et de progression des carcinomes urothéliaux non infiltrant le muscle , l'examen clinique était normale chez 54% des cas, une anomalie aux touchers pelviens (trigone infiltré, prostate hypertrophiée) a été notée chez 26% des cas, ainsi qu'une décoloration des conjonctives fut objectivée chez 24% des cas.

Dans notre travail , l'examen était normal chez 13 patients (59.03%). Il avait objectivé une pathologie respiratoire chez un patient, diabète chez 02 patients, HTA chez un patient, une hypertrophie prostatique chez 03 patients et des conjonctives décolorées chez 03 patients.

Ainsi un examen clinique bien conduit permet d'objectiver les tares non déclarés par les patients, apprécier l'état hémodynamique et la stabilité du malade mais aussi d'éventuelles anomalies de l'appareil génito-urinaire telle qu'une hypertrophie ou induration prostatique, une infiltration de la base vésicale pouvant conduire à une prise en charge différente.

3. Examens complémentaires

3.1. Biologie

M Rouprêt et al avaient indiqué dans les recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU 2018/2020, que les TVNIM de faible risque progressent rarement vers des tumeurs haut grade. 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 carcinome in situ ou une tumeur du haut appareil urinaire. Aucun autre marqueur urinaire n'est aujourd'hui recommandé pour la surveillance.[162]

On conclut que la cytologie urinaire dans notre groupe d'étude n'a pas d'intérêt et ne sera justifiée qu'en cas de suspicion d'une tumeur de vessie infiltrant ou de la présence d'un Cis associé.

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

L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) : doit être fait en premier lieu, avant toute autre investigation afin d'éliminer une infection urinaire. Dans l'étude AMRO [164], le taux d'infection urinaire était de 15.6%, une étude réalisée à Burkina Faso à propos de 71 cas, l'ECBU était positif dans 26.2% des cas [165]. Dans notre série on comptait 9.09% de cultures positives et 40.90% de leucocyturie sans germe visible.

La Numération de la formule sanguine et la fonction rénale permettent d'évaluer le retentissement. En ce qui concerne l'anémie, a été retrouvée chez 16 patients soit 31.3% dans l'étude AMRO [164] et chez 24 patients dans l'étude faite par le CHU Mohammed VI de Marrakech soit 20.8% [163].

Dans notre étude la NFS a montré une anémie chez 22.72% des cas.

Dans un travail réalisé au sein du CHU Med VI de Marrakech, une insuffisance rénale a été retrouvé chez 17 patients soit 14.8% [163]

Dans notre étude, une insuffisance rénale a été rapporté chez 02 patients soit 9.09%.

3.2. L'imagerie

a. Echographie

L'échographie de l'appareil urinaire est réalisée avec une sonde abdominale de type curviligne (2—5 MHz). Elle est principalement réalisée dans le cadre d'un bilan d'hématurie et dans cette indication une étude portant sur 1007 patients a montré une sensibilité de 63 % et une spécificité de 99 % pour la détection des tumeurs urothéliales vésicales [192]. Les performances de cet examen dépendent du morphotype du patient, de l'état de la réplétion vésicale et de l'expérience de l'opérateur, une échographie normale ne permet pas d'éliminer le diagnostic et incite à compléter le bilan par une cystoscopie [167].

Dans le cadre des tumeurs de vessies non infiltrant le muscle récidivantes, l'intérêt de l'échographie est plus orienté vers l'étude des facteurs prédictifs de récurrence que sur le diagnostic positif puisque la cystoscopie sera de mise. Les facteurs cliniques et pathologiques de récurrence ont été étudiés de manière approfondie au fil des ans. Bien que les études varient dans le nombre de patients inclus, de la durée du suivi, les variables les plus importantes pour la prédiction de la récurrence chez les patients sont la multiplicité, taux de récurrence antérieure et taille de la tumeur.[168]

G.Martinache et al , dans un travail à propos des facteurs de récidives et de progressions des tumeurs pTa , s'étaient basée sur l'échographie pour déterminer la taille et le nombre du tumeurs. Selon leurs résultats, une tumeur de taille supérieure à 2 cm était associée à un risque relatif de récurrence de 1,6.[155].

Dans une analyse multi variée portant sur les facteurs pronostiques des TVNIM sur une cohorte de 1529 patients , Milan Rodriguez et al avaient retrouvé qu'une taille tumoral de plus de 03cm était associée à un risque plus élevé de récurrence.

L'échographie réalisée chez 10 de nos patients avait objectivée un épaissement pariétal chez 07 patients et des processus multiples sous formes de nodules, de tumeurs et de bourgeons chez 3 patients sur 10. Chez ces 10 cas , elle n'avait pas montré de retentissement sur le haut appareil , par contre elle a pu objectivé chez un seul cas une extension locale utérine.

Dans notre étude et étant donné que plus de 59% des cas ont été découvert lors de la cystoscopie de contrôle, l'échographie n'a pas été mentionné chez tous nos patients. Elle garde son intérêt majeur dans la recherche de lésion multifocale, une taille supérieure à 3cm, influençant ainsi sur le pronostic de récurrence tumoral ultérieure.

b. L'examen tomodensitométrique : uro-TDM

Il étudie l'ensemble de l'appareil urinaire par plusieurs acquisitions réalisées avant et après injection de produit de contraste et comporte obligatoirement une étude à la phase excrétoire de l'élimination du produit de contraste. Il est indiqué dans les bilans d'hématurie et dans les bilans de tumeur urothéliale avérée présentant un risque ou une suspicion d'infiltration musculaire et/ou un risque significatif d'atteinte des voies excrétrices supérieures : localisation trigonale, cytologie de haut grade, atteinte vésicale volumineuse ou multifocale. Les performances de l'uro-TDM pour la détection des lésions urothéliales vésicales varient selon les études avec une sensibilité de 64 à 95 % et une spécificité de 83 à 99 % [162]

Dans la série portant sur 115 patients étudiée au sein du CHU Med VI de Marrakech, l'uro scanner quand il a été demandé n'avait pas montré de localisation au niveau du haut appareil urinaire. [163]

Dans notre étude, l'URO-scanner a été réalisé chez 10 cas, il a pu démontré un épaissement pariétal irrégulier 09 cas, par contre une masse avec infiltration de la graisse péri-vésicale a été objectivé chez un seul cas.

Pour conclure, la place de l'uro-scanner est limitée en matière de TVNIM et encore plus celle de faible risque. En effet, ce moyen d'imagerie a pour but ultime le bilan d'extension des tumeurs de vessie infiltrant le muscle puisque il appréciera le retentissement sur le haut appareil urinaire, l'envahissement des organes de voisinage et de la graisse péri vésical et enfin il recherchera des adénopathies ou des métastase.

4. La cystoscopie

La cystoscopie diagnostique est habituellement réalisée par fibroscopie sous anesthésie locale. Cette endoscopie est indiquée en cas de suspicion de tumeur vésicale, lorsque l'échographie est négative. Sa sensibilité est alors de 71 % et sa spécificité de 72 %. La fibroscopie permet de préciser le nombre, la taille, la topographie, l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale L'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue par hexamino-lévulinate ou de l'imagerie en bandes spectrales étroites(Narrow-Band Imaging) lors de la cystoscopie diagnostique améliore significativement la détection de lésions tumorales (Ta, T1) et plus particulièrement du carcinome in situ. [162]

En matière de diagnostic d'une récurrence tumoral, la cystoscopie est alors soit réalisée dans le cadre de surveillance soit suite à une symptomatologie clinique faite essentiellement d'hématurie. Là encore, la cystoscopie reste l'élément clé que ce soit pour le diagnostic d'une récurrence mais aussi pour son suivi. En effet, 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 en cas de lésions suspectes, sauf en cas de tumeur de faible risque où une électrofulguration est possible. Après 5 ans, les récurrences des TVNIM de faible risque sont rares ou peu menaçantes et la surveillance par cystoscopie peut être interrompue. [162]

La cystoscopie à lumière blanche est la technique utilisée dans notre formation. La cystoscopie a un double intérêt :

a. La visualisation de la tumeur

Elle réalise une véritable cartographie de la vessie, tout aussi bien pour l'aspect macroscopique, végétant ou infiltrant, la taille de la tumeur, le nombre, la topographie, état de la muqueuse environnant.

Milan Rodriguez et al dans une cohorte de 1529 patients avaient retrouvés des tumeurs multiples dans 35% des cas. La taille de la tumeur était supérieure à 3 cm dans 21,5% des cas. Ils avaient conclu que la multiplicité ainsi qu'une taille supérieure à 3cm étaient associés à un risque plus élevé de récurrence.[169]

Marie Simon et al étudiaient une série de 470 cas présentant des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle de faible risque, ils avaient retrouvé que les facteurs pronostiques de base associés au risque de première récurrence étaient: la taille de la tumeur ($p < 0,001$) et le nombre de lésions ($p < 0,001$). Ils avaient retrouvé une taille < 30 mm chez 81.9% et supérieure à 30 mm chez 17.9%. Les tumeurs étaient plus souvent multifocales au départ qu'à la récurrence 17,9% contre 6,1%.[148]

G Martinache et al avaient noté qu'une taille tumorale supérieure ou égale à 2 cm était associée à un risque relatif de récurrence de 1,6. Le taux de récurrence était de 48% quand la taille tumorale était inférieure à 2 cm contre 66 % quand elle était supérieure ou égale à 2 cm. [180] Ce résultat confirme ceux rapportés par un certain nombre d'auteurs notamment la série de Milan Rodriguez et al et une autre étude de Shinka T et al [169–170]

Ces données se rapprochent aux résultats de notre série dont la taille tumorale de la récurrence ne dépasse pas 3 centimètre chez 9.90%. Dans notre étude on a retrouvé que les tumeurs étaient plus multiples à la récurrence (59.09%) qu'au départ (27.27%)

b. La réalisation de prélèvements pour l'étude anatomopathologique

Il peut s'agir d'une véritable résection 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)

IV. Anatomopathologie

1. Aspect macroscopique

L'aspect macroscopique des tumeurs vésicales, est déterminé lors de l'endoscope et aussi par l'anatomopathologiste lors du traitement de la pièce. On doit obligatoirement préciser les caractères suivants :

L'aspect : papillaire, bourgeonnant, ulcéré, ulcéro-bourgeonnant ou infiltrant

- Le siège
- La taille.
- L'uni ou la multi-focalité.
- Le nombre
- La base d'implantation : plus la base est large plus le risque d'infiltration est important

2. Aspect microscopique :

Les tumeurs urothéliales représentent plus de 90% des tumeurs de vessie. En effet, dans notre série le carcinome urothélial était le seul type histologique retrouvé chez tous nos patients.

R.B.Nerli dans son étude sur les tumeurs pTa bas grade sur une série de 42 patients avaient rapporté que des récidives tumorales sont survenues chez 54.76% patients . Il a pu conclure ainsi qu'elles pouvaient récidiver à un taux de 50 à 70% et progressaient que seulement dans environs 5% des cas . [161]

Kobayashi et al. avaient évalué les résultats cliniques de 190 patients avec un cancer de la vessie Ta de bas grade, la récidive tumorale était survenue chez 43.2% et la progression était survenue chez 11.1% survenu (Ta de haute grade, T1 ou Tis / CIS , T2) [171]

G martinache s'était intéressé aux facteurs de récurrence et de progression des tumeurs pTa , il avait trouvé que 66 % des patients qui ont progressé vers un stade supérieur ou égal à pT1 avaient déjà présenté une récurrence.

Dans une étude faite à Marrakech , il a été retrouvée 44.2% de récurrence en stade pta [163]

Dans notre séries de cas on a retrouvé 35% des récurrences pTa se rapprochant ainsi des autres études.

V. Traitement des TVNIM récidivantes de faible risque

1. Principales méthodes

a. Place de la surveillance active

La surveillance active d'une récurrence d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque ou intermédiaire a été évaluée dans le cadre de deux études prospectives. Les critères d'inclusions et de maintien dans le protocole de surveillance étaient un nombre maximal de 5 tumeurs et une taille tumorale maximum de 1 cm, associé à une cytologie urinaire négative pour un carcinome urothélial de haut grade. La surveillance consistait en une cytologie urinaire et une cystoscopie trimestrielle la première année puis semestrielle ensuite. La RTUV a été évitée dans l'année suivant l'inclusion chez 55 % et 60 % des patients respectivement dans l'étude espagnole de Hervandez V [172] et italienne de Hurle R [173] sans compromettre le pronostic carcinologique des patients surveillés.

Eu égard à ces données, la surveillance active peut être proposée en option aux patients répondant présentant une récurrence après plus d'un an de suivi d'une TVNIM pTa de bas grade, d'au maximum 5 tumeurs, de taille ≤ 1 cm, ayant une cytologie urinaire normale et acceptant la surveillance plus rapprochée.[162]

Etude	R.B Nerli et al	Kobyashi et al	G.Martinacheet al	CHU MED VI Marrakech	Notre étude
% de récurrence pTa	50%	43.2%	66%	44.2%	35%

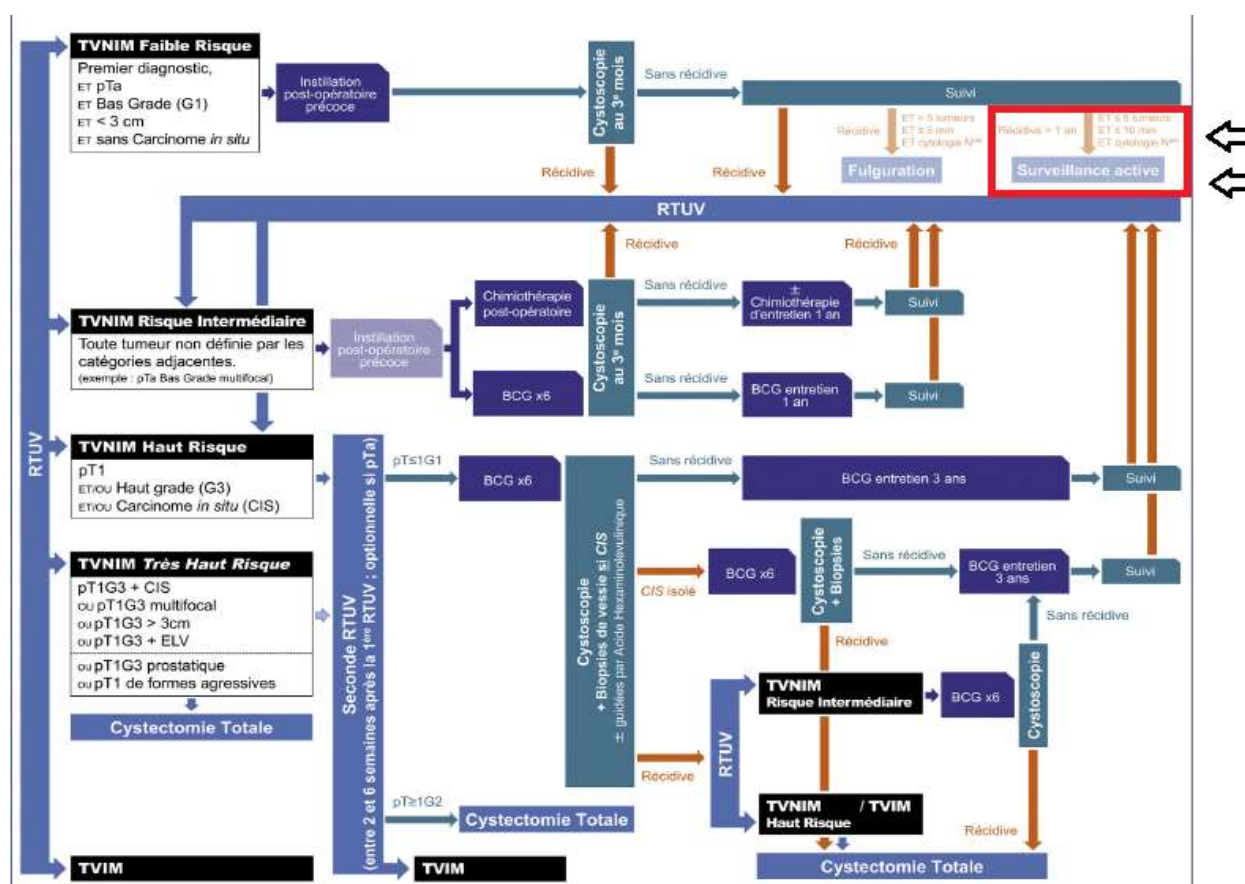


Figure : Algorithme de prise en charge des TVNIM [162]

Nous nous sommes penchées sur la différences entre les recommandations en onco-urologie du CCAFU entre 2016–2018 et 2018–2020 , et la principale différence que nous avons noté était la surveillance active. En effet les critères d'inclusions des tumeurs de vessie à faible risque serait tout à fait les mêmes, sauf pour ce qui est du traitement et suivi de la récurrence puisqu'il a été proposé de faire un suivi plus rapproché en cas d'une récurrence de plus d'un an ayant les critères suivants : moins de 05

tumeurs ; d'une taille moins de 10 mm et avec une cytologie négative, chose qui ne figurait pas dans les guidelines du CCAFU de 2016–2018.

Selon notre étude, aucun patient n'a bénéficié d'une surveillance active étant donné la difficulté de faire un contrôle rapproché secondairement à l'une ou les raisons suivantes : manque de moyens , incapacité de déplacement des patients vivant en milieu rural , coût du transport , refus du patient , etc.. Nous avons malgré cela pu identifié 06 cas pouvant être candidats à une surveillance active . Ainsi nos patients avaient été traités selon les guidelines du CCAFU de 2016–2018.

Etude	Guidelines CCAFU 2018–2020	Notre étude selon les guidelines CCAFU 2016–2018
% RTUV évitée	55 et 60%	Aucune

b. Place de la fulguration

Le traitement chirurgical de référence est la RTUV. Elle doit être associée à un second look en cas de résection incomplète, d'absence de muscle (sauf Ta bas grade ou G1), de pT1. En l'absence d'essai contrôlé randomisé, la fulguration peut être proposée comme une option chirurgicale pour le traitement des récidives papillaires des TVNIM de bas risque (moins de 5 tumeurs ; taille < 0,5 cm) permettant de diminuer les risques péri opératoires[162]

Harry W Herr et al avaient conclu que dans les 2/3 des cas ayant récidivé , la plus part d'entre eux aurait pu bénéficié d'une fulguration réduisant ainsi le nombre de résection transurétrale à 0.34% par an soit 1 RTUV tout les 3 ans. 22 % des récidives ont été traité par fulguration seule.[174]

Dans notre série 9.09% des cas avaient bénéficié d'une fulguration.

c. Place de la luminofluorescence

La lumière blanche est le gold standard pour la visualisation de lésions suspectes lors d'une cystoscopie. Malgré une résection complète de toutes les lésions détectées en cystoscopie en lumière blanche, les résections ne semblent pas suffisamment radicales chez une fraction significative des cas, car une tumeur résiduelle persiste jusqu'à 30 à 50% des cas. Ainsi, différentes méthodes visant à améliorer la visualisation des tumeurs ont été évaluées. Une récente approche est celle de la fluorescence en cystoscopie permettant un diagnostic photo dynamique, qui est basé sur l'application topique de porphyrines agissant comme des substances fluorescentes. La procédure est bien tolérée. L'hexylaminolévulinate (Hexvix) a été approuvé pour le diagnostic de TVNIM dans 27 pays de l'Union européenne. [168]

La luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate est recommandée lors de la RTUV des récidives de TVNIM initialement de bas risque. L'utilisation de la luminofluorescence associée à la lumière blanche améliore la détection des récidives des TVNIM pour les stades Ta. Cette technique permet une amélioration de la survie sans récurrence.[162]

La supériorité de détection des lésions malignes par fluorescence a bien été établie. Grossman et ses collègues ont comparés la fluorescence à lumière blanche dans un grand essai multicentrique [175]. Sur 298 patients, la fluorescence a détecté au moins une tumeur Ta supplémentaire chez 29% des patients et au moins une lésion T1 supplémentaire chez 15% des patients, respectivement. Cependant, 37 sur 40 des lésions détectées supplémentaires étaient des tumeurs stade pTa. Le taux de détection moyen pour des lésions Ta était de 95% pour la cystoscopie en fluorescence, par rapport à 83% par la lumière blanche. Cette augmentation de la sensibilité a également été signalée pour les lésions plates cis, qui sont difficilement visible lors de l'utilisation de la lumière blanche en cystoscopie.

Maximilian Burger, dans son étude à propos du diagnostic photo dynamique des TVNIM a démontré que l'utilisation de la lumière bleue en cystoscopie a détecté significativement plus de tumeurs Ta (14,7%) et de lésions CIS (40,8%) que la lumière blanche. Il y avait 24,9% de patients avec au moins une tumeur Ta / T1 supplémentaire avec la lumière bleue .Les taux de récurrence jusqu'à 12 mois étaient globalement significativement plus faibles avec par l'utilisation de la fluorescence avec un taux de 34,5% contre 45,4% .[176]

Dans notre étude, la lumière blanche était la seule technique utilisée, expliquant ainsi les 15 % de résidu et de remaniements inflammatoire découvert à l'étude anatomopathologiques des copeaux de résections de nos patients.

Etude	Grossman et al	Maxiliam Burger et al	Notre étude
Lésions Ta supplémentaires détectée par fluorescence	29 %	14.7%	15 % de résidu tumoral détecté (Pas de fluorescence)

d. IPOP de MMC

Elle peut être recommandée après la RTUV des récidives de TVNIM initialement de bas risque, sous certaines conditions. La méta-analyse des données individuelles de 2278 patients inclus dans des études sur l'utilisation d'IPOP (de mitomycine, gemcitabine ou pirarubicine) a montré un bénéfice en réduction du risque de récurrence ultérieure uniquement en cas de récurrence [162] :

- Unique
- Taille <3 cm
- Supposément Ta bas grade ou G1-2 (cytologie urinaire négative)

- Après un an de rémission (délai sans récurrence supérieur à 1 an)
- Et l'absence de contre-indication (perforation vésicale, hématurie macroscopique, résection étendue).

L'épirubicine et le MMC sont les médicaments les plus couramment utilisés. Plusieurs essais cliniques randomisés ont révélé une diminution en récurrence après une seule instillation d'un agent chimio thérapeutique immédiatement (dans les 24 h) après RTUV . Une diminution de 39% du risque de récurrence a été observée dans une méta-analyse sur ce sujet. C'est le traitement de choix pour les patients à faible risque et recommandé comme première traitement après RTUV pour les catégories à haut risque.[168]

En outre, Gudjonsson et al [202] ont comparé lors d'une étude randomisée des patients ayant reçu 80mg d'épirubicine contre un groupe ne recevant aucun traitement adjuvant après résection. Comme attendu, la récurrence était plus faible chez les cas ayant reçu les instillations avec taux de 62% contre 77% [177]. Dans des sous groupes analysés , les auteurs ont constaté que ces instillations précoces réduisaient les récurrences chez les patients avec une tumeur primaire, unique non infiltrant le muscle , alors qu'elles n'apportaient aucun avantage chez des patients atteints de tumeurs récurrentes ou multiples, indiquant que les patients à risque intermédiaire ou élevé de récurrence pourrait ne pas avoir le même degré de bénéfice de cette chimiothérapie précoce que celui des patients à faible risque.[168] Ainsi les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle classé faible risque constitue la catégorie de choix pour ce genre de traitement.

Dans notre série de cas aucun patient n'a reçu d'instillation post opératoire précoce, ceci pourrait expliquer notre taux de récurrence dans la catégorie des tumeurs à faible risque.

Ainsi, selon les données de la littérature et en se basant sur les nouvelles recommandations du comité de cancérologie d'urologie , l'instillation endovésical est le traitement de choix indiqué chez les patients qui présentent une TVNIM classée faible risque afin de prévenir d'éventuelle récurrence.

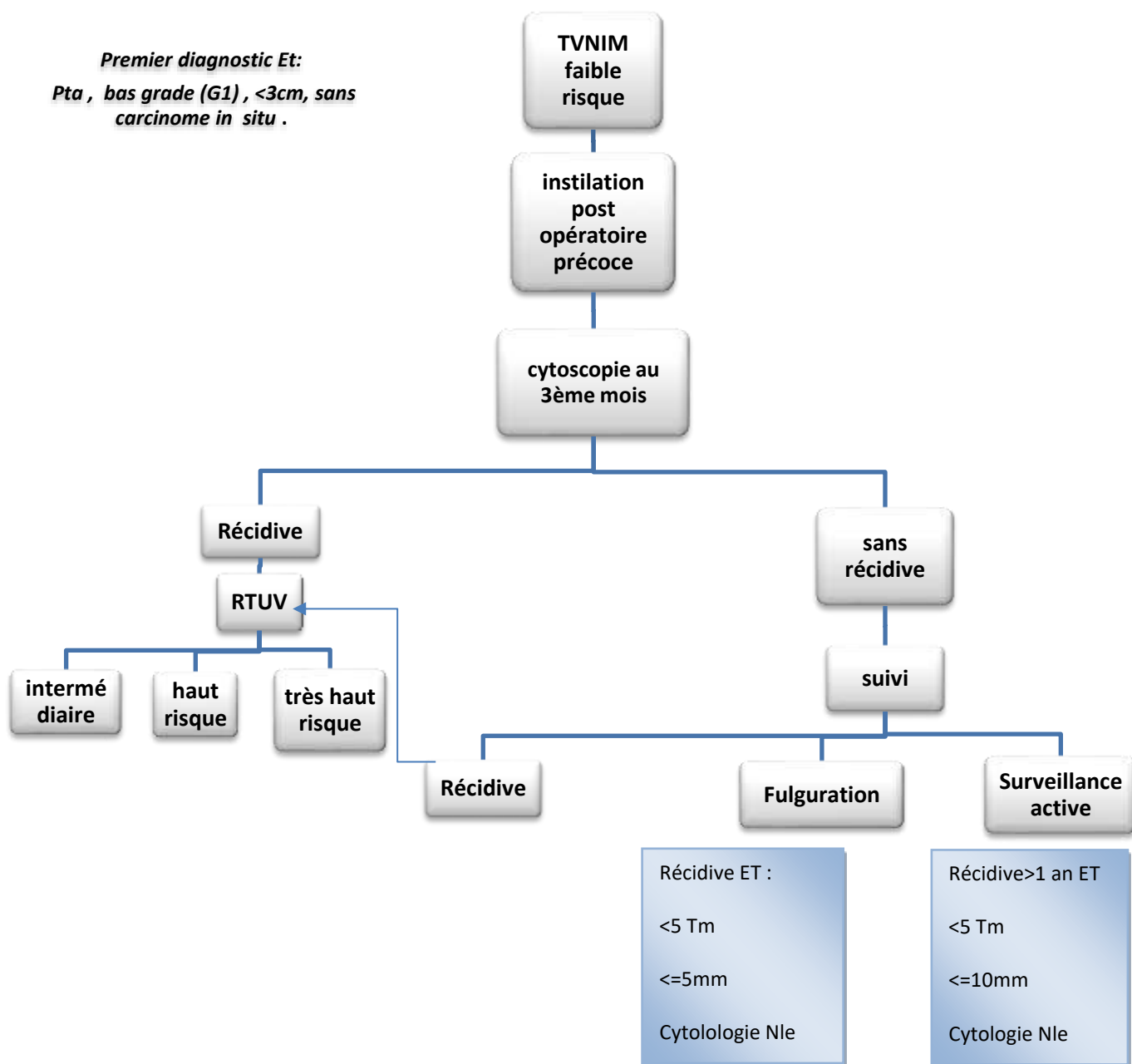
Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU

Ce qui a changé entre 2016 et 2018 dans les recommandations des TVNIM.	
RTUV	Le haut grade tumoral isolé ne constitue pas une indication de RTUV de réévaluation systématique ("second look"). Cette RTUV doit être réalisée dans un délai de 2 à 6 semaines en cas de : tumeur de stade pT1 ; tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète) ; absence de muscle identifié sur la résection initiale
Traitements endovésicaux	Faire une irrigation postopératoire continue systématique de sérum physiologique pendant les 18 h suivant la RTUV des TVNIM de risque faible ou intermédiaire (niveau de preuve 2)

Figure 32 : ce qui a changé entre 2016 et 2018 dans les recommandations des TVNIM

[162]

A la lumière de ces données, la prise en charge d'une tumeur de vessie non infiltrant de muscle classée bas risque ayant récidivé peut être résumé comme suit :



Arbre décisionnel : PEC d'une TVNIM bas risque récidivante

2. Traitement adjuvant à la résection

Le traitement adjuvant dépendra du stade et du grade de la récive

a. Récidive sous la forme d'une TVNIM de risque intermédiaire :

Les traitements adjuvants disponibles sont : la chimiothérapie endovésicale (huit instillations hebdomadaires) avec traitement d'entretien. Les modalités idéales du traitement d'entretien ne sont pas clairement définies, il semble qu'une durée de traitement supérieure à 1 an ne soit pas justifiée. Les instillations de BCG avec un traitement d'entretien pendant 1 an (induction 6 hebdomadaires + entretien 3 hebdomadaires à 3, 6 et 12 mois) [162].

Bas W.G. van Rhijn avait souligné que le traitement intravésical dépend du pronostic du patient. Le choix entre une chimiothérapie complémentaire ou l'immunothérapie au BCG dépend du risque qui doit être réduit: récive ou progression. Plusieurs méta-analyses ont montré que le traitement intra-vésical adjuvant (chimiothérapie ou BCG) réduit les récives. La BCG thérapie est plus efficace mais aussi plus toxique [203]. L'optimal calendrier et durée de la chimiothérapie intra vésicale après une instillation immédiate reste inconnue. Tous les deux la chimiothérapie intravésicale et le BCG sont préconisés comme traitement de première intention pour les patients à risque intermédiaire. Un calendrier de maintenance du BCG s'est révélé être essentiel pour empêcher la progression. L'avantage de réaliser un traitement par BCG de maintenance a été démontré par des comparaisons indirectes. L'effet relatif du BCG était plus important en présence qu'en absence d'entretien. une méta-analyse comparant l'induction seule versus à la maintenance a été réalisée. Dans les six essais comparant directement la maintenance au BCG d'induction seule, une progression a été observée dans 30% des patients ayant reçu un entretien contre 33% dans le groupe d'induction. En résumé, une instillation est indiquée comme le seul traitement avant la récive chez un patient à faible risque. Chez les patients à risque

intermédiaire, la chimiothérapie intravésicale ou BCG est préconisée.[168]

A Marrakech 38% ont récidivé sous forme de tumeurs à risque intermédiaires. 22.6% ont récidivé après arrêt de la BCG thérapie

La stratification selon le risque de notre étude a montré qu'il y'avait 46.66% des récidives sous formes de patients à risque intermédiaire. La BCG thérapie a été effectué chez 28.5% d'entre eux . A noter qu'avant la récurrence seulement 38.81% des patients qui présentaient tous une tumeur de faible risque avaient bénéficié d'instillation par BCG thérapie. Certains patient chez qui il a été indiqué de réaliser la BCG thérapie n'ont pas pu le faire pour la ou les raisons suivantes : faute de moyen, ruptures de stock du produit ou la perte de vue

b. Récidive sous la forme d'une TVNIM de haut risque :

Dans cette forme de récurrence, les instillations endovésicales de BCG sont recommandées (6 instillations hebdomadaires et 3 hebdomadaires à 3, 6, 12, tous les 6 mois pendant 3 ans) [162].

Jorg Oddens avait comparé sur une étude randomisée de 1555 patients, la différence entre un traitement d'un an par le 1/3 de la dose de BCG contre 3 ans de traitement à dose complète . Il avait constaté que les patients à haut risque traité durant 3 ans par une dose complète avaient un taux de récurrence plus bas, par contre il n'a pas objectivé de différence sur le risque de progression et de survie [178]

Sur nos 22 patients, nous avons 33.33% de récurrences sous forme de haut risque 50% d'entre eux ont bénéficié d'une BCG thérapie mais le schéma d'entretien n'a pas été poursuivie chez aucun d'entre eux.

c. Récidive sous la forme d'une TVNIM de très haut risque :

En présence de critères d'agressivité classant cette récurrence dans le groupe des TVNIM de très haut risque, une cystectomie précoce peut être proposée. Plusieurs études rétrospectives ont montré un gain de survie spécifique lorsque la cystectomie était réalisée précocement (< 3 mois après la RTUV) vs différée (80 % vs 69 % à 5 ans ; 76-78 % vs 51-61 % à 10 ans) [162]

La littérature a été systématiquement revue et 19 essais ont été inclus, produisant un total de 3088 patients, dont 659 (21%) ont présenté une progression vers tumeurs infiltrant le muscle et 428 (14%) sont décédés après un suivi médian de 48 mois. La survie après la progression d'une TVNIM à haut risque à une TVIM était de 35%. Enfin, même en cas de cystectomie précoce chez des patients atteints de TVNIM à haut risque, une proportion pertinente de ces patients ne semble pas guérie de leur maladie.[180]

Chez nos patients, il y'a eu 1 récurrence sous forme de très haut risque et 3 cas présentant une progression vers une TVIM. Tous ces patients ont bénéficié d'une cystectomie totale. De plus deux pelvectomie totale ont été effectuée chez deux autres cas qui présentaient une extension locale.

VI. Evolution et suivi

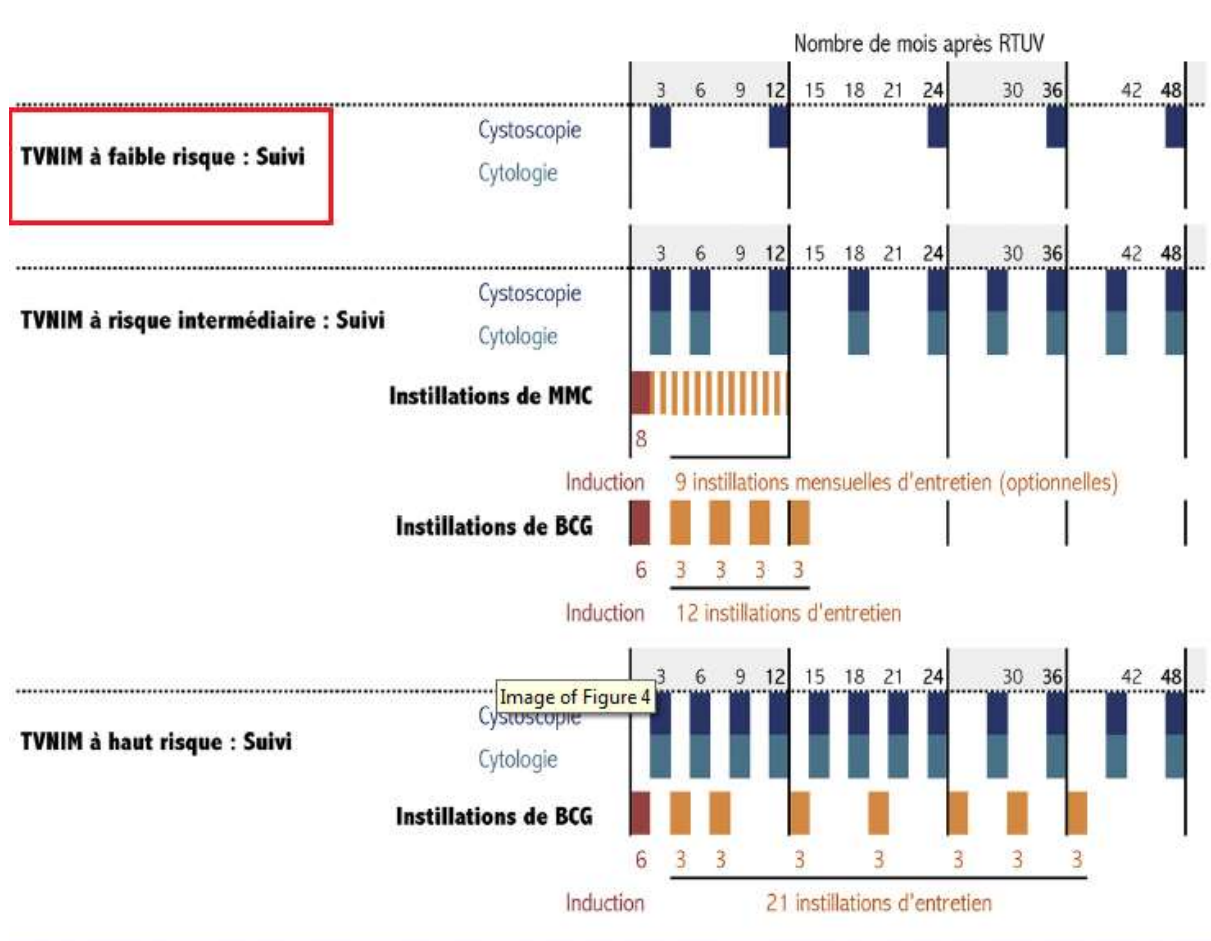


Figure 33 : Calendrier de traitement endovésical et de suivi des TVNIM en fonction de leur groupe de risque.

La surveillance des TVNIM est indispensable car le risque de récurrence est élevé. Les modalités de surveillance sont basées sur des études rétrospectives et des avis d'expert.[162]

TVNIM de faible risque : les récurrences dans ce groupe sont presque toujours des tumeurs de bas grade dont le risque de progression est quasiment nul

TVNIM de risque intermédiaire : ce groupe est caractérisé par un fort risque de récurrence mais un faible risque de progression. Les facteurs associés aux récurrences sont par ordre décroissant d'importance : la multifocalité, un taux de récurrence > 1 par an et la taille > 3 cm. Le risque peut être calculé à l'aide des tables de l'EORTC .

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

Dans l'étude de G. Martinache et al après un suivi moyen de 58 mois, 56,5 % des patients ont présenté au moins une récurrence. En effet, dans leur service, une cytologie urinaire et une cystoscopie ou une échographie vésicale sont réalisées tous les trois mois pendant les deux premières années, puis tous les six mois pendant cinq ans. En l'absence de récurrence après sept ans, les patients sont revus une fois par an. Cela explique peut-être, en partie, pourquoi leur taux de progression est si bas. Ils ont observé, en effet, un taux de progression de 9,3 %, ce qui est plus faible que les taux rapportés dans les autres études [155]

Dans notre étude, 14 patients ayant récidivé ont bénéficié d'une surveillance par cystoscopie après traitement de la récurrence. 02 cas soit 14.28% ont présenté à nouveau une récurrence dont une avec progression vers une tumeur infiltrant le muscle pT2.

Cependant la majorité de nos patients n'ont pas réalisé un suivi complet selon la stratification du risque afin de pouvoir juger de l'efficacité et le résultat du traitement par BCG thérapie pour les tumeurs classées à haut risque et à risque intermédiaire, mais aussi pour apprécier exactement le risque de récurrence et de progression des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle à faible risque récidivantes.

CONCLUSION

Les tumeurs de la vessie non infiltrant le muscle vésical représentent environ 70 à 80% des tumeurs vésicales.

La stratification actualisée des TVNIM a permis de définir les tumeurs de faible risque. En effet, elles correspondent aux tumeurs urothéliales pTa de bas grade, uni focales et de moins de 3 cm sans antécédent de tumeur de vessie. Elles ont un risque de récurrence et de progression qui est faible. Outre une IPOP elle ne nécessitera aucun traitement adjuvant.

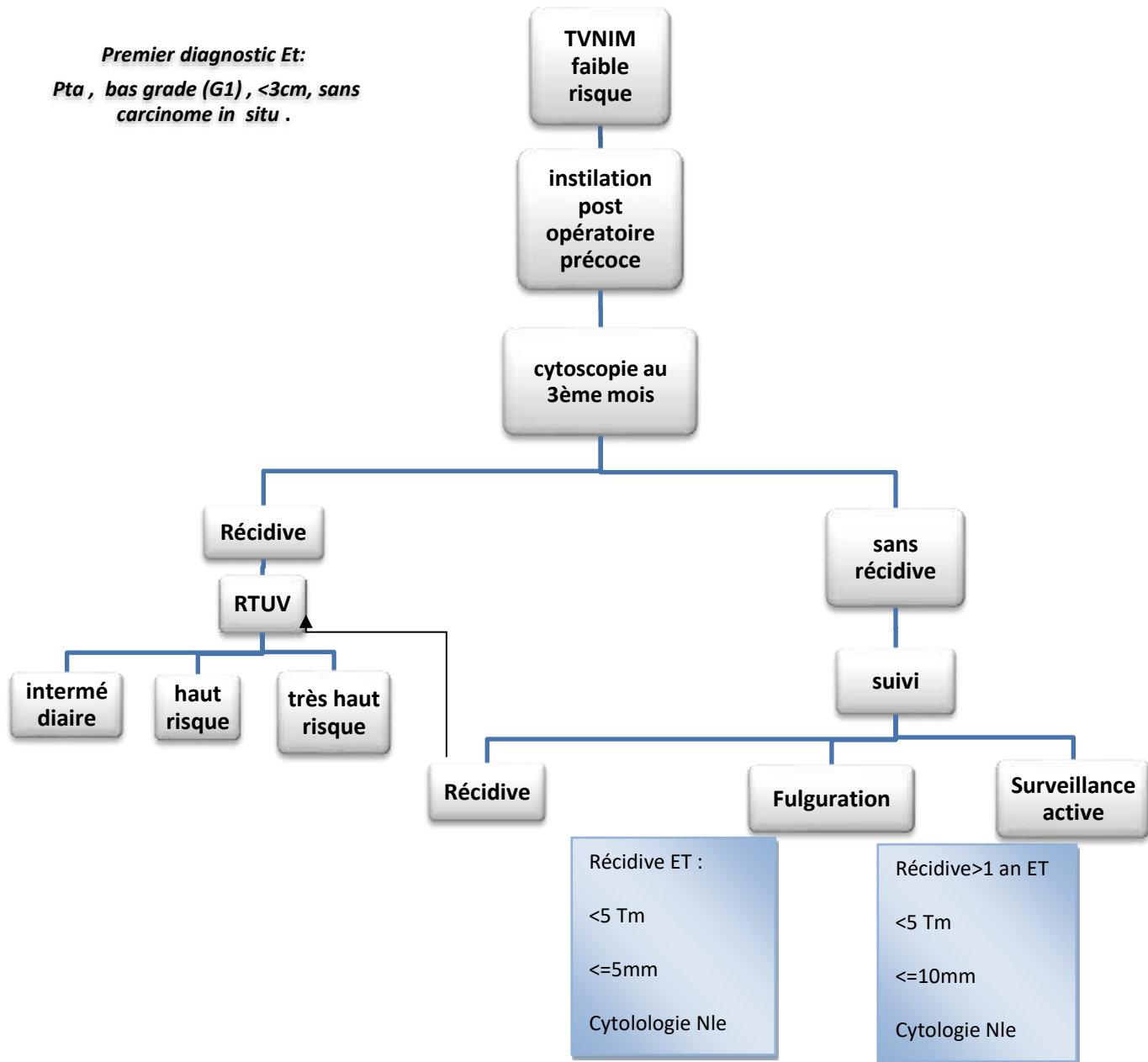
Notre travail de recherche a fait le tour de la question, depuis le diagnostic clinique et para clinique, en passant par les principaux facteurs prédictif de récurrence, et enfin le traitement et les différentes modalités de suivi. L'étude s'est portée sur 22 patients suivi pour tumeurs de vessie de bas risque ayant récidivé, diagnostiqués au service d'urologie du CHU HASSAN II des Fès entre 2016 et 2019.

Le diagnostic est le même que celui de toutes TVNIM, par ailleurs l'anatomopathologie occupe une place prépondérante étant donné que la définition de ce genre de tumeur repose sur des critères histologique. Néanmoins, l'appréciation exacte du risque peut être influencé par l'interprétation et la reproductibilité de la lecture des biopsies par l'anatomopathologiste qui peut rendre inexacte la classification réelle de la tumeur.

Par ailleurs, il se doit de souligner que le suivi par cystoscopie d'une TVNIM faible risque permet de diagnostiquer à un stade précoce une éventuelle récurrence et ainsi instaurer les différentes modalités de traitement et de suivi dont la surveillance active qui est considérée comme nouvelle approche chez des patients bien observant et répondant à des critères bien établis de surveillance(récurrence moins d'un an , une taille inférieure ou égale à 5mm , moins de 5 tumeurs et une cytologie normale)

Malheureusement, plusieurs de nos patients, suite à des difficultés économique et sociodémographique ne se présente que tardivement pour leur suivi parfois même au stade d'hématurie. Par conséquent, on est confronté parfois à la découverte de tumeurs plus agressives nécessitant des prises en charge chirurgicales plus radicale , contrairement aux données de la littérature puisque les tumeurs de vessie de faible risque ne progressent que rarement vers un stade plus menaçant .

A la lumière de ce travail, nous proposons la démarche suivante :



Arbre décisionnel : PEC d'une TVNIM bas risque récidivante

RESUMES

RESUME

INTRODUCTION :

Les tumeurs de vessie non infiltrantes le muscle sont des tumeurs qui respectent le muscle vésical, barrière au-delà de laquelle elles deviennent infiltrantes posant alors des problèmes pronostiques et thérapeutiques très différents. Elles comprennent les stades pTa, pTis, pT1N0M0. La stratification des patients en faible, intermédiaire et haut risque permet de proposer le traitement adjuvant : instillations endovésicales de chimiothérapie ou de BCG, voire l'indication d'une cystectomie pour les patients résistant au BCG. Les TVNIM à faible risque sont décrites selon la classification 2016–2018 comme 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. Ces tumeurs vont poser deux problèmes évolutifs essentiels : Un risque de récurrence sans progression ; le grade et le stade restant identiques ou inférieurs à ceux de la tumeur initiale, et surtout un risque de progression (tous grades et stades confondus).

MATERIEL ET METHODE :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 22 cas de patients suivis pour tumeurs de vessie de bas grade et qui ont récidivé, diagnostiqués au service d'urologie du CHU HASSAN II des Fes entre 2016 et 2019.

OBJECTIF :

L'objectif étant de détailler de point de vue global les récurrences de ses tumeurs de bas risque sur le plan diagnostique clinique, endoscopie, anatomopathologie et thérapeutiques et évolutifs.

Résultats :

- On a noté que les hommes représentaient 81% d'un âge variant entre 40 et 86 ans. 55.55% des patients de sexe masculin avaient un antécédent de tabagisme
- 31 % des patients hospitalisé pour récurrence tumoral se sont présentés pour une hématurie caillotante. Les autres ont été diagnostiqués lors d'une cystoscopie de contrôle pendant le suivi de leur tumeur après la première résection.
- Le délai entre la première RTUV et la récurrence varie entre 6 mois et 2 ans .
- La tumeur initiale était un carcinome urothélial classé Pta de bas grade pour tous nos patients sur les comptes rendus anatomopathologiques du CHU de FES faisant ainsi partie de la classification bas risque et risque intermédiaire
- La cystoscopie de contrôle objectivait dans la grande majorité des cas des tumeurs d'allure superficielle soit unique ou multiple entre 0.5 et 3 cm.
- 63.6% des patients avaient aux résultats anatomopathologiques un Pta récidivant après leur première RTUV . Cinq patients présentaient un stade Pt1 , les autres un remaniement inflammatoire après multiples résections antérieures.
- Cinq de nos patients avaient évolué vers un stade élevé voire infiltrant nécessitant un geste radical après.

CONCLUSION :

D'une manière générale, plus le stade et le grade sont élevés plus le risque de récurrence est grand ce qui implique une surveillance à long terme des tumeurs de vessie . Le suivi est assuré entre autres par la cystoscopie qui reste le moyen de référence pour le diagnostic précoce des récurrences comme on a pu le constater pour la majorité de nos patients. Le délai avant la récurrence est un facteur pronostique important. Les tumeurs qui récidivent au cours des 2 premières années qui suivent le diagnostic et après avoir été traitées avec succès sont plus agressives et risquent davantage de croître et de se propager. La surveillance par cystoscopie et la qualité de l'étude anatomopathologique et sa fiabilité sont en aucun doute les deux points clés pour ces tumeurs de bas risque que ce soit du point de vue diagnostic, pronostic et par ailleurs thérapeutique.

GHITA SQALLI

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Non-muscle infiltrating bladder tumors are tumors which respect the bladder muscle, a barrier beyond which they become infiltrating, thus posing very different prognostic and therapeutic problems. They include the stages pTa, pTis, pT1N0M0. The stratification of patients into low, intermediate and high risk makes the possibility to offer adjuvant treatment: endovesical instillations of chemotherapy or BCG, or even the indication of a cystectomy for patients resistant to BCG. Low-risk TVNIMs are described according to the 2016–2018 classification as low-grade pTa urothelial tumor, less than 3 cm, unifocal, with no history of bladder tumor, including tumors with low potential for malignancy. These tumors will pose two essential evolutionary problems: A risk of recurrence without progression; the grade and stage remaining the same or lower than those of the initial tumor, and above all a risk of progression (all grades and stages combined

MATERIAL AND METHOD :

This is a retrospective study of 22 cases of patients followed for low-grade bladder tumors who have recurred, diagnosed in the urology department of CHU HASSAN II des fes between 2016 and 2019

GOAL :

The objective being to detail from a global point of view the recurrences of low-risk tumors in terms of clinical diagnosis, endoscopy, anatomopathology and treatment and evolution

Results:

- It was noted that men accounted for 81% with an age ranging from 40 to 86 years. 55.55% of male patients had a history of smoking

- 31% of patients hospitalized for tumor recurrence presented with clot hematuria. The remainder were diagnosed with a follow-up cystoscopy during their tumor follow-up after the first resection.
- The time between the first resection and the recurrence varies between 6 months years and 2 years.
- The initial tumor was a urothelial carcinoma classified as low-grade Pta for all our patients on the anatomopathological reports of the FES CHU thus forming part of the low risk and intermediate risk classification.
- The control cystoscopy in the vast majority of cases revealed superficial tumors, either single or multiple between 0.5 and 3 cm.
- 63.6% of patients had a recurrent Pta after their first resection. Five patients presented with a Pt1 stage, the others with an inflammatory change after multiple previous resections.
- Five of our patients had progressed to a high or even infiltrating stage requiring a radical gesture afterwards.

CONCLUSION:

Generally speaking, the higher the stage and grade, the greater the risk of recurrence, which implies long-term monitoring of bladder tumors. The follow-up is ensured, among other things, by cystoscopy which remains the reference means for the early diagnosis of recurrence as we have seen for the majority of our patients. The time to recurrence is an important prognostic factor. Tumors that recur in the first 2 years after diagnosis and after successful treatment are more aggressive and more likely to grow and spread. Cystoscopic monitoring and the quality of the pathological study and its reliability are undoubtedly the two key points for these low-risk tumors from a diagnostic, prognostic and, moreover, therapeutic point of view.

ملخص

أورام المثانة السطحية هي أورام تحترم عضلة المثانة ، و التي تعتبر حاجز تتسلل ، مما يشكل مشاكل تنبؤية وعلاجية مختلفة. وهي تشمل pTa و pTis و pT1N0M0 إن تصنيف المرضى المعرضين لمخاطر منخفضة أو متوسطة أو عالية يجعل من الممكن تقديم علاج مساعد مثل التقطير الداخلي للعلاج الكيميائي أو استئصال المثانة للمرضى المقاومين للعلاج الكيميائي.

تعتبر أورام المثانة السطحية ذات الخطورة المنخفضة وفقاً لتصنيف 2016-2018 على أنها ورم pTa منخفض الدرجة ، أقل من 3 سم ، أحادي البؤرة ، مع عدم وجود ورم المثانة من قبل.

ستشكل هذه الأورام مشكلتين أساسيتين: خطر التكرار بدون تقدم الدرجة والمرحلة متطابقة أو أقل من تلك الخاصة بالورم الأولي ، وقبل كل شيء خطر التقدم (جميع الدرجات والمراحل مجتمعة)

المواد وطريقة :

هذه دراسة بأثر رجعي لـ 22 حالة من المرضى الذين تم متابعتهم لأورام المثانة منخفضة الدرجة تكررت ، وتم تشخيصها في قسم المسالك البولية بين عامي 2016 2019 في المركب الجامعي الحسن الثاني بفاس .

هدف :

الهدف هو تفصيل من وجهة نظر عامة هاته الأورام ذات الخطورة المنخفضة من حيث التشخيص السريري والتشخيص بالمنظار و وفقا لعلم التشريح و كدالك من حيث العلاج والتطور.

النتائج:

- لوحظ أن الرجال يمثلون 81٪ وتتراوح أعمارهم بين 40 إلى 86 سنة. 55.55٪ من المرضى لديهم تاريخ من التدخين

- 31٪ من المرضى الذين دخلوا المستشفيات لتكرار الورم يعانون من تبول دموي. تم تشخيص البقية أثناء تنظير المثانة اللاحق أثناء متابعة الورم بعد الاستئصال الأول يتراوح لأجل الفاصل بين الاستئصال الأول والتكرار ما بين 6 أشهر وسنتين كان الورم الأولي عبارة عن سرطان كلوي مصنف على أنه منخفض الدرجة لجميع مرضانا على التقارير التشريحية وبالتالي

يشكل جزءاً من تصنيف المخاطر المنخفضة والمتوسطة المخاطر
كشف تنظير المثانة في الغالبية العظمى من الحالات عن وجود أورام سطحية ، إما مفردة أو
متعددة تتراوح بين 0.5 و 3 سم

63.6% من المرضى لديهم Pta متكرر بعد الاستئصال الأول. قدم خمسة مرضى مرحلة
Pt1 ، والبعض الآخر تغير التهابي بعد الاستئصال الأمامي المتعدد تقدم خمسة من مرضانا إلى مرحلة
عالية حتى التسلسل عبر عضلة المثانة مما تطلب إيماءة جذرية بعد ذلك
خاتمة:

بشكل عام، كلما ارتفعت المرحلة والدرجة، كلما زاد خطر تكرار الإصابة ، مما يعني ضرورة
مراقبة طويلة الأمد لأورام المثانة. يتم ضمان المتابعة، عن طريق تنظير المثانة الذي يظل الوسيلة
المرجعية للتشخيص المبكر للتكرار كما رأينا لغالبية مرضانا. وقت التكرار هو عامل تنبؤي مهم.
إن الأورام التي تتكرر في أول سنتين بعد التشخيص وبعد العلاج الناجح تكون أكثر عدوانية
وأكثر عرضة للنمو والانتشار. إن المراقبة التنظيرية وجودة الدراسة التشريحية وموثوقيتها هي بلا
شك النقطتان الرئيسيتان لهذه الأورام ذات الخطورة المنخفضة، سواء من وجهة نظر تشخيصية أو
تنبؤية ، أو علاوة على ذلك ، علاجية.

REFERENCES

- [1]. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69–90.
- [2]. C. Hill, F. Doyon, A. Mousannif Évolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006 Institut de Veille Sanitaire (INVS) (2009), pp. 183–188.
- [3]. Boucher A. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle ; Tome 4 L'abdomen, la région rétro-péritonéale, le petit bassin, le périnée
- [4]. KAMINA PIERRE Anatomie clinique : Tome 4, Organes urinaires et génitaux, pelvis, coupes du tronc Relié – 7 février 2014.
- [5]. Rouvière H. Précis d'anatomie et de dissection, Edition MASSON.
- [6]. Benoit G, Giuiliano F. Anatomie chirurgicale et voies d'abords de la vessie techniques. EMC techniques chirurgicales — urologie-gynécologie. 41160, 1991 , 9p. — Editions
- [7]. NETTER planches d'anatomie.
- [8]. Delmas V, Durand X, Doccon-Gibod L. Bases anatomiques du curage lymphonodal dans le cancer de la prostate. Progrès en urologie (2004), 14 ; 252–254.
- [9]. Mazerolles C, Vieillefond A, Sibony M, Molinie V. Variantes histologiques des tumeurs urothéliales et autres tumeurs de la vessie. Pathologies des voies urinaires excrétrices (2008), P (85 – 108).
- [10]. —Voies urinaires basses. || [Online]. Available: <http://www.embryology.ch/francais/turinary/urinbasse01.html#cloisonnement>
- [11]. V. Molinié, M. Sibony, P. Camparo, and A. Vieillefond, Pathologie des voies urinaires excrétrices. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2008.

- [12]. Stenzl A, Witfies JA, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk M, Lebre T, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A. Guidelines on bladder cancer muscle invasive and metastatic. European association of Urology 2011.
- [13]. Irani J. Tumeurs urothéliales : Epidémiologie du cancer de la vessie. Prog Urol. 2003, 13, 5, 1207–1208, Suppl. 2.
- [14]. Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, Frederiksen K. and all. Tobacco smoke and bladder cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Int J cancer. Nov 2006 15; 119 (10): 412 –6.
- [15]. recommandation des bonnes pratiques médicales en onco urologie : tumeurs de vessie : AMU journal de l'association marocaine d'urologie N°13 AMU 2016 <http://www.uromaroc.org/>
- [16]. registre des cancers de la région du grand casablanca pour la période 2008–2012 : édition 2016
- [17]. Kamat AM, Mathew P. Bladder cancer: imperatives for personalized medicine. Oncology (Williston Park) 2011;25:951–8, 960.
- [18]. Castillo-Martin M, Domingo-Domenech J, Karni-Schmidt O, Matos T, CordonCardo C. Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. Urol Oncol 2010;28:401–8.
- [19]. Goebell PJ, Knowles MA. Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium. Urol Oncol 2010;28:409–28.
- [20]. Ahmad I, Sansom OJ, Leung HY. Exploring molecular genetics of bladder cancer: lessons learned from mouse models. Dis Model Mech 2012;5:323–32.
- [21]. Bull Cancer 2015; 102: 1020–1035 :Altérations moléculaires au cours de la carcinogenèse urothéliale vésicale (Géraldine Pignot , Constance le Goux , Ivan Bieche

- [22]. BADAWI A.F., HIRVONEN A. Role of aromatic amine acetyltransferase , NAT1 and NAT2, in carcinogenDNA adduct formation in the human bladder. *Cancer Res*, 1995,55: 5230–7
- [23]. TOMATIS L., AITIO A et al. *Cancer : causes, occurrence and control*. IARC Sci Publ. Lyon, France.
- [24]. JOHANSSON S.L. and COHEN S.M. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol.*, 1997,13:291–8.
- [25]. PHILLIPS D.H. DNA adducts in human tissues: biomarkers of exposure to carcinogens in tobacco smoke.? *Environ Health Perspect*,1996, 104 Suppl 3: 453–8.
- [26]. CANTOR K.P., HOOVER R. Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption : a casecontrol Study
- [27]. BOZIC Z., DUANCIC V .et al. Balkan endemic nephropathy : still a mysterious disease. *Eur J Epidemiol*,1995,11:235–
- [28]. WAKAI K., TAKASHI M., OKAMURA K., YUBA H., SUZUKI K., MURASE T. et al. Foods and nutrients in relation to bladder cancer risk : a case control study in Aichi Prefecture, Central Japan. *Nutr Cancer* 2000,38:13–22.
- [29]. MOMAS I., DAURES J.P et al. Relative importance of risk factors in bladder carcinogenesis : some new results about Mediterranean habits. *Cancer Causes Control*, 1994, 5 : 326–32.
- [30]. TAVANI A.and LA VECCHIA C. Coffee and cancer : a review of epidemiological studies, 1990–1999. *Eur J cancer Prev*, 2000, 9 : 241–56.
- [31]. EL-BOLKAINY M.N., MOKHTAR N.M., GHONEIM M.A., HUSSEIN M.H. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer*, 48: 2643–2648

- [32]. COHEN S.M. and JOHANSEN S.L. Epidemiology and etiology of bladder cancer. Urol Clin North Am,1992,19:421–8
- [33]. GRIFFITHS T.R. and MELLON J.K. Human papillomavirus and urological tumours : II. Rôle in bladder, prostate, renal and testicular cancer. B J U Int, 2000, 85 : 211–7.
- [34]. JOHANSSON S.L and WAHLQVIST L. Tumours of urinary bladder and ureter associated with abuse of phenacetincontaining Analgesies
- [35]. PEDERSEN-BJERGAARD J., ERSBØLL J., et al. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med,1988, 318: 1028–32.
- [36]. SELLA A., DEXEUS F.H. et al. Radiation therapy- associated invasive bladder tumors. Urology, 1989, 33 : 185–8.
- [37]. JOHANSSON S.L and WAHLQVIST L. Tumours of urinary bladder and ureter associated with abuse of phenacetincontaining analgesies. Acta Pathol Microbiol Scand, 1997, 85 : 768–74.
- [38]. DOUTRELLOT- PHILIPPON C.and HAGUENOER J.M. Industrie chimique. Les cancers professionnels. Tome II.
- [39]. MIRVISH S.S. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. Cancer Lett., 1995, 93:17–48
- [40]. Lapray J-F, Veyret C, Dubernard P. Imagerie de la vessie et de la dynamique pelvienne de la femme. Ed Masson. 2008. chap.4.
- [41]. Young RH, Eble JN. Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder.Hum Pathol 1991; 22(10):948–65

- [42]. I. A. for R. on Cancer, WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th Revised edition. International Agency for Research on Cancer, 2016.
- [43]. J. E. Martin, B. J. Jenkins, R. J. Zuk, J. P. Blandy, and S. I. Baithun, —Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder,|| J. Clin. Pathol., vol. 42, no. 3, pp. 250–253, Mar. 1989.
- [44]. C. J. Logothetis et al., —Cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors: the M.D. Anderson experience,|| J. Urol., vol. 141, no. 1, pp. 33–37, Jan. 1989.
- [45]. <http://www.medespace.com/basic/vessie.htm>.
- [46]. D. J. McConkey, W. Choi, and C. P. N. Dinney, —Genetic subtypes of invasive bladder cancer,|| Curr. Opin. Urol., vol. 25, no. 5, pp. 449–458, Sep. 2015.
- [47]. D. Lindgren et al., —Combined gene expression and genomic profiling define two intrinsic molecular subtypes of urothelial carcinoma and gene signatures for molecular grading and outcome,|| Cancer Res., vol. 70, no. 9, pp. 3463–3472, May 2010.
- [48]. J.-P. Volkmer et al., —Three differentiation states risk-stratify bladder cancer into distinct subtypes,|| Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., vol. 109, no. 6, pp. 2078–2083, Feb. 2012.
- [49]. S. P. Lerner et al., —Bladder Cancer Molecular Taxonomy: Summary from a Consensus Meeting,|| Bladder Cancer, vol. 2, no. 1, pp. 37–47.
- [50]. S. Cambier et al., —EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta–T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1–3 Years of Maintenance Bacillus Calmette–Guérin,|| Eur. Urol., vol. 69, no. 1, pp. 60–69, Jan. 2016.

- [51]. H. W. Herr, —The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors,|| J. Urol., vol. 162, no. 1, pp. 74–76, Jul. 1999.
- [52]. A. M. Kamat and S. Porten, —Myths and mysteries surrounding bacillus CalmetteGuérin therapy for bladder cancer,|| Eur. Urol., vol. 65, no. 2, pp. 267–269, Feb. 2014.
- [53]. S. F. Shariat et al., —Prognostic value of P53 nuclear accumulation and histopathologic features in T1 transitional cell carcinoma of the urinary bladder,|| Urology, vol. 56, no. 5, pp. 735–740, Nov. 2000.
- [54]. J. A. Witjes et al., —EAU guidelines on muscle–invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines,|| Eur. Urol., vol. 65, no. 4, pp. 778–792, Apr. 2014.
- [55]. F. C. von Rundstedt et al., —Usefulness of transurethral biopsy for staging the prostatic urethra *before radical cystectomy,|| J. Urol., vol. 193, no. 1, pp. 58–63, Jan. 2015.
- [56]. A. Aziz et al., —Prediction of 90–day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort,|| Eur. Urol., vol. 66, no. 1, pp. 156–163, Jul. 2014.
- [57]. G. Gakis et al., —ICUD–EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle–invasive urothelial carcinoma of the bladder,|| Eur. Urol., vol. 63, no. 1, pp. 45–57, Jan. 2013.
- [58]. A.épidermoïde; B.glandulaire; C. forme en nids; D. micropapillaire; E.microkystique; F. riche en lipides; G. plasmocytoïde; H. lymphoépithélial; I.à cellules claires; J.sarcomatoïde; K.trophoblastique; L. à cellules géantes.
(Bladder Pathology, Liang Cheng, 2012)

- [59]. F. K. Mostofi, C. J. J. Davis, and I. A. Sesterhenn, Histological Typing of Urinary Bladder Tumours. Springer Science & Business Media, 2012.
- [60]. J. I. Epstein, —The new World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) classification for TA, T1 bladder tumors: is it an improvement?,|| Crit. Rev. Oncol. Hematol., vol. 47, no. 2, pp. 83–89, Aug. 2003
- [61]. J. N. Eble and I. A. for R. on Cancer, Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC, 2004.
- [62]. H. Miyamoto, J. S. Miller, D. A. Fajardo, T. K. Lee, G. J. Netto, and J. I. Epstein, —Non-invasive papillary urothelial neoplasms: the 2004 WHO/ISUP classification system,|| Pathol. Int., vol. 60, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2010.
- [63]. L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, Eds., TNM Classification of Malignant Tumours, 7 edition. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: WileyBlackwell, 2009
- [64]. Journal de l'Association Marocaine d'Urologie Avr 2016 N°13 : RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES EN ONCO-UROLOGIE : TUMEURS DE VESSIE
- [65]. Pfister C., Roupret M., Neuzillet Y., Larré S., Pignot G., et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol, 2013, 23, S105–S125, suppl.
- [66]. Gattegno B, Chopin D.Diagnostic. Progrès en urologie (2001), 11,N° 5 : 993 – 1019
- [67]. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Non-muscleinvasive bladder cancer. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Edition presented at the EAU Annual Congress Madrid 2015. ISBN 978-90- 79754 – 80-9.

- [68]. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. In : EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Madrid 2015.
- [69]. Ploeg M, Kiemeny LA, Smits GA, et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. *Urol Oncol* 2012 May-Jun ; 30(3) : 247-51.
- [70]. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, KurtyczDF, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: TheQuest to Develop a Standardized Terminology. *Acta Cytol* 2016.
- [71]. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la vessie M. Rouprêta*, y. Neuzilleta, A. Masson-Lecomtea, P. Colina, E. Compérata, F. Dubosqa, N. Houédéa, S. Larréa, G. Pignota, P. Puecha, M. Roumiguiéa, E. Xylinasa, A. Méjeana.
- [72]. Yutkin V, Nisman B, Pode D. Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance ? *Expert Rev Anticanc* 2010 Jun ; 10(6) : 787-90
- [73]. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Drager BJ, et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol* 2010 Jul-Aug ; 28(4) : 441 8.
- [74]. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and costeffectiveness 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.

- [75]. Van der Aa MN, Zwarthoff EC, Steyerberg EW, et al. Microsatellite analysis of voided–urine samples for surveillance of low–grade non–muscle–invasive urothelial carcinoma : feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (Cost–Effectiveness of Follow–Up of Urinary Bladder Cancer Trial [CEFUB]). Eur Urol 2009 Mar ; 55(3) : 659–67.
- [76]. De Bekker–Grob EW, van der Aa MN, Zwarthoff EC, et al. Non–muscle–invasive bladder cancer surveillance for which cystoscopy is partly replaced by microsatellite analysis of urine : a costeffective alternative ? BJU Int 2009 Jul ; 104(1) : 41–7.
- [77]. Dobbs RW, Hugar LA, Revenig LM, Al–Qassab S, Petros JA, Ritenour CW, et al. Incidence and clinical characteristics of lower urinary tract symptoms as a presenting symptom for patients with newly diagnosed bladder cancer. Int Braz J Urol 2014;40:198–203.
- [78]. Abrol S, Jairath A, Ganpule S, Ganpule A, Mishra S, Sabnis R, et al. Can CT Virtual Cystoscopy Replace Conventional Cystoscopy in Early Detection of Bladder Cancer? Adv Urol 2015;2015:926590.
- [79]. Pfister C, Roupert 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.
- [80]. Zhai N, Wang YH, Zhu LM, Wang JH, Sun XH, Hu XB, et al. Sensitivity and Specificity of Diffusion–Weighted Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Bladder Cancers. Clin Invest Med 2015;38:E173–84.
- [81]. Ghafoori M, Shakiba M, Ghiasi A, Asvadi N, Hosseini K, Alavi M. Value of MRI in local staging of bladder cancer. UrolJ 2013;10:866–72.

- [82]. Rajesh A, Sokhi HK, Fung R, Mulcahy KA, Bankart MJ. Bladdercancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. ClinRadiol 2011;66:1140–5.
- [83]. 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.
- [84]. Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larre S, Pignot G, QuintensH, et al. Recommandations en onco–urologie 2013 du CCAFU :Tumeurs de la vessie. Prog Urol 2013;23:S105–25.
- [85]. 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.
- [86]. Bai Y, Liu L, Yuan H, Li J, Tang Y, Pu C, et al. Safety and efficacyof transurethral laser therapy for bladder cancer: a systematicreview and meta–analysis. World J Surg Oncol 2014;12:301.
- [87]. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G,Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non–muscleinvasivebladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: ameta–analysis of detection and recurrence based on raw data.Eur Urol 2013;64:846–54.
- [88]. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G,Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non–muscleinvasivebladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: ameta–analysis of detection and recurrence based on raw data.Eur Urol 2013;64:846–54.

- [89]. Roupret M, Malavaud B, Molinier L, Leleu H, Blachier M, Marteau F. Coût-efficacité de la résection transurétrale de vessie en lumière bleue chez les patients atteints d'un cancer de la vessie non infiltrant en France. *Prog Urol* 2015;25:256–64.
- [90]. Dobruch J, Borowka A, Herr HW. Clinical value of transurethral second resection of bladder tumor: systematic review. *Urology* 2014;84:881–5.
- [91]. 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.
- [92]. MALKOWICZ S.B. The application of human complement factor H-related protein (BTA TRAK) in monitoring patients with bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 2000, 27: 67–73.
- [93]. MIYANAGA N., AKAZA H., KAMEYAMA S., HACHIYA T., OZONO S., KURODAM., KOGA H. and KOISO K. Significance of the BTA test in bladder cancer: a multicenter trial. BTA Study Group Japan. *Int J Urol*, 1997, 4: 557–60.
- [94]. SAROSDY M.F. The use of the BTA Test in the detection of persistent or recurrent transitional-cell cancer of the bladder. *World J Urol*, 1997. 15(2): p. 103–6.
- [95]. MIYANAGA N., AKAZA H., ISHIKAWA S., OHTANI M., NOGUCHI R., KAWAI K., KOISO K., KOBAYASHI M., KOYAMA A. and TAKAHASHI T. Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur Urol*, 1997, 31: 163–8.
- [96]. STAMPFER D.S., CARPINITO G.A., RODRIGUEZ-VILLANUEVA J., WILLSEY L.W., DINNEY C.P., GROSSDAN H.B., DRITSCHKE H.A. and Mc DOUGAL W.S. Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 1998, 159 : 394–8.

- [97]. JOHNSTON B., MORALES A., EMERSON L. and LUNDIE M. Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of care tests. *J Urol*, 1997, 158: 2098–101.
- [98]. Mc CABE R.P., LAMM D.L., HASPEL M.V., POMATO N., SMITH K.O., THOMPSON E. and HANNA M.G.JR. A diagnostic–prognostic test for bladder cancer using a monoclonal antibody based enzyme–linked immunoassay for detection of urinary fibrin (ogen) degradation products. *Cancer Res*, 1984, 44: 5886–93.
- [99]. EWING R., TATE G.M. and HETHERINGTON J.W. Urinary fibrin / fibrinogen degradation products in transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol*, 1987, 59: 53–8.
- [100]. WAJSMAN Z., WILLIAMS P.D., GRECO J. and MURPHY G.P. Further study of fibrinogen degradation products in bladder cancer detection. *Urology*, 1978, 12: 659–61.
- [101]. MIAN C., PYCHA A., WIENER H., HAITEL A., LOODE M. and MARBERGER M. Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract. *J Urol.*, 1999, 16: 1486–9.
- [102]. RIGHI E., ROSSI G., FERRARI G., DOTTI A., DE GAETANI C., FERRARI P. and TRENTINI G.P. Does p53 immunostaining improve diagnostic accuracy in urine cytology? *Diagn Cytopathol*, 1997. 17(6): p. 436–9.
- [103]. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette–Guérin immunotherapy in non–muscle–invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012 Dec; 62(6):1204–6.
- [104]. Crivelli JJ, Xylinas E, Kluth LA, et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2014 Apr; 65(4): 742– 54.

- [105]. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol* 2005 Sep; 174(3): 1115–8.
- [106]. Böhle A, Jurczok A, Ardelt PU, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol* 2002 Jan; 167(1): 357– 63.
- [107]. Au JL, Baladament RA, Wientjes MG, et al; International Mitomycin C Consortium. International Mitomycin C Consortium. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 Apr; 93(8): 597– 604.
- [108]. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscleinvasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011 Jul; 60(1): 81–93.
- [109].]Elmamoun MH, Christmas TJ, Woodhouse CR. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cellcarcinoma (TCC) – avoidance, recognition, management and consent. *BJU Int* 2014 May; 113(5b): E34–8.
- [110]. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004 Jun; 171(6 Pt 1): 2186–90.
- [111]. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001 Jan–Feb; 21(1B): 765–9.

- [112]. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008 Apr; 53(4): 709–19.
- [113]. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette–Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumour progression. *Urology* 2004 Apr; 63(4): 682– 6. Discussion 686–7.
- [114]. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, et al. Intravesical Bacillus Calmette–Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 May 11;(5): CD006885.
- [115]. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the longterm outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette–Guérin for non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Aug; 56(2): 247–56.
- [116]. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al; EORTC Genito–Urinary Tract Cancer Group. Longterm efficacy results of EORTC genito–urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette–Guérin, and bacillus Calmette–Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010 May; 57(5):766–73
- [117]. Oddens JR, Sylvester RJ, Brausi MA, et al. The effect of age on the efficacy of maintenance Bacillus Calmette–Guérin relative to maintenance Epirubicin in patients with Stage Ta T1 urothelial bladder cancer: Results from EORTC GenitoUrinary Group Study 30911. *Eur Urol* 2014 Oct; 66(4): 694–701.

- [118]. Rentsch CA, Birkhäuser FD, Biot C, et al. bacillus Calmette–Guérin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. *Eur Urol* 2014 Oct; 66(4): 677–88.
- [119]. Sengiku A, Ito M, Miyazaki Y, et al. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette– Guérin therapy with the Tokyo or Connaught Strain for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2013 Jul; 190(1): 50–4
- [120]. Martínez–Piñeiro JA, Martínez–Piñeiro L, Solsona E, et al. has a 3–fold decreased dose of bacillus Calmette–Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2005 Oct; 174(4 Pt 1): 1242–7.
- [121]. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, 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 (27mg) versus very low–dose bacillus Calmette–Guerin (13.5mg) versus mitomycin C. *Eur Urol* 2007 Nov; 52(5): 1398– 406.
- [122]. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of bacillus Calmette–Guérin (BCG) in the treatment of intermediate– and high–risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC Genito Urinary Cancers Group randomised phase 3 study comparing one–third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* 2014 Jan; 65(1): 69–76.
- [123]. Morales, A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette–Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976 Aug; 116(2): 180–3.

- [124]. 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 clinical trials. *J Urol* 2002 Nov; 168(5): 1964–70.
- [125]. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Non-muscleinvasive bladder cancer. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Edition presented at the EAU Annual Congress Madrid 2015. ISBN 978-90- 79754- 80-9.
- [126]. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC–GU Cancers Group randomized study of maintenance bacillus Calmette–Guérin 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 Mar;63(3):462–72.
- [127]. Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al; EORTC Genito–Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette–Guerin for Ta, T1 bladder tumours is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito–Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003 Oct;44(4):429–34.
- [128]. Herr HW. Outpatient urological procedures in antibiotic-naïve patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Int* 2012 Dec;110(11 Pt B):E658–60.
- [129]. Yossepowitch O, Eggener SE, Bochner BH, et al. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette–Guerin instillations in steroid treated and immunocompromised patients. *J Urol* 2006 Aug;176(2):482–5.

- [130]. Witjes JA, Palou J, Soloway M, et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl* 2008 Oct;7(10):667–74.
- [131]. Pfister C., Roupret M., Neuzillet Y., Larré S., Pignot G., et al. Recommandations en onco-urologie 2013 duCCAFU : Tumeurs de la vessie. *Prog Urol*, 2013, 23, S105–S125, suppl.
- [132]. Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML, et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int* 2012Sep;110(6):804–11.
- [133]. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the bladder cancer research consortium. *J Urol* 2006 Dec;176(6 Pt 1):2414–22.
- [134]. 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.
- [135]. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195–203.
- [136]. 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.

- [137]. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, vanAndel 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.
- [138]. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with MitomycinC Versus Bacillus Calmette–Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate– and High–risk Non–Muscle Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2016;69:1046–52.
- [139]. 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.
- [140]. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non–muscle invasive 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.
- [141]. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3–month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000 Sep; 164(3 Pt 1): 685–9.
- [142]. May M, Fuhrer S, Braun KP, et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. *Int Braz J Urol* 2007 Nov–Dec; 33(6): 764–73; discussion 774–6.

- [143]. Rochon PA, Katz JN, Morrow LA, et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. *Med Care* 1996 Nov; 34(11): 1093–101.
- [144]. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* 2004 Dec; 4:94.
- [145]. Niegisch G, Fimmers R, Siener R, et al. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). *Eur Urol* 2011 Nov; 60(5): 1087–96.
- [146]. Castagneto B, Zai S, Marengo D, et al. Single-agent gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the comprehensive geriatric assessment.
- [147]. RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES EN ONCO-UROLOGIE : TUMEURS DE VESSIE AMU 2016
- [148]. Multiple recurrences and risk of disease progression in patients with primary low-grade (TaG1) non-muscle-invasive bladder cancer and with low and intermediate EORTC-risk score Marie Simon¹ , Pierre-Olivier Bosset² , Mathieu Rouanne² , Simone Benhamou³ , Camelia Radulescu⁴ , Vincent Molinie⁵ , Yann Neuzillet² , Xavier Paoletti^{ID1 *} , Thierry Lebre [10.1371/journal.pone.0211721](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211721)
- [149]. ALEXANDRA MASSON-LECOMTE, YANN NEUZILLET
<https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-vesicales.html>
- [150]. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-20>GATTEGNO B, CHOPIN D *Prog Urol*, 2001, 11, 961–990

- [151]. Recurrent Ta Low-grade Non-muscle-invasive Bladder Cancer: What Are the Options? Morgan Roupret a,*, Per-Uno Malmstrom b, Peter Black c a Sorbonne Université, ONCOTYPE-URO, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; b Department of Surgical Sciences, Urology, University Hospital Ing, Uppsala, Sweden; c Urologic Sciences, The University of British Columbia, Vancouver, Canada 1. Case presentation A 60-years
- [152]. registre des cancers de la région du grand casablanca pour la période 2008–2012 :edition 2016
- [153]. Predicting recurrence of nonmuscle-invasive bladder cancer (Ta–T1)A study based on 477 patients Lu, Mengxin PhD^a; Chen, Song^a; Zhou, Qiang^a; Wang, Lu PhD^a; Peng, Tianchen^a; Wang, Gang PhD^{b,c,*} Section Editor(s): Ding., Jianxu
- [154]. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predictingrecurrence and progression in individual patients with stage Ta T1bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49:466–77.
- [155]. Tumeurs de vessie pTa : facteurs de récidence et de progression_ pTa bladder tumours: Prognostic factors of recurrence and progression G. Martinache*, M. Zerbib, A. Descazeaud, B. Debré, M. Peyromaure
- [156]. H.Z. Zhang, C.f. Wang, J.j. Sun, B.–h. Yu A Combined Clinicopathologic Analysis of 658 Urothelial Carcinoma Cases of Urinary Bladder Chin Med Sci J 2012; 27(1):24–28 .
<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-vessie/facteurs-de-risque/les-facteurs-environnementaux.html/>

- [157]. Ferlay J et al., GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10, available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 09/01/2013
- [158]. Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women Neal D. Freedman, PhD, MPH Debra T. Silverman, ScD, ScM Albert R. Hollenbeck, PhD Arthur Schatzkin, MD, DrPH† Christian C. Abnet, PhD, MPH
- [159]. Influence des expositions professionnelles dans les cancers n'infiltrant pas le muscle détrusor. Résultats préliminaires d'une étude prospective d'octobre 2005 à février 2009_ Influence of occupational exposures in nonmuscle infiltration bladder cancer.
- Preliminary results of a prospective study from October 2005 to February 2009
- F. Pecouxa,*, J.-C. Fantonia, N. Berthona, N. Lepageb,A. Sobaszekb, N. Sebbanec, P. Devosc, JBiserte
- [160]. Liu S, Hou J, Zhang H, Wu Y, Hu M, ZhangL, et al. (2015) The Evaluation of the Risk Factors for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Recurrence after Transurethral Resection (TURBt) in Chinese Population.
- [161]. Nerli, RB, Ghagane, SC, Shankar, K., Sanikop, AC, Hiremath, MB, Dixit, NS, et Magadum, L. (2018). *Tumeurs vésicales non invasives non-musculaires de bas grade, multiples: récurrence tumorale et aggravation de la progression. Indian Journal of Surgical Oncology, 9 (2), 157-161.* doi: 10.1007 / s13193-018-0728-8

- [162]. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : tumeurs de la vessie *French ccAFU guidelines — Update 2018—2020: Bladder cancer* M. Rouprêt^{a,b,*}, Y. Neuzillet^{a,c}, G. Pignota^{d,e}, F. Audenet^{a,f}, N. Houédée^{a,g}, S. Larréa^{a,h}, A. Masson-Lecomte^{a,i}, P. Colina^{a,j}, S. Brunellea^{a,k}, E. Xylinas^{a,l}, M. Roumiguié^{a,m}, A. Méjean^{a,f}
- [163]. Profil de récurrence et de progression des carcinomes urothéliaux non infiltrant le muscle vésical THÈSE PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 / 12 /2016 PAR Mr. EL GHAZI MOHAMED POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE.. M. I.SARF M.A.LAKMICH
- [164]. CHENG L., WEAVER A.L., NEUMANN R.M., SCHERER B.G., 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.
- [165]. X. Rébillard, P. Grosclaude ,et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012. *Progrès en Urologie* Volume 23, numéro S2 pages 57–65 (novembre 2013)
- [166]. <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-vesicales.html> AUTEURS : ALEXANDRA MASSON-LECOMTE, YANN NEUZILLET RELECTURE : MORGAN ROUPRÊT
- [167]. Datta SN, Allen GM, Evans R, Vaughton KC, Lucas MG. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria—a report of over 1 000 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 2002;84:203—5.

- [168]. Recurrence and Progression of Disease in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy Bas W.G. van Rhijn a, *, Maximilian Burger b , Yair Lotan c , Eduardo Solsona d , Christian G. Stief e , Richard J. Sylvester f , J. Alfred Witjes g , Alexandre R. Zlottaa
- [169]. MULTIVARIATE ANALYSIS OF THE PROGNOSTIC FACTORS OF PRIMARY SUPERFICIAL BLADDER CANCER F. MILLÁN-RODRÍGUEZ, G. CHÉCHILE-TONIOLO, J. SALVADOR-BAYARRI, J. PALOU AND J. VICENTE-RODRÍGUEZ From the Department of Urology, Fundacio´ Puigvert, Barcelona, Spain
- [170]. Shinka T, Matsumoto M, Ogura H, Hirano A, Ohkawa T. Recurrence of primary superficial bladder cancer treated with prophylactic intravesical Tokyo 172 bacillus Calmette–Guerrin: a long-term follow-up. *Int J Urol* 1997;4:139–43
- [171]. A, Nakagawa K, Oya M (2014) Long term follow-up in patients with initially diagnosed low grade Ta non-muscle invasive bladder tumors: tumor recurrence and worsening progression. *BMC Urol* 14(1):5–12. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-5>
- [172]. Hernández V, Llorente C, de la Peña E, Pérez–Fernández E, Guijarro A, Sola I. Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrent low grade Ta bladder cancer. *Urol Oncol* 2016;34, 165e19–23
- [173]. Hurle R, Lazzeri M, Vanni E, Lughezzani G, Buffi N, Casale P, et al. Active surveillance for low risk nonmuscle invasive bladder cancer: a confirmatory and resource consumption study from the BIAS project. *J Urol* 2018;199:401–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.08.091>
- [174]. Herr HW, Donat SM, Reuter VE. Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol* 2007;178, <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.148>.

- [175]. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, et al. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol* 2007;178:62–7.
- [176]. Burger, M., Grossman, H. B., Droller, M., Schmidbauer, J., Hermann, G., Drăgoescu, O., ... Jocham, D. (2013). *Photodynamic Diagnosis of Non-muscle-invasive Bladder Cancer with Hexaminolevulinate Cystoscopy: A Meta-analysis of Detection and Recurrence Based on Raw Data. European Urology*, 64(5), 846–854. doi:10.1016/j.eururo.2013.03.059
- [177]. Gudjónsson, S., Adell, L., Merdasa, F., Olsson, R., Larsson, B., Davidsson, T., ... Liedberg, F. (2009). *Should All Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Receive Early Intravesical Chemotherapy after Transurethral Resection? The Results of a Prospective Randomised Multicentre Study. European Urology*, 55(4), 773–780. doi:10.1016/j.eururo.2009.01.006
- [178]. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette–Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal metaanalysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169:90–5
- [179]. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, vanAndel G, et al. Final results of an EORTC–GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette–Guérin in intermediate- and high-risk TaT1 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.039>.

- [180]. Van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:493—500, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.045>.

أطروحة رقم 178/20

سنة 2020

أورام المثانة الغير المتصلة بالعضلة ذات خطر منخفض:
مراجعة المقالات العلمية
(بصدد 22 حالة)
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/11/27

من طرف

الآنسة صقلي حسيني غيثة
المزدادة في 02 شتنبر 1993 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

أورام المثانة - السطحية - الراجعة

اللجنة

الرئيس	 السيد مولاي حسن فريخ
	أستاذ في جراحة المسالك البولية
المشرف	 السيد جلال الدين العماري
	أستاذ في جراحة المسالك البولية
أعضاء {	 السيد تازي محمد فضل
	أستاذ في جراحة المسالك البولية
	 السيد ملاس سفيان
	أستاذ في علم التشريح