



ABREVIATIONS

Liste des abréviations

- AFU** : Association Française d'Urologie
- AUA** : Association Américaine d'Urologie
- BCG** : Bacille de Calmette-Guérin
- CIS** : Carcinome in situ
- EAU** : Association Européenne d'Urologie
- ECBU** : Examen cytobactériologique des urines
- EORTC** : Organisation Européenne de Recherche et Traitement du Cancer
- HAU** : Haut appareil urinaire
- IPOP** : Instillation post-opératoire précoce
- IRM** : Imagerie par résonnance magnétique
- ISUP** : International Société of Urological Pathology
- MMC** : Mitomycine C
- NFS** : Numération formule sanguine
- PDV** : Perdu de vue
- RTU** : Résection trans-urétrale
- RTUV** : Résection trans-urétrale de la vessie
- TVNM** : Tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle
- UIV** : Urographie intraveineuse
-



PLAN

1. Résection endoscopie	23
INTRODUCTION	1
2. Les instillations endovésicales.....	23
2-1 La chimiothérapie endovésicale	23
RAPPEL HISTOLOGIQUE.....	3
2-2 L'immunothérapie endovésicale	24
2-3 Cystectomie.....	25
MATERIEL ET METHODES	9
VI-EVOLUTION ET SURVEILLANCE	26
RESULTATS	11
DISCUSSION	27
I-EPIDEMIOLOGIE.....	12
I-EPIDEMIOLOGIE.....	28
1. L'âge.....	12
1- Incidence et mortalité	28
2. Le sexe	13
2. Age	29
3. Les facteurs de risque	13
3. Sexe	29
II-CLINIQUE	14
4. Les facteurs de risque	30
1. Délai diagnostique.....	14
4-1 Le tabac.....	30
2. Circonstances de découverte	15
4-2 Les facteurs professionnels	31
3. Examen clinique.....	15
a- Les amines aromatiques.....	31
III-EXAMENS PARACLINIQUES.....	16
b- Les hydrocarbures polycycliques.....	32
1. Biologie.....	16
c- Les nitrosamines.....	32
1-1 Numération formule sanguine (NFS) et le groupage-rhésus	16
4-3 Les facteurs infectieux	31
1-2 La fonction rénale	17
a- La bilharziose.....	31
1-3 L'étude cytobactériologique des urines (ECBU)	17
b- Les infections urinaires chroniques.....	32
2. Imagerie	17
c- Les infections virales.....	32
2-1 L'échographie vésicale et rénale	17
4-4 Les facteurs environnementaux.....	32
2-2 L'urographie intraveineuse (UIV)	18
a- L'eau contaminée.....	32
2-3 L'uroscanner	19
b- L'arsenic.....	32
3. Endoscopie.....	20
c- La néphropathie endémique des Balkans.....	32
IV-ANATOMOPATHOLOGIE	21
d- Les facteurs nutritionnels.....	32
V-TRAITEMENT	23

4-3 L'endoscopie par résonance magnétique (IRM)	53
2. L'endoscopie factice iatrogènes	52
2-1 La cystoscopie	52
2-2 La résection photodynamique de la vessie (RTUV)	53
3. La biologie et la radiothérapie	54
3-1 La cytostérégie et les agents anticancéreux	54
II-ANATOMOPATHOLOGIE aux tests de biologie moléculaire	55
4. L'endoscopie photodynamique ou cystoscopie en fluorescence	57
2. Aspects histologiques utilisés pour obtenir une fluorescence vésicale	58
2-1 Les précurseurs	58
2-2 Classification des tumeurs uréthrales superficielles	58
4-2 Intérêt de l'utilisation de la fluorescence	58
4-3 La fluorescence induite par le rayonnement laser	59
VI-IMAGERIE et extension des tumeurs superficielles de vessie	63
1. L'aspiration des biopsies par un deuxième Anatomopathologiste	64
2. L'estimation de la muscularis mucosae	64
3. La deuxième résection (CIS ou pTis)	68
IV-CLINIQUE d'évaluation prostatique	67
5. L'apparition d'adénocarcinome sur le haut appareil urinaire	67
6. L'interrogatoire	67
VII-TRAITEMENT des signes d'irritation vésicale	68
1. Les symptômes autres signes	68
2. Examen lachéation trans-urétrale (RTU)	68
V-PARACLINIQUE .. Technique opératoire	69
1. L'imagerie .. Les complications de la RTU	69
1-1 Le sondage vésical sécrétoire	69
1-2 L'urographie intraveineuse (UV)	69
1-3 La tomodensitométrie C	69

VIII- LA SURVEILLANCE		
a-2. Autres substances.....		90
1. Les méthodes de surveillance et leurs résultats		92
1.1 La cytoscopie thérapeutique endovésicale : BACILLE DE CALMETTE GUERIN.....		92
1.2 La cytologie urinaire.....		92
1.3 Les nouveaux tests de biologie moléculaire.....		93
1.4 L'urographie et la protocole d'instillation.....		93
1.5 L'échographie vésicale sous myégrammaire avant traitement par BCG.....		94
2. Le programme de surveillance secondaires de la BCG thérapie		94
IX-FACTEURS PRONOSTIQUES		
a-2. Règles de bonne pratique des instillations.....		96
1- Les paramètres d'importance thérapeutique par l'afloxacine.....		96
2- Les facteurs biologiques résultats de la BCG thérapie.....		98
1.3 La cystectomie.....		84
CONCLUSIONa-2. La cystectomie totale.....		180
a-1 Technique		84
ANNEXEa-2. Complications.....		182
a-3 Les dérivations urinaires		85
RESUMESb-2. La cystectomie partielle.....		86
c- Les résultats de la cystectomie		87
BIBLIOGRAPHIELa thérapie photodynamique.....		88
a- Principe du traitement photodynamique		88
b- Résultats de la thérapie photodynamique		88
c- Les complications		89
2. Les indications		89
2.1 Recommandations des principales associations d'urologie.....		89
a- L'Association Française d'Urologie (AFU).....		89
b- L'Association Américaine d'Urologie (AUA) :.....		90
c- L'Association Européenne d'urologie (EAU)		90
2.2 Les indications de la cystectomie.....		91



INTRODUCTION

Rapport gratuit.Com

Sous le terme de tumeurs superficielles de vessie sont envisagées les tumeurs qui respectent le muscle vésical. Au-delà elles deviennent infiltrantes avec un traitement et un pronostic différents.

Elles regroupent un ensemble de tumeurs qui se caractérisent par leur hétérogénéité histologique et pronostique.

Elles englobent d'une part les tumeurs papillaires qui respectent la membrane basale (pTa) et celles qui envahissent le chorion sans dépasser la lamina propria (pT1) et, d'autre part, le carcinome in situ (CIS).

Elles représentent environ 70 à 80% des tumeurs vésicales, et posent deux problèmes évolutifs essentiels : le risque de récidive et de progression.

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

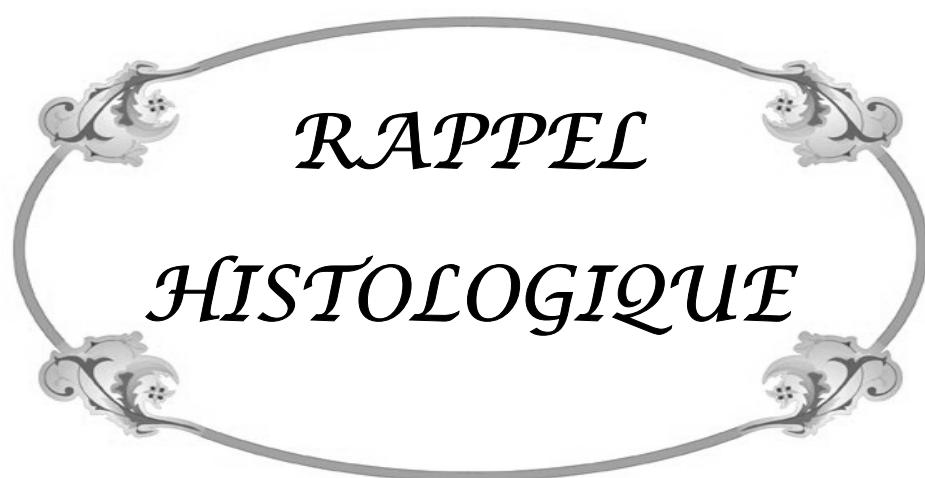
L'hématurie est le signe d'appel le plus souvent rencontré.

La cystoscopie est l'examen clé du diagnostic.

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

Notre travail est une étude rétrospective concernant 105 patients porteurs de tumeurs superficielles de vessie et traités dans le service d'urologie au CHU Mohamed VI en 7 ans (de janvier 2002 à décembre 2008).

Le but de l'étude est de décrire le profil épidémiologique, les aspects diagnostiques cliniques et paracliniques ainsi que la prise en charge des tumeurs superficielles de vessie.



RAPPEL

HISTOLOGIQUE

I. CONFIGURATION INTERNE DE LA VESSIE (figure 1) :

Elle est étudiée à l'aide de la cystoscopie. La muqueuse vésicale est de couleur rouge avec un aspect variable en fonction de l'âge : lisse chez l'enfant, aréolaire chez l'adulte et en bourrelets chez le sujet âgé [1].

La vessie présente trois orifices :

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

Ces orifices limitent le triangle de Lieutaud (trigone vésical) [2].

II. HISTOLOGIE :

La paroi vésicale comporte trois couches de dedans en dehors [2] (figures 2,3):

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

1- l'urothélium (figure 3)

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

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

- la couche de cellules basales qui comporte des noyaux non alignés.
- la couche intermédiaire est formée de 1 à 4 assises cellulaires. Ces cellules sont difficiles à distinguer des cellules basales. Elles sont aussi appelées cellules en raquettes ce qui a valu à cet épithélium le terme de pseudo-stratifié.
- la couche superficielle en contact avec la lumière vésicale, est composée de cellules de grandes tailles encore appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules en parapluie. Leur pôle apical est tapissé d'un film de glycosaminoglycans.

Au sein de l'assise basale, il existe des cellules neuroendocrines mises en évidence par les marqueurs immuno-histo-chimiques (chromogranine A et synaptophysine) [3].

2- le chorion ou lamina propria :

Il est composé d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous jacent, d'une épaisseur d'environ 1,4 mm selon Cheng [4]. Il est très mince au niveau du dôme et comporte deux parties, l'une superficielle, l'autre profonde, qui sont séparées par la musculaire muqueuse ou muscularis mucosae située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculaire propre. Cette musculaire muqueuse décrite seulement en 1983 par Dixon et Gosling, se présente comme une mince couche des cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus au moins clairsemés et discontinus. Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince [5].

3- le plan musculaire :

Le détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Au niveau du trigone, la muscleuse résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche longitudinale de l'uretère intra-mural et du muscle détrusor. Le col vésical est formé par la contribution de muscle lisse provenant du trigone, du détrusor et de l'urètre [6].

4- l'adventice :

Elle est composée de tissu adipeux, elle couvre le plan musculaire et est tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale [6].

Ainsi, ces connaissances de base sur l'histologie de la vessie nous permettront de mieux comprendre l'anatomopathologie des tumeurs de vessie.

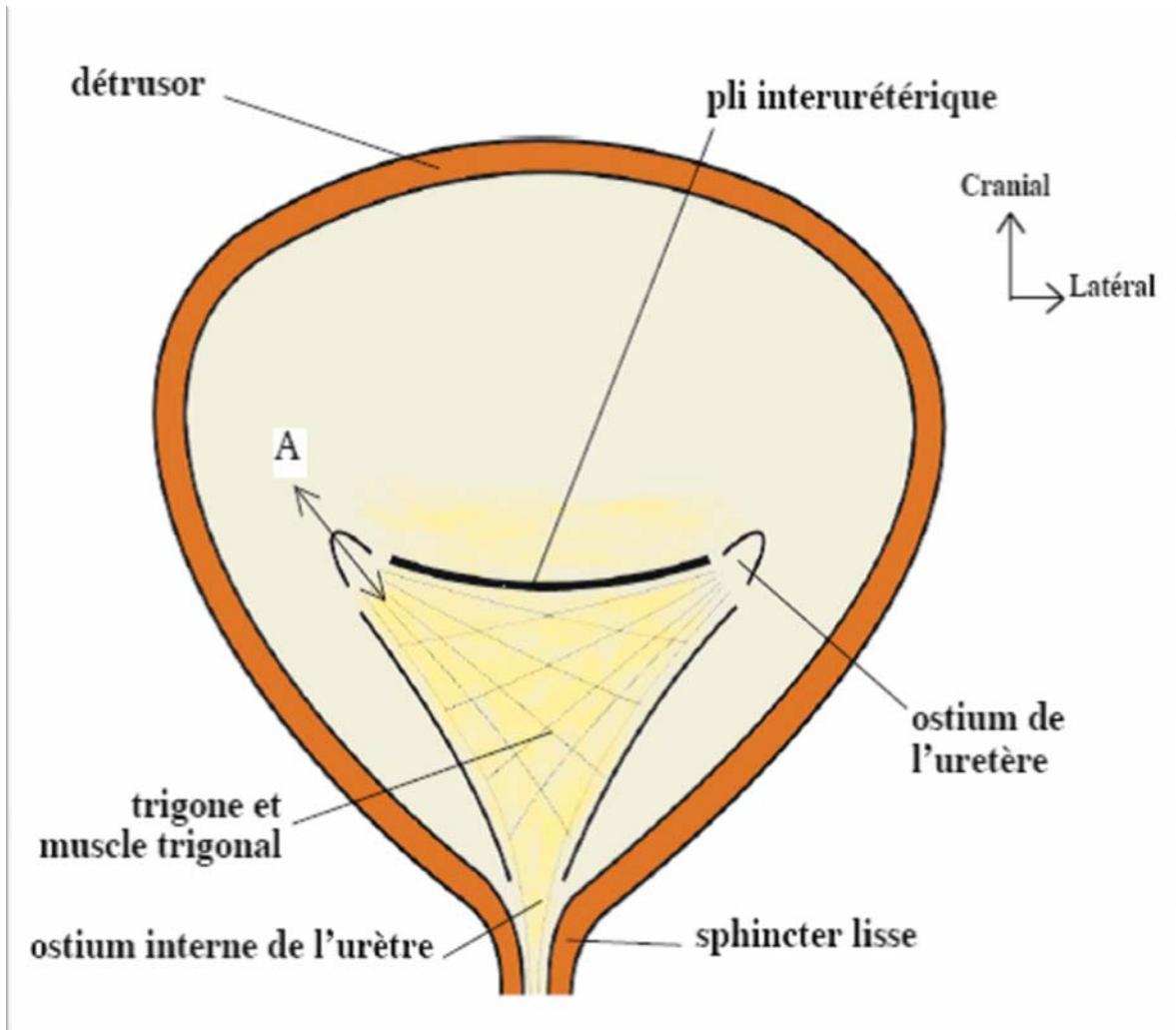


Figure 1 : Configuration interne et structure de la vessie.

(Coupé frontale, vue du segment dorsal)

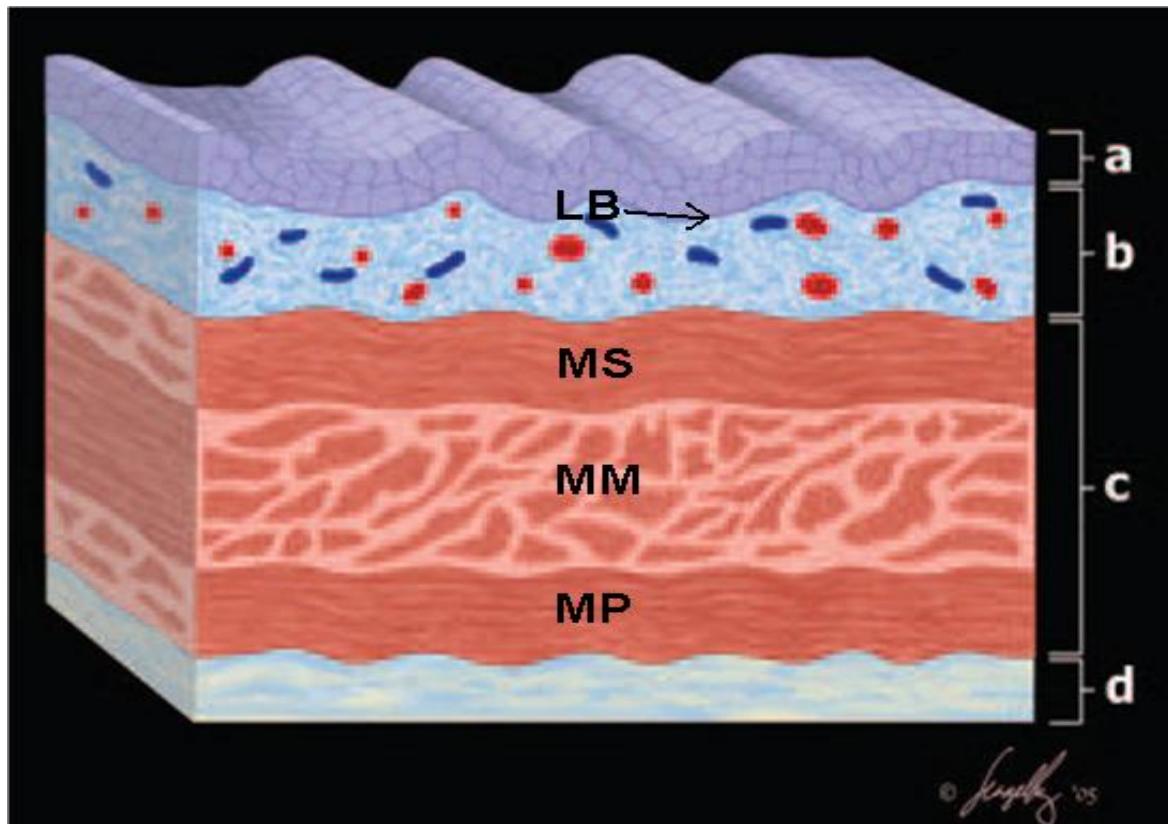


Figure 2 : Coupe histologique de la paroi vésicale

- a: Urothelium.
- LB: Lamina basalis.
- b: Chorion muqueux (Lamina propria).
- c: Musculaire (Détrusor).
- MS: Couche musculaire superficielle.
- MM: Couche musculaire moyenne.
- MP: Couche musculaire profonde.
- d: Adventice.

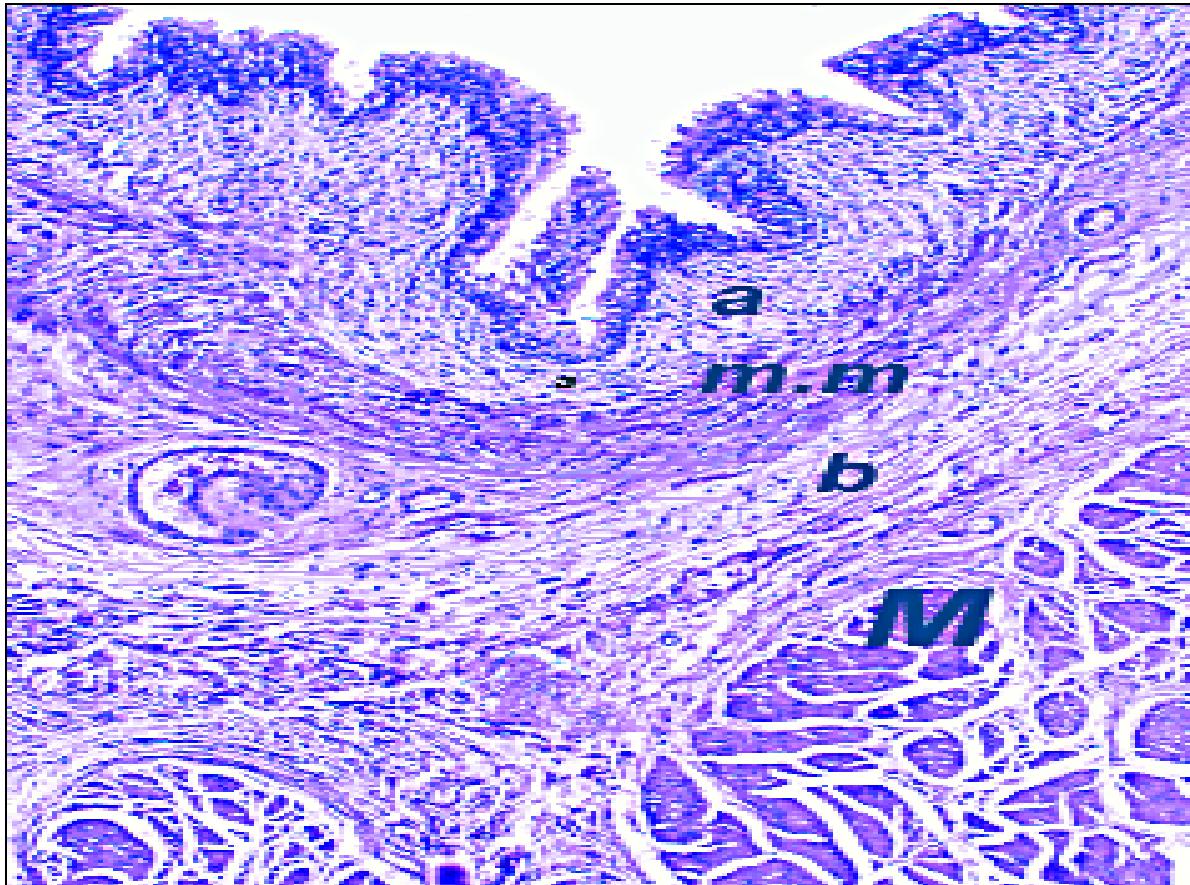


Figure 3 : Coupe histologique d'une vessie normale : Chorion muqueux comportant le chorion superficiel (a) et le chorion profond (b), séparés par la musculaire muqueuse ou muscularis mucosae (m.m). La musculaire propre (détrusor) est visible au dessous (M).



MATERIEL
ET
MÉTHODES

Les dossiers médicaux de tous les patients, soumis à une résection endoscopique pour une tumeur de vessie au service d'urologie au CHU Mohamed VI entre janvier 2002 et décembre 2008, ont été rétrospectivement analysés.

Seuls les patients pris en charge pour une tumeur vésicale superficielle (carcinome in situ, tumeurs papillaires pTa et pT1) ont été inclus dans l'étude (105 patients).

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

- Le profil épidémiologique : L'âge, le sexe et les facteurs de risque.
- Les données cliniques : Le délai diagnostique, les symptômes et les signes physiques.
- Les examens paracliniques.
- Les résultats anatomopathologiques incluant le type histologique, le stade et le grade tumoral.
- La prise en charge thérapeutique.
- La surveillance et les aspects évolutifs.

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



RESULTATS

RapportGratuit.Com

I. EPIDEMIOLOGIE

1-L'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 61 ans avec des âges extrêmes de 35 ans et 85 ans. L'âge moyen des hommes était de 61 ans (extrêmes : 35 et 85 ans), et celui des femmes était de 64 ans avec des extrêmes de 36 ans et 81 ans. La tranche d'âge la plus représentée varie entre 60 ans et 69 ans (32,38% des patients). Trois patients (2,8%) étaient âgés de moins de 40 ans (figure 4).

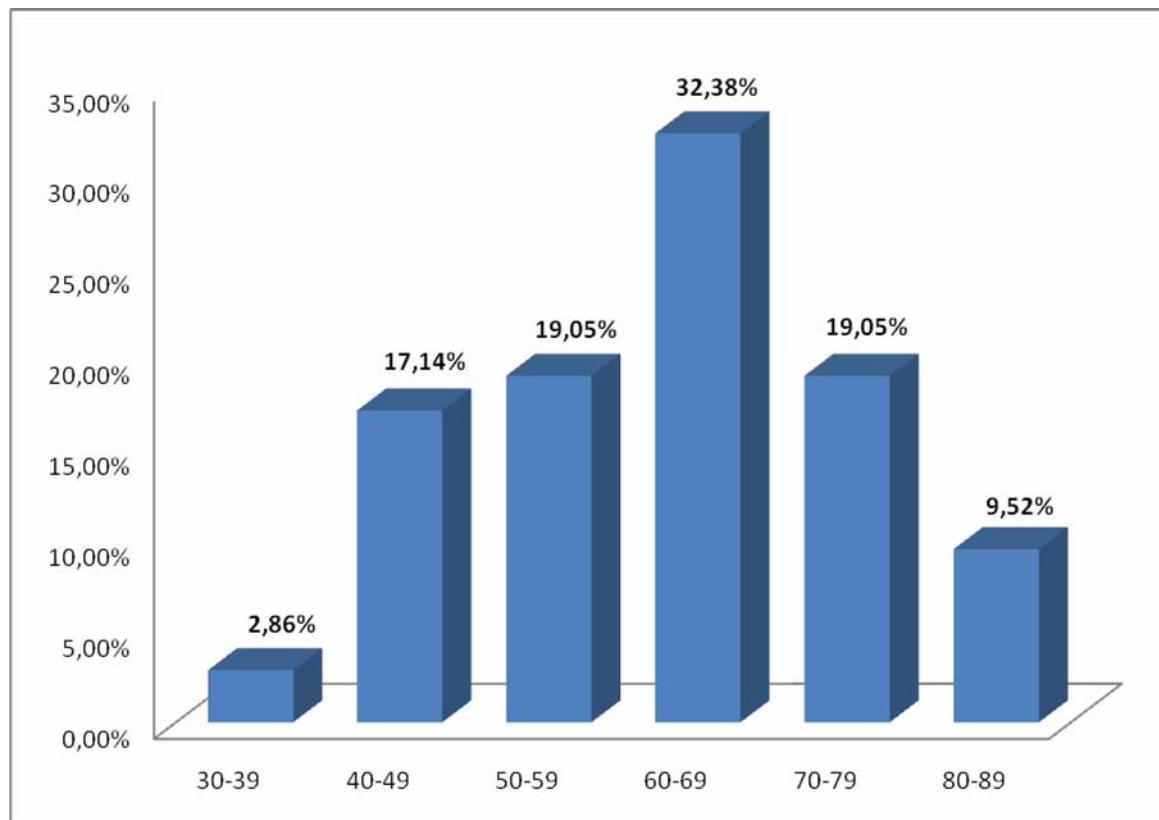


Figure 4: Répartition des patients selon la tranche d'âge.

2- Le sexe :

L'étude de la répartition des patients selon le sexe montre une prédominance masculine avec 88 hommes soit 83,8% de la population étudiée. Le sexe ratio était de 5,1 hommes pour une femme (figure 5).

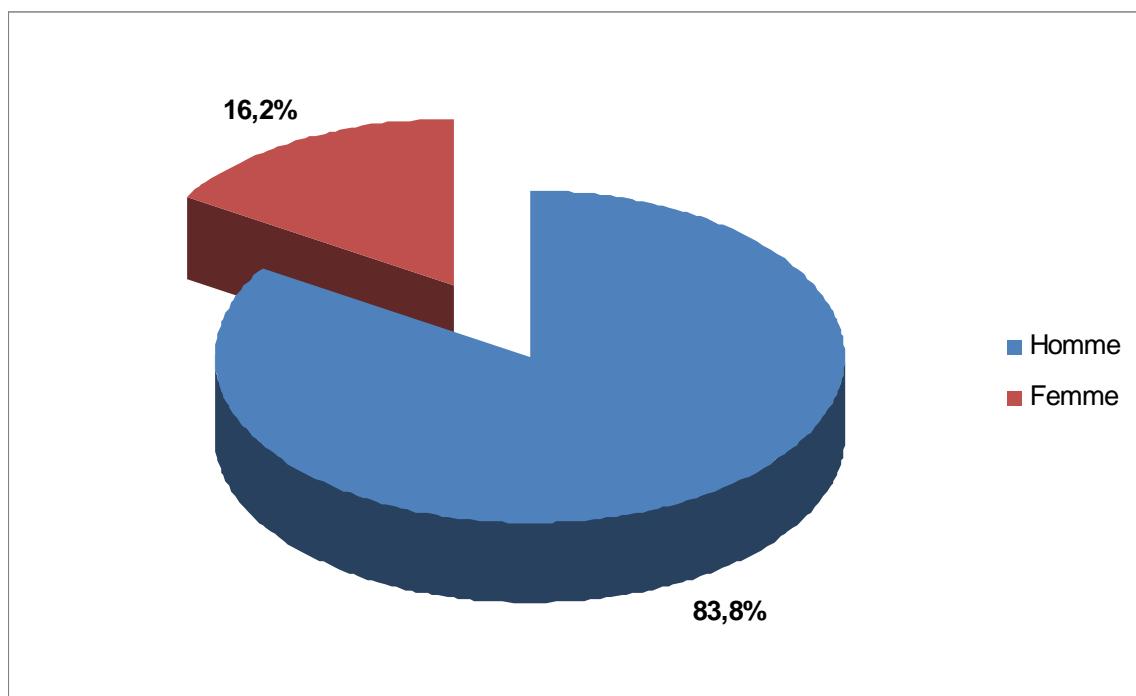


Figure 5: La répartition des patients selon le sexe.

3- Les facteurs de risque (figure 6) :

71 patients (67,7%) présentaient des facteurs de risque.

64 de nos patients (61%) de sexe masculin étaient tabagiques chroniques avec un nombre de paquet-année moyen de 29,7 PA (extrêmes:5 à 90 PA).

Le tabagisme passif a été noté chez trois femmes (2,9%).

Concernant les facteurs de risque professionnels, quatre patients (3,8%) avaient une profession à risque : Trois peintres de bâtiment (2,9%) et un ouvrier dans une usine de fabrication de cuir (0,9%).

Par ailleurs aucun facteur de risque n'a été retrouvé chez 34 patients (32,3%).

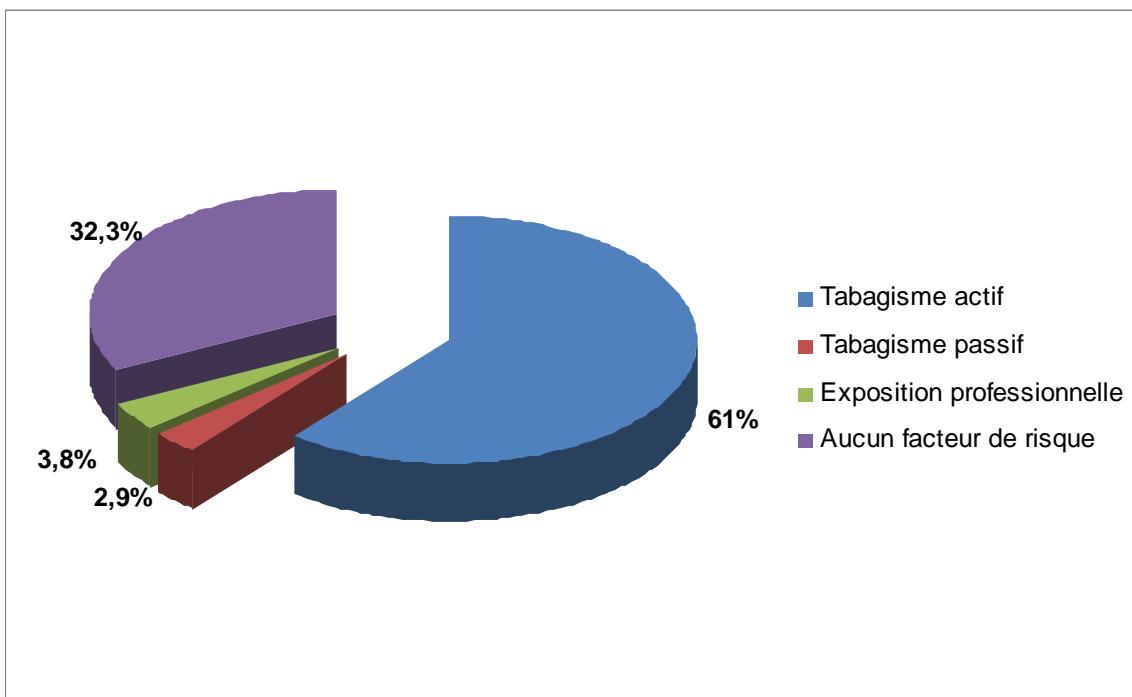


Figure 6: Répartition des facteurs de risque.

II. CLINIQUE

1-Délai diagnostique :

Le délai moyen du diagnostic était de 13 mois (1 mois à 6 ans). Plus de 60% des patients ont consulté après un délai supérieur à 6 mois.

La répartition en fonction du délai de consultation figure dans le tableau 1.

Tableau 1: Délai de diagnostic.

Délai de consultation	Nombre de cas	Pourcentage %
< 6 mois	34	32%
6 mois- 12 mois	42	40%
> 12 mois	29	28%

2- Circonstances de découverte (tableau 2) :

La découverte fortuite a été notée chez trois patients (2,8%).

L'hématurie macroscopique était le signe révélateur chez 98 patients soit 93,3%. C'était une hématurie totale chez 67 patients soit 63,8%.

Cette hématurie était isolée chez 7 patients (6,6%) et associée à des signes d'irritation vésicale chez 83 patients soit 79 % des cas.

91 patients (86,6%) avaient des signes irritatifs (pollakiurie, brûlure mictionnelle, impériosité mictionnelle). Ces signes irritatifs étaient isolés chez 8 patients (7,6%).

Tableau 2: Circonstances de découverte des tumeurs chez nos patients.

Circonstances de découverte	Nombre de patients	Pourcentage %
Hématurie	98	93,3%
Signes d'irritation vésicale	91	86,6%
Dysurie	37	35,2%
Rétention aigue des urines (RAU)	14	13,3%
Douleur pelvienne	11	10,4%
Lombalgie	13	12,3%
Découverte fortuite	03	2,8%

3- L'examen clinique :

Tous nos patients ont bénéficié d'un examen clinique comportant :

- L'examen général.
- L'examen des fosses lombaires et de l'hypogastre.
- Les touchers pelviens.

L'examen clinique était normal chez 40 patients (38%). Les données de l'examen clinique chez nos patients sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3: Résumé des données de l'examen clinique dans notre série.

Examen clinique		Nombre de patients	Pourcentage %
Examen clinique normal		40	38%
Pâleur conjonctivale		35	33,3 %
Sensibilité de la fosse lombaire		12	11,4 %
Sensibilité de l'hypogastre		29	27,5 %
Touchers pelviens	Base de vessie indurée	8	7,6 %
	Hypertrophie prostatique	12	11,4 %

III. LES EXAMENS PARACLINIQUES :

1– La biologie :

1-1 Numération formule sanguine (NFS) et le groupage-rhésus :

a-NFS :

La numération formule sanguine a retrouvé une anémie due à l'hématurie chez 57 patients soit 54,3%. Onze patients (10,5%) avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 6g/dl (tableau 4).

Tableau 4: Le taux d'hémoglobine chez nos patients.

Taux d'hémoglobine (g/dl)	Hb < 6	6 ≤ Hb < 8	8 ≤ Hb < 10	10 ≤ Hb < 12	12 ≥
Nombre de patients	11	12	10	24	48
Pourcentage %	10,5 %	11,4 %	9,5 %	22,9 %	45,7 %

b-Groupage-Rhésus(Rh) :

38 patients (36,2%) avaient un groupage-Rhésus type 0+ et 37 (35,2%) avaient un groupage-Rhésus type A+ (tableau 5).

Tableau 5: Groupage-Rhésus chez nos patients.

Groupage Rh	0-	0+	A-	A+	B-	B+	AB-	AB+
Nombre de patients	4	38	4	37	2	17	0	3
Pourcentage %	3,8%	36,2%	3,8%	35,2%	1,9%	16,2%	0%	2,9%

1-2 La fonction rénale :

L'évaluation de la fonction rénale par le dosage sanguin de l'urée et la créatinine a retrouvé une insuffisance rénale chez un seul patient porteur d'un adénome de prostate. Le taux de l'urée chez ce patient était de 1,77 g/l et la créatininémie était de 61,83 mg/l.

1-3 L'étude cytobactériologique des urines (ECBU) :

L'ECBU réalisée chez tous nos patients avait montré une infection urinaire dans 27 cas (25,7%). Les germes retrouvés étaient : E.coli (59,3%), Proteus (14,8%), Klebsiella (14,8%), Pseudomonas (7,4%) et le streptocoque D (3,7%).

2- L'imagerie :

2-1 L'échographie vésicale et rénale :

L'échographie a été réalisée chez tous nos patients sauf un chez qui la découverte était fortuite lors de la résection d'un adénome de prostate (RTUP).

Cet examen était normal chez quatre patients (3,8%). Il a objectivé la tumeur vésicale chez 100 patients (96,2%). Un épaississement de la paroi vésicale a été noté chez 8 patients (7,7%) (figure 7).

L'échographie rénale a montré une urétéro-hydronephrose (UHN) dans 18 cas (unilatérale dans 8 cas et bilatérale dans 10 cas). Mais cette UHN était en rapport avec la tumeur vésicale dans 9 cas (8,57% de nos patients) :

- Tumeur de grande taille (≥ 7 cm) : 4 cas.
 - Papillomatose vésicale : 2 cas.
 - Tumeur péri-méatique : un cas.
 - Tumeur au niveau du col vésical : 2 cas.
-

Pour les autres (9 cas), l'UHN était en rapport avec d'autres facteurs : Un adénome de prostate (8 cas) et une lithiase au niveau de l'uretère terminale (un cas).



Figure 7: Echographie vésicale montrant une tumeur bien limitée au niveau du dôme vésicale

2-2 L'urographie intraveineuse (UIV) :

Elle a été réalisée chez 10 patients (9,5%). Lors de l'opacification du haut appareil urinaire, l'UIV a montré une urétéro-hydronephrose dans 3 cas.

L'opacification de la vessie a retrouvé une tumeur vésicale sous forme d'une image lacunaire dans 6 cas (60%) (figure 8).



Figure 8 : UIV montrant une tumeur vésicale sous forme d'image lacunaire de la paroi latérale gauche.

2-3 L'urosscanner :

Cet examen a été pratiqué surtout dans le cadre du bilan d'extension chez 21 patients (20%). Il a montré la tumeur vésicale chez tous ces patients (figure 9).

L'envahissement tumoral ou l'infiltration de la graisse périvésicale a été noté chez 7 patients (33,3%). Chez les autres (66,7%), la graisse périvésicale était respectée.

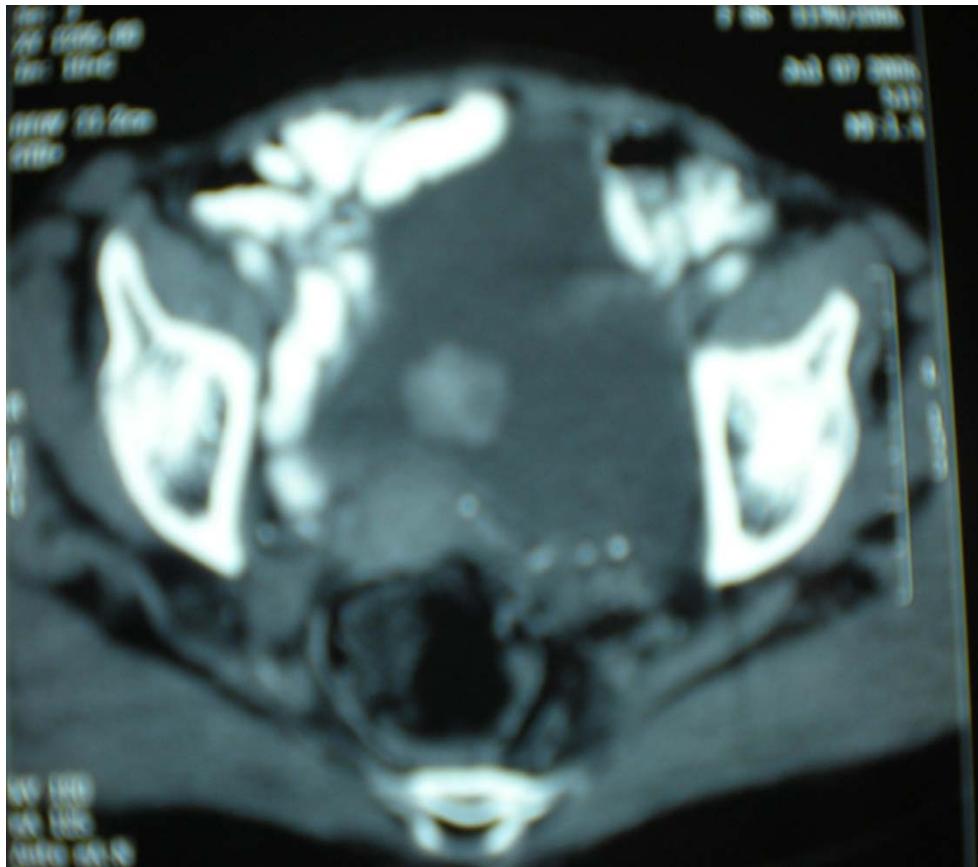


Figure 9: Uroscanner montrant une tumeur ronde au niveau du dôme vésical.

3- L'endoscopie :

L'endoscopie diagnostique et thérapeutique a été réalisée chez tous nos patients.

La résection de l'urètre prostatique a été faite chez 17 patients (16,2%). Six patients (5,7%) ont bénéficié d'une résection de la prostate.

La tumeur était unique dans 57,1% des cas (60 patients) et multiple dans 42,9% des cas (45 patients). 23 patients (21,9%) avaient plus de 3 localisations tumorales dont 6 patients avaient une papillomatose vésicale (5,7%).

Une tumeur intradiverticulaire a été notée chez un seul patient (0,95%).

Une sténose de l'urètre prostatique a été retrouvée dans deux cas (1,9%).

Pour les tumeurs uniques (60 cas):

- La taille tumorale a été précisée chez 55 patients (91,67% des tumeurs uniques). La taille tumorale moyenne était de 4 centimètres (cm) avec une taille minimale de 0,5 cm et maximale de 9 cm. 20 patients avaient une grosse tumeur dont la taille était supérieur à 5 cm.
- Chez 31 patients, la tumeur était située au niveau de la face latérale de la vessie (51,67% des tumeurs uniques) (tableau 6).

Tableau 6: Siège des tumeurs uniques.

Siège	Nombre de cas	Pourcentage %
Col	04	6,67%
Trigone	07	11,67%
Rétro-trigonale	03	5%
Latéro-trigonale	02	3,33%
Face latérale droite	10	16,67%
Face latérale gauche	21	35%
Péri-méatique	08	13,33%
Dôme vésical	05	8,33%
Total	60	100%

IV-ANATOMOPATHOLOGIE

Le diagnostic de certitude a été fait par l'analyse anatomopathologique après résection endoscopique de la tumeur.

Le carcinome urothelial était le seul type histologique retrouvé chez tous nos patients.

Les tumeurs pTa sont notées chez 58 patients (55,2%). 47 patients (44,8%) avaient une tumeur pT1 (tableau 7).

Le carcinome in situ (CIS) a été retrouvé au niveau de l'urètre prostatique chez deux patients (1,9%), associé à un carcinome papillaire vésical pTa grade 2 dans un cas et au carcinome papillaire stade pT1 grade 3 dans le deuxième cas.

Une tumeur de l'urètre prostatique (pTaG1) associée à une tumeur vésicale (pTaG1) a été notée chez un seul patient.

Pour les tumeurs pTa, 36,2% (21 patients) étaient de grade 1, 58,6% des cas (34 patients) de grade 2 et 5,2% (3 patients) de grade 3.

Pour les tumeurs pT1, 70,2% des cas (33 patients) étaient de grade 2, 27,7% (13 patients) étaient de grade 3 et un cas de grade 1 (2,1%). Le franchissement de la musculaire muqueuse des tumeurs pT1 a été évalué chez 3 patients (2 patients avaient une tumeur T1b et un patient avait une tumeur T1a) (tableau 7).

Tableau 7: Répartition selon le stade et le grade tumoral.

Stade	Grade	Nombre de patients	Pourcentage(%)
Ta (58 patients) 55,2%	G1	21	36,2
	G2	34	58,6
	G3	03	5,2
T1 (47 patients) 44,8%	G1	01	2,1
	G2	33	70,2
	G3	13	27,7

Une deuxième résection (1 mois) au niveau du même site de la tumeur initiale a été pratiquée chez 10 patients (9,5%). Parmi ces patients, il n'y avait pas de tumeur résiduelle chez 4 patients (40%), une tumeur résiduelle de stade identique à la tumeur initiale a été trouvée chez 3 patients (30%). La deuxième résection a montré une tumeur de stade inférieur chez 2 patients (20%) et une tumeur de stade supérieur (T1) par rapport à la tumeur initiale(Ta) chez un seul patient (10%). Les résultats sont détaillés dans le tableau 8.

Tableau 8: les résultats de la 1^{ère} et la 2^{ème} résection endoscopique.

Stade à la première RTU	Stade à la deuxième RTU
T1G2	Pas de tumeur
T1G2	Pas de tumeur
T1G2	Pas de tumeur
T1G3	Pas de tumeur
T1G3	TaG2
T1G2	TaG2
T1G2	T1G2
T1G2	T1G2
TaG2 (grosse tumeur)	T1G2

V. TRAITEMENT :

1– Résection endoscopique :

Le traitement initial a consisté en une résection trans-urétrale. Il s'agissait d'une RTU complète dans 81 cas (77,1%) et incomplète dans 24 cas (22,9%) (figure10).

Dans un cas (0,95%), la RTU a été compliquée d'une perforation vésicale sous péritonéale. Deux patients (soit 1,9%) ont présenté une sténose de l'urètre bulbaire.

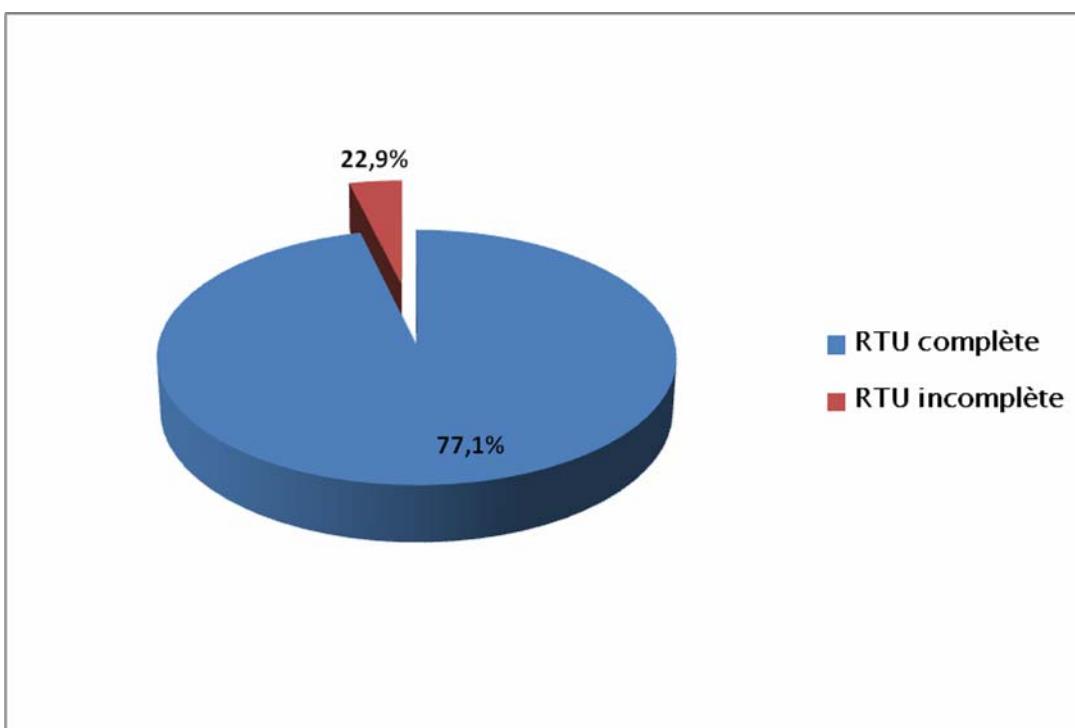


Figure 10 : Répartition des patients selon le type de résection.

2– Les instillations endovésicales :

2-1 La chimiothérapie endovésicale :

Un seul patient a été traité par mitomycine C (MMC) selon le protocole suivant : 40mg par semaine pendant 8 semaines. Ce traitement a été indiqué après récidive tumorale (4 mois après RTU) d'une tumeur pT1G1.

2-2 L'immunothérapie endovésicale :

Six patients ont été traités par BCG thérapie endovésicale (81 mg par semaine pendant 6 semaines) :

- Un patient avait une grosse tumeur T1G3 de plus de 10 cm ayant bénéficié d'une résection complète.
- Deux patients avaient une tumeur T1G2.
- Un patient porteur d'une tumeur TaG1 a été mis sous BCG thérapie après deux récidives (à 8 mois et à 12 mois).
- Un patient porteur d'une grosse tumeur TaG2, mais lors de la résection du lit tumoral, la tumeur était de stade pT1G2.
- Un patient porteur de tumeur T1G2 a été mis sous BCG thérapie après récidive précoce (à 2 mois).

Des complications de la BCG thérapie endovésicale ont été observées chez deux patients :

- Chez un patient, la survenue d'un granulome tuberculoïde sous forme de nodule de la verge a conduit à l'arrêt de la BCG thérapie et au traitement antibacillaire pendant 6 mois (figure 11).
- L'autre patient a présenté 4 mois après la fin du traitement une cystite granulomateuse tuberculoïde non nécrosante.



Figure 11: Granulome tuberculoïde sous forme d'un nodule de la verge chez un patient traité par BCG thérapie.

2-3 La cystectomie :

10 patients (9,5%) ont été traités par cystectomie totale (par voie laparoscopique dans un cas).

La cystectomie de première intention a été proposée chez 9 patients (8,6%). Les facteurs d'indication étaient :

- La multifocalité.
- Le stade pT1G3.
- L'association au carcinome in situ au niveau de l'urètre prostatique.
- La taille tumorale.
- L'envahissement de la graisse périvésicale à l'uroscanner.

Chez un patient la cystectomie a été indiquée après progression tumorale (TaG2→T1G2) 4 mois après la RTUV.

Concernant les complications de la cystectomie, un patient qui a été traité par cystoprostatectomie avec une dérivation de type Briker a présenté un abcès pelvien après un an.

VI. EVOLUTION ET SURVEILLANCE :

68 patients (65,7%) n'ont pas été revus après le premier geste thérapeutique (RTU± résection du lit tumoral). Parmi ces patients, 5 ont été revus après une période donnée pour une hématurie associée ou non à des signes irritatifs et chez qui on a trouvé une récidive ou une progression tumorale après résection :

- 1 patient a été revu après 30 mois pour récidive tumorale (T1G3→T1G2).
- 1 patient a présenté une progression tumorale après 24 mois (TaG1→T1G2).
- 3 patients ont été revus au stade de tumeur infiltrante après un intervalle de 8 mois (T2G2), 12 mois (T2G2) et 36 mois (T2G3).

Le recul moyen dans 37 cas (39,1%) était de 4 mois (entre 3 et 24 mois).

Concernant les patients traités par RTU seule et suivis (23 patients), le recul moyen était de 7 mois. Parmi ces patients, l'évolution était normale chez 11 patients (47,8%), une récidive tumorale a été notée chez 6 patients (26,1%) et 6 autres patients (26,1%) ont évolué vers la progression.

Pour les patients qu'on a mis sous BCG thérapie (6 patients), le recul moyen était de 7 mois (tableau 9).

Tableau 9: Evolution chez les patients traités par BCG thérapie.

Patient	Recul	Evolution (cystoscopie+ RTU)
1	03 mois	normale
2	03 mois	normale
3	08 mois	normale
4	09 mois	normale
5	03 mois	progression
6	18 mois	progression



DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE :

L'étude des données épidémiologiques des tumeurs de vessie permet d'isoler des facteurs de risque afin de réaliser une prévention primaire de la maladie et de définir ainsi une population à risque au sein de laquelle un dépistage pourrait conduire à un traitement précoce de la maladie [7].

1- Incidence et mortalité :

Dans le monde, le cancer de la vessie occupe la 11^{ème} place parmi tous les cancers (3%) et vient au deuxième rang des cancers de l'appareil urogénital après celui de la prostate.

En 2000, l'incidence du cancer de la vessie dans le monde était de 336000 nouveaux cas par an soit 3,3% de tous les cancers. La prévalence estimée tous sexes confondus était de 1 million soit 4,5% de la prévalence estimée des cancers [4].

L'incidence la plus élevée est observée en Europe, aux Etats-Unis d'Amérique et en Afrique du Nord. Les taux les plus bas sont observés en Asie et particulièrement en Inde.

Au Maroc, le cancer de la vessie représente 3,05% des cancers chez l'homme et 0,69% des cancers chez la femme [9].

Le carcinome urothelial représente plus de 90% des cancers de vessie dans les pays occidentaux. Par contre au Moyen orient et en Egypte, c'est le carcinome épidermoïde qui est le plus fréquent (endémie bilharzienne) [10].

La mortalité : le nombre estimé de décès par cancer de vessie en 2000 était 132000 soit 2,1% de décès annuels par cancer [11].

L'incidence du cancer de vessie est en augmentation d'environ 1% par an au cours des 30 dernières années. Durant la même période, une lente mais continue diminution de la mortalité a été observée surtout chez les hommes. Cette évolution de l'incidence est liée à l'amélioration des techniques diagnostiques. Des mesures préventives liées aux facteurs de

risque et les progrès dans la prise en charge ont probablement contribué à l'évolution favorable de la mortalité [12].

2-L'âge :

En France, l'incidence des tumeurs de vessie augmente de façon très importante à partir de 40 ans. L'âge moyen de diagnostic est de 69 ans chez l'homme et 71 ans chez la femme [11].

Lors d'une étude réalisée par Chinaud [13] dans la région de l'Île de France à propos de 971 patients atteints d'une tumeur vésicale, l'âge moyen des patients était de 67 ans (minimum : 25 ans- maximum : 93 ans).

Ces tumeurs sont très rares chez les sujets de moins de 40 ans. Plusieurs études montrent que les tumeurs vésicales chez le sujet jeune ne représentent que 0,1 à 4% de l'ensemble des tumeurs vésicales diagnostiquées [14].

Dans une étude marocaine, Aboutaib [15] rapporte un pourcentage de 3,27% de patients atteints de tumeur vésicale avant 40 ans.

Dans notre série l'âge moyen du diagnostic était de 61 ans chez l'homme et 64 ans chez la femme. Le pourcentage des sujets jeunes était de 2,8%. Ces données concordent avec celles de la littérature.

3- Le sexe :

Dans notre série, les hommes sont touchés dans 83,8% des cas soit un sexe ratio H/F de 5,1. Cette prédominance masculine a été observée dans les différentes séries de la littérature (tableau 10).

Tableau 10: Répartition des tumeurs vésicales selon le sexe H/F.

	B.CORNION [16]	G.A CIFARO [17]	KIRKASI [18]	TABRIL [19]	Notre série
Sex-ratio H/F	04	03	3,5	6,5	5,1

4- Les facteurs de risque :

De nombreux arguments cliniques, épidémiologiques et expérimentaux suggèrent que les tumeurs de vessie soient inductibles par des carcinogènes endogènes et exogènes. Schématiquement, les carcinogènes induisent des lésions de l'ADN selon un processus multiétape [20].

4-1 Le tabac :

Il existe une forte corrélation entre le tabagisme et le développement de tumeur de vessie, avec une relation dose-réponse prouvée. 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. Ce risque relatif est en rapport avec la présence de carcinogènes vésicaux dans la fumée inhalée. Ce sont essentiellement les hydrocarbures aromatiques polycycliques, N-nitrosamines, amines aromatiques polycycliques, amines hétérocycliques et des composés inorganiques [21].

Dans notre série, 61% de nos patients étaient des fumeurs avec un nombre moyen de 30 paquet-année (PA) (extrêmes: 5-90PA).

Cette fréquence a été rapportée par plusieurs auteurs (tableau 11).

Tableau 11: Fréquence des patients tabagiques atteints de tumeur vésicale.

	Nombre total des patients	Nombre de patients tabagiques	Pourcentage des tabagiques %
DI MENZA [22]	701	560	80%
F.CHINAUD [13]	971	717	73,8%
ELFASSI [23]	41	27	65,8%
Notre série	105	64	61%

4-2 Les facteurs professionnels :

De nombreuses substances sont considérées comme cancérogènes d'origine professionnelle.

a- Les amines aromatiques

Leur rôle cancérigène est bien établi. Certaines substances ont été particulièrement étudiées [20] :

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

b- Les hydrocarbures polycycliques

Les professions exposées aux hydrocarbures polycycliques sont la production d'aluminium, l'industrie du fer et de l'acier et la combustion du charbon... [20].

c- Les nitrosamines

Les secteurs d'activité exposant aux nitrosamines sont très variés comme l'industrie du caoutchouc, le tannage de cuir, la coiffure, l'industrie alimentaire, la construction automobile... [24].

Dans la littérature internationale, l'implication des facteurs professionnels dans la genèse de cancer de la vessie est estimée entre 5 et 25% [25].

Dans notre série, la notion d'exposition professionnelle a été retrouvée chez 3 patients (2,8%) : un ouvrier dans une usine de fabrication du cuir et deux ouvriers qui manipulent les produits de peinture.

4-3 Les facteurs infectieux :

a- 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 [10].

b- Les infections urinaires chroniques

Particulièrement chez les femmes et les personnes porteuses de lésions médullaires associées à une vessie neurologique responsable d'infection urinaire chronique (rétention chronique des urines, sonde à demeure). Le mécanisme intime de la carcinogenèse fait intervenir la présence de nitrosamines urinaires (produits par la flore bactérienne) responsables d'un processus inflammatoire local chronique, d'hyperplasie régénérative et de métaplasie épidermoïde [26].

c- Les infections virales

Ce sont les papillomavirus qui ont suscité plusieurs discussions surtout les sérotypes 16 et 18 [26].

4-4 Les facteurs environnementaux :

a- L'eau contaminée

Le risque de carcinome urothelial est augmenté dans les populations qui consomment de l'eau potable traitée par le chlore [20].

b- L'arsenic

Le rôle de l'arsenic et de ses métabolites a été incriminé dans la carcinogenèse urothéliale [20].

c- La néphropathie endémique des Balkans

Les patients résidents des pays balkaniques porteurs de cette néphrite interstitielle sont surexposés aux tumeurs urothéliales à tout niveau de l'appareil urinaire [20].

d- Les facteurs nutritionnels

- ❖ Les graisses : les études sont contradictoires concernant la responsabilité des graisses dans la survenue des tumeurs vésicales [17].
-

- ❖ L'alcool : il n'y a pas de corrélation entre la consommation d'alcool et les tumeurs de vessie [17].
- ❖ Les vitamines : la vitamine C a un rôle protecteur.
- ❖ Les minéraux et les oligo-éléments : le sélénium a un effet protecteur.
- ❖ Le café : la revue de la littérature a montré une légère augmentation du risque de cancer de vessie pour une consommation importante (supérieure à 5 tasses par jour) [17].
- ❖ Le thé surtout le thé vert a un effet protecteur [17].

4-5 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 de vessie [12].

4-6 Les facteurs iatrogènes :

a- les antalgiques

Le rôle de phénacetine a été bien établi, et le risque relatif varie de 2,3 à 11,2 selon les séries [20].

b- le cyclophosphamide

Le temps de latence est très variable (6 à 3 ans) . Le risque de cancer de vessie serait de 11% à 12 ans de recul [20].

c- la radiothérapie

L'intervalle d'apparition de tumeurs de vessie peut parfois dépasser 20 ans [20].

d- les autres agents anticancéreux

La chlornaphazine et les alkylants [20].

II. ANATOMOPATHOLOGIE :

1-Terminologie :

Pour les urologues, le terme de « tumeur de vessie superficielle » désigne une tumeur non infiltrante (Ta, T1, CIS) par opposition aux tumeurs infiltrant le muscle vésical (T2, T3, T4) (figure 12) [34]. Cette délinéation est fondamentale puisqu'elle constitue l'élément majeur de la décision thérapeutique. Depuis des décennies, c'est l'infiltration du muscle vésical qui conduit dans la majorité des cas au traitement radical en première intention.

Mais pour les « non urologues » et en particulier les anatomopathologistes, les tumeurs infiltrantes désignent les tumeurs qui infiltrent le chorion muqueux (T1, T2, T3, T4) (figures 12, 14 et 15) [27].

Cette divergence entre l'urologue et l'anatomopathologiste ne peut être que préjudiciable pour le patient et sa prise en charge multidisciplinaire.

Par ailleurs, le terme « superficiel » évoque fortement la bénignité. Cela est approprié pour une tumeur Ta de bas grade, mais certainement pas pour une tumeur T1 de haut grade associé à un CIS dont la gravité est confirmée au fil des publications [28].

En raison de l'ambiguïté du terme « tumeur superficielle » et des confusions délétères qu'il peut entraîner, il est progressivement abandonné dans la communauté urologique internationale comme Le comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (AFU) qui a proposé en 2008 de désigner par tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) les tumeurs Ta, T1 et CIS [29].

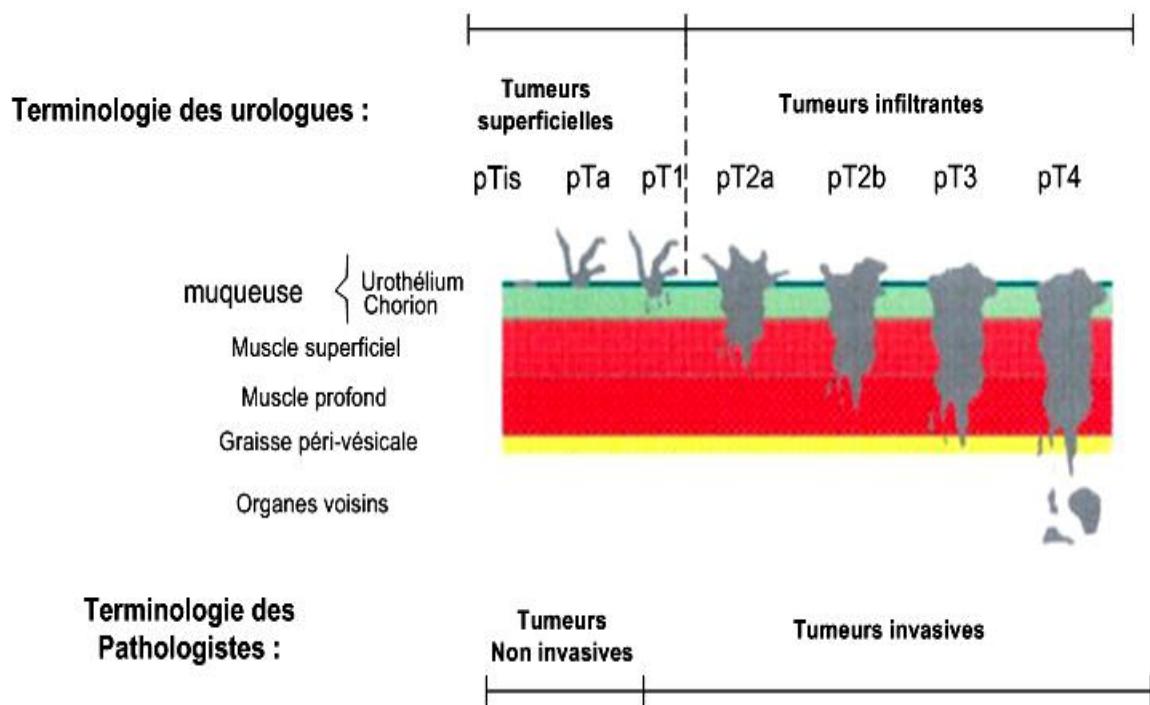


Figure 12: Représentation schématique des stades pT, selon la classification pTNM (UICC1997)

2- Aspect microscopique :

2-1 Les types histologiques:

Le type histologique le plus fréquent des cancers de la vessie dans les pays développés est le carcinome urothélial, qui présente plus de 90% des tumeurs vésicales en Amérique, en France et en Italie [30].

Selon des données du registre du 8^{ème} volume « cancer incidence in five continents », le carcinome urothélial constitue 84% des tumeurs de la vessie chez les hommes et 79% chez les femmes, les autres types histologiques ont une fréquence relativement basse (carcinome épidermoïde : 1.1% chez l'homme et 2.8% chez la femme, adénocarcinome : 1.5% chez l'homme et 1.9% chez la femme) [31].

Par contre, dans les pays d'endémie bilharzienne, c'est le carcinome épidermoïde qui est le plus fréquent [10]. Une étude faite aux CHU de Dakar [32] sur 82 cas de tumeurs vésicales

(caractère superficiel ou infiltrant non précisé) a retrouvé un carcinome épidermoïde dans 62,2% des cas (tableau 12).

Dans notre série qui concerne les tumeurs vésicales superficielles, le seul type histologique était le carcinome urothélial. Ce taux de carcinome urothélial (100%) a été aussi retrouvé lors d'une étude faite au CHU de Fès à propos de 41 cas de tumeurs vésicales superficielles [23].

Tableau 12: Les types histologiques des tumeurs superficielles de la vessie.

Séries		Carcinome urothélial	Carcinome épidermoïde	Adénocarcinome	Autres types
Service d'urologie de Fès [19]	Tumeurs superficielles	100%	0%	0%	0%
	Tumeurs infiltrantes	83,3%	11,1%	5,6%	0%
CHU Dakar [32] (tumeurs superficielles + infiltrantes)		26,6%	62,6%	6,1%	< 5%
Ouardi [33] (tumeurs infiltrantes)		91,4%	6,9%	1,7%	0%
Notre série		100%	0%	0%	0%

2-2 Classifications des tumeurs urothéliales superficielles :

Le terme de tumeurs superficielles a été introduit par les urologues pour définir les tumeurs urothéliales ne dépassant pas le chorion.

a- Le stade :

Le stade tumoral se définit par le degré d'infiltration de la paroi vésicale par la tumeur [30].

Le stade est un élément pronostique déterminant pour les tumeurs vésicales en général mais aussi dans le strict cadre des tumeurs dites superficielles.

Le stade histologique s'établit en référence à la classification TNM dont la dernière mise au point date de 2002. Il n'y a pas de modification dans la classification TNM 2002 par rapport à la version de 1997 (figure 12).

Ainsi, les tumeurs superficielles regroupent les stades pTis (carcinome in situ), pTa (carcinome papillaire non invasif) (figure 13) et pT1 (tumeur envahissant le chorion muqueux).

Pour améliorer la stadification des tumeurs pT1 il est apparu intéressant de préciser le niveau d'envahissement du chorion par rapport à la musculaire muqueuse (muscularis mucosae). Deux systèmes de subdivision de stade pT1 sont proposés :

- La subdivision en deux niveaux : pT1a (infiltration du chorion superficiel) (figure 14) et pT1b (franchissement de la musculaire muqueuse et infiltration du chorion profond) (figure 15) [48].
- La subdivision en trois niveaux pT1a, pT1b et pT1c correspondant respectivement à l'envahissement du chorion superficiel, de la musculaire muqueuse et du chorion profond [34].

Le stade ne sera confirmé que si le plan pariétal sous jacent est présent, analysable et non envahi dans le matériel examiné, c'est pourquoi une tumeur qui infiltre le chorion alors que le plan musculaire n'est pas visible sera étiquetée pT1 au moins [28].

b- Le grade :

Le grade cytologique est basé sur la description d'anomalies morphologiques (architecturales et cytonucléaires) de l'urothélium tapissant les papilles.

Depuis la découverte du cystoscope par Nitze en 1886, plus d'une vingtaine de classifications ont vu le jour [30].

La classification internationale de l'OMS en 1973 [30]:

- Papillome.
 - Carcinome G1.
 - Carcinome G2.
 - Carcinome G3.
-

La classification de consensus OMS/I.S.U.P (International society of Urological Pathology) [34]:

- Papillome.
- Tumeur papillaire à faible potentiel de malignité.
- Carcinome papillaire de bas grade.
- Carcinome papillaire de haut grade.

La classification OMS 1999 [34]:

- Papillome.
- Tumeur papillaire à faible potentiel de malignité (LMP).
- Carcinome papillaire G1.
- Carcinome papillaire G2.
- Carcinome papillaire G3.

La classification OMS 2004 des tumeurs urothéliales sur les biopsies et les copeaux de résection : C'est la dernière classification [35].

➤ Lésions planes :

- Atypies réactionnelles.
- Dysplasie.
- Carcinome in situ.

➤ Lésions papillaires :

- Papillome.
- Papillome inversé.
- Tumeurs urothéliales papillaire de faible potentiel de malignité.
- Carcinome urothélial de bas grade.
- Carcinome urothélial de haut grade.

Le problème de cette nouvelle classification c'est qu'il n'existe pas de consensus dans la conversion entre OMS 1973 et OMS 2004, chaque pathologiste, en fonction de son interprétation de la classification 1973 doit adapter sa réponse à la nouvelle classification 2004 (tableau 13) [34, 35].

Tableau 13: Corrélation OMS 1973/OMS 2004.

OMS 1973	papillome	Carcinome G1	Carcinome G2	Carcinome G3
OMS 2004	papillome	LMP ou carcinome bas grade	Carcinome bas grade ou carcinome haut grade	Carcinome haut grade

Pour la classification de l'OMS 1973, seules les tumeurs G1 et G3 sont identifiables facilement. Le grade 2 représente un groupe intermédiaire situé entre les 2 extrémités du spectre lésionnel. Les limites entre G1 et G2 ne sont pas clairement définies et varient d'un pathologue à l'autre [36]. Actuellement le système de grading de référence est le système OMS 2004. Mais il est recommandé de fournir encore au clinicien une évaluation dans l'ancienne classification OMS 1973 [37].

Dans la littérature, les tumeurs de stade pTa sont de loin les plus fréquentes car elles représentent 40% de l'ensemble des tumeurs vésicales (y compris les tumeurs infiltrantes), les tumeurs de stade PT1 sont retrouvées dans 30% des cas et les carcinomes in situ sont peu fréquents puisqu'ils ne sont présents que dans 1,5% des cas (figure 18) [38]. Ainsi, une étude faite par Droller aux USA [39] sur les tumeurs vésicales a retrouvé une tumeur pTa dans 50% des cas (donc environ 70% des tumeurs superficielles), une tumeur pT1 dans 20% des cas (donc environ 30% des tumeurs superficielles) et un carcinome in situ dans 3 à 5% des cas.

Les tumeurs de stade pT1 représentent 30% de toutes les tumeurs vésicales superficielles (tableau 14) [40]. Dans une autre étude faite au CHU de Fès, on a retrouvé une tumeur de stade pTa dans 51,2% des cas, pT1 dans 46,3% des cas et un carcinome in situ dans 2,5% des cas [23].

Dans notre série, 55,2% des tumeurs vésicales superficielles étaient de stade Ta et 44,8% étaient de stade T1. Ce taux relativement élevé des tumeurs de stade pT1 dans notre série et celle du CHU de Fès peut être en rapport avec le retard diagnostique chez nos patients.

Tableau 14: Incidence des tumeurs de stade pT1 d'après Herr [40].

Séries	Nombre de tumeurs vésicales superficielles	Nombre de tumeurs pT1	Pourcentage (%)
Lutzeyer	315	80	25%
Heney	249	74	30%
Malmstrom	152	53	35%
Algaba	95	24	25%
Abel	107	31	29%
Torti	252	51	20%
CHU de Fès	41	19	46,3%
Notre série	105	47	44,8%



Figure 13 : Tumeur papillaire non infiltrante (pTa) :

- a- Chorion superficiel.
- b- Chorion profond.
- m.m- Musculaire muqueuse.
- M- Plan musculaire.

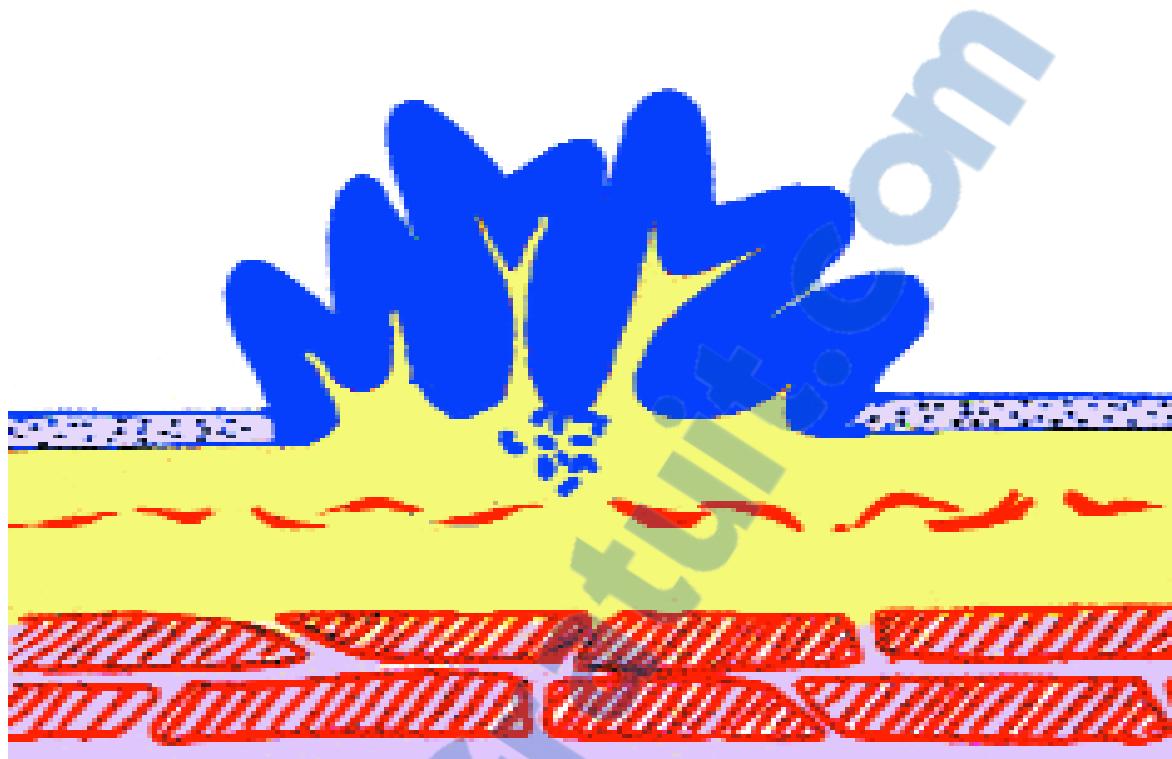


Figure 14 : carcinome papillaire infiltrant le chorion superficiel (pT1a) sans atteindre la musculaire muqueuse.



Figure 15: carcinome papillaire infiltrant le chorion profond (Stade pT1b).

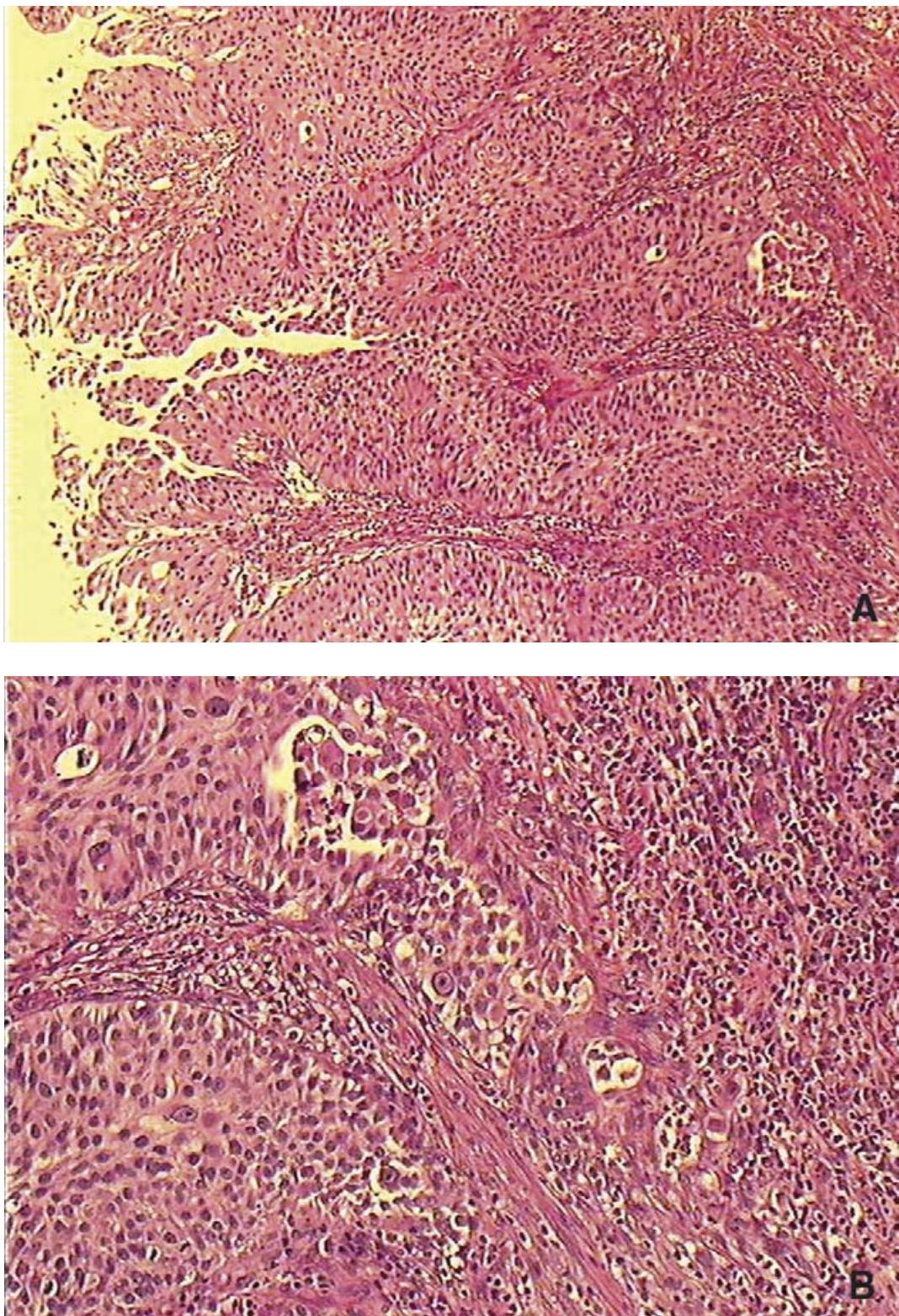


Figure 16 (A et B) : Aspect histologique d'une tumeur de vessie T1G3 montrant la prolifération papillaire et l'invasion du chorion.

III. HISTOIRE NATURELLE DES TUMEURS SUPERFICIELLES DE VESSIE **(figure 17) :**

Les tumeurs superficielles représentent environ 70 à 80% des tumeurs vésicales tous stades et grades confondus lors du diagnostic initial. Ces tumeurs superficielles vont poser deux problèmes évolutifs essentiels [41]:

- Un risque de récidive sans progression : le grade et le stade restant identiques ou inférieurs à ceux de la tumeur initiale.
- La progression : le stade et/ou le grade s'aggravant par rapport à celui de la tumeur initiale. Le risque majeur de la progression est l'invasion du muscle vésical exposant alors à des métastases et au décès.

La fréquence de ces deux risques dépend de nombreux facteurs, mais surtout du grade et du stade de la tumeur vésicale initiale.

Le comité de cancérologie de l'Association Française d' Urologie a classé les tumeurs vésicales superficielles en 3 groupes suivant le risque évolutif [38] :

- + Groupe 1 : les tumeurs à faible risque.
 - pTaG1 unique.
 - pTaG1-G2 non récidivant à 3 mois.
- + Groupe 2 : Les tumeurs à risque intermédiaire.
 - pTaG2 multifocal.
 - pTa multi récidivant.
 - pTaG3, pT1G2 unique.
- + Groupe 3 : Les tumeurs à haut risque évolutif.
 - pT1G3.
 - pTis diffus.
 - pT1 multifocal.
 - pT1 récidivant à moins de 6 mois.

Les taux de progression à 5 ans et la mortalité spécifique des tumeurs vésicales superficielles sont directement liés au groupe de risque auquel appartient la tumeur (tableau 15).

Tableau 15: Risque de progression à 5 ans et de décès par tumeur à 10 ans en fonction du risque évolutif [38].

Risque évolutif	Progression à 5 ans	Décès par tumeur à 10 ans
Faible risque	7%	4%
Risque intermédiaire	17%	13%
Haut risque	42%	36%

1- Les tumeurs pTa :

Ces tumeurs sont à haut risque de récidive. Toutefois, si leur suivi est attentif, leur risque de progression est faible. Dans la littérature, les taux rapportés de récidive sont compris 54% et 70% et le taux de progression varient entre 9% et 20% (tableau 16).

Le risque de récidive et de progression des tumeurs pTa traitées par résection endoscopique avec ou sans instillation endovésicale dépend de plusieurs facteurs (nombre, taille tumorale, grade et la récidive précoce) [43].

Tableau 16: Taux de récidive et de progression des tumeurs pTa.

	Nombre de patients	Suivi moyen (mois)	Taux de récidive (%)	Taux de progression (%)
Ziegner [44]	217	84	61	10,6
Lachand [45]	138	60	70	9,4
Martinache [42]	193	58	56,5	2,5

2- Les tumeurs pT1 :

Le risque principal des tumeurs pT1 est la progression vers l'invasion de la paroi musculaire. Le grade tumoral est le principal facteur de progression des tumeurs pT1 qui peut se faire selon trois modes [46] :

- La progression du stade : de pT1 à pT2.
- La progression du grade : de G1 ou G2 vers G3.
- L'apparition de métastases ganglionnaires ou à distance.

Le risque et les modalités de la progression peuvent être analysés en fonction de plusieurs facteurs :

- Le grade tumoral : Selon l'étude de Herr [46], le taux de progression des tumeurs T1G2 était de 32% contre 45% en cas de tumeur T1G3 (tableau 17).
- L'invasion ou non de la muscularis mucosae : Les tumeurs pT1 peuvent être classées en deux sous stades selon que la muscularis mucosae est envahie (pT1b) ou non (pT1a) par la tumeur. L'envahissement de cette muscularis mucosae semble être un facteur majeur de récidive et de progression bien supérieur au grade tumoral [48].
- Le délai d'apparition et la fréquence des récidives : Le risque de progression est d'autant plus grand que les récidives sont fréquentes. Les récidives sont d'autant plus fréquentes que la première récidive survient dans les 3 mois qui suivent le traitement initial [49].
- Le traitement utilisé : Résection endoscopique seule, les instillations endovésicales et la cystectomie totale.

Tableau 17: L'évolution en fonction du grade tumeurs T1 avec 20 ans de recul d'après Herr [47]

Grade tumoral	Nombre de patients (%)	Taux de récidive (%)	Taux de progression (%)	Décès par tumeur (%)
T1G2	41	49%	32%	22%
T1G3	58	48%	54%	36%

3- Le carcinome in situ (CIS ou pTis) :

L'histoire naturelle du CIS dépend de son type clinique [50] :

- ❖Type I : asymptomatique, unifocal et localisé à la vessie. La tumeur est très longtemps latente.
-

- ❖ Type II : Symptomatique et multifocal, d'évolution plus agressive. Le risque de localisation extra vésicale (ganglionnaire) est d'environ 34%.
- ❖ Type III : associé à une ou plusieurs tumeurs vésicales à cellules transitionnelles ou des tumeurs de stade pTa ou pT1. Le risque évolutif peut être faible ou élevé suivant le stade des tumeurs associées.

Le risque de progression est particulièrement élevé puisqu'il est évalué globalement à 54 %. Mais, la fréquence de ce risque varie avec une grande amplitude suivant le nombre de foyers tumoraux du pTis. En effet, le risque de progression est évalué à 8 % à 16 ans lorsque le pTis est unifocal et jusqu'à 78 % en cas de pTis multifocal [51]. Ces données sont confirmées par Wolf [52] qui, dans une série de 31 patients présentant une tumeur vésicale pTis à risque, retrouve 50 % de progression tumorale à 5 ans et 75 % à 10 ans.

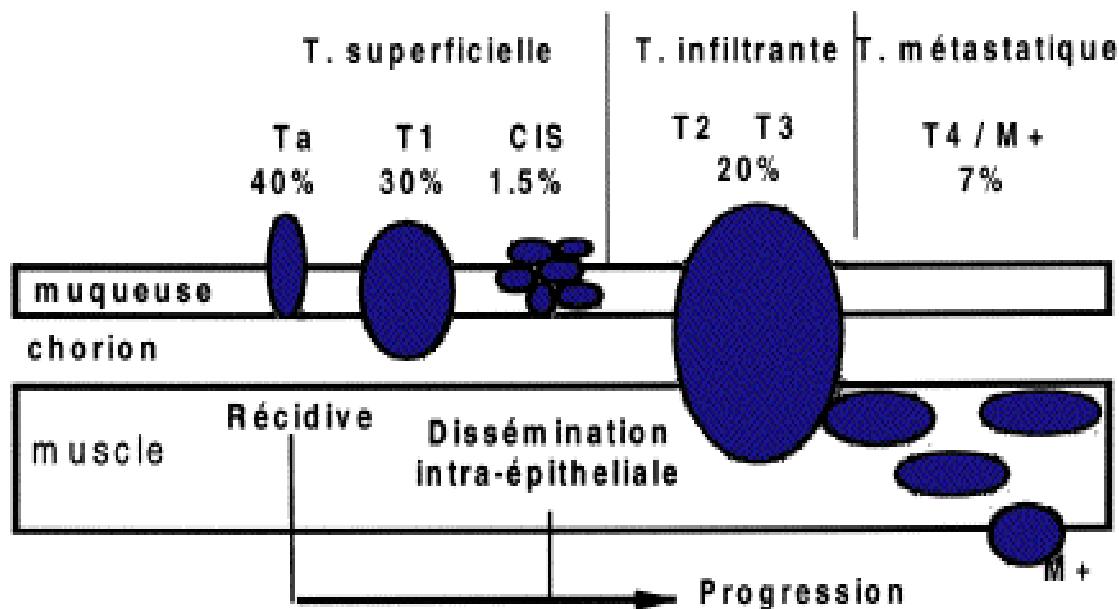


Figure 18: Les tumeurs vésicales, modes de présentation et incidences respectives.

IV. CLINIQUE:

1– Circonstances de découverte :

1-1 L'hématurie :

Le symptôme le plus fréquent révélant une tumeur vésicale est l'hématurie. Elle peut être macroscopique ou microscopique. Elle est classiquement terminale et observée chez 85% des patients présentant des tumeurs vésicales [53].

Dans notre série, l'hématurie macroscopique a été notée chez 98 patients (93,3%) ce qui concorde avec les données de la littérature (tableau 17) [54].

Tableau 17: Fréquence de l'hématurie dans la découverte d'une tumeur vésicale [54].

	JAMES.T	YAGODA	JAQUILLET.CL	Notre série
Hématurie(%)	75-80	75	70	93,3

1-2 Les signes d'irritation vésicale :

Ils sont présents dans 20% des cas, en particulier la pollakiurie et les brûlures mictionnelles. Ces symptômes sont le plus souvent provoqués par un carcinome in situ. En absence d'infection urinaire concomitante ou d'épine d'irritation lithiasique ou tumorale évidente, la présence des signes irritatifs avec ou sans hématurie doit faire suspecter l'existence d'un carcinome in situ vésical [53].

En effet, dans notre série, ces signes sont présents dans 86% des cas. Ils sont isolés dans 7,6% des cas et associés à l'hématurie dans 79% des cas.

1-3 Les autres signes :

Les tumeurs de vessie peuvent être révélées par des signes obstructifs (dysurie voir rétention aigüe des urines) en cas d'envahissement du col vésical ou de l'urètre prostatique ou par des douleurs lombaires en présence d'un retentissement sur le haut appareil urinaire [53].

Dans notre série, une dysurie a été notée dans 35% des cas. 12,3% de nos patients ont présenté des lombalgies.

2- L'examen clinique :

Il doit être systématique et comporte :

- L'examen général en particulier l'état hémodynamique et l'examen des conjonctives à la recherche d'un syndrome anémique.
- L'examen de l'hypogastre qui retrouve une sensibilité ou rarement une masse sus-pubienne évoquant une volumineuse tumeur du dôme vésical.
- L'examen des fosses lombaires à la recherche d'une douleur à la palpation ou à la percussion évoquant une distension rénale.
- Le toucher rectal est un élément important de l'examen et du bilan d'extension. Associé au palper hypogastrique, il permet d'apprécier la base de la vessie et de rechercher un envahissement locorégional.
- Le toucher vaginal chez la femme permet d'apprécier la mobilité vésicale par rapport à l'utérus.

L'examen clinique est souvent normal en cas de tumeurs de vessie superficielles [53].

Dans notre série :

- L'examen clinique était normal dans 38% des cas.
 - Un syndrome anémique dû à l'hématurie a été noté dans 33,3% des cas.
 - 12 patients (11,4%) ont présenté une sensibilité de la fosse lombaire.
 - L'examen physique a retrouvé une sensibilité de l'hypogastre chez 29 patients (27,5%).
 - Aux touchers pelviens, la base de vessie était indurée chez 8 patients (7,6%).
 - Une hypertrophie prostatique a été retrouvée dans 11,4% des cas.
-

V. PARACLINIQUE :

1- L'imagerie:

1-1 L'échographie vésicale et rénale :

Elle est souvent utilisée en raison de l'absence d'agressivité et de morbidité pour les patients. Mais elle n'a qu'une valeur d'orientation. Elle permet de voir les tumeurs vésicales sous forme d'une saillie endoluminale. Elle précise le nombre, le siège, la morphologie des tumeurs vésicales et leur base d'implantation [55].

L'évaluation globale de sa sensibilité est de 74% et sa spécificité de 90% lorsque l'on recherche la récidive d'une tumeur vésicale connue, les carcinomes *in situ* étant exclus. Ces résultats sont probablement moins bons lorsque le diagnostic initial n'est pas connu [56].

L'échographie est utilisée surtout pour la surveillance des tumeurs vésicales. En effet, VALLANCIEN [53] a obtenu une spécificité de 90% et une sensibilité de 74% pour déceler les récidives tumorales après RTUV.

Malone [57] a comparé l'échographie sus pubienne à la cystoscopie pour rechercher une récidive tumorale, il a pu déceler 50% des récidives avec 11% de faux positifs.

Cependant, les limites de l'échographie (non détection des tumeurs inférieures à 0,5 mm, des tumeurs planes ou des tumeurs situées au dôme et la face antérieure de la vessie) ne permettent pas d'en faire une référence par comparaison à la cystoscopie [58].

Dans notre série, L'échographie vésicale a été utilisée dans le diagnostic des tumeurs de vessie et elle a retrouvé une tumeur chez 100 patients (96,2%).

L'échographie permet aussi d'étudier le haut appareil urinaire et d'éliminer une éventuelle dilatation des voies excrétrices en rapport avec la tumeur vésicale [59].

L'obstruction d'un orifice urétéal par la tumeur avec dilatation d'amont évoque dans 92% des cas une tumeur infiltrante mais les tumeurs superficielles de gros volume peuvent être obstructives en raison de leur poids qui comprime sans envahir l'orifice urétéal [59].

Dans notre série l'échographie rénale a retrouvé un retentissement sur le haut appareil urinaire chez 9 patients (8,57%) avec urétéro-hydronephrose bilatérales chez 3 patients. Ce retentissement est en rapport avec plusieurs facteurs : La taille tumorale ($\geq 7\text{cm}$), la papillomatose vésicale, le siège de la tumeur (au niveau du col ou près du méat uréteral)

1-2 L'urographie intraveineuse (UIV) :

C'est un examen peu coûteux qui nécessite une préparation du malade et le respect de certaines contre-indications en particulier l'insuffisance rénale et aussi des précautions en cas d'allergie à l'iode [58]. A l'UIV, une tumeur vésicale correspond classiquement à une lacune polycyclique. Le diagnostic différentiel peut se poser avec un caillot sanguin ou une lithiase radio transparente.

Seule 60% des tumeurs vésicales exophytiques sont mises en évidence par cet examen. Ainsi le rôle de l'UIV dans le diagnostic des tumeurs superficielles de vessie reste mineur et se limite à la recherche d'une localisation tumorale sur le haut appareil urinaire et la surveillance de ces tumeurs au cours de leur évolution [60].

De Filippo [61] a noté une tumeur vésicale à l'UIV dans 76% des cas lorsqu'il existait une hématurie macroscopique.

Dans notre série, l'UIV a été faite chez 10 patients (9,5%), elle n'a mis en évidence la tumeur vésicale que chez 6 patients (60%). le retentissement sur le haut appareil urinaire a été noté chez 3 patients.

1-3 La tomodensitométrie :

L'uroscanner est un examen utilisé surtout dans le cadre du bilan d'extension de la tumeur. Il doit être réalisé avant et après injection de produit de contraste, avec une vessie pleine et des coupes jointives de 5mm [62].

Il apporte des renseignements plus précis sur l'infiltration des espaces périvésicaux. Mais cet examen ne permet pas d'apprécier l'infiltration pariétale et peut parfois surestimer l'extension dans certains cas [63]:

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

Pour les tumeurs vésicales superficielles, cet examen est d'autant plus intéressant qu'il s'agit d'une volumineuse tumeur T1G3 avec un doute sur une sous stadification [62].

Dans notre série, l'uroscanner a été indiqué en cas de tumeur d'allure infiltrante à l'endoscopie ou en cas de grosse tumeur T1 avec un doute sur une sous stadification. 21 patients (20%) ont bénéficié de cet examen qui a pu montrer la tumeur vésicale chez tous ces patients. La graisse périvésicale a été respectée chez 14 patients (66,7%) et envahie par la tumeur chez 7 patients (33,3%).

1-4 L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Elle est surtout étudiée pour déceler une infiltration pariétale vésicale par la tumeur et évaluer son stade évolutif locorégional [64].

Pour Barentsz et Roy [65], la fiabilité globale de l'IRM dans le staging pariétal varie entre 73 et 96% et serait supérieure au scanner. Ceci s'explique d'une part par la meilleure résolution en contraste et d'autre part par sa possibilité de réaliser des plans de coupe plus adaptés à la morphologie de la vessie permettant d'explorer les tumeurs du dôme et de la base.

Contrairement au scanner, l'IRM peut être pratiquée chez les sujets patients ayant une altération de la fonction rénale. Mais actuellement, en routine clinique, l'IRM ne permet pas de différencier un stade pT1 (tumeur superficielle) d'un stade pT2 (tumeur infiltrante) [62].

2- L'endoscopie vésicale :

2-1 La cystoscopie (figure 19, 20) :

Il y a deux types de cystoscopie [53]:

- La fibroscopie souple :_Elle est réalisée sous anesthésie locale avec un taux de détection qui avoisine 100%. La flexibilité et le faible calibre du fibroscopie permettent d'explorer toutes les faces de vessie, avec le minimum de douleur et d'inconfort pour le patient.
- La cystoscopie rigide classique : Elle est de moins en moins utilisée mais elle est encore acceptable chez la femme.

C'est l'examen de référence qui permet de faire le diagnostic macroscopique (avec précision du nombre, la taille, la topographie et l'aspect de la tumeur) et de réaliser des biopsies de la tumeur et des zones suspectes. En effet, cet examen a été fait chez tous nos patients.

Utz et al ont rapporté dans leur série que la majorité des tumeurs vésicales est située au niveau de la face latérale droite (20%), la face latérale gauche (15%) et le trigone (10%). Parmi 107 patients porteurs de tumeur superficielle de vessie, Abel et al ont rapporté que 65 patients (61%) avaient une tumeur unique et 42 patients (39%) une tumeur multifocale [26].

Ces données sont relativement notées dans notre série aussi (face latérale gauche : 35%, face latérale droite : 16,6%, trigone : 11,67%, tumeur unique : 57,1%, multiple : 42,9%).

L'incidence des tumeurs intradiverticulaire est faible puisqu'elle varie de 0,8 à 13,5% selon les séries avec une moyenne de 4% [66]. La cystoscopie ne permet de mettre en évidence la tumeur intradiverticulaire que dans 60% des cas. Cette mauvaise sensibilité est expliquée par la difficulté d'explorer la paroi de tous les diverticules en particulier lorsqu'ils sont volumineux et à collet étroit, et surtout par l'oubli d'explorer systématiquement tous les diverticules lorsque l'on a découvert une tumeur vésicale [67].

En effet, dans notre série, une tumeur intradiverticulaire a été notée chez un seul patient (0,95%) et qui a été visible à l'échographie vésicale. A la cystoscopie, on a trouvé une tumeur accouchée par un diverticule situé sur la face latérale gauche.

Il est donc évident que la cystoscopie est l'examen clé pour le diagnostic des tumeurs de vessie. Cependant, Zaak et al [68] ont rapporté que 30% des dysplasies de grade 2 et 53% des CIS ne sont pas visibles par la cystoscopie classique. D'où l'intérêt de la mise au point d'un test discriminatif fiable (cystoscopie en fluorescence).

2-2 La Résection Trans-Urétrale de la vessie (RTUV) :

Elle permet à la fois de préciser le diagnostic et d'apprécier le stade et le grade par l'étude anatomo-pathologique des copeaux de résection de la tumeur (voir chapitre traitement) [53].

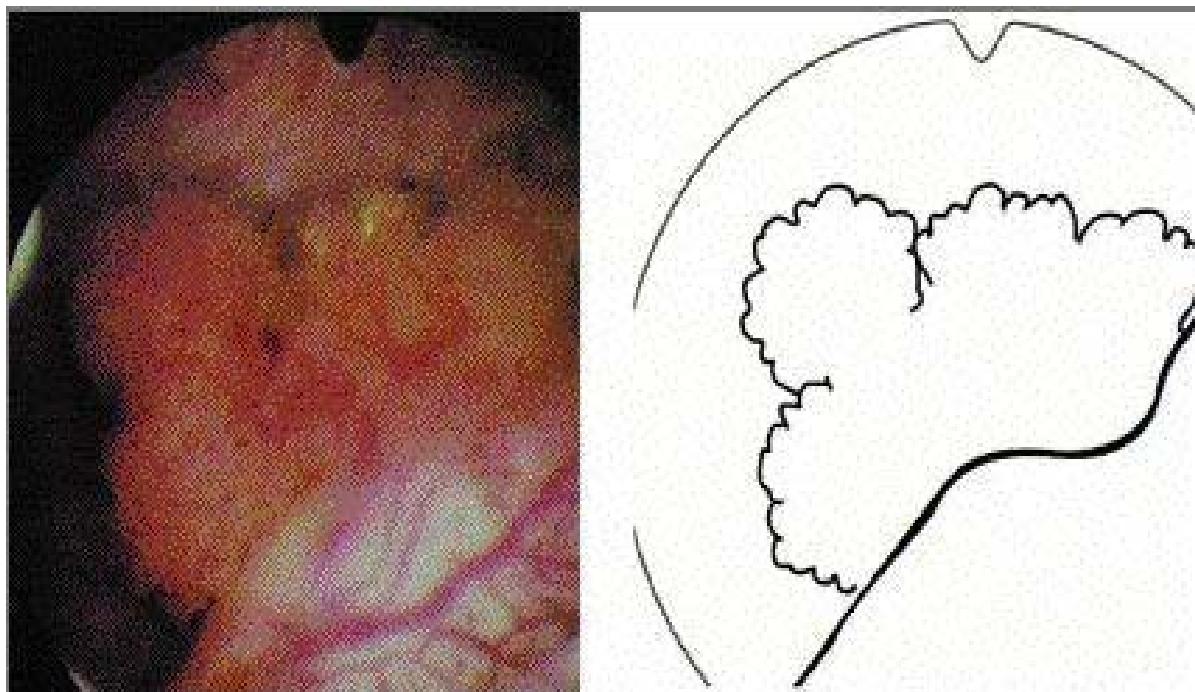


Figure 19 : Image cystoscopique d'une tumeur papillaire siégeant à proximité d'un orifice urétéral.

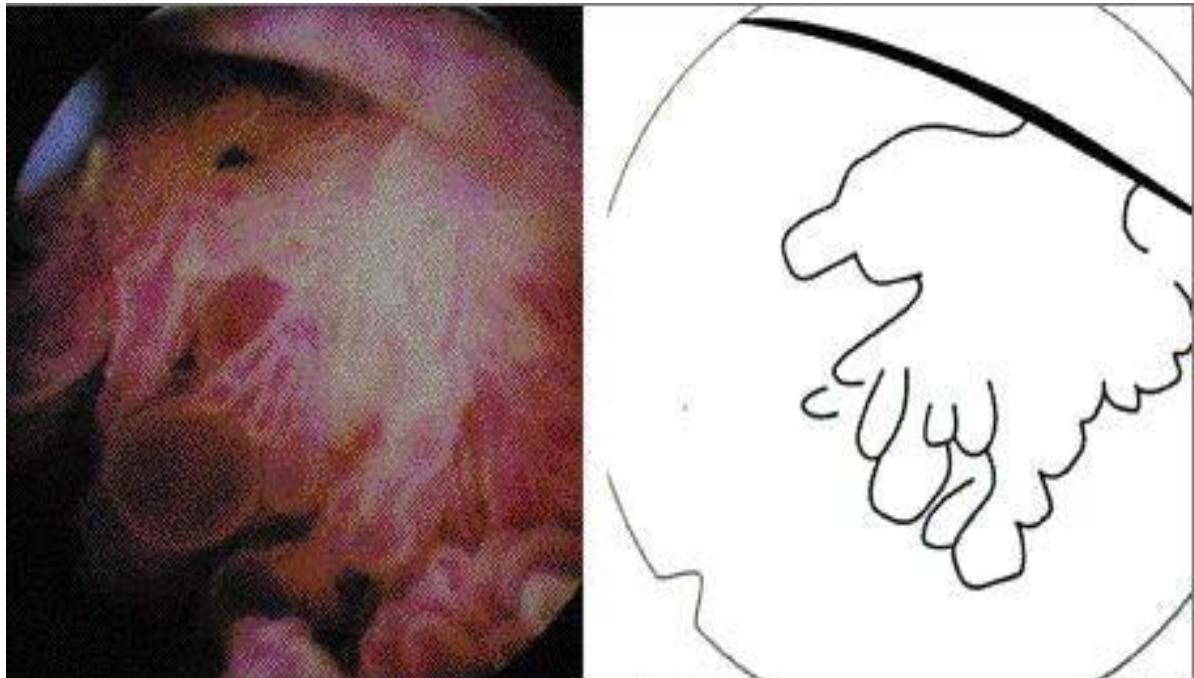


Figure 20 : Image cystoscopique d'une tumeur papillaire située sur le dôme à proximité du col vésical.

3– La biologie :

3-1 La cytologie urinaire :

C'est un examen simple, non invasif, rapide et peu coûteux, qui permet la détection des cellules tumorales desquamant dans les urines provenant des voies excrétrices urinaires [69].

Le matériel idéal pour la cytologie urinaire est l'urine mictionnelle en évitant la première miction matinale et si possible après un léger exercice physique. On peut analyser les urines du sondage vésical ou le liquide de lavage vésical (50 à 100 ml de sérum physiologique) qui sont très cellulaires (les cellules urothéliales détachables mécaniquement de la surface épithéliale). Chaque mode de prélèvement présente des particularités à prendre en compte lors de l'interprétation cytologique. C'est pourquoi le mode de prélèvement doit toujours figurer sur la fiche de renseignement accompagnant ce prélèvement [78].

C'est l'examen biologique de référence, surtout en terme de spécificité qui est de 70 à 100%. Mais la sensibilité des résultats dépend essentiellement du grade tumoral [70]:

- Pour le diagnostic des carcinomes in situ et les tumeurs de haut grade, la sensibilité atteint au moins 90%. Ces résultats sont expliqués par la grande facilité pour le cytologiste de reconnaître les cellules tumorales dont le noyau présente des atypies nettes et évidentes.
- Pour les tumeurs de bas grade, la sensibilité n'est que de 20%.

Malgré ses imperfections, la cytologie reste un outil de référence pour le dépistage et la surveillance des tumeurs de vessie [63].

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

3-2 Les nouveaux tests de biologie moléculaire :

Depuis quelques années, de nombreux marqueurs validés ou au cours d'évaluation ont été proposés afin de remplacer les méthodes de référence actuelles (cystoscopie et cytologie urinaire). Les applications éventuelles de ces nouveaux marqueurs sont doubles : le dépistage de tumeurs vésicales asymptomatiques dans une population à risque, et la surveillance des patients présentant une tumeur vésicale connue et traitée pour espacer les cystoscopies [71].

a- Le BTA stat test et BTA TRAK (Bladder Tumor Antigen) :

C'est un test qui permet de mettre en évidence dans les urines des composantes de la matrice extracellulaire des cellules tumorales [71] :

- Le BTA Stat test : c'est un test qualitatif. Son principe est la mise en évidence de l'antigène HCFHrp (human complement facture H-related protein). La spécificité de ce test varie de 37 à 83% et la sensibilité varie de 56 à 86%.
- Le BTA-TRAK : C'est un test quantitatif immuno-enzymatique. La sensibilité varie de 56 à 74%. Cette sensibilité est d'autant plus grande que le stade et le grade sont élevés. La spécificité varie de 51 à 95%. Elle est toujours inférieure à celle de la cytologie chez des patients porteurs d'une pathologie du bas appareil urinaire non tumorale (hématurie, lithiasis).

b- Le NMP22 (Nuclear Matrix Protein) :

C'est une protéine de la matrice nucléaire impliquée dans la réPLICATION du DNA et la transcription de l'ARN. La sensibilité moyenne du test dépend du volume tumoral, du stade et du grade, allant de 24,4% pour les tumeurs inférieures à 2 cm, à 98,8% pour les tumeurs supérieures à 2 cm de 34% pour les carcinomes de bas grade à 98% pour les carcinomes de haut grade et de 52% pour les tumeurs pTa à 90% pour les tumeurs supérieures à pT1. Cependant, ce test reste meilleur que la cytologie urinaire (25% de faux positifs) [69].

c- Les produits de dégradation de fibrine ou de fibrinogène (PDF) :

Les PDF sont produits par le passage du fibrinogène ou du plasmagène en extracellulaire par l'intermédiaire du facteur de croissance de l'épithélium vasculaire produit par la tumeur vésicale. La sensibilité varie de 68% à 83% pour les tumeurs superficielles de vessie. Elle varie en fonction du grade. La spécificité, en particulier pour la surveillance des tumeurs vésicales déjà connues, varie entre 78% et 98% [71].

d- ImmunoCytTM/uCyt⁺TM :

Ce test utilise une technique d'immunocytotransfert. Il permet de détecter des marqueurs de cellules exfoliées des tumeurs de vessie. La sensibilité globale du test est de 90% alors que sa spécificité varie entre 78% et 98%. L'intérêt de cette méthode semble être la détection des tumeurs de bas grade contrairement à la cytologie classique. L'utilisation du test uCyt+ couplé à la cytologie urinaire permettrait de pouvoir sélectionner des patients présentant un risque accru de récidive et donc de permettre d'espacer les cystoscopies en cas de test uCyt+ négatif [72].

e- Le gène p53 :

La différence génétique entre une cellule normale et une cellule 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 immunochimique permet de déceler l'altération du p53 dans les urines avec une sensibilité de 23,5% et une spécificité de 75%. Le gène p53

pourrait être utilisé comme marqueur de l'efficacité du traitement par BCG, du risque de progression des tumeurs vésicales et comme marqueur de la chimiosensibilité des tumeurs [71].

f- La recherche de l'activité télomérase par PCR :

La télomérase est un marqueur dont l'utilisation est encore du domaine de la recherche. Concernant la sensibilité et la spécificité, les résultats sont différents selon les séries. Des séries montrent que la télomérase présente une sensibilité de 70 à 93% et une spécificité de 60 à 99% pour établir le diagnostic de tumeur de vessie. Ces résultats ne sont pas retrouvés par toutes les séries [73].

Néanmoins, la principale limite diagnostique de ces nouveaux marqueurs est leur spécificité inférieure à la cytologie et leur coût élevé.

4- Le diagnostic photodynamique ou cystoscopie en fluorescence (figure 21):

4-1 Les substances utilisées pour obtenir une fluorescence vésicale :

a- Par voie intraveineuse :

La substance utilisée dérive de l'hématoporphyrine. Elle a des effets indésirables majeurs surtout cutanés rendant son utilisation difficile en routine [74].

b- En instillation intravésicale [75]:

- L'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) : La limite de cette substance est le temps d'exposition du produit qui doit être en moyen de 3 heures et demi avant de réaliser la cystoscopie.
- L'hexylaminolévulinate(HAL) : L'avantage de cette substance par rapport au 5-ALA est le temps d'exposition court et la distribution dans toutes les couches de l'urothélium.

4-2 Intérêt de l'utilisation de la fluorescence :

Les techniques de fluorescence permettent de détecter des lésions de CIS ou de dysplasie qui sont optiquement invisibles et qui seraient à l'origine des récidives. Elles permettent ainsi leur biopsie et leur destruction. Il est confirmé que la cystoscopie avec fluorescence a une sensibilité supérieure que celle de la cystoscopie conventionnelle pour la détection des tumeurs vésicales en particulier le carcinome in situ [76].

Dans un essai prospectif de phase III, 381 patients ayant une suspicion de tumeur de vessie ont été randomisés pour recevoir avant la cystoscopie soit de l'acide 5 amino-lévulinique (5-ALA) soit du sérum physiologique intravésical. Une cystoscopie a été réalisée 2 heures plus tard à la fois en lumière blanche et fluorescente. Une amélioration visuelle était apportée par le 5-ALA, mais sans impact significatif sur la survie sans récidive (Tableau 18) [77].

Tableau 18: Comparaison de la cystoscopie standard et la cystoscopie en fluorescence associée à l'acide 5 amino-lévulinique [77].

	Cystoscopie standard	Cystoscopie en fluorescence
Nombre de patients ayant une ou des lésions tumorales visibles	152	161
Nombre de patients ayant du cis visible et resqué	21	26
Lésions de CIS additionnelles (% des patients)	0%	54%
Survie sans récidive à 12 mois (% de patients)	69,8%	62%

Un grand nombre d'études cliniques, dont 3 études prospectives multicentriques et randomisées, ont montré la supériorité de la cystoscopie en fluorescence (en lumière bleu), comparée à la cystoscopie standard en lumière blanche pour la détection des tumeurs vésicales superficielles. La sensibilité de la cystoscopie par fluorescence est en moyenne de 93 % (82–97 %), pour seulement 73 % (62–84 %) en cystoscopie standard (tableau 19) [174].

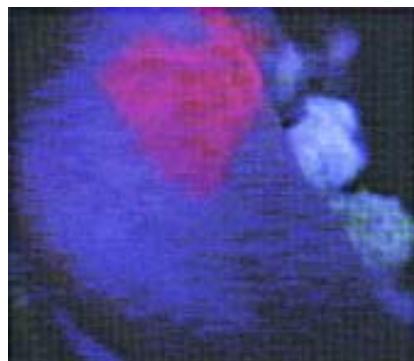
Tableau 19: Résultats de la cystoscopie par fluorescence et de la cystoscopie standard [78].

	Nombre patients	Sensibilité cystoscopie (%)		Faux positifs cystoscopie (%)	
		En fluorescence	Standard	En fluorescence	Standard
Jichlinski [79]	52	96	73		
Shmidbauer [80]	211	97	58	13	10
Jocham [81]	146	95	68	37	26
Fredet [82]	196	92	68	39	31

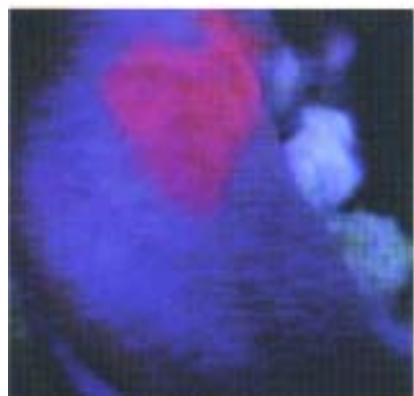
La sensibilité de cette technique varie de 87% à 96% alors que la spécificité varie seulement entre 35 et 66%. Cette spécificité est due aux faux positifs induits par l'inflammation, les instillations endovésicales et les résections vésicales [26].

4-3 L'autofluorescence induite par le rayonnement laser :

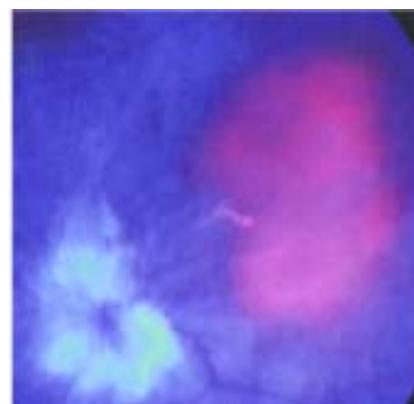
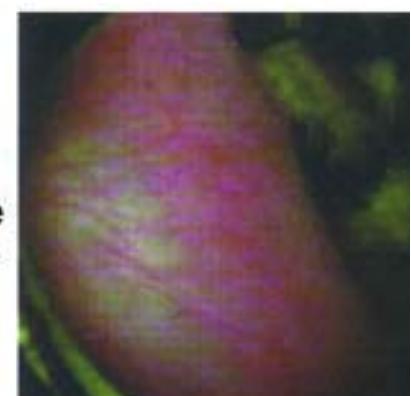
Elle permet de détecter les CIS non visibles à la cystoscopie et de différencier les zones érythémateuses, en rapport avec une inflammation, des dysplasies ou du CIS [53].



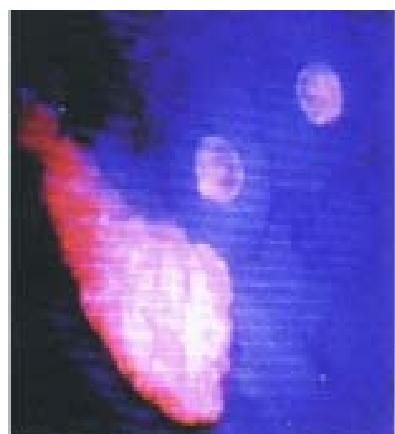
Dysplasie près d'une zone réséquée



Dysplasie à proximité d'une zone réséquée



Carcinome in situ (Cis) près d'une cicatrice de résection



Grande tumeur exophytique avec petites tumeurs satellites



Figure 21: lésions tumorales mises en évidence par fluorescence.

VI. EVALUATION DE L'EXTENTION LOCO-REGIONALE [83]:

Elle précise le degré d'extension et de l'agression des tumeurs vésicales superficielles afin d'évaluer le pronostic et de proposer le meilleur traitement.

1– La relecture des biopsies par un deuxième anatomopathologiste:

L'interprétation des lames anatomopathologiques (stade et grade) est très subjective et diffère suivant le lecteur ce qui peut influer négativement sur la qualité de la prise en charge thérapeutique.

De nombreuses auteurs ont abordé ce problème parmi eux : VANDER MEIJDEN

[84] qui a étudié une cohorte de 1400 patients présentant une tumeur vésicale superficielle dont la biopsie a été soumise à deux lectures par deux anatomopathologistes. L'analyse des résultats montre une grande variabilité dans l'interprétation du stade et du grade tumoral. Une concordance entre les deux lectures n'a été obtenue que pour 57% des tumeurs pTaG1 et 50% des tumeurs pTaG3. La seconde lecture a permis de reclasser 53% des stades estimés en première lecture pT1, en un stade pTa. Parmi les tumeurs pT1G3, 10% ont été reclassées à la seconde lecture en pT2.

De la même manière, Witjes [85] a étudié 450 patients porteurs de tumeurs superficielles de la vessie. Le stade était identique dans les deux lectures dans 79,3% des cas, le grade dans 70,2% des cas et le stade associé au grade dans 59,7% des cas.

Donc, lorsque la tumeur semble agressive (pT1G3), une seconde lecture peut permettre de reclasser dans un stade inférieur ou supérieur et ainsi, modifier le projet thérapeutique initial.

2– L'enveloppement de la muscularis mucosae :

De nombreux anatomopathologistes classent les tumeurs pT1 en deux sous stades selon que la muscularis mucosae est envahie (pT1b) ou non (pT1a). L'analyse de la littérature met en évidence un pronostic très différent de ces deux stades tumoraux :

Hasui [48] a étudié 164 patients présentant une tumeur superficielle de vessie, les tumeurs pT1 ont été restadiées en pT1a (60 patients) et pT1b (28 patients) et ont été suivies pendant une moyenne de 78 mois. Il a mis en évidence 25% de récidives dans les tumeurs pTa, et 31,7% de récidives dans les pT1a et 64% dans les pT1b. De même pour la progression, les tumeurs pTa ont progressé dans 6,6% des cas, les tumeurs pT1a dans 6,7% et les pT1b dans 53,5% des cas, ces résultats étant statiquement significatifs.

Cette étude montre clairement que l'envahissement de la muscularis mucosae semble être un facteur majeur du risque de récidive et de progression.

Ainsi, l'existence d'un envahissement de la muscularis mucosae pourrait faire proposer, d'emblée ou rapidement en cas d'échec du traitement conservateur local, un traitement agressif.

Dans notre série, l'envahissement ou non de la muscularis mucosae a été précisé chez 3 patients. 2 patients avaient une tumeur pT1b et un seul patient avait une tumeur pT1a.

3- La deuxième résection:

La résection endoscopique peut être incomplète vers la profondeur de la paroi vésicale. Cela va entraîner un nombre non négligeable de sous stadification et de tumeurs résiduelles qui seront des fausses récidives (ou fausses progressions). Ces stadifications insuffisantes sont particulièrement fréquentes lorsque la biopsie ne contient pas de muscle. Plusieurs études ont évalué le risque de sous stadification et son importance dans la modification de la stratégie thérapeutique initiale (tableau 20).

Braurs [86] a étudié 42 patients présentant une tumeur vésicale pT1G2 OU G3 associée ou non un carcinome in situ à la première résection endoscopique. Une deuxième résection systématique a été réalisée 2 à 6 semaines après la première. Il n'y avait pas de tumeur résiduelle dans 36% des cas, par contre dans 24% des cas, la seconde résection a permis de mettre en évidence un stade réel pT2 ou un CIS conduisant à un changement dans la stratégie thérapeutique initiale. La seconde résection montrait une tumeur résiduelle de stade identique à la tumeur dans 24% des cas et une tumeur de stade inférieur (Ta) chez 16% des patients.

Mersdorf [87] a réalisé une deuxième résection endoscopique chez 102 patients présentant une tumeur superficielle de haut grade. Les tumeurs classées initialement pTa présentaient à la deuxième résection, une tumeur résiduelle dans

45 % des cas, qu'était du même stade dans 31 % des cas et sous évaluées dans 14 % des cas. Les tumeurs classées pT1 à la première résection présentaient à la deuxième biopsie une tumeur résiduelle dans 58 % des cas. Cette tumeur résiduelle était de même stade dans 16 % des cas, sur stadifiée dans 18 % des cas et sous stadifiée dans 24 % des cas (dont 65 % de CIS). Les tumeurs classées CIS au premier examen anatomopathologique, présentaient, à la deuxième résection, une tumeur résiduelle dans 75 % des cas dont le stade était identique à celui de la première résection.

Vogeli [88] a réalisé la même étude mais de manière prospective chez 188 patients. La deuxième résection endoscopique a été réalisée 4 à 6 semaines après la première. Le pourcentage de tumeurs résiduelles était, tous stades confondus, de 38%. Le stade de la tumeur résiduelle était plus élevé que celui de la tumeur initiale dans 9 % des cas.

Dans notre série, la deuxième résection a été pratiquée chez 10 patients (9,5%) après 1 mois de la première. Parmi ces patients, il n'y avait pas de tumeur résiduelle chez 4 patients (40%), une tumeur résiduelle de stade identique à la tumeur initiale a été trouvée chez 3 patients (30%). La deuxième résection a montré une tumeur de stade inférieur chez 2 patients (20%) et une tumeur de stade supérieur (T1) par rapport à la tumeur initiale(Ta) chez un seul patient (10%).

Tableau 20: Les modifications du stade après la deuxième résection.

Séries	Stade à la 1 ^{ère} RTU	Résultat de la 2 ^{ème} RTU			
		Pas de tm résiduelle	Même stade tumoral	Sur stadification	Sous stadification
Mersdof [87] n : 102	Ta	55%	31%	-	14%
	T1	42%	16%	18%	24%
	CIS	27%	75%	-	-
Braurs [86] n : 42	T1G2 ou G3	36%	24%	16%	24%
Vogel [88] n : 188	Ta, T1, CIS	62%	29%		9%
Notre série n : 10	T1 + une grosse tumeur Ta	40%	30%	20%	10%

n : nombre de patients, Tm : tumeur.

L'analyse de ces données conduit à recommander une résection endoscopique, dans les 4 à 8 semaines suivant la résection initiale, dès qu'il existe un doute sur l'exactitude du stade de la tumeur. Il s'agit plus particulièrement des tumeurs de haut grade et stade tels que les G3 et les pT1, ainsi que les tumeurs pT1 dont les biopsies ne comportent pas de muscle et donc ne permettent pas d'affirmer leur caractère superficiel [89]. Certains auteurs recommandent la deuxième résection en cas de tumeurs multifocales ou de grande taille [76].

4- L'envahissement prostatique :

La présence d'une localisation prostatique associée aggrave le pronostic des tumeurs vésicales superficielles qui deviennent alors à haut risque évolutif. Ce risque est majoré en cas de tumeur multifocale, de CIS associé, de tumeurs siégeant au niveau du col vésical et trigone et en cas de cytologie urinaire positive en absence de tumeur vésicale visible [76].

Plusieurs régions de la prostate peuvent être envahies : la muqueuse de l'urètre prostatique, les canaux, les glandes prostatiques et le stroma.

Montie [90] a montré l'intérêt de la résection endoscopique de la muqueuse prostatique pour établir le diagnostic et l'efficacité du BCG lors de l'atteinte de la muqueuse et des canaux superficiels de la prostate.

Dans notre série, une résection de la prostate a été faite chez 6 patients et n'a pas trouvé de localisation tumorale à ce niveau. 17 patients (16,2%) ont bénéficié d'une résection de l'urètre prostatique. On a trouvé une tumeur de l'urètre prostatique chez 3 patients (17,6%) : 2 carcinomes *in situ* et une tumeur papillaire TaG1.

Il apparaît donc important de réaliser des biopsies urétrales et /ou prostatiques au moindre doute.

5- La présence d'une localisation sur le haut appareil urinaire :

La présence d'une atteinte du haut appareil urinaire (HAU) associée à une tumeur vésicale aggrave le pronostic. Elle apparaît d'autant plus fréquemment, que la durée d'évolution de la tumeur vésicale est élevée. L'incidence rapportée de l'atteinte du haut appareil urinaire associée a varié entre 1,1 et 4,5% [61].

Une série de 330 patients porteurs de tumeurs vésicales superficielles a été étudié par A.Bajaj [60]. L'UIV (à la recherche d'une localisation sur le HAU) a été faite chez 233 patients. Une tumeur sur le HAU a été trouvée chez 4 patients (1,7%). Parmi ces patients, deux avaient une tumeur vésicale multifocale.

L'incidence de l'atteinte du HAU dépend du stade, du grade et de la multifocalité de la tumeur. Il est donc nécessaire de surveiller régulièrement le haut appareil urinaire en particulier dans les tumeurs à haut risque. L'examen de référence est l'urographie intraveineuse.

6- L'imagerie (TDM et IRM) : voire chapitre diagnostic (paraclinique).

VII. TRAITEMENT :

1-Les moyens :

1.1 La Résection Trans-Urétrale de la Vessie (RTUV) :

La RTUV permet de préciser le diagnostic de la tumeur. Elle permet aussi d'effectuer une exérèse la plus complète possible de la tumeur [91].

a- La technique opératoire :

Il faut contrôler la stérilité des urines moins d'une semaine avant l'acte opératoire. La RTUV se fait sous anesthésie générale ou de préférence péridurale. Le résecteur endoscopique par l'intermédiaire d'une anse électrique, permet à la fois de faire l'ablation de la tumeur et de coaguler le site tumoral. Le premier temps de la résection est l'exploration de toute la muqueuse vésicale pour noter toutes les anomalies (tumeurs, zones érythémateuses). Il faut réaliser la résection la plus complète possible surtout en profondeur afin d'obtenir une stadification précise de la tumeur. Après l'ablation de la tumeur, une coagulation légère de sa base d'implantation pour détruire d'éventuelles cellules tumorales, et ainsi réduire le risque de tumeur résiduelle. Dans certaines circonstances, il peut être utile de compléter la résection par des biopsies de l'urètre prostatique ou des biopsies randomisées de la muqueuse optiquement saine [92].

Enfin, l'acte se termine par la récupération des copeaux de résection et le drainage par sonde double courant qui permet d'éviter la formation des caillots sanguins intra-vésicaux.

b- Les complications de la RTUV :

b-1 L'hémorragie:

Elle est prévenue par une hémostase soigneuse vérifiée en début de remplissage. Elle survient dans 2 à 13% des RTUV (Tableau 21).

Tableau 21: incidence de l'hémorragie au cours de la RTUV

Séries	Nombre de patients	Hémorragie (%)
Dick [93]	834	13%
Kondas [94]	1250	1%
Collado [95]	-	2,8%

b-2 La perforation vésicale :

Elle est favorisé par la résection trop profonde, tumeur intradiverticulaire, stimulation du nerf obturateur, distension trop importante de la vessie et la paroi vésicale fragilisée par de multiples RTUV [96].

Deux types de perforations peuvent survenir :

- Intra péritonéale nécessitant souvent une exploration par la chirurgie ouverte ou par la laparoscopie.
- Sous péritonéale où la surveillance sous antibiothérapie à large spectre et un drainage vésicale par sonde urétrale, est le plus souvent la règle.

La fréquence de la perforation vésicale au cours de la RTUV varie de 1,3 à 6% (Tableau 21) [97].

Dans notre série, la résection s'est compliquée d'une perforation sous péritonéale chez un seul patient (0,95%) qu'a été sondé pendant 12 jours.

Tableau 21: Incidence de la perforation vésicale au cours de la RTUV [97].

Séries	Nombre de patients	Perforation vésicale (%)
Collado (2000)	2821	36 (1,3%)
Pycha (2003)	417	16 (4%)
Skolarikos (2005)	3410	34 (1%)
Nieder (2005)	173	6 (3,4%)
Notre série	105	1 (0,95%)

b-3 L'infection urinaire :

L'incidence de cette complication est très variable selon les séries : 2 à 39% des cas [98].

b-4 Le traumatisme des orifices urétéraux :

Ce qui va provoquer une sténose urétérale ou un reflux vésico-urétéal en cas de section des méats entraînant l'essaimage des cellules tumorales au niveau du haut appareil urinaire. Le reflux vésico-rénal survient dans 16 à 70% des cas après résection endoscopique, la fréquence dépend de la situation de la tumeur [99].

Mazeman [100] a mis en évidence chez 107 patients traités par RTUV, une fréquence de 25% de localisations sur le haut appareil urinaire en cas de reflux iatrogène contre 4% en l'absence de reflux.

b-5 La stimulation du nerf obturateur :

Elle peut survenir en cas de résection des tumeurs de la face latérale de la vessie. Cette stimulation va entraîner une adduction violente de la cuisse ce qui peut provoquer une perforation vésicale. La fréquence de ce risque a été évaluée par Kihl [101] à 10,6% dans une série de 160 résections.

b-6 La résorption du liquide d'irrigation :

Elle est plus rare que lors de la résection prostatique et apparaît surtout en association à une perforation vésicale intra péritonéale. Elle entraîne sur le plan biologique une hyperhydratation extracellulaire provoquant une hyponatrémie parfois sévère pouvant provoquer un œdème cérébral avec nausées, vomissements et troubles de la vision. Elle est traitée par la restriction hydrique et les diurétiques [98].

b-7 L'explosion de la vessie :

Elle est rare mais particulièrement grave, par le risque de rupture de la vessie. Elle survient lorsque l'air contenu dans la vessie se mélange aux gaz créés par l'électrosection [102].

b-8 La mortalité :

Elle est faible mais pas nulle. Elle est rapportée à 0,8% dans une série de 1250 résections endoscopiques [98].

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

La résection endoscopique est le traitement de référence des tumeurs superficielles de vessie mais pas toujours suffisante. Cependant, dans notre série, la RTUV a été le seul traitement chez 81 patients soit 77,1%.

1-2 Les instillations endovésicales :

Les instillations endovésicales sont représentées essentiellement par la chimiothérapie en particulier la mitomycine C (MMC) et l'immunothérapie endovésicale par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG).

La chimiothérapie permet la réduction des récidives et le BCG permet de retarder la progression des tumeurs à haut risque. Cependant, il existe des complications et des inconvénients liés à ces instillations.

a- La chimiothérapie endovésicale :

a-1 La mitomycine C (MMC) :

*** Pharmacologie :**

C'est un agent alkylant isolé de streptomyces caespitosus. La mitomycine C est extrêmement instable à PH acide et à PH très basique. Ainsi une urine acide inactive toute instillation de mitomycine. Le principal mécanisme d'action de la MMC est l'inhibition de la synthèse d'ADN par alkylation. Elle pourrait également inhiber la synthèse de l'ARN. La MMC entraîne des cassures directes de l'ADN par la production de radicaux oxygénés. La MMC est disponible sous forme de poudre pourpre en flacons de 5 et 20mg stockée à température ambiante [103]

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

réactions allergiques cutanées. Dans la littérature, 30% des patients présentant des réactions cutanées ont dû arrêter le traitement [104].

*** Modalités d'utilisation :**

- ECBU avant chaque instillation.
- 40 mg de MMC dans un volume de 20ml.
- Réduction de la diurèse 8h avant et pendant l'instillation.
- Alcalinisation des urines.
- Vérification du résidu post mictionnel avant l'instillation.
- Vérification du PH urinaire (6 à 8).
- La durée d'instillation est de 2h.

*** Protocoles thérapeutiques :**

Dans la littérature, plusieurs protocoles ont été utilisés, mais le plus souvent 40mg une fois par semaine pendant 8 semaines. Le traitement d'entretien n'a pas fait preuve de son efficacité. Il était le plus souvent représenté par une injection mensuelle pendant un an [106].

La mitomycine C est également utilisé en instillation post-opératoire précoce IPOP (6 ou 24 heures après la RTU mais pas plus de 24 heures) [107].

a-2 Autres substances :

*** Les antracyclines : doxorubicine et épirubicine.**

Elles agissent par interaction et par inhibition des topo-isomérases I et II pour inhiber la synthèse des acides nucléiques. La dose recommandée est de 50 mg diluée dans 50 ml de sérum salé isotonique (NaCl 0,9%) et instillée pour environ 2 heures dans la vessie une fois par semaine pendant 8 semaines. Concernant la Chimioprophylaxie des tumeurs réséquées, une analyse de 1389 patients a noté un taux de récidive de 53% dans les groupes contrôles et 38% dans les groupes traités par MMC [106].

★ **Le thiotepa :**

C'est un agent alkylant qui a un risque important de myélotoxicité car il traverse la muqueuse vésicale (faible poids moléculaire). Actuellement elle n'est plus utilisée comme Chimioprophylaxie [106].

★ **La mitoxantrone :**

Sa place en instillation reste à définir car les résultats des études réalisées sont contradictoires [106].

a-3 Principaux résultats :

➤ Carcinome in situ : Les résultats sont très variables parfois contradictoires en plus du faible nombre des patients inclus dans les différentes études (tableau 22). C'est pour cela que l'instillation de BCG reste le traitement de première intention en cas de CIS [106].

Tableau 22: Taux de réponse dans les CIS traités par Mitomycine C d'après Van der Meijden [106].

Etudes	Nombre de patients traités par MMC	Taux de réponse complète
Harrison	6	4 (67%)
Issell	14	4 (29%)
Soloway	12	5 (42%)
Koontz	20	9 (45%)
Cant	12	5 (42%)
Striker	19	15 (79%)

➤ Chimioprophylaxie des tumeurs réséquées : De nombreuses études contrôlées (RTU+MMC versus RTU seule) ont été analysées par Lamm [108]. Deux études montrent une différence en faveur de la MMC (15%) (tableau 23).

Tableau 23: Résultats des études analysées par Lamm (MMC/RTU) [108].

Etudes	Nombre de patients	Bénéfice MMC (%)
Huland	58	33%
Nijima	287	9%
Kim	43	1%
Tolley	397	23%
Kregge	83	7%
Akaza	298	9%

➤ Instillation postopératoire précoce (IPOP) : Rajala et al [109] rapportent que l'IPOP (6 heures après la RTU) diminue le taux de récidive de dans les tumeurs superficielles de grade 1, 2 et 3 par rapport à la RTU seule. Le bénéfice net était de 27% pour les tumeurs G1, 29% pour les tumeurs G2 et 30% pour les tumeurs G3 (tableau 24).

Tableau 24: impact des IPOP sur la récidive selon le grade [109].

Grade	Nombre de patients	Récidive (%)		Différence %
		RTU+IPOP	RTU seule	
G1	72	38,2%	65,8%	27,6%
G2	46	32%	81%	29%
G3	16	55,6%	85,7%	30,1%

Dans une autre étude sur 134 cas de tumeurs de risque intermédiaire, Rajala [110] a comparé les deux armes thérapeutiques (RTU versus RTU+IPOP). Il a rapporté que l'IPOP réduit le risque de récidive avec un bénéfice net de 25,8% en faveur de l'IPOP.

Une méta-analyse publiée en 2004 par Sylvester [111] a montré que les instillations post-opératoires précoces (avant 24h) de Mitomycine C réduisent le risque de récidive tumorale des tumeurs Ta et T1. Le risque global passerait de 48% en cas de RTU seule à 36% avec IPOP.

b- L'immunothérapie endovésicale : LE BACILLE DE CALMETTE-GUERIN(BCG)

b-1 Qu'est ce que le BCG ? :

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

En 1975, Dekernion a rapporté le premier traitement d'une tumeur vésicale métastatique d'un mélanome malin par BCG-thérapie locale. Ces observations ont conduit Morales puis Martinez pineiro dès 1976 à utiliser le BCG en instillations locales dans le traitement prophylactique des tumeurs superficielles de vessie [108].

Le mécanisme d'action du BCG n'est pas encore clair. Mais il est admis qu'il agit par un processus immunologique complexe. Cette réponse immunitaire locale endovésicale qui se déroule en trois phases est liée à l'interaction de trois systèmes : l'hôte, le BCG et la tumeur. C'est pour cela qu'il faut un système immunitaire intact chez le patient pour avoir une bonne action antitumorale du BCG [112].

b-2 Protocoles des instillations:

➤ **Le traitement d'attaque (figure 25) :** le protocole standard comporte une instillation par semaine pendant 6 semaines. La dose est variable en fonction du type de préparation. La dose standard : 81 mg de BCG Connaught lyophilisé (Immunocyst®) disposé soit en 3 flacons de 27 mg chacun ou en un seul flacon [113].

Des résultats intéressants ont été observés avec les faibles doses de BCG dont la tolérance semble meilleure. En effet, MARTINEZ et al [114] rapportent en 2002 leurs résultats sur 500 patients ayant une tumeur superficielle de vessie suivis en moyen pendant 69 mois. 253 patients avaient reçus une dose standard de 81 mg de BCG et 247 patients une dose réduite de 27 mg par instillation. Les taux de survie sans récidive étaient respectivement de 72% et 69%, et les taux de progression étaient respectivement de 11,5% et 13,3% dans les groupes sans ou avec réduction de la dose. La toxicité était diminuée dans le groupe avec réduction de dose (22,6% → 4,2%). Après analyse par sous groupes, les auteurs recommandaient une dose standard pour les patients à haut risque et ayant une tumeur multifocale, et une réduction de la dose pour les patients ayant une tumeur de risque intermédiaire et pour le traitement d'entretien.

Au vu de ces différentes études, la réduction de la dose semble être une option intéressante pour améliorer la tolérance du BCG tout en préservant à priori son efficacité. Cette

méthode paraît particulièrement adaptée aux patients ayant une mauvaise tolérance à la dose standard de BCG et pour lesquels le praticien serait tenté d'interrompre le traitement.

➤ Intérêt d'un traitement d'entretien :

Les modalités de ce traitement n'étaient pas clairement définies. Divers protocoles ont été testés (Tableau 22), mais aucun ne fait véritablement consensus. Le protocole classique est celui de Lamm comportant 3 instillations hebdomadaire à 3, 12, 18, 24, 30 et 36 mois (figure 25) [115].

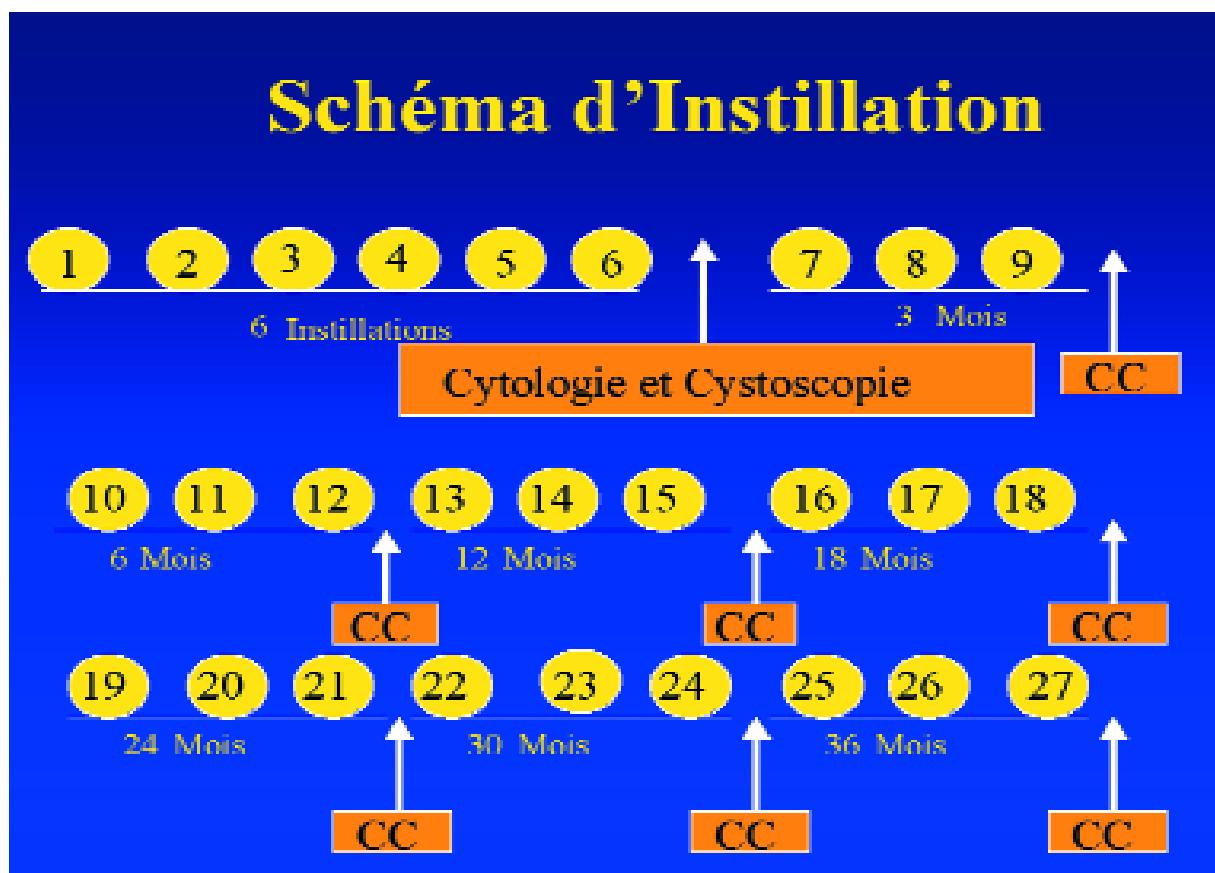


Figure 22 : Le schéma des instillations de BCG incluant le traitement d'entretien avec la surveillance selon LAMM [115].

Dans une série de 93 patients, Badalament et al [116] ont comparé un protocole d'induction seule de 6 instillations hebdomadaires à un protocole avec entretien de 6

instillations hebdomadaires suivies d'une par mois pendant 24 mois. Les résultats n'étaient pas en faveur du traitement d'entretien.

Palou et al [117] ont comparé dans une étude randomisée portant sur 131 patients un protocole simple de 6 instillations hebdomadaires à un protocole avec entretien associant 6 instillations hebdomadaires d'induction et 6 instillations hebdomadaires à 6, 12, 18, et 24 mois. Le taux de récidive était de 15,1% à 20 mois dans le groupe ayant reçu le traitement d'entretien contre 26,2 % à 24 mois dans le groupe avec induction seule. Bien que ces résultats soient en faveur du traitement d'entretien, la différence entre les taux de récidive n'a pas été considérée comme significative ($p = 0,07$).

Plus récemment, le CUETO (Club Urologique Espagnol de Traitement Oncologique) [118] a rapporté les résultats d'un traitement d'entretien qui consistait en 1 instillation de 27 mg de BCG tous les 15 jours pendant 12 semaines dans une étude portant sur 125 patients ayant une TVNIM (tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle) de risque intermédiaire. Avec un suivi médian de 53 mois, le taux de récidive était de 26,8 % et le taux de progression de 9,9 %.

La seule étude randomisée disponible ayant montré un avantage du traitement d'entretien en termes de survie sans récidive et de progression tumorale a été réalisé par Lamm et al. [119] du SWOG (*South West Oncology Group*). Le protocole utilisé consistait en 6 instillations hebdomadaires pour le traitement d'induction, suivies ou non de 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois. Une différence significative ($p < 0,0001$) de survie sans récidive a été trouvée entre les bras avec ou sans traitement d'entretien, avec une médiane de 76,8 et 35,7 mois respectivement. Parce qu'il a fait la preuve de son efficacité sur une large cohorte ($n = 550$) et dans une analyse randomisée, ce protocole est actuellement le plus utilisé.

Saint et al [120] ont rapporté les résultats du même traitement d'entretien chez 72 patients suivis pour une TVNIM à haut risque de récidive et de progression. Après un suivi médian de 2 ans, les taux de récidive et de progression étaient respectivement de 12,5 % et 2,6%.

Tableau 25: Description des résultats des différents protocoles d'entretien de BCG Thérapie.

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

Dans une série de 84 patients porteurs de tumeur T1 traitées initialement par BCG thérapie, Ali-El-Dein [121] a comparé deux protocoles d'entretien en terme d'efficacité et de tolérance. Le groupe 1 a été traité par le protocole d'entretien standard par 3 cures hebdomadaires à 3, 6, 12, 18 et 24 mois. Dans le groupe 2 un protocole simplifié a été administré, comprenant une instillation par mois pendant un an. Il a conclu que le BCG mensuel était aussi efficace et moins toxique que le protocole standard (tableau 26).

Tableau 26: comparaison de l'efficacité et la tolérance des deux protocoles d'entretien de BCG thérapie [221].

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

b-3 Les examens complémentaires avant traitement par BCG :

Lors de l'initiation du traitement : il faut faire un examen clinique complet et faire pratiquer un bilan biologique qui se compose d'une NFS, d'un ionogramme (urée, créatininémie), des transaminases (ASAT, ALAT), des gamma-GT, bilirubine libre et conjuguée, ECBU, radio pulmonaire± IDR à la tuberculine et un dosage de PSA chez l'homme. Puis chaque instillation sera précédée d'un examen clinique et ECBU effectué au moins quatre jours avant l'instillation [122].

b-4 Les effets indésirables :

Les effets indésirables de la BCG thérapie ont été codifiés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 4 classes I à IV en fonction de l'intensité et de la durée des symptômes, et deux catégories A et B en fonction de la nature des symptômes. La catégorie A correspond aux signes généraux, et la catégorie B aux signes locorégionaux (Tableau 27) [123].

Ces effets secondaires sont à l'origine d'une sous-utilisation et d'un arrêt précoce du traitement par BCG thérapie. En pratique, le risque de cure incomplète est important en raison de la toxicité locale et générale du BCG ou du refus par le patient de poursuivre la cure. L'impact pronostic d'une cure incomplète a été étudié sur une cohorte de 270 patients ayant une TVNIM à haut risque traités par un protocole 6 + 3 instillations. Il apparaît qu'une cure incomplète de moins de 6 instillations est un facteur de récidive et de progression. Or, le principal facteur de non compléction de la cure est la toxicité locale pour 84 % des patients [224].

On en conclut donc que la prévention des effets secondaires du BCG est primordiale pour obtenir une meilleure observance thérapeutique et préserver ainsi le pronostic des patients traités par BCG.

Tableau 27: Classification des effets secondaires selon l'OMS [123].

CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III	CLASSE IV
CLASSE IA	CLASSE IIA	CLASSE IIIA	CLASSE IV
SIGNES GENERAUX	SIGNES GENERAUX	SIGNES GENERAUX	- Collapsus cardio
- Syndrome grippal (1222 OMS)	- Syndrome grippal	- Syndrome grippal	vasculaire
> à 2h et < à 48h	G1 ou G2 ≥ à 48h et < à 7 Jours	≥ à 7 Jours	(499 OMS)
- T°C (725 OMS)	- T°C	- T°C	- Détresse
≥ 38° et < 38.5° Durée:	≥ à 38.5° et < à 48 heures	≥ à 39.5° et > à	respiratoire aiguë
- Douleurs musculaires	≥ à 39.5° et < à 12 heures	12 heures	(528 OMS)
< G3 (73 OMS)	- Douleurs musculaires	≥ à 38.5° et > à	- CIVD
- Asthénie (716 OMS)	= G3	48 heures	(1175 OMS)
< G3	- Asthénie	- Réactions allergiques	- Hépatite
CLASSE IB	= G3	<u>Grade 1</u> = œdème	(350 OMS)
SIGNES LOCAUX	- Arthralgies (64 OMS)	<u>Grade 2</u> =	<u>Grade 1</u> = Transa :
> à 2h et < à 48h	Grade 1= Minimes	Bronchospasme	1.2-2.5 X Nle
- Cystite (599 OMS)	Grade 2= Modérées	régressif sous	<u>Grade 2</u> = Transa :
- Pollakiurie nocturne (613 OMS)	Grade 3= Sévères	traitement per os	2.6-5 X Nle
> 2 et < à 5 Mictions /Nuit	CLASSE IIB	<u>Grade 3</u> =	<u>Grade 3</u> = Transa :
- Pollakiurie diurne	SIGNES LOCAUX	Bronchospasme	5.1-10 X Nle
> 6 et < à 20 Mictions /Jour	- Cystite (599 OMS)	régressif sous	<u>Grade 4</u> = Transa :
- Impériosités mictionnelles	G1 ou G2 ≥ à 48h	traitement parentéral	> à 10 X Nle
(IM)	et < à 7 Jours	<u>Grade 4</u> =	Définition
< G3	ou signes cliniques sévères (G3)	Choc anaphylactique	OMS 79 +NIAID
<u>Grade 1</u> = Minimes ou modérées	- Pollakiurie nocturne	Définition NIAID 94	91
<u>Grade 2</u> = Sévères sans fuite	≥ à 5 Mictions /Nuit	- Rash cutané	- Septicémie
<u>Grade 3</u> = Sévères avec fuites	- Pollakiurie diurne	(27 OMS)	(744 OMS)
- Hématurie (604 OMS) < G3	- IM	<u>Grade 1</u> = <i>Erythème</i>	- Miliaire
<u>Grade 1</u> = sans caillot	= G3	<u>Grade 2</u> = Desquamation	- Infection
<u>Grade 2</u> = avec caillots	- Hématurie	sèche prurit ou vésicules	vasculaire
<u>Grade 3</u> = obstruction ou transfusion nécessaire	= G3	<u>Grade 3</u> = Desquamation	- Infection de prothèse
Définition OMS 79 +NCI 93	- Brûlures Mictionnelles	suintante ou ulcération	•
- Brûlures Mictionnelles	= G3	<u>Grade 4</u> = Dermite	
< à G3	- Fuites fin de miction	exfoliatrice avec nécrose	
- Fuites fin de miction (156 OMS)	= G3	cutanée	
< à G3	- Fuites à l'effort	Définition OMS 79 + NIAID 94	
- Fuites à l'effort (156 OMS)	= G3	- Arthrites (63 OMS)	
< G3	- Dysurie	- Uvête iridocyclite	
- Dysurie (601 OMS) < G3	= G3	CLASSE IIIB	
SIGNES REGIONAUX	- Douleurs sus pubiennes	SIGNES LOCAUX	
- Douleurs sus pubiennes isolées	= G3	- Cystite (599 OMS)	
< G3	- Douleurs rénales	≥ à 7 Jours ou	
- Douleurs rénales isolées	= G3	SIGNES REGIONAUX	
< G3	- Douleurs péri-anales	- Prostatite (632 OMS)	
- Douleurs péri-anales	= G3	- Epididymite	
< G3	- Constipation	(1076 OMS)	
- Constipation	= G3	- Orchite (1133 OMS)	
< G3		- Abcès rénal (616 OMS)	
		Sténose urétrale (621 OMS)	

b-5 Règles de bonne pratique des instillations vésicales :

Le succès des instillations de BCG, en particulier pour en limiter les effets indésirables, impose de suivre des règles de bonne pratique. Tout d'abord, il faut respecter les contre-indications de la BCG thérapie que sont un état immunodéprimé, ou une tuberculose active, des antécédents de réaction systémique, une cystite d'autre origine (bactérienne ou radique), ou une hématurie macroscopique notamment après résection. Le patient doit être informé des effets secondaires de la BCG-thérapie. Avant chaque instillation, les effets secondaires d'une instillation précédente doivent être recueillis auprès du patient, et un examen cytobactériologique datant de moins de 36 heures doit prouver la stérilité des urines. Un délai de trois semaines doit être laissé entre la résection et l'instillation. Lors de chaque instillation, le sondage ne doit pas être traumatique, et si possible, les instillations doivent être effectuées par simple gravité. Après chaque instillation, une hyperhydratation est recommandée [122].

b-6 Prévention des effets indésirables du BCG par l'ofloxacine :

L'étude française publiée en 2006 a évalué l'intérêt de l'ofloxacine dans la prévention des effets secondaires de la BCG-thérapie [125]. Il s'agissait d'une étude multicentrique, prospective randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. Cent quinze patients ont été randomisés. Dans le premier groupe, 57 patients ont reçu un traitement d'induction par BCG associant 6 + 3 cures, et de l'ofloxacine.

Dans le second groupe, 58 patients ont reçu le même traitement d'induction par BCG et un placebo. Le suivi moyen était respectivement de 369 et 374 jours dans le groupe 1 et 2. L'ofloxacine était administrée sous forme de deux gélules, la première étant prise six heures après la première miction suivant l'instillation, et la seconde

10 à 12 heures après la première prise. L'ofloxacine était ainsi administrée après chaque instillation. L'objectif de la prise décalée d'ofloxacine était de ne pas interférer avec la réaction immunitaire provoquée par le BCG, pour ne pas en diminuer l'efficacité. Les résultats de cette étude ont montré une diminution significative des effets indésirables de classe supérieure ou

égale à II entre les instillations 4 et 6 chez les patients ayant reçu de l'ofloxacin. Les effets indésirables de classe III ont été diminués de 21,5 % entre l'instillation 1 et 9

($p = 0,019$). En outre, l'observance du traitement était meilleure dans le groupe ayant reçu l'ofloxacin : 80,7 % des patients ont effectué les 9 cures dans le groupe avec ofloxacin, contre 65,5 % dans le groupe placebo ($p = 0,092$) (Tableau 28). Enfin, l'incidence des effets indésirables graves nécessitant la prise d'un traitement anti-tuberculeux était de 5,3 % dans le groupe ayant reçu l'ofloxacin contre 13,8 % dans le groupe placebo (Tableau 29).

Tableau 28: Impact de l'ofloxacin sur l'observance du traitement par BCG [125]

	BCG + ofloxacin (n : 57)		BCG + placebo (n : 58)		
	n	%	n	%	
Arrêt prématûre du BCG (< 9 instillations)	11	19,3%	20	34,5%	
Raison de l'arrêt du traitement	Toxicité	7	12,3%	14	24,1%
	Non réponse au traitement	2	3,5%	0	0%
	Autre raison	2	3,5%	6	10,3%

Tableau 29: Rôle de l'ofloxacin dans la prévention des effets secondaires de la BCG thérapie [125].

	BCG + ofloxacin (n : 57)		BCG + placebo (n : 58)	
	n	%	n	%
Réactions indésirables graves	4	7%	5	8,6%
Miliaire pulmonaire	0	0%	1	1,7%
Epididymite	0	0%	1	1,7%
Fièvre	1	1,8%	0	0%
Cystite	2	3,5%	1	1,7%
Fièvre + autres signes urinaires	0	0%	2	3,4%
Caillotage	1	1,8%	0	0%
Traitemen antituberculeux	3	5,3%	8	13,8%

b-7 Résultats de la BCG thérapie :

C'est l'agent thérapeutique le plus efficace pour la prévention des récidives [126]. Un taux de réponse complète de 60 à 80% a été obtenu dans des études non randomisées. De nombreuses études soulignent l'intérêt du BCG pour réduire le risque de progression.

➤ **Intérêt de la BCG thérapie dans le traitement du CIS :**

La BCG thérapie constitue le traitement de référence du CIS avec un taux de réponse complète d'environ 70% à 2ans. En effet, de nombreuses études ont montré l'efficacité du BCG dans prise en charge du CIS (tableau 30).

Tableau 30: Résultats de la BCG thérapie dans le traitement du CIS.

Etudes	Nombre de patients	Taux de réponse complète (%)	Recul moyen (mois)
Akaza [127] (CIS isolé)	32	84%	20
Harland [128] (CIS isolé)	53	53%	32
Merz [129] (CIS isolé)	25	88%	44
Merz [129] (CIS associé)	25	78%	40

Sylvester [130] a comparé dans une méta-analyse les taux de réponse complète du BCG et de la Mitomycine C dans le traitement du CIS. Ce taux était respectivement de 40% et 70%.

➤ **RTUV seule versus RTU + BCG :**

- Concernant les récidives, Lamm [131] a comparé les deux attitudes. En cas de traitement par la résection seule, le taux de récidive était de 52% avec un délai moyen de récidive de 24 mois. En cas de RTUV suivie des instillations de BCG, le taux de récidive était de 20% et le délai moyen des récidives était de 48 mois.

- Pour la progression, de nombreuses études ont comparé les deux armes thérapeutiques (tableau 31 et 32). Le taux de progression des tumeurs T1G3 varie entre 24% et 64% en cas de RTU seule. Ce taux varie entre 12% et 40% en cas d'utilisation de BCG [132].

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

Tableau 31: Taux de progression des tumeurs T1G3 traitées par RTU seule [132].

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

Tableau 32: Incidence de la progression des tumeurs T1G3 traitées par BCG. [132].

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

➤ BCG thérapie versus chimiothérapie endovésicale [133] :

Lund-holm [134] a mené une étude concernant 261 patients porteurs de tumeurs superficielles de vessie sur une période 39 mois. Il a démontré que le taux de survie sans récidive était de 49% chez les malades traités par BCG. Par contre ce taux était de 34% en cas de traitement par mitomycine C ($p<0,03$). Il a rapporté un taux de progression similaire (13%) dans les deux groupes.

Lamm [135] a comparé les deux attitudes thérapeutiques. Il a noté que le délai d'apparition des récidives était plus long chez le groupe traité par BCG thérapie (36 mois) par rapport au groupe traité par chimiothérapie (20 mois).

1-3 La cystectomie :

a- La cystectomie totale :

a-1 Techniques opératoires :

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

➤ Chez la femme d'une pelvectomie antérieure : La voie d'abord est une incision médiane sous ombilicale. Ce geste consiste à une cystectomie totale accompagnée d'une hysterectomie. Cependant l'urètre peut être conservé ou enlevé selon que la tumeur est proche ou loin du col vésical [136].

➤ Chez l'homme d'une cysto-prostatectomie : La voie d'abord est une incision médiane sus pubienne à cheval sur l'ombilic. Elle consiste à une ablation de la vessie, du tissu graisseux autour de la vessie, de la prostate, des vésicules séminales et éventuellement l'urètre s'il est envahi [136].

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

a-2 Les complications :

★ La mortalité :

Dans la plupart des séries récentes, la mortalité de la cystectomie se situe entre 1 et 3%. Amling [137], dans une étude de 531 patients note un taux de mortalité péri-opératoire par cystectomie de 2,3%.

★ Les complications infectieuses :

- Les suppurations pariétales sont source d'inconfort et de prolongation de séjour hospitalier, mais la gravité de cette complication est le risque de survenue d'une septicémie. Dans la littérature, la fréquence de la suppuration pariétale est différente d'une série à l'autre, 20% pour Beurton et 2 à 7% selon CANION [138].

- La péritonite post-opératoire est grave. STUDER note dans une série de 100 Patients, 3 cas de péritonite post-opératoire (3%) responsable de 2 décès [139].

★ Les complications thromboemboliques :

Sont fréquentes vu le terrain, l'alimentation et le type d'intervention pelvienne, ce qui nécessite une héparinothérapie prophylactique [139].

★ Les complications chirurgicales et digestives [139]:

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

★ Les complications sexuelles de la cystoprostatectomie :

La cystoprostatectomie est toujours responsable d'une perte d'éjaculation, quand au maintien de la libido, il dépend de l'âge du patient, de son état général et son activité sexuelle avant la cystectomie. EGGNER estime que la cystoprostatectomie respectant les nerfs érecteurs conserve la puissance sexuelle dans 40 à 50% des cas [139].

a-3 Les dérivations urinaires [140] :

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

★ L'entérocystoplastie ou remplacement vésical :

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

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

★ **L'urétrostomie cutanée :**

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

★ **L'urétrostomie cutanée trans-iléale ou intervention de BRIKER :**

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

★ **Les dérivations internes urétéro-coliques type COFFEY :**

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

★ **La néovessie continent :**

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

b- La cystectomie partielle :

Elle consiste à enlever la paroi vésicale atteinte par la tumeur avec marge de sécurité carcinologique. L'intervention est menée par voie sous péritonéale.

Les indications de cette méthode sont [141]:

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

Mais la tumeur intradiverticulaire de la vessie reste la meilleure indication de la cystectomie partielle.

Cette technique est séduisante dans son principe car elle respecte la physiologie de la miction et de l'érection mais reste décevante dans ces résultats (38 à 78%) [142].

c- Résultats de la cystectomie :

Concernant le traitement des tumeurs superficielles de la vessie par cystectomie, deux situations méritent d'être étudiées séparément : La cystectomie totale d'emblée pour les tumeurs à très haut risque (c'est-à-dire immédiatement après la résection sans aucune instillation intravésicale) et celle différée (après échec du traitement conservateur par l'immunothérapie) [143].

Sur une série de 90 patients ayant une tumeur T1 grade 2 ou 3, Herr [144] et al ont rapporté un taux de survie à 5 ans 69% en cas de cystectomie immédiate contre 26% en cas de cystectomie après échec de la BCG thérapie.

A l'opposé de cette étude en faveur de la cystectomie immédiate, Thalmann [145], a analysé rétrospectivement 121 cas de tumeur T1G3 nouvellement diagnostiqués. Il a comparé un groupe de 92 patients traités par BCG à un second groupe de 29 patients immédiatement cystectomisés. Les taux de survie globale et spécifique étaient respectivement de 69% et 80% dans le groupe traité par BCG, contre 54% et 69% pour les patients traités par cystectomie immédiate.

Denzinger [143] a mené une étude (entre 1995 et 2005) sur 105 patients porteurs de tumeur T1G3 avec au moins deux facteurs de risque (tumeur multifocale : 45% des cas, taille tumorale > 3cm : 73%, CIS associé : 46%) et traités par cystectomie (cystectomie immédiate chez 54 patients et cystectomie déférée chez 51 patients). A 5 ans, le taux de survie spécifique était de 83% chez le groupe traité par cystectomie immédiate et 67% en cas de cystectomie différée. A 10 ans, ce taux était de 78% en cas de cystectomie immédiate et 51% en cas de cystectomie déférée ($p < 0,01$).

Après ces résultats, il a conclu que chez les patient porteurs de tumeur vésicale T1G3 avec au moins deux facteurs de risque (multifocalité et/ ou taille tumorale > 3cm et /ou CIS associé) doivent être traités par cystectomie immédiate.

1-4 La thérapie photodynamique :

a- Principe du traitement photodynamique :

L'objectif de la photothérapie est d'obtenir la mort des cellules tumorales grâce à leur sensibilisation photochimique. Ainsi, il est nécessaire de disposer de trois éléments : un photosensibilisateur, de la lumière et de l'oxygène. Le photosensibilisateur le plus utilisé est la photofrine II qui a pour propriété d'être fluorescente lorsqu'elle est excitée par un rayonnement ultraviolet (400 nm) ou bleu (510 nm). Le laser est la source de lumière principale utilisée, en raison de son excellente transmission par les fibres optique [146].

b- Résultats de la thérapie photodynamique :

➤ Dans le traitement du CIS:

Elle permet d'obtenir un taux de réponse globale d'environ 66% (tableau 33).

Tableau 33: Résultats de la thérapie photodynamique dans le traitement du CIS [147].

Séries	Nombre de patients	Taux de réponse complète (%)
Bensen	12	66,6%
Shumaker	14	78,5%
Jocham	15	60%
Naito	29	68,9%
Nseyo	20	50%

➤ Dans le traitement des tumeurs papillaires : Le taux de réponse globale est de 51% (tableau 34).

Tableau 34: Résultats de la thérapie photodynamique dans le traitement des tumeurs papillaires [147].

Séries	Nombre de patients	Taux de réponse complète (%)
Tsuchiya	9	11,1%
Prout	17	52,9%
Naito	24	62,5%
Kreigmair	16	50%
Nseyo	19	52,6%

L'analyse de ces séries montre que le traitement des CIS permet d'obtenir de meilleurs résultats globaux (66,6%) que celui des tumeurs papillaires (51%). Ces données sont vraisemblablement expliquées par la faible épaisseur tumorale du CIS qui permet au rayonnement de pénétrer dans toute cette épaisseur et de détruire la tumeur en totalité. Le carcinome *in situ* de la vessie est la meilleure indication en raison de la faible épaisseur de la tumeur avec un taux de réponse globale de 66%.

c- Les complications :

Le traitement photo dynamique peut entraîner des complications à types de [146]:

- Irritation vésicale.
- Rétraction vésicale.
- Fistule recto-vésicale.
- Dépôts cristallins dans la vessie.
- Phototoxicité cutanée.

Ainsi, la diffusion de cette technique est encore restreinte en raison de la nécessité de disposer d'un matériel spécifique et de la fréquence des complications secondaires au traitement.

2- Les indications :

2.1 Recommandations des principales associations d'urologie :

a- L'Association Française d'Urologie (AFU) : Le Comité de Cancérologie de l'AFU (CCAFU) recommande [148] :

- Les tumeurs à faible risque évolutif : Une résection endoscopique complète, puis une surveillance simple.
 - Les tumeurs à risque évolutif intermédiaire : Une résection complète suivie en cas de localisations multiples ou multirécidivantes d'une instillation précoce de chimiothérapie
-

endovésicale. Les instillations endovésicales adjuvantes sont discutées en fonction du profil de la tumeur.

➤ Les tumeurs à haut risque évolutif : Une résection complète suivie par une BCG thérapie endovésicale débutée après 3 à 4 semaines. Une deuxième résection, 1 mois après la résection initiale et avant le BCG, est recommandée en cas de tumeur pT1 volumineuse et ou multifocale. Le traitement d'entretien, une instillation par semaine pendant 3 semaines à 3 mois, 6 mois, 12 mois, puis tous les 6 mois pendant 2 ans est souhaitable chez les répondeurs s'il n'y a pas d'intolérance. Une chimiothérapie endovésicale peut être indiquée chez certains patients.

b- L'Association Américaine d'Urologie (AUA) :

Les experts de l'AUA recommandent [149]:

- Toutes les tumeurs superficielles de la vessie : La référence est la résection endoscopique complète de toutes les tumeurs visibles.
- Les tumeurs pTa de bas grade : Il est possible de proposer un traitement adjuvant endovésical par chimiothérapie ou BCG. Néanmoins la plupart des tumeurs pTa de bas grade ne nécessitent pas de traitement adjuvant.
- Les tumeurs pT1, pTa de haut grade et pTis : Elles doivent être traitées par instillations intarissables de BCG ou de mitomycine C.
- Les tumeurs pT1 de haut grade et pTis qui récidivent ou persistent : Elles peuvent être traitées soit par un second cycle d'instillations endovésicales, soit par une cystectomie précoce. Il n'y a pas de consensus entre ces deux attitudes.

c- L'Association Européenne d'urologie (EAU) :

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

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

épirubicine ou doxorubicine) endovésicale (4 à 8 instillations suivies d'une instillation mensuelle) est recommandée dans les tumeurs à risque évolutif intermédiaire et élevé. L'utilité d'une maintenance de la chimiothérapie n'est pas démontrée lorsqu'elle est supérieure à 6 mois. Lors d'une récidive, le cycle des instillations initiales est recommandé, le BCG peut être utilisé en cas de récidives multiples. Les instillations de BCG sont utilisées pour les tumeurs à haut risque évolutif à raison de 1 instillation par semaine pendant 6 semaines, en débutant le cycle deux semaines après la résection. Le traitement de maintenance par le BCG est administré aux 3°, 6°, 12°, 24°, 30° et 36° mois, mais il n'y a aucun consensus sur ce rythme de traitement. La chimiothérapie vésicale peut remplacer le BCG en cas d'échec.

- Le traitement du CIS : Le traitement standard est le BCG endovésical (1 fois par semaine pendant 6 semaines). Le traitement de maintenance est proposé pour éviter les récidives. En cas d'échec précoce ou après un second cycle de BCG, la cystectomie avec urérectomie est recommandée.
- Le traitement des tumeurs pT1 G3 : L'indication de la cystectomie précoce n'est pas clairement établie. Elle pourrait être indiquée en cas de tumeur d'aspect solide ou papillaire, de récidives fréquentes et multiples et de l'association à un CIS.

2.2 Les indications de la cystectomie :

Actuellement, il n'existe pas de consensus net. La question qui se pose est la suivante :

« Quand abandonner le traitement conservateur en faveur de la cystectomie ? ».

Le Comité de Cancérologie de l'association Française d'Urologie (CCAFU) [148] propose de discuter la cystectomie pour :

- Les tumeurs à haut risque évolutif qui récidivent précocement après des instillations intra vésicales.
- Les tumeurs pTis récidivantes malgré le traitement par BCG intra vésical.
- Les papillomatoses récidivantes symptomatiques malgré l'immunothérapie et la chimiothérapie intra vésicale.

➤ Les rares tumeurs vésicales ne pouvant être enlevées en totalité par résection endoscopique.

La cystectomie réalisée précocement (avant deux ans d'évolution) lorsque les récidives se répètent dans les tumeurs à haut risque semble entraîner une meilleure survie spécifique que le traitement conservateur [150].

Dans notre série, 10 patients (9,5%) ont été traités par cystectomie totale.

La cystectomie de première intention a été proposée chez 9 patients (8,6%). Les facteurs d'indication étaient : La multifocalité, La taille tumorale, L'association au carcinome in situ au niveau de l'urètre prostatique, le stade et le grade (T1G3) et l'infiltration de la graisse périvésicale à l'uroscanner.

Chez un patient la cystectomie a été indiquée après progression tumorale (TaG2→T1G2) 4mois après la RTUV.

VIII. La surveillance :

Afin de déceler le plus précocement possible les récidives et la progression des tumeurs superficielles de vessie, une surveillance régulière et efficace doit être entreprise.

1- Les méthodes de surveillance :

1.1 La cystoscopie :

La cystoscopie reste actuellement la méthode de surveillance la plus sensible et la plus spécifique. Cependant, elle présente un certain nombre d'aspects négatifs [151] :

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

Le pourcentage de cystoscopies mettant en évidence une tumeur de vessie chez les patients suspects est de 14% [151]. Ainsi, 86% des cystoscopies sont « inutiles ». D'où l'intérêt d'un test fiable et peu agressif.

1.2 La cytologie urinaire :

Il s'agit d'un examen simple, non invasif avec une spécificité voisine de 100%. Sa sensibilité est d'autant plus faible (30 à 50%) que la tumeur est d'un grade peu élevé. Cependant, c'est un examen qui manque de reproductibilité et son interprétation dépend de l'expérience du cytologiste [152].

Elle permet parfois de suspecter une récidive tumorale avant son expression endoscopiquement décelable en particulier dans les carcinomes *in situ*.

1.3 Les nouveaux tests de biologie moléculaire :

Aucun de ces tests n'est sensible et spécifique à 100%. Lorsque leur sensibilité est élevée, ils perdent en spécificité et inversement. Ces tests devront surtout permettre d'éviter les cystoscopies négatives [71].

1.4 L'uropathie intraveineuse :

Elle est demandée dans les situations suivantes [151] :

- Tumeur de haut grade.
- Symptômes évoquant une atteinte du haut appareil.
- Cytologie positive avec muqueuse vésicale et uréto-prostatique normale.
- Reflux vésico-rénal.

L'intérêt de l'uropathie intraveineuse annuelle de routine dans le suivi des tumeurs vésicales a été étudié par Holmang [153] chez 680 patients présentant une tumeur vésicale, avec un recul minimum de 5 ans. L'auteur a mis en évidence 16

(2 %) localisations sur le haut appareil dont la médiane d'apparition était de 30 mois après le diagnostic initial. En raison de la faible incidence annuelle d'atteinte du haut appareil, l'auteur conclut à l'inutilité de l'uropathie intraveineuse systématique annuelle dans la

surveillance des tumeurs vésicales superficielles, il l'a recommandé lorsqu'il existe des symptômes suggérant une anomalie reno-urétérale ou lorsque apparaît une progression de la tumeur vésicale.

1.5 L'échographie vésicale sus-pubienne :

Cet examen ne permet pas de déceler les récidives de petite taille, planes ou située sur le dôme de la vessie. Vu l'insuffisance de sa sensibilité, cet examen n'est pas recommandé pour la surveillance des tumeurs superficielles de vessie [55].

Davies [154] a comparé les performances de l'échographie couplée, sus pubienne et endorectale, à celles de la fibroscopie souple. Les résultats sont peu différents pour les deux techniques puisqu'il n'y a que 2 % de faux positifs et négatifs pour l'échographie couplée, mais les échographies couplées sont relativement invasives pour le patient et nécessitent la présence d'un radiologue expérimenté. Son intérêt est donc limité.

Itzchak [55] met en évidence, par échographie sus pubienne, 95 % des tumeurs vésicales si leur diamètre est supérieur à 5 mm. Boccon-Gibod [155], dans une étude chez 40 patients, détecte par échographie sus pubienne des tumeurs dont la taille atteint 2.5 mm mais ne peut mettre en évidence les tumeurs situées sur le dôme vésical ou les tumeurs planes telles que les CIS.

Ainsi, les auteurs concluent à l'insuffisance de sensibilité de cette méthode et ne recommandent pas son utilisation pour le diagnostic et la surveillance des tumeurs vésicales.

2. Le programme de surveillance:

Ce programme dépend essentiellement de la fréquence prévisible de récidive et de progression de chaque tumeur. Le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) tient compte dans ses recommandations du risque évolutif de la tumeur vésicale traitée [156] (tableau 35):

- Les tumeurs à faible risque doivent être surveillées par une cystoscopie au troisième mois puis, si celle ci est normale, à 6 mois et 12 mois. Ensuite, en l'absence de récidive, la
-

cystoscopie est réalisée une fois par an pendant 5 ans après le premier traitement. Après cette période, la surveillance peut être faite par une échographie vésicale annuelle pendant encore 5 ans.

➤ Les tumeurs à risque intermédiaire doivent être suivies par une cystoscopie et une cytologie urinaire à 3 mois, 6 mois et 1 an. Puis, s'il n'y a pas de récidive, les examens sont répétés une fois par an pendant au moins 15 ans. Une urographie intraveineuse est souhaitable en cas de récidive tumorale vésicale et tous les deux ans.

➤ Les tumeurs à haut risque doivent être suivies par une cystoscopie et une cytologie urinaire tous les 3 mois pendant 1 an. Puis, tous les 6 mois la deuxième année et ensuite tous les ans pendant au moins 15 ans. Une urographie intraveineuse est utile tous les 2 ans.

Tableau 35: Tableau récapitulatif de la surveillance des superficielles de vessie [156].

Risque évolutif	Surveillance de la vessie	Surveillance du HAU
Tumeurs à risque faible	-Cystoscopie à 6 mois -Puis tous les ans	UIV seulement si symptômes
Tumeurs à risque intermédiaire	-Cystoscopie tous les 3 mois pendant un an. -Puis progressivement tous les ans. -Cytologie utile.	UIV seulement si symptômes
Tumeurs à haut risque	-2° résection à 2 à 4 semaines. -Cystoscopie + cytologie tous les trois mois pendant 3 ans. -Puis tous les 6 mois.	UIV tous les 2 ans
Toutes les tumeurs en cas de récidive	Reprendre le rythme du début de la surveillance	
Toutes les tumeurs	Surveillance indéfinie	

Dans notre série, La surveillance de nos patients a été assurée par la clinique (l'hématurie), et essentiellement par la cystoscopie. Quelques patients ont bénéficié d'une cytologie urinaire dans le cadre de la surveillance.

68 patients (65,7%) n'ont pas été revus après la résection endoscopique (\pm 2^{ème} RTU).

Concernant les patients traités par RTU seule et qu'étaient suivis (23 patients), le recul moyen était de 7 mois. Parmi ces patients, l'évolution était normale chez 11 patients (47,8%), une récidive tumorale a été notée chez 6 patients (26,1%) et 6 autres patients (26,1%) ont évolué vers la progression.

Pour les patients traités BCG thérapie (6 patients), le recul moyen était de 7 mois. L'évolution a été marquée par la progression chez 2 patients. Chez les autres, la cystoscopie (+RTU) était normale.

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

IX. FACTEURS PRONOSTIQUES:

Le pronostic des tumeurs superficielles de vessie repose sur les données cliniques (données de la cystoscopie) et histologiques classiques. De nombreux marqueurs biologiques sont à l'étude, mais leur valeur pronostique n'a pas été clairement démontrée [71].

1– Les paramètres cliniques et anatomopathologiques :

La méthode classique pour catégoriser les patients porteurs des tumeurs Ta et T1 est de les diviser en groupes de risque. Ces tumeurs avaient été classées en trois groupes pronostiques lors du rapport de l'AFU en 2001 [151] : groupe de risque faible, intermédiaire et de haut risque.

Cependant, cette classification ne différencie pas entre le risque de récidive et le risque de progression car certaines tumeurs peuvent avoir un haut risque de récidive mais le risque de progression peut être diminué.

Plus récemment, l'Organisation Européenne de Recherche et Traitement du cancer (EORTC) a développé un système de calcul de scores et des tableaux de risque des tumeurs superficielles de vessie basés sur l'organisation des bases de données de 2596 patients porteurs

de tumeur Ta et T1 dans 7 essais. Ce système de scores prend en compte six facteurs cliniques et anatomo-pathologiques : le nombre des tumeurs, leur taille, le nombre de récidives, la présence éventuelle de CIS, le stade et le grade (tableau 36) [157].

A chacun de ces paramètres est attribué un coefficient permettant de calculer le risque de récidive et de progression. Ce calcul peut être fait sur un site internet d'accès gratuit (<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/default.htm>) (figure 23). Le tableau 37 montre comment utiliser le système des scores pour déterminer la probabilité de récidive et de progression.

Des facteurs pronostiques non pris en compte dans les tables prédictives de l'EORTC existent : La sous-classification des tumeurs T1 permet de différencier entre les tumeurs T1a et T1b (qui envahissent la muscularis mucosae). Le stade T1b est de pronostic péjoratif. La présence du carcinome urothelial dans l'urètre prostatique est aussi de mauvais pronostique [158].

Tableau 36: Table de l'EORTC pour la prédiction de la récidive et de la progression dans les tumeurs n'envahissant pas le muscle [157].

	Facteurs	Récidive	Progression
Nombre des tumeurs	Unique	0	0
	2 à 7	3	3
	>7	6	3
Taille tumorale	< 3 cm	0	0
	≥ 3cm	3	3
Récidives	Premier épisode	0	0
	≤ 1 récidive/	2	2
	>1 récidive /an	4	2
Stade tumoral	Ta	0	0
	T1	1	4
Carcinome in situ	Absence	0	0
	Présence	1	6
Grade tumoral	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5
Score total		0-17	0-23

Tableau 37 : Probabilité de récidive et de progression en fonction du score [157].

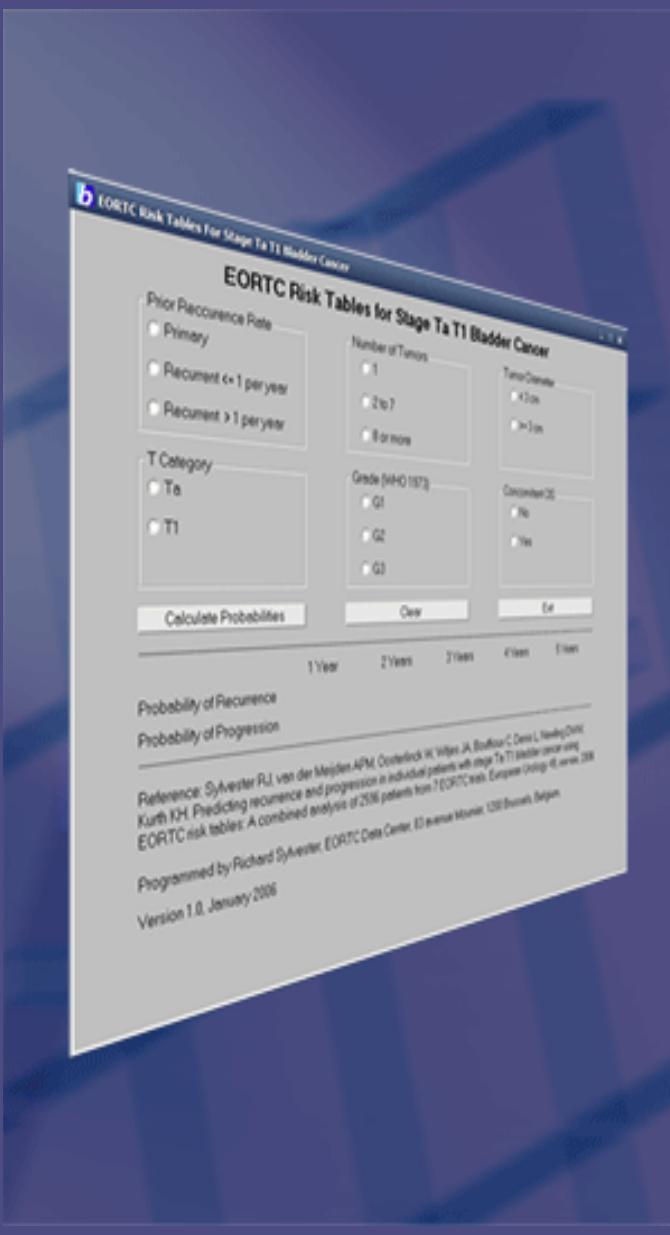
Score de récidive	Probabilité de récidive à 1 an			Probabilité de récidive à 5 ans	
	%	Intervalle de confiance (CI : 95%)		%	Intervalle de confiance (CI : 95%)
0	15	10-19		31	24-37
1-4	24	21-6		46	42-49
5-9	38	35-41		62	58-65
10-17	61	55-67		78	73-84
Score de progression	Probabilité de progression à 1 an			Prob. de progression à 5 ans	
	%	Intervalle de confiance (CI : 95%)		%	Intervalle de confiance (CI : 95%)
0	0,1	0-0,7		0,8	0-1,7
2-6	1	0,4-1,6		6	5-8
7-13	5	4-7		17	14-20
14-23	17	10-24		45	35-55

2- Les facteurs biologiques :

Plusieurs paramètres biologiques ont montré leur intérêt dans l'évaluation pronostique des tumeurs superficielles de vessie [159]:

- Les marqueurs de prolifération cellulaire.
- Le niveau de ploïdie ou ADN ploïdie.
- Mutation du gène suppresseur de tumeur p53.
- Le récepteur EGF-R (epidermal growth factor).
- Perte des antigènes de groupes sanguins.
- N-cadherine.
- Thymidine phosphorylase.

Certains auteurs rapportent que l'utilisation de ces marqueurs moléculaires permet d'affiner le pronostic des tumeurs superficielles de la vessie. Mais la divergence des résultats des différentes études suggère qu'aucun de ces marqueurs n'est prêt à être utilisé pratique courante [158].



The provided software implements the EORTC Scoring System and Risk Tables for Stage Ta T1 Bladder Cancer as published in the paper: Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, Newling DWW, and Kurth KH. 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. European Urology 49: 466 – 477, 2006.

They allow the user to estimate the probability of recurrence and progression in patients with stage Ta T1 bladder cancer based on six different factors:

- Number of tumors
- Tumor size
- Prior recurrence rate
- T category
- Concomitant carcinoma in situ
- Grade

[Download the calculator](#)

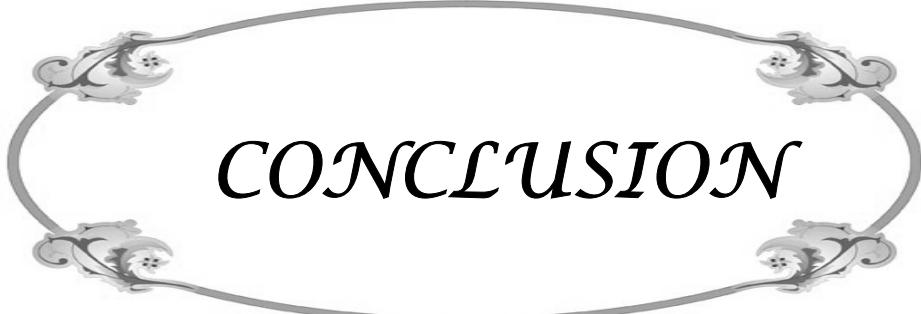
(Versions are available for Windows, Windows CE and Palm OS)

Software programmed by Richard Sylvester, EORTC Data Center, 10 avenue Mounier, 1200 Brussels, Belgien

Version 1.0, January 2006

Figure 28: Page d'accueil du site qui permet le calcul du risque de récidive et de progression

(<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/default.htm>)



CONCLUSION

Les tumeurs superficielles de vessie représentent un groupe hétérogène sur le plan anatomopathologique, thérapeutique et pronostic (risque évolutif variable). Ces tumeurs sont concernées par le problème de la fiabilité des données histopathologiques. En effet, la qualité de cette lecture anatomopathologique souligne la nécessité d'une bonne corrélation entre cliniciens et pathologistes.

Le stade et le grade histologique permettent de les classer en 3 catégories : les tumeurs à faible risque évolutif, les tumeurs à risque intermédiaire et les tumeurs à haut risque.

La cystoscopie permet de faire le diagnostic des tumeurs superficielles de vessie en visualisant les anomalies macroscopiques de la muqueuse vésicale.

La résection endoscopique permet à la fois de préciser le diagnostic et les caractéristiques de la tumeur grâce à une biopsie. Elle reste le traitement opératoire de référence, toujours nécessaire mais non suffisant.

L'immunothérapie endovésicale est considérée comme le traitement le plus efficace concernant la récidive, son impact sur la progression nécessite des études à long terme.

La cystectomie se discutera essentiellement pour le groupe des tumeurs à haut risque non contrôlées par les traitements locaux conservateurs.

Les tumeurs superficielles de vessie présentent un risque important de récidive et surtout de progression justifiant une surveillance régulière et efficace de l'appareil urinaire. Cette surveillance doit être adaptée au potentiel évolutif de chaque tumeur.

L'EORTC a développé des tables prédictives de récidive et de progression à partir des paramètres clinique et anatomo-pathologiques pour évaluer le pronostic.

Des nouveaux marqueurs moléculaires peuvent affiner le pronostic mais ils ne sont pas encore utilisés en pratique courante.





ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION

LES TUMEURS SUPERFICIELLES DE LA VESSIE : SPECTS DIAGNOSTIQUES ET PRISE EN CHARGE AU CHU MED VI

N° de fiche :

I. IDENTITE: Nom et prénom : _____ Age : _____

Sexe : _____ Adresse : _____

II. FACTEURS DE RISQUE :

- Tabac : Oui Non PA :
- Irritation chronique : Oui Non
- Profession :
- Bilharziose : Oui Non

III. CLINIQUE :

1. Délai diagnostic :

2. Circonstances de découverte :

A. hématurie : Oui Non

Initiale terminal totale

Caillotante : Oui Non

B. Syndrome irritatif : Oui Non

Pollakiurie brûlure mictionnelle impériosité mictionnelle

C. Syndrome obstructif : Oui Non

Dysurie RAU

D. Syndrome douloureux : Oui Non

Lombalgie : droites gauches douleur Pelvienne

E. Découverte fortuite : Oui Non

3. Signes physiques :

A. Ex. général : – Conjonctives : normo colorées Pâleur

– TA :

B. Examen abdominal :

Sensibilité ou défense Globe vésical Masse

C. Les fosses lombaires :

– Sensibilité : droite gauche bilatérale

– Gros rein : droite gauche

D-Touchers pelviens :

➤ Homme : Toucher rectal :

– Base vessie : souple indurée

– Prostate : plate hypertrophiée suspecte hypertrophiée non suspecte

➤ Femme : Toucher vaginal :

Base de vessie : souple indurée

IV- PARACLINIQUE :

1- Biologie : Hb : Hématocrite : CCMH : Groupage :

Urée : Créatinine :

ECBU : U. stériles U. infectées : Germe :

. Cytologie urinaire :

2- Echographie :

– Rénale :

– vésicale : Normale : pathologique :

Nombre de tumeurs : Localisation : Taille : Aspect :

3- UIV :

4- Uroscanner :

5-Cystoscopie :

– Nombre : unique multifocale

– Localisation

–taille :

–Aspect :

– Méats urétéraux :

– Col vésical :

– Urètre prostatique :

V- ANAPATH :

– Tumeur : –Type histologique

– Stade : – Grade :

–Col vésical :

– Urètre prostatique :

– Muqueuse saine :

VI- LA DEUXIEME RESECTION : Fait Non fait

Résultat :

VII- TRAITEMENT :

1-RTUV : Anesthésie générale : Rachianesthésie

– RTUV complète Incomplète Raison :

– COMPLICATIONS : Oui : Non :

Hémorragie : Perforation vessie : Résorption liquide d'irrigation :

Traumatisme des méats urétéraux : Sténose urétrale :

2- cystectomie : Partielle : Totale :

Raison :

3- BCG Thérapie : Oui : Non :

– protocole :

VII-SUIVI : RECUL :

–Clinique : Hématurie : Sd. irritatif :

– ECBU :

– Cystoscopie 3^{ème} mois :

Récidive : Oui : Non :

Progression : Non : Oui : Stade : Grade :

CAT : – RTUV :

– BCG thérapie :

– Cystectomie :

– Evolution à long terme :



RESUMES

RESUME

De Janvier 2002 à Décembre 2008, 105 cas de tumeurs superficielles de vessie ont été traités au service d'urologie du CHU Mohamed VI à Marrakech. L'âge moyen des patients était de 61 ans avec une prédominance masculine (83,8%). Le principal facteur de risque était le tabac (61%). Le délai moyen du diagnostic était de 13 mois. Les signes cliniques étaient dominés par l'hématurie macroscopique (93,3%) et les signes d'irritation vésicale (86,6%). L'anémie a été retrouvée dans 54,3% des cas. Sur le plan paraclinique, l'échographie a révélé la tumeur dans 96,2% des cas et le retentissement sur le haut appareil urinaire a été retrouvé dans 8,57% des cas. L'uropathie intraveineuse réalisée chez 10 patients a objectivé la tumeur dans 6 cas. La cystoscopie (avec résection de la tumeur) a objectivé la chez tous nos patients. Le carcinome urothelial est le seul type histologique retrouvé dans notre série. Les tumeurs pTa sont notées dans 55,2% des cas, les tumeurs pT1 dans 44,8% des cas et les le carcinome in situ était associé à la tumeur chez deux patients. Une deuxième résection (après 4 semaines) a été pratiquée chez 10 patients. Elle a retrouvé une tumeur résiduelle dans 6 cas. Sur le plan thérapeutique, la résection trans-urétrale était le seul traitement dans 83,8% des cas. Un seul patient a été traité par chimiothérapie intravésicale. Six patients ont bénéficié d'un traitement complémentaire par BCG thérapie. La cystectomie totale a été réalisée chez 10 patients. La surveillance des patients était clinique, échographique et cystoscopique. L'évolution a été marquée par la récidive chez 7 patients et la progression chez 12 patients.

SUMMARY

From January 2002 to December 2008, 105 cases of superficial tumours of bladder was treated with the service of Urology of the CHU Mohamed VI. The overage age was 61 years with a male prevalence (83,8%). The principal factor of risk found is the tabacco (61%).The overage time of diagnosis was 13 months. The clinical signs were prevailed by the macroscopic haematuria (93,3%) followed by the vesical irritating signs (86,6%). The anaemia was found in 54,3% of cases. On the paraclinical level, ultrasonography revealed the tumour in 96,2% of cases. The repercussion on the high urinary tract was found in (8,57% of cases. The intravenous urography carried out among 10 patients showed the tumour among 6 patients. The cystoscopy (with tumour resection) revealed the tumour among all our patients. The tumours pTa are noted in 55,2% of The cases, the tumours pT1 are noted in 44,8% of cases and the CIS was associated with the tumour among 2 patients. The second resection (after 4 weeks) was carried out among 10 patients. It showed a residual tumour in 60% of cases. On the therapeutic leval, the Transurethral resection was the only treatment in 83,8%. Six patients profited from an additional treatment by BCG therapy. Only one patient was treated by endovesical chemotherapy. The total cystectomy is carried out among 10 patients. The supervision of the patients was clinical, echographic and cystoscopic. The evolution was marked by recurrence among 7 patients and progression among 12 patients.

ملخص

	105	2008	2002
61			
(61)			(83,3)
(93,3)			13
	54,3		(85,6)
	96,2		
6	10		8,57
pT1	55,2	pTa	
			()
	44,8		
6	10	(4)	
(83,8)	88		
6		BCG	
			10
	12	7	



BIBLIOGRAPHIE

1. **Moscovic J.**
Vessie et urètre.
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, P.C.E.M 2 2005-2006
2. **Abdillah A.**
Vessie
Laboratoire d'Anatomie Médico-Chirurgicale.
Faculté de médecine-Annaba 2008.
3. **Billerey C, Sibony M.**
Anatomie pathologique des tumeurs superficielles de la vessie.
Prog Urol (2001), 11, N°5, 805-863.
4. **Cheng L., Weaver A.L., Neumann R.M., Scherer B.G. and Bostwick D G.**
Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: a new proposal.
Cancer, 1999, 86:1035-1043.
5. **Dixon J.S and Gosling J.A.**
Histology and fine structure of the muscularis mucosae of the human urinary bladder.
J. Anat, 1983, 136 : 265-271.
6. **Roland J.**
Histologie de la voie excréto-urinaire.
EMC : Néphrologie 1995, [18-003-B-10]
7. **Leppert J., Shvarts O., Kawaoka K., Lieberman R., Belldegrun A., Pantuck A.J.**
Prevention of bladder cancer : A review
European Urology 49 (2006) 226- 234
8. **Zerbib M., Slama J., Colobey P., Bouchot O.**
Epidémiologie : Place du cancer de la vessie dans le monde en 2000.
Prog Uro (2002), 12, N°5, 763-772.
9. **Guerbaoui M.**
Le cancer au Maroc : Epidémiologie descriptive.
1ère édition, 2000, p: 138-145.

10. **Khurana S., Dubey M., Malla N.**
Association of parasitic infections and cancers.
Indian Journal of Microbiology, (2005) 23 (2): 74–79.
 11. **Chopin D., Gattegno B.**
Epidémiologie descriptive.
Prog Urol (2001), 11,, N°5, 953–960.
 11. **Napalkov P.M. and Boyle P.**
Epidemiology of bladder cancer. Superficial bladder cancer.
F.P.W. FAIR, 1997. Padova Italy, Isis Medical, Media: 1–23.
 13. **Chnaud F., Vieillefond A., Blanchon B., Chevalier C., Corbin A.**
Les tumeurs de la vessie en Ile-De-France : Etude épidémiologique chez 971 patients admis en longue maladie.
Bulletin épidémiologique hebdomadaire, N° 46/1999, p.193.
 14. **Blanchard J., Grazian J., Bouna J., Bisert J., Mauroy B.**
Tumeurs de vessie du sujet jeune: A propos de 26 cas. Comparaison aux données de la littérature.
Prog Uro (2003), 13, 227–233.
 15. **Aboutaieb R., Dakir M., Sarf I., El Moussaoui A., Bennani S., El Mrini M., Meziane F., Benjalloun S.**
Les tumeurs de vessie chez le jeune.
Progrès en urologie, 1998, 8, pp 43–46.
 16. **Cornion B.**
Frottis urinaire et dépistage des tumeurs urothéliales.
La gazette médical. Tome 101 N°9.
 17. **Giampiero Ausili-Cifaro.**
Organ preservation with radio chemotherapy in locally advanced bladder cancer.
Bull. Cancer. 1997;84 (4) :405–11.
 18. **Kirkasi Z., Algaba F., Muschter R.**
Bladder cancer: Epidémiologie, staging and grading.
Urology 2005, Dec. 66(Supp.): 4–34.
 19. **Tabril T., Amarti A.**
Les tumeurs de la vessie: Aspects anatomopathologiques et reclassification
A propos de 98 cas.
Thèse N° 49/2009, Faculté de médecine de Fès.
-

20. **Chopin D., Vordos D., Gattegno B.**
Etiologies des tumeurs superficielles de la vessie.
Prog Urol (2001), 11, N°5, 825–952.
21. **Johansson S.L. and Cohen S.M.**
Epidemiology and etiology of bladder cancer.
Semin Surg Oncol., 1997,13:291–8.
22. **Dimenza L., Baron J.C., Viellefond A., Boccon-Gibod L., Zummer K.**
Facteurs de risque des tumeurs de vessie : étude épidémiologique chez 701 sujets en Ile-de-France.
La presse médicale, 1992, vol ;21,n°4 :153–156.
23. **Elfassi M.J., Abboudi K.**
Les tumeurs superficielles de la vessie.
Thèse N°82/07 faculté de médecine et de pharmacie de Fès (2001–2006).
24. **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.
25. **Guy L.**
Les tumeurs de vessie d'origine professionnelle
EMC : Uro-néphro (2007) Novembre 2007
26. **Kirkali Z., Chan T., Manoharan M., Algaba F., Busch C.**
Bladder cancer: Epidemiology, Staging And Grading, And Diagnosis.
Urology 66 (Suppl. 6A): 4–34, 2005
27. **Billerey C., Sibony M.**
Anatomie pathologique des tumeurs superficielles de la vessie.
Prog Urol (2001), 11, N°5, 805–863.
28. **Irani J., Bernardini S., Bonna JL.**
Recommandations en onco-urologie 2007 : tumeurs urothéliales.
Prog Urol 2007;17(6):1065—98.
29. **Irani J., Bernardini S., Davin J.L., Guy L, et al.**
Les « tumeurs superficielles de vessie » n'existent plus.
Progrès en urologie (2008) 18, 204—205.
-

30. **Mazerolles C.**
Pathologie des cancres de la vessie.
Prog urol (2005), 15, 1067–1068.
31. **Lynch C F, AND Cohen M. B.**
URINARY SYSTEM.”
CANCER,1995, 75(1 SUPPL): 316–29.
32. **Dangou J M, Mendes V, Boye I A, Woto-Gaye G, Ndiaye P.D.**
Le cancer vésical au Sénégal, expérience du laboratoire d'anatomopathologie CHU Dakar.
Médecine d'Afrique Noire : 1996, 43 (6)
33. **Ouardi O.**
Traitement des tumeurs infiltrantes de la vessie (étude rétrospective à propos de 58 cas).
Thèse n°78, Faculté de Médecine et de Pharmacie Marrakech.
34. **MacLennan G, Kirkali Z, Cheng L.**
Histologic Grading Of Non invasive Papillary Urothelial Neoplasms
European Urology 51 (2007) 889–898.
35. **Yin H., Leong A.S.**
Histologic grading of non-invasive papillary urothelial tumors: validation of the 1998 WHO/ISUP system by immunophenotyping and follow-up.
Am J Clin Pathol., 2004;121 (5):679–87.
36. **Billerey C, Sibony M.**
Les tumeurs urothéliales dites “superficielles” de la vessie. Quelle classification en 2003 ?
1ère partie : les tumeurs papillaires.
Ann Pathol, 23 ;21–33
37. **Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Cheng L.**
2004 World Health Organization Classification of the Noninvasive Urothelial Neoplasms:
Inherent Problems and Clinical Reflections
european urology supplements 8 (2009) 453–457
38. **Gattegno B., Chopin D.**
Histoire naturelle des tumeurs superficielles de vessie.
Prog. Urol, 2001, 11, N°5: 963–990.
-

39. **Droller M.**
Le cancer de la vessie : du passé au futur
Revue Médicale Suisse N° 90 publiée le 06/12/2006
40. **Herr H.W., Jakse G, and SHEINFELD J.,**
The T1 bladder tumor.
Semin Urol, 1990. 8(4): p. 254–61.
41. **Ozono S, Hinotsu S, Tabata S, Takashima K.**
Treated Natural History Of Superficial Bladder Cancer.
Jpn J Clin Oncol 2001; 31(11) 536–540.
42. **Martinache G, Zerbib M, Descazeaud A, Debré B, Peyromaure M.**
Tumeurs de vessie pTa : facteurs de récidive et de progression.
Progrès en urologie (2008) 18, 35—40.
43. **Bostwick D.G.**
Natural history of early bladder cancer.
J Cell Biochem Suppl, 1992;31–8.
44. **Zieger K, Wolf H, Olsen PR, Hojgaard K.**
Long-term follow-up of non-invasive tumour bladder tumours (stage Ta): recurrence and progression.
BJU Int 2000;85:824—8.
45. **Lachand AT, Texier J, Texier P.**
Surveillance and prognosis of Ta superficial tumors of the bladder. Homogeneous series of 138 cases followed for 1 to 18 years.
Prog Urol 2001;11:466—71.
46. **Kurth K., Denis L., Sylvester R. and De Pauw M.**
The natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer.
EORTC GU Group. Prog Clin Biol Res, 1992, 378: 1–7.
47. **Herr H.W.,**
Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients.
World J Urol, 1997. 15(2): p. 84–8.
-

48. **Hasui Y., Osada Y., Kitadas S. and Nishi S.**
Significance of invasion to the muscularis mucosue on the progression of superficial bladder cancer.
Urolgy, 1994, 43: 782-6.
49. **Herr H.W., Jakse G. and Sheinfeld J.**
The T1 bladder tumor.
Semin Urol, 1990, 8 : 254-61.
50. **Zincke H., Utz D.C. and Farrow G.M.,**
Review of Mayo clinic experience with carcinoma in situ.
Urology, 1985. 26: p.39-46.
51. **Farrow G.M.**
Pathology of carcinoma in situ of the urinary bladder and related lesions.
J Cell Biochem Suppl,1992:39-43.
52. **Wolf H., Melsen F., Pedersen S.E. and Nielsen K.T.,**
Natural history of carcinoma in situ of the urinary bladder.
Scand J Urol Nephrol Suppl, 1994. 157: p. 147-51.
53. **Gattegno B., Chopin D.**
Tumeurs superficielles de vessie : Diagnostic
Prog.Urol. 2001, 11 : 993-1019.
54. **Charai N.**
Les tumeurs superficielles de vessieT1G3 a propos de 24 cas.
Thèse N° :104, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
55. **Iitzchak Y., Singer D., Fischelovitch Y.**
Utrasomographic assessment of bladder tumours.
J Urol., 1981, 126: 31-33.
56. **Davies A.H., Cranston D., Meagher T. and Fellows G.J.,**
Detection of recurrent bladder tumours by transrectal and abdominal ultrasound compared with cystoscopy.
Br J Urol, 1989. 64(4): p. 409-11.
57. **Malonep. R ., Weston- Underwood J., Aron P.M .,Wilkinson K.W., Joseph a.E. and Riddle P.R.,**
The use of transabdominal ultrasound in the detection of early bladder tumours.
Br J Urol, 1986. 58(5): p. 520-2.
-

58. **descotes J.L., Hubert J., Lemaitre L.**
Apport l'imagerie dans les tumeurs de vessie.
Prog. Urol., 2003, 13, 947–968.
59. **Hatch T.R. and Barry J.M.**
The value of excretory urography in staging bladder cancer.
J Urol, 1986, 135: 49.
60. **Bajaj A, Sokhi H, Rajesh A.**
Intravenous urography for diagnosing synchronous upper-tract tumors in patients
With newly diagnosed bladder carcinoma can be restricted to patients with high-
Risk superficial disease;
Clinical Radiolgy (2007) 62, 854–857.
61. **Defelippo N., Fortunato R.P.**
Intravenous urography : important adjunct for diagnosis of bladder tumours.
Br J Urol.1984;56(5):502–05.
62. **Roy C.**
Pathologie tumorale de la vessie.
EMC : Radiodiagnostic V- Urologie-Gynécologie [34–403-A-10]
63. **Lebbar K, Amil T, Ameur A, Drissi SM.**
Place de l'imgerie dans les tumeurs de vessie.
Medecine du maghreb 2001 , N° 86.
64. **Tillou X, Grardel E, Fourmarier M, Bernasconi T.**
L'IRM permet-elle de distinguer les tumeurs urothéliales vésicales superficielles et
infiltrantes ?
Prog Urol (2008) 18, 7, 440–444.
65. **Barentsz J.O., Ruijs S.H. and Strijk S.P.**
The role of MR imaging in carcinoma of the urinary bladder.
AJR Am J Roentgenol, 1993,160:937–47.
66. **Bouchot O, Zerbib M.**
Tumeurs urothéliales intra-diverticulaires de vessie.
Prog Urol (2002), 12, N°5 , 1109–1111.
67. **Gattegno B, Chopin D.**
Diverticule vésical et tumeurs superficielles de vessie.
Prog Urol (2001), 11, N°5, 1143–1148.
-

68. **Fontaniere B, Ranchere V, Landry J-L, Colombel M, Chopin D, Gattegno B.**
Critères de qualité de la cytologie urinaire pour le diagnostic tumoral.
Prog Urol (2001),11, N°5, 867-875.
69. **Molinie V, Vieillefond A.**
Apport de la cytologie urinaire (méthodologie, intérêt et limites)
Revue Francophone Des Laboratoires (2008), 398, 25-36.
70. **Brown F.M.**
Urine cytology: It is still the gold standard for screening?
Urol Clin North Am,2000,27:25-37.
71. **Badrinath R. Konety, M.D., M.B.A.***
Molecular markers in bladder cancer: A critical appraisal
Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 24 (2006) 326-337
72. **MICHELE LODDE, CHRISTINE MIAN, EVI COMPLÖJ, SALVATORE PALERMO, ELENA LONGHI, MICHAEL MARBERGER, AND ARMIN PYCHA**
uCyt+ TEST: alternative to cystoscopy for less-invasive follow-up of patients with low risk of urothelial carcinoma.
UROLOGY 67: 950-954, 2006..
73. **Vinata B. Lokeshwar, Ph.D.a,b,c,* , Marie G. Selzer, B.S.a**
Urinary bladder tumor markers
Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 24 (2006) 528-537
74. **WITJES J.A**
Fluorescence cystoscopy in bladder cancer: The case pro.
European Urology Supplements 7 (2008), 426-446.
75. **G.L. Shaw MD**
Fluorescence cystoscopy: How to do it
Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2008) 5, 267—270
76. **BABJUK M, OOSTERLINK W, SYLVESTER R, KAASINEN E, BOHLE A, PALOU-REDORTA J.**
EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial carcinoma of the Bladder.
European Urology 54 (2008) 303- 314.
-

77. **Penkoff H, Steiner H, Dajc-Sommerer ED, Bugelnig J, Horstmann M, et al.**
Transurethral detection and resection of bladder carcinomas under white or 5-ALA induced fluorescence light: results of the first double-blind placebo controlled clinical trial.
J Urol 2007;177:358 (abstract no. 1085).
78. **Dimitri Vordos, Guillaume Ploussard4.**
Cystoscopie en fluorescence pour les tumeurs superficielles de vessie : apport de l'hexaminolévulinate (Hexvix®) et du diagnostic photodynamique
Progrès en Urologie (2009) Vol. 19 N°1
79. **Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ et al. Hexyl**
aminolevulinate fluorescence cystoscopy : new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer—a multicenter study.
J Urol 2003;170: 226-9.
80. **Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N et al.**
Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy.
J Urol 2004;171:135-8.
81. **Jocham D, Witjes F, S. Wagner S et al.**
Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging : a prospective, phase III multicenter study.
J Urol 2005;174:862-6.
82. **Fradet Y, Grossman HB, Gomella L et al. A**
Comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study.
J Urol 2007;178:68-73.
83. **Gattegno B., Chopin D.**
Tumeurs superficielle de vessie : évaluation de l'extension locorégionale.
Prog Urol, 2001, 11, N°5 : 1033-1044.
84. **Van Der Meijden A., Sylvester R., Collette L., Bono A. and Ten Kate F.**
The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer trials.
J Urol, 2000. 164(5): p. 1533-7.
-

85. **Witjes J. A ., Kiemeneij A., Schaafsmah E and Debruyne F.M.**
The influence of review pathology on study outcome of a randomized multicentre superficial bladder cancer trial. Members of the Dutch South East Cooperative Urological Group.
Br J Urol, 1994. 73(2): p. 172–6.
86. **Brauers A., Buettner R. and Jakse G.**
Second Resection and Prognosis of Primary High Risk Superficial Bladder Cancer: Is Cystectomy Often Too Early? J Urol, 2001. 165(3): p. 808–810.
87. **Mersdorf A.B., Wolf A, Schneider JM, Vand Jakse V.**
Second TUR for superficial bladder cancer : a must ?
J Urol, 1998. 159 (5) Supplement, Abstract 542: p. p. 143, AUA 1998.
88. **Vogeli T.G., Mo Ackermann R .,**
Prospective study of quality control of TUR by routine 2nd TUR (Re TUR).
J Urol, 1998. 159 (5) Supplement: p. Abstract 543 p. 143.
89. **Jakse G, Algaba F, Malmstrom P-U, Oosterlin K.**
A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: Why?
European Urology 45 (2004) 539–546.
90. **Montie J.E., Wood D.P., Mendendorp S.V., Levin H.S. and Pontes J.E.,**
The significance and management of transitional cell carcinoma of the prostate.
Semin Urol, 1990. 8(4): p. 262–8.
91. **Gattegno B., Chopin D.**
Endoscopie diagnostic et thérapeutique
Prog. Urol 2001, 11, N°5 : 1021–1030.
92. **Maidenberg M. and Davin J-L.**
Principes de résection endoscopique d'une tumeur de vessie.
Prog Urol, 2005, 15, 1073–1076.
93. **Dick A., Barnes R., Hadley H., Bergman R.T. and Ninan C.A.,**
Complications of transurethral resection of bladder tumors: prevention, recognition and treatment. J Urol, 1980. 124(6): p. 810–1.
-

94. **Kondas J. and Szentgyorgyi E .,**
Transurethral resection of 1250 bladder tumours.
Int Urol Nephrol, 1992. 24(1): p. 35- 42.
95. **Collado A., Chechile G.E., Salvador J. and Vicente J.,**
Early complications of endoscopic treatment for superficial
bladder tumors.
J Urol, 2000. 164(5): p. 1529-32.
96. **Lebret T., Bohin D., Kassardjian Z., Herve J.M., Molinie V., Barre P. et al.**
Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low
dose Bacillus Calmette- Guerin instillations.
J Urol ,2000, 163:63-7.
97. **FRACHET O, CORDIER G, HENRY N, GATTEGNO B, SEBE P.**
Perforation vésicale au cours d'une résection trans-uréthrale de tumeur de vessie.
Prog Urol (2007), 17, 1310-1312 .
98. **Kondas J. and Szentgyorgyi E.**
Transurethral resection of 1250 bladder tumours.
Int Urol Nephrol, 1992, 24:35-42.
99. **Mukamel E., Nissenkorn I., Glanz I., Vilcovsky E. and Servadio C.,**
Upper tract tumours in patients with vesicoureteral reflux and recurrent bladder tumours.
Eur Urol, 1985. 11(1): p. 6-8.
100. **Mazeman E., Rigot J.M., Cracco D. and Sauvage L.,**
Vesicorenal reflux following endoscopic treatment of vesical tumors. Developmental and
therapeutic complications.
J Urol, 1986. 92(9): p. 611-5.
101. **Badenochd F., Tiptafr C .,**
Microbiological study of bladder tumors, their histology and infective complications.
Urology, 1990. 35(1): p. 5-8.
102. **Murshidi M.S.**
Intraperitoneal rupture of the urinary bladder during transurethral resection of
transitional cell carcinoma.
Acta Urol Belg, 1998, 56: 68-73.

103. **Julio M. Pow-Sang, MD, and John D. Seigne, MB, BCh**
Contemporary management of superficial bladder cancer.
Cancer Control (2000), Vol 7, N° 4: 335–339.
104. **Thrasher J.B. and Crawford E.D.**
Complications of intravesical chemotherapy.
Urol clin North Am, 1992, 19 (3) : 529–39.
105. **Chopin D., Saint F., Gattegno B.**
Immunothérapie endovésicale : le Bacille de calmette- Guérin.
Prog Urol (2001), 11, N°5, 1065–1115.
106. **Solsona E.**
Early Single Instillation Chemotherapy Is Very Beneficial and Should Be the Standard Approach in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer
European Urology Supplements 8 (2 0 0 9) 464-469
107. **Chopin D., Gattegno B.**
Chimiothérapie endovésicale.
Prog Urol (2001), 11, N°5, 1045–1063.
108. **Lamm D.L.**
Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer.
Urol clin North Am, 1992, 19, 3 : 573–80.
109. **Rajala P, Liukkonen T, Raitanen M, et al.**
Transurethral resection with perioperative instillation on interferonalpha or epirubicin for the prophylaxis of recurrent primary superficial bladder cancer: a prospective randomized multicenter study—Finnbladder III.
J Urol 1999;161:1133–5.3.
110. **Rajala P, Kaasinen E, Raitanen M, Liukkonen T, Rintala E,**
Finnbladder Group. Perioperative sinble dose instillation of epirubicin or interferon-/ after transurethral resection for the prophylaxis of primary superficial bladder cancer recurrence: a prospective randomized multicenter study—Finnbladder III long-term results.
J Urol 2002;168:981–5.
-

111. **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 meta-analysis of published results of randomized clinical trials.

J Urol 2004;171:2186-90.

112. **Azad H, Razak A.**

Bacillus Calmette-Guérin and Bladder Cancer
Asian J Surg 2007;30(4):302-9

113. **Chopin D., Saint F., Gattegno B.**

Immunothérapie endovésicale : le Bacille de calmette- Guérin.
Prog Urol (2001), 11, N°5, 1065-1115.

114. **Martínez-Piñeiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastián JL, Pertusa C, et al.; for CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico).**

Long-term follow-up of a randomizedprospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg insuperficial bladder cancer.

BJU Int 2002;89:671-80.

115. **Lamm D.L.**

Preventing progression and improving survival with BCG maintenance.
Eur Urol, 2000, 37 (supp:1) : 9-15.

116. **Badalament RA, Herr HW, Wong GY, Gnecco C, Pinsky CM, Whitmore WF Jr, et al.**

A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy of superficial bladder cancer.

J Clin Oncol 1987;5:441-9.

117. **Palou J, Laguna P, Millán-Rodríguez F, Hall RR, Salvador-Bayarri J, Vicente-Rodríguez J.**

Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ and/ or high grade bladder tumors.

J Urol 2001;165:1488-91.

118. **Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gómez JM, Molina JR, et al.; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico).**

A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C.

Eur Urol 2007;52:1398-406.

119. **Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, et al.**
Maintenance bacillus Calmette–Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder:a randomized Southwest Oncology Group Study.
J Urol 2000;163:1124–9.
120. **Saint F, Irani J, Patard JJ, Salomon L, Hoznek A, Zammattio S, et al.**
Tolerability of bacille Calmette–Guérin maintenance therapy for superficial bladder cancer. Urology 2001;57:883–8.
121. **Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L,**
Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables : a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials.
Eur Urol 2006;49:466–5.
122. **Marc Colombel et Aude Picard.**
Prévention des complications du Bacille de Calmette–Guérin
Progrès en Urologie (2008) 18 Suppl. 5, S105–S110
123. **Chopin D, Saint F, Gattegno B.**
Immunothérapie endovésicale: le bacille de Calmette–Guérin. Rapport du congrès de l'Association Française d'Urologie.
Prog Urol 2001;11:1067–115.
124. **Colombel M, Marechal JM, Smida S, Picard A, Mege–Lechevallier F, Dubois M,** Risque de récidive et de progression du carcinome urothelial de vessie Ta-T1 traité par résection complète et BCG-thérapie:impact des cures incomplètes. Congrès de l'Association Française d'Urologie 2007 Abstract 38.
Prog Urol 17(6 supp. 1):10A.
125. **Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolas L, Rischmann P.**
The effect of ofloxacin on bacillus calmette–guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. J Urol 2006; 176:935–9.
126. **Fahan R and Gangpan J.**
Can Intravesical Bacillus calmette–Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer ? A Meta Analysis of Randomized trials.
Urology, volume 67, issue 6, June 2006, Pages 1216–1223.
-

127. **Akaza H, Hinotsu S, Aso Y, et al.**
BCG treatment of existing papillary cancer and carcinoma in situ of the bladder. *Cancer* 1995;75:552-9.
128. **Harland SJ, Charing CR, Highman W, et al.**
Outcome in carcinoma in situ of bladder treated with intravesical BCG. *Br J Urol* 1992;70:271-5.
129. **Merz VW, Marth D, Kraft R, et al.**
Analysis of early failures after intravesical installation therapy with BCG for carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol* 1995;75:180-4.
130. **Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K.**
Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2005;174:86-91.
131. **Lamm DL.**
Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;19:573-80.
132. **Alan M. NIEDER, MAURIZIO BRAUSI, DONALD LAMM, MICHAEL O'DONNELL, KYOUICHI TOMITA, HENRY WOO, AND MICHAEL A. S. JEWETT**
Management of stage t1 tumors of the bladder: International consensus panel *UROLOGY* 66 (Suppl 6A): 108-125, 2005.
133. **Meyer J-P, Persad R and Gillatt D A.**
Use of bacille Calmette-Guérin in superficial bladder cancer. *Postgrad. Med. J.* 2002;78:449-454
134. **Lundholm C, Norten BJ, Eckman P, et al.**
A randomised prospective study comparing long term intravesical installations of MMC and BCG in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1996;156:372-6.
135. **Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B, et al. SWOG 8795.**
A randomised comparison of BCG and MMC prophylaxis in stage Ta & T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993;149:282A (abstract 275).
-

136. **Zerbi B M, Slama J, Coloby P, Bouchot O.**
La cystectomie totale : Techniques chirurgicales
Progrès en Urologie (2002), 12, N°5, 833-856
137. **Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA,**
Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder.
J Urol 151: 31-35, 1994.
138. **Canion R and Seigne J.**
Surgical management of bladder carcinoma.
Cancer control 2002, 9 (4), 284-292.
139. **Egner S.E, Campbeu S.C.**
Cystectomy radical,
Med 2001, 2, 8.
140. **Zerbib M, Slama J, Bouchot.**
Les derivations urinaires, techniques chirurgicales,
Programme urologiques 2002 : 12 : 857-874.
141. **Leduk A., Bron J., Hennequin C.**
Traitement des tumeurs épithéliales de la vessie.
EMC : 1999, Néphro –Uro, 18-244-A-10.
142. **Fengh.**
Partial cystectomy.
Med J 2002: 3.
143. **Stefan Denzinger , Hans-Martin Fritsche, Wolfgang Otto, Andreas Blana, Wolf-Ferdinand Wieland, Maximilian Burger**
Early Versus Deferred Cystectomy for Initial High-Risk pT1G3 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Do Risk Factors Define Feasibility of Bladder-Sparing Approach?
European Urology 53 (2008) 146-152
144. **Herr HW, Sogani PC.**
Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors?
J Urol 2001;166:1296-9.
145. **Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O, Burkhard FC, Hochreiter WW, Studer UE.**
Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? J Urol 2004;172:70-5
-

146. **Gattegno B., Chopin D.**
Thérapie photodynamique
Prog. Urol, 2001, 11, N°5 : 1117-1124.
147. **Walther M.M.,**
The role of photodynamic therapy in the treatment of recurrent superficial bladder cancer.
Urol Clin North Am, 2000. 27(1): p. 163-70.
148. **Rischmann P.,**
Recommandations du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie.
Tumeurs urothéliales.
Progrès en Urologie (2002), 12, N°5, Supp.2.
149. **Smith J.A., Labasky R.F, Cockett A.T, Fracchia J.A, Montie J.E, Andr G.**
Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of
Non muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and TIS).
The American Urologic al Association. J Urol, 1999. 162(5): p. 1697-701.
150. **Thierry L.**
Tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle de haut grade (TVNIM): quand cystectomiser ?
Progrès en Urologie (2008) 18 Suppl. 5, S111-S114
151. **Gattegno B., Chopin D.**
Tumeurs superficielles de vessie : surveillance
Prog. Urol, 2001, 11, N°5 : 1149-1157.
152. **Cummings K.B., Barone J.G. and Ward W.S.,**
Diagnosis and staging of bladder cancer.
Urol Clin North Am, 1992. 19(3): p. 455-65.
153. **Holmang S., Hedelin H., Anderstrom C., Holmberg E. and Johansson S.L.,**
Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary.
J Urol, 1998. 160(1): p. 45-8.
154. **Davies A.H., Mastorakou I., Dickinson A.J., Cranston D., Okelly T.J.**
Flexible cystoscopy compared with ultrasound in the detection of recurrent bladder tumours.
Br J Urol, 1991. 67(5): p. 491-2.
-

155. **Boccon-Gibibod L., Leportz B., Godefroy D. and Steg A.**
Suprapubic ultrasonography in the follow-up of superficial bladder tumors. Eur Urol, 1985. 11(5): p. 317-9.
 156. **Irani J, Bernandini S, Bonna JL.**
Tumeurs urothéliales
Progrès en Urologie (2007), 17, 1065-1098
 157. **Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al.**
Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials.
Eur Urol 2006;49:466-77.
 158. **Irani J.**
Prise en charge des carcinomes Ta, T1, et *in situ* de vessie : quoi de neuf ?
Progrès en Urologie (2008) 18 Suppl. 5, S94-S98
 159. **Karl-Heinz Kurth a,* , Richard J. Sylvester**
Prognostic Factors in Non-Muscle-Invasive Bladder Tumors I. Clinical Prognostic Factors: A Review of the Experience of the EORTC Genito-Urinary Group.II. Biologic Prognostic Markers
European Urology Supplements 6 (2007) 789-799
-