

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE SAAD DAHLAB, FACULTE DE MEDECINE

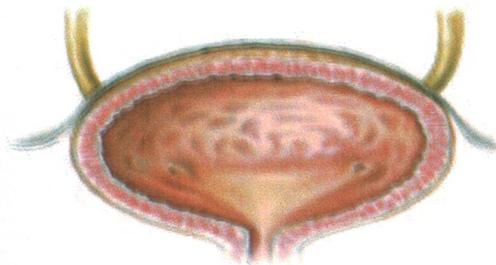
CHU de BLIDA ,

SERVICE DE CHIRURGIE GENERALE

CHEF SERVICE : Pr. SI AHMED

Rapport de stage d'internat en vue d'obtention du diplôme de doctorat  
en médecine.

## Les tumeurs de la vessie non infiltrantes



\*Promoteur : Dr. Jabbari.

\*Préparé par :

\_ Makhloufi Lamia

\_ Chenouf Alia

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. T. Jabbari', written over a white background.

Dr. M. T. JABBARI  
Urologue  
C.H.U BLIDA

Année universitaire 2011/2012

# Remerciement

*Nous remercions ALLAH de nous avoir donné le courage, la patience, la santé et la motivation d'entamer et de finir ce mémoire de fins d'études .  
dans les meilleures conditions*

*Nous tenons à remercier très chaleureusement les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail et particulièrement*

*« nos parents ».*

*Tout notre respect et nos remerciements les plus sincères vont vers le  
Professeur SIAMED le chef de service de la chirurgie générale à  
l'hôpital frantz\_fanon*

*Notre promoteur Docteur JABBARI de nous avoir proposé ce sujet, et pour son soutien et ses conseils tout au long du projet. Ce projet qui a développé en nous une capacité de recherche et d'adaptation.*

*Nos sentiments de profonde gratitude vont à nos résidents (es) qui tout au long de notre cursus nous ont transmis leur savoir sans réserve.*

*Que toutes et tous ceux qui ont fait que ce travail aboutisse trouvent ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.*

# PLAN :

I/Introduction.

II/RAPPEL HISTOLOGIQUE

III/EPIDEMIOLOGIE.

- Les variations géographiques.
- des taux d'incidence et de mortalité.

VI/FACTEURS DE RISQUE :

1. Les facteurs génétiques.
2. Le tabagisme.
3. Les facteurs environnementaux.
4. Les facteurs infectieux.
5. Les facteurs iatrogènes.
6. Les facteurs professionnels.

V/ANATOMOPATHOLOGIE :

1. . *Aspect macroscopique* :
  - Tumeurs papillaires de développement exophytique.
  - Tumeurs non papillaires ou solides.
  - Tumeurs non papillaires et non infiltrantes
2. *Aspect microscopique* :
  - Les types histologiques.
  - \_Classification des tumeurs superficielles de vessie.

\_Le grade.

\_Le stade.

VI/Histoire naturelle des tumeurs superficielles de vessie:

VII /facteurs pronostic des tumeurs superficielles de vessie.

VIII/diagnostic positif :

1) clinique.

2) paraclinique.

IX/Traitement :

1) résection endoscopique.

2) instillation endovésicale.

3) immunothérapie endovésicale BCG.

4) cystectomie.

# PARTIE THEORIQUE

## **I / INTRODUCTION :**

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 biologique et pronostique.

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

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

## II / Rappel histologique :

La paroi vésicale comporte trois couches de dedans en dehors (figure 1) :

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

### 1) L'urothélium :

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

Au microscope optique, l'urothélium apparaît stratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou en distension.

Il repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou lamina propria. On décrit 3 couches de cellules urothéliales :

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

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

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

### 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, Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme.

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

### 3) plan musculaire :

Le détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés.

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

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

#### 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.

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

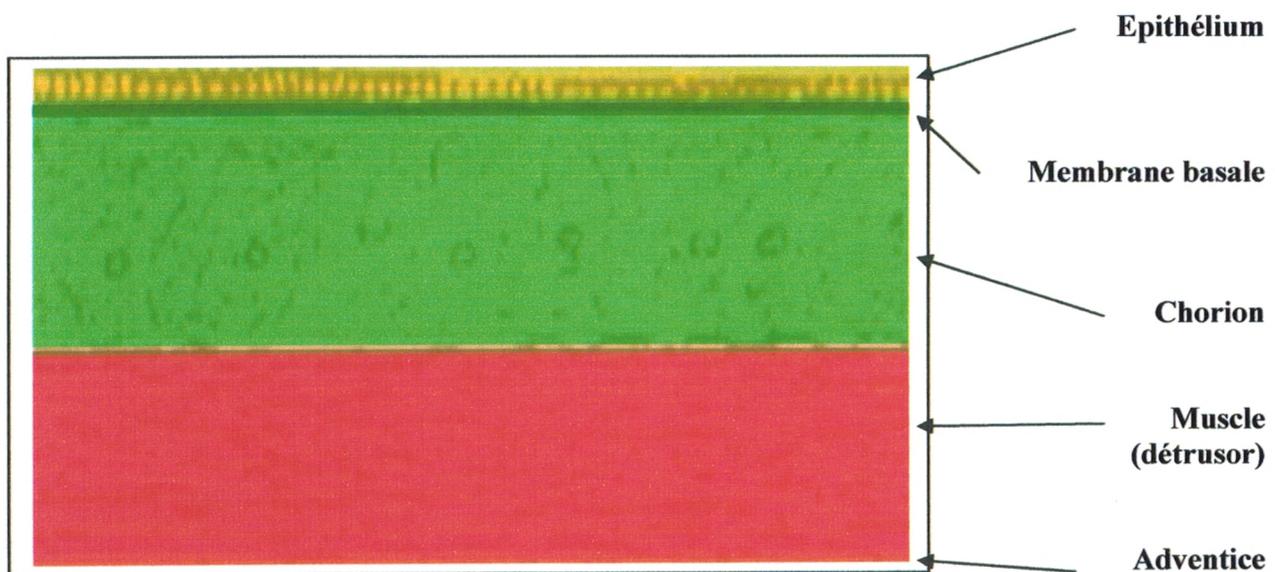


Figure1 : Coupe histologique de la paroi vésicale

### III / Epidémiologie:

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.

Le cancer de la vessie représente 3% de l'ensemble des cancers. Il occupe la 11ème place parmi les cancers et vient au deuxième rang des cancers de l'appareil urogénital après celui de la prostate.

Une prédominance masculine est constatée avec 4,7% des cas contre 1,3% chez la femme. L'incidence la plus élevée est observée en Europe, aux USA et en Afrique du Nord. Plus de 50% des cas sont observés dans les pays développés.

La mortalité par cancer de vessie est cinq fois plus élevée chez l'homme que chez la femme.

Dans les pays occidentaux, le carcinome urothélial représente plus de 90% des cancers de vessie. Par contre, au Moyen orient et en Egypte, c'est le carcinome épidermoïde qui est le plus fréquent (endémie à schistosomae Hématobium).

Dans la communauté Européenne, les taux standardisés de mortalité par le cancer de vessie sont de 10,8 pour les hommes et 2,2 pour les femmes. La France occupe le 10ème rang des pays de la communauté. En Amérique du Nord, le cancer de vessie au 4ème rang chez l'homme et 8ème rang chez la femme et représente la quatrième cause de mortalité par cancer.

- **Les variations géographiques :**

L'Italie et la Suisse ont l'incidence la plus élevée de cancer de vessie par rapport au reste des pays de l'Europe occidentale et aux USA. Les taux les plus bas sont observés en Asie et en particulier en Inde. L'incidence est très élevée au Moyen Orient et en Afrique dans les régions d'endémie bilharzienne.

- **des taux d'incidence et de mortalité :**

L'incidence du cancer de vessie est en augmentation d'environ 1% par an au cours des trente dernières années . Durant la même période, une lente mais continuelle diminution de la mortalité a été observée chez les hommes , alors qu'elle est stable chez les femmes.

Cette évolution de l'incidence est liée à une migration du stade mais aussi 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 spécifique.

#### ***IV/ Facteurs de risque :***

➤ **Les facteurs génétiques :**

Les individus acétyleurs lents ont un pouvoir réduit de détoxification des métabolites N-hydroxylés des amines aromatiques par les N-acétyltransférases (NAT1 et NAT2). Par conséquent, ils ont un risque accru d'apparition de tumeur vésicale .

Le déficit de l'activité enzymatique de la Glutathion-S-transférase M1 (GSTM1), qui détoxifie les hydrocarbures aromatiques

polycycliques, est associé à un risque accru de tumeur de vessie en particulier chez les fumeurs.

### ➤ **Le tabagisme :**

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

Cette corrélation est valable pour les carcinomes urothéliaux, les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes.

Le risque attribuable de tumeur vésicale induite par le tabac est plus élevé chez les hommes que chez les femmes, le tabac serait responsable de 25 à 60% des cas de tumeur de vessie.

Ce risque relatif est en rapport avec la présence de carcinogènes vésicaux dans la fumée inhalée.

Ce sont essentiellement les hydrocarbures aromatiques polycycliques, Nnitrosamines, amines aromatiques (4 aminobiphényl et toluidine), amines hétérocycliques, aldéhydes, aza-arènes, composés inorganiques .

### ➤ **Les facteurs environnementaux :**

#### 1-L'eau contaminée :

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

#### 2-L'arsenic :

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

### 3-La néphropathie endémique des Balkans :

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

### 4-Les facteurs nutritionnels :

#### ✓ Les aliments :

-Les graisses : les études sont contradictoires et ne permettent pas de conclure quant à la responsabilité des graisses dans les tumeurs de la vessie.

-L'alcool : il n'y a pas de corrélation entre consommation d'alcool et tumeur de vessie.

-Les vitamines : les caroténoïdes et la vitamine C auraient un effet protecteur.

-Les minéraux et les oligo-éléments : le sélénium aurait un effet protecteur.

#### ✓ Les boissons :

-Le café : la revue de la littérature a montré une légère augmentation du risque de cancer de vessie pour une consommation importante (> 5 tasses/ jour).

-Le thé : Il semblerait que la consommation du thé en particulier le thé vert ait plutôt un effet protecteur sur le développement de tumeur vésicale.

#### ✓ L'industrie alimentaire :

Les colorants alimentaires sont des cancérigènes vésicaux.

### ➤ **Les facteurs infectieux :**

#### 1-La bilharziose :

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

#### 2-Les infections urinaires chroniques :

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

#### 3-Les infections virales :

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

### ➤ **Les facteurs iatrogènes :**

#### 1-Les antalgiques :

-Le rôle de la phénacétine a été bien établi, et le risque relatif varie de 2,3 à 11,2 selon les séries.

-Le rôle carcinologique du paracétamol apparaît seulement à des doses toxiques (très supérieur aux posologies utilisées en pratique clinique courante).

#### 2-Le cyclophosphamide :

Le temps de latence est très variable allant de 6 à 13 ans, le risque de cancer de vessie serait de 11% à 12 ans de recul. Ses métabolites, en particulier, la moutarde de phosphoramidate, induisent des altérations sur le gène suppresseur de tumeur p53.

#### 3-La radiothérapie :

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

#### 4-Les autres agents anticancéreux :

-La chlornaphazine : utilisée dans les années 50 pour traiter la polyglobulie de vaquez.

-Les alkylants : le thiotepa, le melphalan .

#### ➤ **Les facteurs professionnels** :

##### 1-*Les amines aromatiques* :

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

Certaines substances ont été particulièrement étudiées :

-Benzidine : utilisée dans l'industrie des colorants.

-Béta-naphtylamine : largement utilisée dans l'industrie des colorants.

-Ortho-toluidine et aniline.

##### 2-*Les hydrocarbures polycycliques* :

Le plus connu est le benzo[α]pyrène.

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

##### 3-*Les nitrosamines* :

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

## VI / Anatomopathologie :

### I. Aspect macroscopique :

La cystoscopie donnera la meilleure description macroscopique des lésions endovésicales. Le nombre et la localisation des lésions peuvent être synthétisés sur un schéma pour réaliser une cartographie vésicale (fiche anatomo-clinique-Tumeurs de vessie). L'aspect macroscopique des tumeurs permet de les classer en trois types parfois associés :

#### 1-Tumeurs papillaires de développement exophytique :

Elles s'extériorisent dans la cavité vésicale et comportent :

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

#### 2-Tumeurs non papillaires ou solides :

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

### 3-Tumeurs non papillaires et non infiltrantes:

Elles intéressent la couche superficielle de la muqueuse vésicale.

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

## II/ Aspect microscopique :

### 1- Les types histologiques :

Tumeurs épithéliales :

*\*Tumeurs urothéliales.*

•Formes communes:

\*Papillome inversé.

\*tumeurs urothéliales papillaires non infiltrantes.

\*Carcinomes urothéliaux infiltrants.

\*Carcinome in situ.

•Variantes cellulaires.

\*Carcinome urothélial avec métaplasie épidermoïde.

\*Carcinome urothélial avec métaplasie glandulaire.

\*Carcinome urothélial microkystique.

\*Carcinome urothélial à «type de nids ».

\*Carcinome urothélial micropapillaire.

*\*Carcinome épidermoïde.*

*\*Adénocarcinome.*

*\*Carcinome sarcomatoïde.*

La plupart des tumeurs superficielles de vessie sont d'origine épithéliale et sont décrites sous diverses appellations :

- Carcinome à cellules transitionnelles.
- Tumeurs excréto - urinaire.
- Tumeurs paramalpighiennes.
- Tumeurs urothéliales.

### 2-Classification des tumeurs superficielles de vessie :

#### 2-1- *Terminologie et définitions* :

Le terme de tumeurs superficielles a été introduit par les urologues pour définir les tumeurs urothéliales ne dépassant pas le chorion, et pouvant être traitées efficacement par voie endoscopique.

Ce terme regroupe en réalité 3 catégories de tumeurs :

- Tumeurs urothéliales papillaires non invasives (stade pTa).
- Carcinomes urothéliaux envahissant le chorion muqueux, mais respectant le plan musculaire (stade pT1).
- Carcinome in situ (pTis).

#### 2-2- *Evolution des classifications* :

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

\*Classification française de Chomé et Algazi de 1957.

\*Bergkvist en 1965

\*Mostofi en 1968

\*Classification Internationale de l'OMS en 1973 :

\*Classification de consensus OMS/ I.S.U.P de 1998 :

\*Classification OMS 1999 :

\*Classification OMS 2004

### 3-Le grade :

Le grade cytologique est basé sur la description d'anomalies architecturales et cytonucléaires de l'urothélium tapissant les papilles. C'est un facteur pronostique très important, prédictif de l'invasion de la paroi vésicale.

#### 3-1 *Le papillome inversé :*

Il représente 1% des tumeurs vésicales et c'est la seule tumeur urothéliale dont on est assuré à la fois du caractère constamment bénin et non récidivant. Il est tapissé d'un urothélium plan normal ou atrophique à partir duquel se forment des cordons ou des lobules qui se répartissent dans le chorion muqueux.

#### 3-2 *Le papillome bénin - Papillome de MOSTOFI :*

Il représente moins de 2% des tumeurs papillaires, malgré son apparence parfaitement bénigne, avec ses végétations fines et régulières tapissées d'un urothélium normal, est soumis au même risque de récurrence que les tumeurs de grade G1.

#### 3-3 - *Le carcinome de grade G1 (OMS 1973) :*

Ces lésions présentent les mêmes caractéristiques que les carcinomes de bas grade, avec des atypies moins masquées.

#### 3-4- *Le carcinome de grade G2 (OMS 1973) :*

Ces lésions se caractérisent par une discrète désorganisation architecturale avec peu d'anomalies cytologiques.

#### 3-5 - *Le carcinome de grade G3 (OMS 1973) :*

Ces lésions se caractérisent par une désorganisation architecturale affectant toute l'épaisseur du revêtement associé à d'importantes atypies cytonucléaires.

3-6- *Les lésions planes de la vessie :*

a-**Atypies réactionnelles :**

Ce terme regroupe les lésions présentant des irrégularités nucléaires avec disparition de la maturation en surface dans un contexte inflammatoire.

b-**Dysplasie :**

Cette lésion se caractérise par la présence d'atypies moins marquées que dans le CIS, avec une atteinte des cellules basales et des cellules intermédiaires et la présence d'un chevauchement nucléaire associé à une désorganisation architecturale.

La dysplasie est un facteur prédictif de carcinome urothélial de haut grade avec un taux de progression de 11% vers un CIS, et de 8% vers un carcinome infiltrant .

c-**Carcinome in situ (CIS) :**

Il se caractérise par des anomalies cyto-architecturales évidentes de l'urothélium, et correspondant à des atypies de haut grade, avec perte de la cohésion cellulaire et de la polarité nucléaire.

Les tumeurs papillaires sont susceptibles de présenter un certain polymorphisme cellulaire, associant des zones de grades différents. Ces associations seront soigneusement notées car le pronostic reposera sur le contingent cellulaire le moins différencié.

#### 4-Le stade :

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

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

Il ne peut être défini avec précision que par l'examen microscopique. Ce stade histopathologique s'établit en référence à la classification TNM qui est une classification clinique pré-thérapeutique dont la dernière mise au point date de 2002.

Ainsi, les tumeurs superficielles regroupent les stades pTis (carcinome in situ), pTa (carcinome papillaire non invasif), pT<sub>1</sub> (tumeur envahissant du chorion muqueux).

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

- Le matériel examiné ne doit être ni écrasé, ni coagulé.
- Le prélèvement doit être suffisamment profond, c'est-à-dire atteindre le muscle.

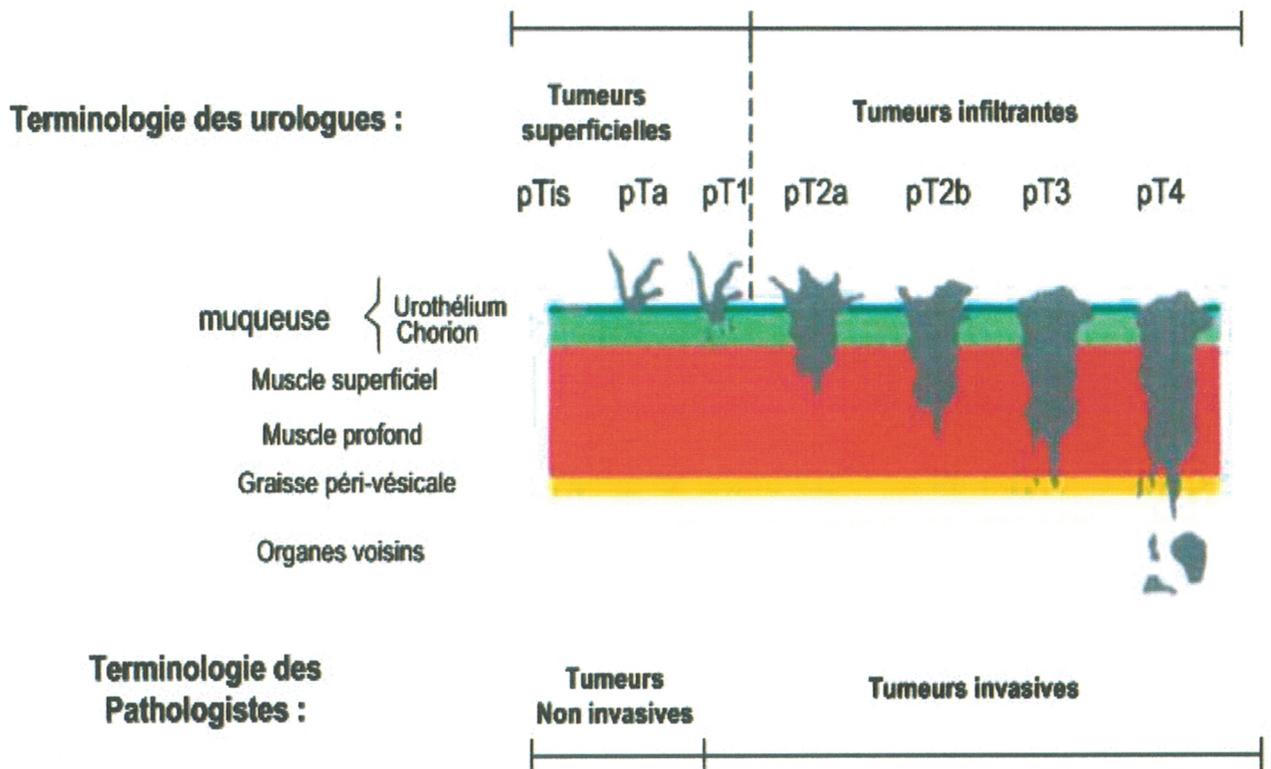


Fig1 : Représentation schématique des stades pT, selon la classification pTNM (UICC 1997).

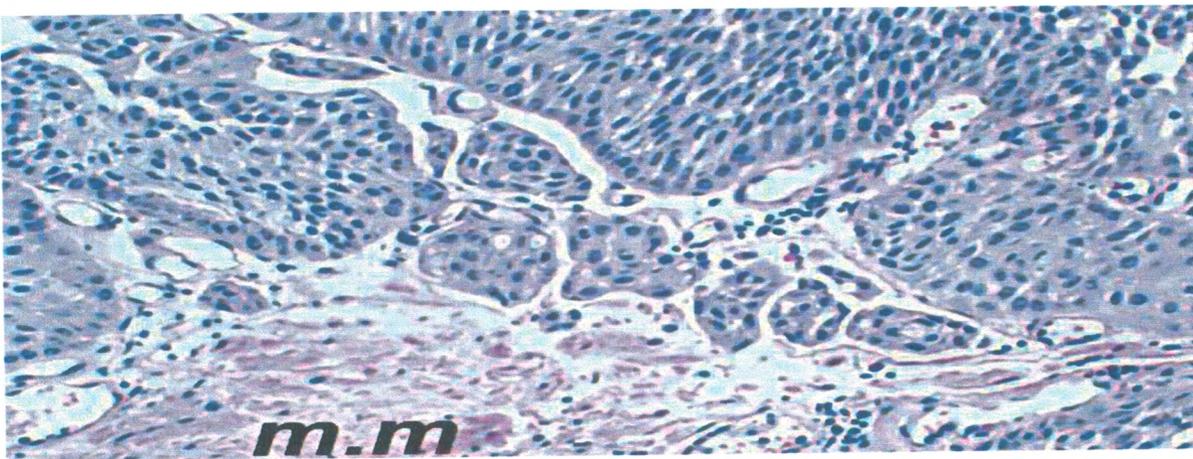
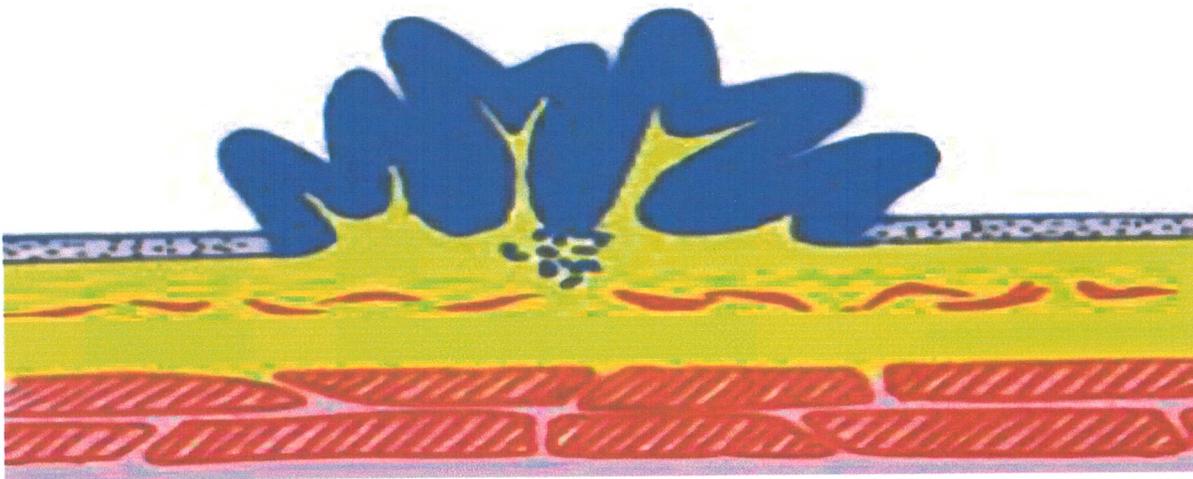


Fig2 : Carcinome papillaire infiltrant le chorion superficiel (pT1a) sans atteindre la musculaire muqueuse.

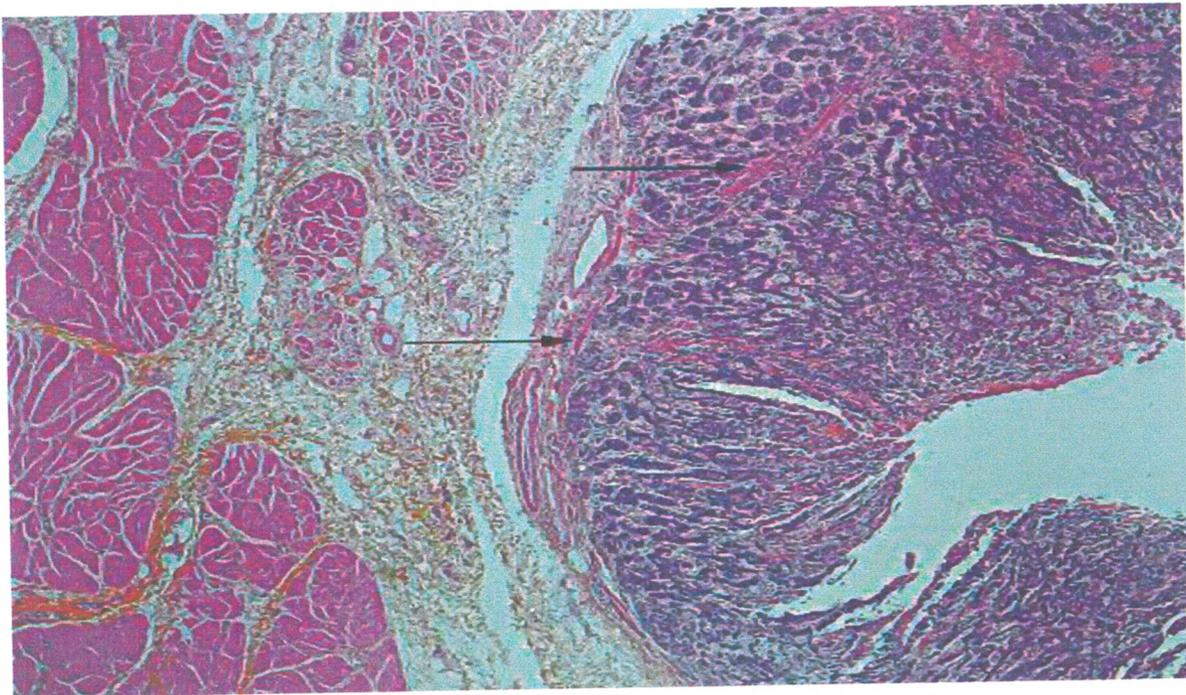
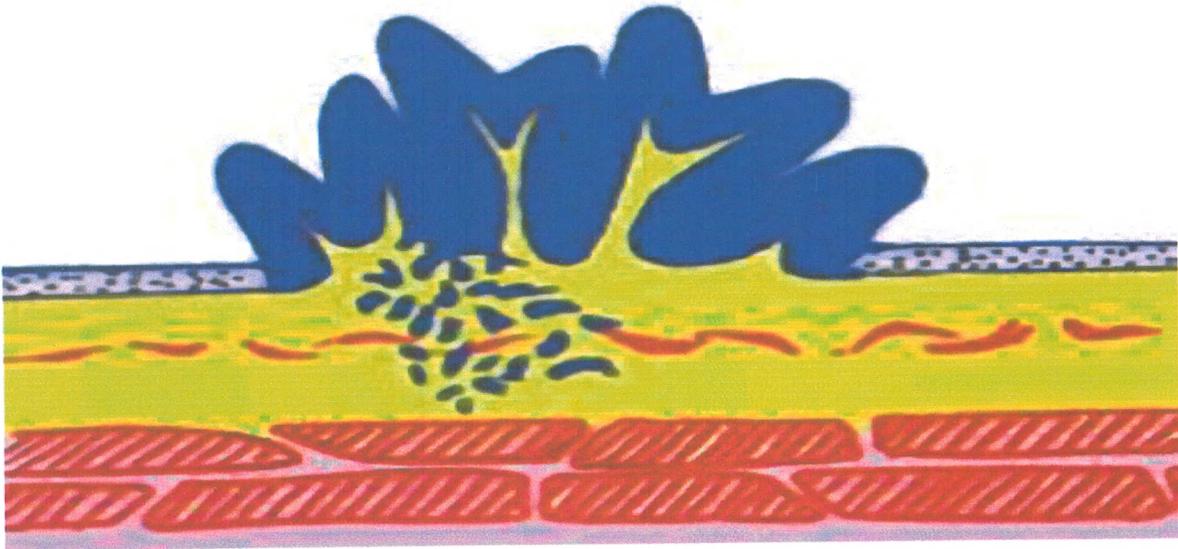


Fig 3 : Carcinome papillaire infiltrant le chorion profond.

## VI/Histoire naturelle des tumeurs superficielles de vessie:

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 :

-Un risque de récurrence 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 :

+ **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

-pTamulti récidivant

-pTaG3, pT1G2 unique

+ **Groupe 3** : Les tumeurs à haut risque évolutif.

-pT1G3

-pTis diffus

-pT1 multifocal

-pT1 récidivant à moins de 6 mois

I. *Les tumeurs pTa* :

Le risque de récurrence et de progression des tumeurs pTa traitées par résection transurétrale avec ou sans instillation endovésicale dépend de plusieurs facteurs

1-**Le grade de la tumeur** :

Le grade est le principal facteur ; le risque de récurrence est de 65 à 85% et le risque de progression est de 20 à 52% tous grades confondus. Le risque de récurrence est de 73% pour le grade 3 alors qu'il est seulement de 40% pour les grades 1 et 2. Le risque de progression est également plus élevé dans les grades 3 (20%) que dans les grades 1 et 2 (0%).

2-**Le nombre et la taille des tumeurs** :

Il apparaît que la taille et le nombre des tumeurs vésicales pTa sont directement proportionnels au risque de récurrence tumorale alors que la taille de la tumeur n'influe pas sur la progression .

3-**Le délai d'apparition de la récurrence** :

Le risque évolutif d'une tumeur vésicale superficielle de vessie est d'autant plus important que la première récurrence survient précocement (avant 3 mois) après son traitement initial.

## *II. 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 :

- 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 du traitement utilisé :

⇒ Risque de progression après RTU seule : le risque de progression est d'environ 29% tous grades confondus, mais il atteint 40% lorsqu'il s'agit d'une tumeur pT1 G3.

⇒ Progression après RTU associée à un traitement adjuvant intravésical : L'efficacité du traitement endovésical par le BCG sur le risque de progression n'est pas confirmée par tous les auteurs. Dans de nombreuses séries, le traitement endovésical par le BCG entraîne une diminution du risque de progression des tumeurs classées pT1 G3. Pour d'autres auteurs, le traitement endovésical par le BCG n'est pas efficace pour diminuer le risque de progression des tumeurs pT1 G3.

Ainsi, le traitement adjuvant intravésical permet d'améliorer le risque de récurrence tumorale dans la majorité des séries. Par contre l'efficacité du traitement adjuvant intravésical sur le risque de progression est controversée.

⇒ La cystectomie : Les résultats de la cystectomie à long terme semblent assez semblables à ceux du traitement conservateur classique.

On trouve d'autres facteurs qui peuvent avoir un rôle dans la progression des tumeurs pT1 :

⇒ Le délai d'apparition et la fréquence des récurrences :

Le risque de progression est d'autant plus grand que les récurrences sont fréquentes. Les récurrences sont d'autant plus fréquentes que la première récurrence survient dans les 3 mois qui suivent le traitement initial.

⇒ L'invasion ou non de la muscularis mucosae :

Les tumeurs pT1 peuvent être classées en deux sous stades selon que la muscularis mucosae n'est pas envahie (pT1a) ou est envahie (pT1b) par la tumeur. L'envahissement de cette muscularis mucosae semble être un facteur majeur de récurrence et de progression bien supérieur au grade tumoral .

Cependant, le risque de récurrence est quasi identique quelque soit le grade, est évalué entre 50-80%.

### *III. Le carcinome in situ (CIS ou pTis) :*

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

◆ 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 pronostic des CIS a été profondément modifié par les instillations endovésicales de BCG.

La cystectomie de première intention n'améliore pas la survie spécifique par rapport au BCG.

## VII/Facteurs pronostic des tumeurs superficielles de vessie :

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.

### I .*Les paramètres morphologiques classiques :*

#### 1-Le stade :

Le stade est l'élément essentiel du pronostic. Comme cela a été dit précédemment, il apparaît important lorsque cela est possible, de diviser le stade pT1 en pT1a et pT1b selon que l'infiltration concerne le chorion superficiel ou le chorion profond, car le pronostic est d'autant plus péjoratif que l'infiltration tumorale est profonde dans la paroi vésicale.

**2-Le grade :**

Il a surtout une valeur pronostique : une tumeur G1 (faible potentiel de malignité ou bas grade) a tendance à récidiver sur le même mode, alors qu'une tumeur G<sub>3</sub> (ou de haut grade) récidive fréquemment mais surtout peut progresser.

**3-Le CIS associé :**

Le CIS associé à une tumeur papillaire est un élément de mauvais pronostic car il est source de récurrence et de progression. Il accompagne habituellement une tumeur de haut grade (G3).

**4- Caractère multicentrique ou multifocal et taille de la tumeur :**

Le risque de récurrence est d'autant plus important que la tumeur est multifocale. La fréquence des récurrences varie selon les statistiques de 18% à 60% pour une tumeur unique et atteint 40% à 90% en cas de tumeur multiple.

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

**5-L'invasion vasculaire :**

L'invasion vasculaire qui peut être découverte dans un contexte d'une tumeur pT1 est un élément de mauvais pronostic et fait redouter l'apparition de métastases.

**6-Variantes histologiques :**

Certains types histologiques sont réputés pour leur mauvais pronostic, il s'agit du:

Leur utilisation systématique et routinière n'est pas encore recommandée du fait de leur coût, du risque de faux positifs, la difficulté de leur réalisation et la variabilité existant dans leur interprétation.

Actuellement aucun marqueur biologique n'est pris en compte dans la décision thérapeutique.

## VIII/Le diagnostic positif :

### I. La clinique :

1. *Les circonstances de la recherche des tumeurs Superficielles de vessie :*

La tumeur vésicale peut être recherchée dans quatre circonstances :

- +Dépistage de masse parmi une population non sélectionnée.
- +Dépistage individuel chez les patients à risque.
- +Symptômes évoquant une tumeur de vessie.
- +Surveillance d'une tumeur vésicale déjà connue.

2. *Les signes cliniques :*

2-1-L'hématurie :

L'hématurie est le symptôme le plus fréquent révélant une tumeur de vessie.

Elle est observée chez 85% des patients présentant une tumeur vésicale. Elle peut être microscopique ou macroscopique est classiquement terminale. Son importance est indépendante du stade tumoral et du grade cellulaire.

Toute hématurie doit cependant faire suspecter une tumeur vésicale.

## 2-2-Les troubles mictionnels :

Les signes d'irritations vésicales existent dans 20% des cas, en particulier :

pollakiurie, impériosités mictionnelles, et parfois douleurs mictionnelles. Ces symptômes sont le plus souvent provoqués par un carcinome in situ.

En l'absence d'infection urinaire concomitante ou d'épine irritative lithiasique ou tumorale évidente, la persistance de ces symptômes irritatifs, avec ou sans hématurie doit faire suspecter l'existence d'un carcinome in situ vésical.

## 3- *L'examen physique* :

### 3-1-L'interrogatoire :

Recherche les facteurs de risque :

- Tabagisme.
- Maladie urothéliale connue (vésicale ou du haut appareil).
- Exposition à des carcinogènes industriels.
- Bilharziose.

### 3-2-L'examen clinique:

Il doit être systématique et complet.

- L'examen de l'abdomen retrouve rarement une masse sus-pubienne évoquant une volumineuse tumeur du dôme vésical.
- L'examen des fosses lombaires recherche une douleur à la palpation ou à la percussion évoquant une distention rénale.
- Le toucher rectal est un élément important de l'examen et du bilan d'extension. Associé au palper hypogastrique, il recherche une

masse perçue souvent au bout du doigt et apprécie sa mobilité par rapport au reste du pelvis.

-Le toucher vaginal chez la femme permet, parfois, de sentir la tumeur. Il apprécie sa mobilité par rapport à l'utérus.

L'examen clinique est très souvent normal en cas de tumeur superficielle de vessie.

## II. La paraclinique :

### 1- L'imagerie :

#### 1-1-L'échographie vésicale sus-pubienne :

Elle est surtout utilisée en raison de l'absence d'agressivité et de morbidité pour le patient. Elle n'a qu'une valeur d'orientation et permet de suspecter fortement l'existence d'une tumeur de vessie sous forme d'une végétation endoluminale.

Elle permet également d'étudier le haut appareil urinaire et d'éliminer une éventuelle dilatation de la voie excrétrice.

Elle a une sensibilité de 74% et une spécificité de 90% dans la recherche de la récurrence d'une tumeur vésicale connue .

Ses limites sont bien connues :

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

Pour la surveillance des tumeurs de vessie, les limites de l'échographie (non détection des tumeurs inférieures à 5mm, des tumeurs planes ou des tumeurs situées au dôme et à la face

antérieure de la vessie) ne permettent pas d'en faire une référence par comparaison à la cystoscopie.

Les tumeurs de vessie se présentent comme des masses d'échogénicité intermédiaire développées au niveau de la paroi vésicale avec une extension sous la forme d'une saillie endoluminale. Elle permet une description du nombre de tumeurs, de leur morphologie (végétante ou papillaire), de leur base d'implantation (élargie ou étroite), et précise leur localisation et leurs rapports avec les méats urétéraux.

Les pièges échographiques : les faux positifs de l'échographie sus-pubienne sont représentés par :

- Le caillotage vésical.
- le lobe médian prostatique.
- Les cystites chroniques focalisés ou diffusés.

Ainsi, l'échographie vésicale sus pubienne, utilisée seule, ne peut être recommandée pour le diagnostic et la surveillance des tumeurs vésicales superficielles.

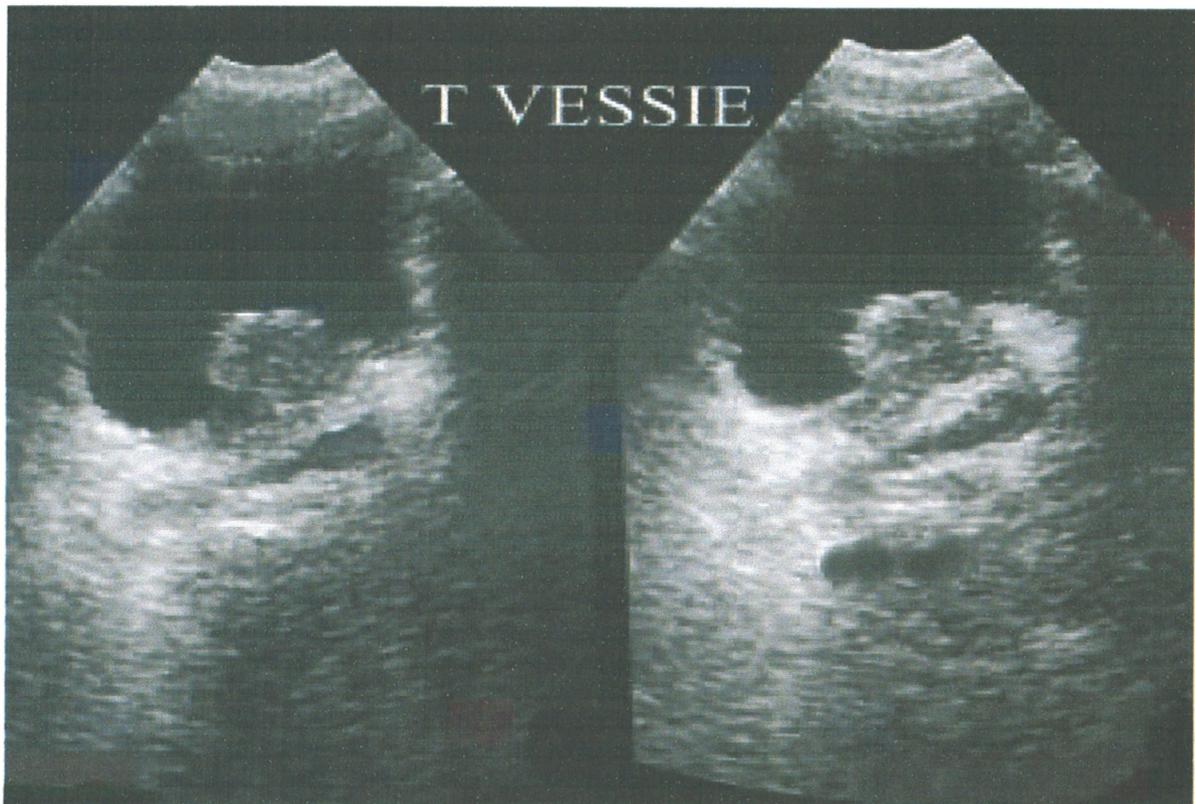


Figure : Image échographique d'une tumeur de vessie.

### 1-2-L'urographie intraveineuse (UIV) :

C'est un examen non invasif, peu coûteux, qui nécessite :

\*Une préparation du malade :

-Le patient doit être à jeun.

-Il faut s'assurer de l'absence d'ingestion de substance radio-opaque la semaine précédente.

-En cas de terrain allergique, l'UIV doit être précédée d'une préparation spécifique.

\*Le respect de certaines contre-indications en particulier l'insuffisance rénale.

Elle comprend des clichés pré, per et post-mictionnels, et permet d'étudier l'ensemble de l'arbre urinaire.

Son rôle dans le diagnostic des tumeurs superficielles de vessie reste mineur, et se limite à l'élimination d'une autre pathologie, à la recherche d'une localisation tumorale sur le haut appareil urinaire et à la surveillance de ces tumeurs au cours de leurs évolutions.

Seule 60% des tumeurs vésicales exophytiques sont mises en évidence par cet examen.

A l'UIV, une tumeur vésicale correspond classiquement une lacune polycyclique. Le diagnostic différentiel peut se poser avec un caillot sanguin ou une lithiase faiblement radio-opaque.

Ainsi, l'UIV ne peut être recommandée pour le dépistage ou le diagnostic des tumeurs vésicales superficielles.

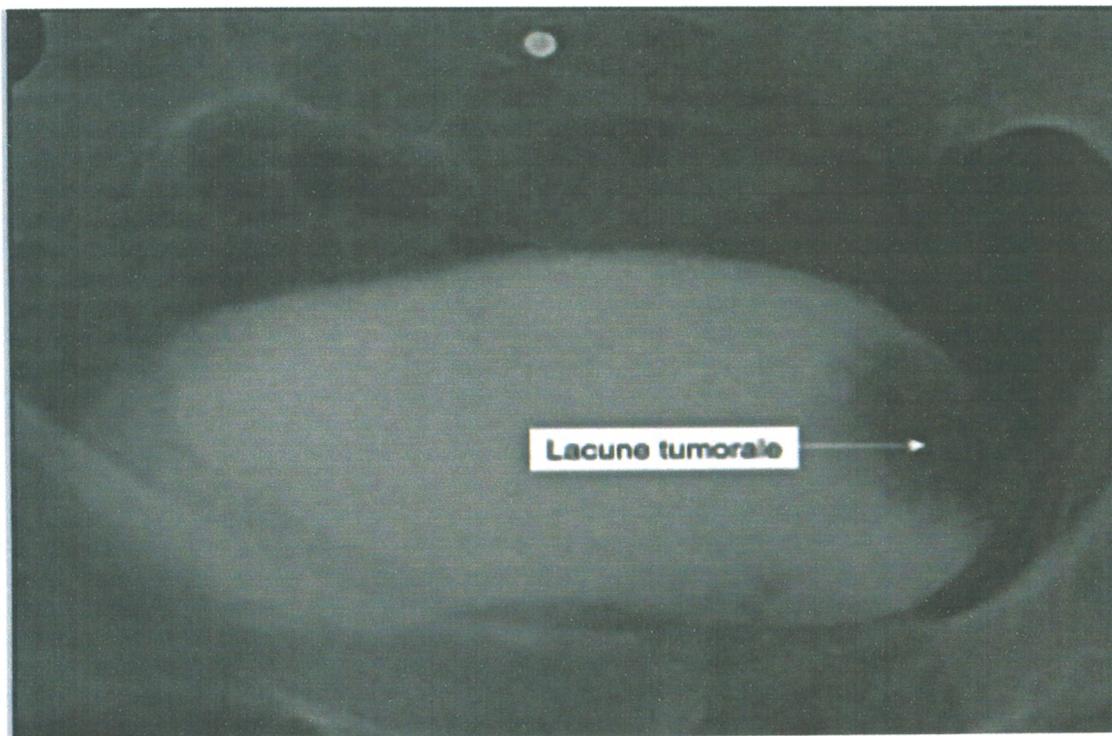


Figure : Lacune à l'urographie correspondant à une tumeur de vessie.

### 1-3-L'imagerie par résonance magnétique (L'IRM):

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

Cependant, la différenciation entre tumeur superficielle et infiltrante est très difficile.



### 2-L'endoscopie vésicale :

#### 2-1-la cystoscopie :

C'est l'examen de référence qui permet de faire le diagnostic macroscopique et de réaliser des biopsies de la tumeur et des zones suspectes. Elle ne doit être réalisée que si l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) est stérile, en l'absence de troubles de l'hémostase et de traitement anticoagulant.

##### a- La fibroscopie souple :

Elle est réalisée sous anesthésie locale avec un taux de détection qui avoisine 100%. La flexibilité et le faible calibre du fibroscope permettent d'explorer toutes les faces de la vessie, avec le minimum de douleur et d'inconfort pour le patient.

##### b- Le cystoscope rigide classique :

Sous anesthésie locale, il est essentiellement utilisé chez la femme. Il faut parfois utiliser des optiques 70° voire 120° pour bien explorer toutes les parois vésicales.

Le pourcentage de cystoscopies mettant en évidence une tumeur vésicale est faible puisqu'il est estimé à 14% . Il y a donc environ 86% des cystoscopies

« inutiles » d'où l'intérêt de la mise au point d'un test discriminatif fiable et peu agressif.

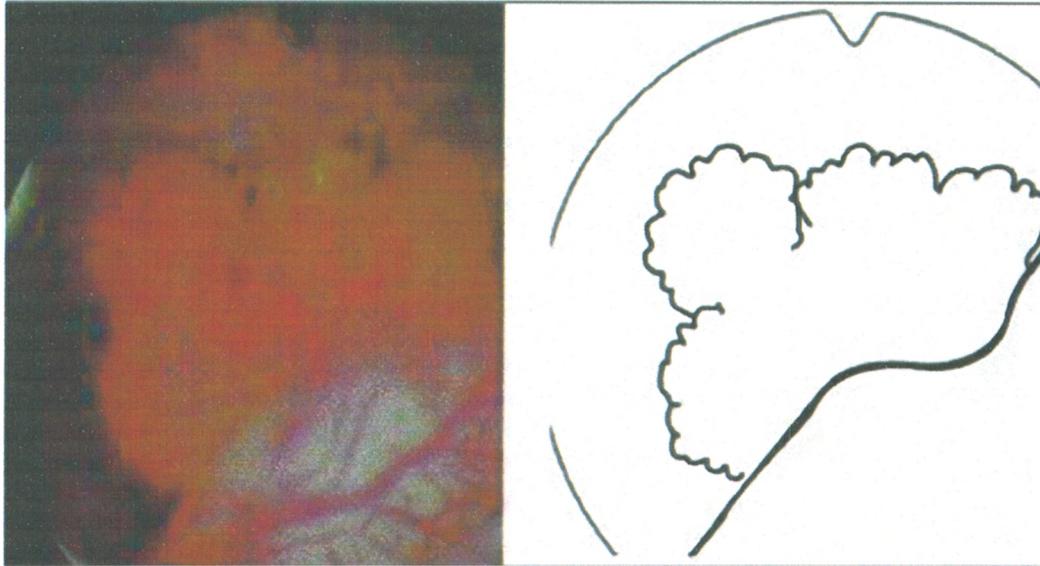


Figure : Image cystoscopique d'une tumeur papillaire siégeant à proximité d'un orifice urétéral



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

### 2-2-la résection trans-urétro- vésicale (RTUV):

La résection endoscopique permet à la fois de préciser le diagnostic et d'apprécier le stade et le grade par l'étude anatomopathologique des copeaux de résection de la tumeur.

### 3-La **biologie** :

#### 3-1-*La cytologie urinaire* :

Elle consiste à l'observation microscopique du sédiment urinaire pour rechercher des cellules tumorales, même en l'absence de tumeur cystoscopiquement décelables.

Cet examen est réalisé sur 3 prélèvements d'urine recueillis 3 jours de suite.

C'est l'examen biologique de référence, surtout en terme de spécificité qui peut atteindre 100%, mais la qualité de ses résultats est dépendante de l'expérience du cytologiste.

Sa sensibilité varie entre 40% et 60% selon les séries, le recueil des urines par sondage et lavage de la vessie augmentent la fréquence des résultats faux positifs.

La sensibilité des résultats dépend essentiellement du grade tumoral :

-La cytologie utilisée dans les tumeurs de haut grade et le carcinome in situ, présente de très bonnes performances statistiques puisque la sensibilité atteint au moins 90% et la spécificité 98 à 100% .Ces bons 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 cytologie n'est pas aussi performante.

Malgré ses imperfections, elle reste un outil de référence pour le dépistage et la surveillance des tumeurs de vessie.

### *3-2-Les nouveaux tests diagnostiques de biologie moléculaire :*

Depuis quelques années, de nombreux nouveaux tests diagnostiques de biologie moléculaire, non invasifs, ont été mis au point.

L'objectif de ces tests est de remplacer les méthodes de référence actuelles (cystoscopie et cytologie urinaire) voire de détecter le plus précocement possible, avant qu'elle soit visible en cystoscopie, une récurrence ou une progression de la tumeur.

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

◆ Le BTA stat test et BTA TRAK (bladder Tumor Antigen) : Il permet de mettre en évidence des composants de la matrice extra cellulaire des cellules tumorales incluant des fragments de la membrane basale. Il a une faible spécificité car il peut être positif lorsqu'il existe une infection urinaire ou une lithiase.

◆ Le NMP22 urinaire (Nuclear Matrix Protein) : La protéine E NMP22 peut être dosée au niveau des urines dans les laboratoires de référence grâce à un kit spécifique. La valeur normale est de 3,90 U/ml chez la femme et de 2,38 U/ml chez l'homme. Une tumeur de vessie est suspectée lorsque NMP22 est supérieur à 10

U/ml. L'infection, la lithiase et une pathologie rénale peuvent donner de faux positifs. La sensibilité moyenne du test est de 65% Cette sensibilité augmente avec le stade et le grade.

◆ Les produits de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène (PDF) : Les PDF sont produits par le passage du fibrinogène et du plasminogène en extra cellulaire par intermédiaire du facteur de croissance de l'épithélium vasculaire produit par la tumeur de vessie. La sensibilité varie de 68 à 83% pour les tumeurs superficielles de vessie. Elle varie en fonction du grade. Sa spécificité varie entre 78 et 98%.

◆ L'immunocyt : Il permet de détecter des marqueurs des cellules exfoliées des tumeurs de vessie grâce à l'utilisation d'une réaction d'immuno-fluorescence.

La sensibilité globale du test est de 90% alors que sa spécificité est de 79%.

L'intérêt de cette méthode semble être la détection des tumeurs de bas grade contrairement à la cytologie classique.

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

◆ Autres tests :

\*La recherche de l'activité telomérase par PCR.

\*Le test HA–HAase (acide hyaluronique–hyaluronidase) : production élevée de l'acide hyaluronique et la hyaluronidase par les tumeurs de vessie.

\*Le test quanticyt : évalue la forme des noyaux et le contenu en ADN des cellules vésicales exfoliées dans l'urine.

## IX/Traitement:

### A- *Les moyens :*

#### I. **La résection endoscopique** (RTUV):

La résection endoscopique permet de préciser le diagnostic de la tumeur (type histologique, stade et grade). Elle permet aussi d'effectuer une exérèse la plus complète possible de la tumeur. Cette étape diagnostique et thérapeutique est toujours nécessaire mais elle est souvent insuffisante.

##### 1-La technique opératoire :

Il faut contrôler la stérilité des urines moins d'une semaine avant l'acte opératoire.

Sous anesthésie générale ou péridurale.

❖ Le premier temps : examen soigneux de toute la muqueuse vésicale, le trigone, les méats urétéraux, urètre et muqueuse prostatique. Pour visualiser le dôme de la vessie, il faut exercer une pression manuelle sus–pubienne.

❖ Noter toutes les anomalies :

◆ Les tumeurs : il faut préciser le nombre, la taille, la situation par rapport aux méats et au col et leur aspect pédiculé ou sessile.

- ◆ Les zones érythémateuses qui peuvent correspondre à des dysplasies ou CIS.
- ❖ La résection doit être la plus complète possible en particulier en profondeur pour obtenir une stadification précise.
- ❖ Coagulation large de la base d'implantation et de ses bords : le but est de détruire le reste des cellules tumorales et de diminuer le risque de tumeurs résiduelles.
- ❖ Biopsie de l'urètre prostatique :
  - ◆ Recherche de localisation épithéliale.
  - ◆ Recherche d'une néoplasie intraductale de la prostate associée à un CIS.
  - ◆ Préparation d'une cystectomie avec entéro-cystoplastie (s'assurer de l'intégrité de la muqueuse prostatique).
- ❖ Biopsies randomisées de la muqueuse vésicale optiquement saine.
- ❖ Certaines localisations posent des problèmes techniques d'exérèse :
  - ◆ Tumeur intradiverticulaire : risque de perforation.
  - ◆ Tumeur siégeant sur un orifice urétéral : risque de sténose ou de reflux.
  - ◆ Tumeur du dôme vésical : peut être d'accès difficile.
  - ◆ Tumeur de la face latérale de la vessie située au contact du nerf obturateur : risque de perforation.
- ❖ Récupération des copeaux de résection en notant leur situation dans la vessie.

- ❖ Drainage par une sonde double courant qui permet d'éviter la formation des caillots sanguins intra-vésicaux.
- ❖ Instillation précoce de la mitomycine C : peut être réalisée après mise en place de la sonde vésicale.

## 2-Les complications de la RTUV :

### 2-1- L'hémorragie :

L'incidence des hémorragies est variable. La meilleure prévention est une hémostase soigneuse vérifiée en début de remplissage afin d'éviter l'hyperpression intra vésicale qui entraîne un arrêt temporaire du saignement par compression de vaisseaux.

### 2-2- La perforation :

- ❖ Les facteurs favorisants :
  - ◆ Résection trop profonde.
  - ◆ Vision de mauvaise qualité.
  - ◆ Tumeur intradiverticulaire.
  - ◆ Stimulation du nerf obturateur (contraction des adducteurs).
  - ◆ Distension vésicale trop importante.
  - ◆ Paroi fragilisée par de multiples RTUV.
- ❖ Deux types de perforation peuvent survenir :
  - ◆ La perforation intra péritonéale nécessitant classiquement une exploration chirurgicale systématique.
  - ◆ La perforation sous péritonéale où l'abstention surveillance, sous couvert d'une antibiothérapie à large spectre et un drainage vésical par sonde urétrale, est le plus souvent la règle.

❖ La prévention passe par l'éviction des résections profondes réalisées sur une vessie trop distendue et fragilisée par de multiples résections.

### 2-3-L'infection urinaire :

L'incidence de l'infection urinaire est très variable.

### 2-4. Le traumatisme des orifices urétéraux :

#### a-Sténose urétérale :

Elle survient en cas de coagulation des méats. Le traitement repose sur la dilatation rétrograde endoscopique ou antégrade par voie percutanée rénale.

#### b-Reflux vésico-urétéral :

Il survient en cas de section des méats. Le risque majeur du reflux est le développement de tumeurs urothéliales sur le haut appareil urinaire par essaimage des cellules tumorales.

### 2-5- La stimulation du nerf obturateur :

Elle peut survenir lors de la résection des tumeurs de la face inféro-latérale et du col de la vessie. La contraction violente des adducteurs peut entraîner une perforation vésicale.

Il est possible de bloquer préventivement le nerf obturateur en l'infiltrant avec un produit anesthésiant local.

### 2-6- La résorption du liquide d'irrigation :

Elle apparaît surtout en association avec une perforation vésicale intra péritonéale. Le traitement repose sur la restriction hydrique et les diurétiques.

### 2-7- L'explosion de la vessie :

Elle est rare mais particulièrement grave. Elle peut entraîner une rupture de vessie.

### 2-8- La mortalité :

Elle est faible mais pas nulle.

## II. Les instillations endovésicales:

### 1-Introduction :

Les instillations endovésicales sont représentées essentiellement par la chimiothérapie dont le principal produit est la mitomycine C (MMC) et l'immunothérapie endovésicale par le bacille de Calmette et Guérin (BCG).

La chimiothérapie permet la réduction des récurrences et le BCG permet de retarder la progression dans les tumeurs à haut risque. Cependant, il existe des complications et des inconvénients liés à ces instillations. L'objectif, actuellement, est de diminuer les effets indésirables tout en préservant ou éventuellement en améliorant l'efficacité de ces instillations.

### 2-La chimiothérapie endovésicales :

#### 2-1 La mitomycine C (MMC) :

La mitomycine est la chimiothérapie endovésicale la plus employée. Elle a une action sur les récurrences ; par contre, son impact sur la progression n'est pas démontré. Elle n'est pas le traitement de première intention dans les tumeurs à haut risque (tumeurs G3). Le traitement classique est constitué de 8 instillations de 40mg hebdomadaire, le traitement d'entretien n'a pas fait sa preuve.

### a-Pharmacologie et mode d'action :

C'est un antibiotique anti-tumoral isolé de streptomycetes caespitosus soluble dans l'eau et les solvants organiques. La mitomycine est extrêmement instable à Ph acide et à pH très basique. 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 production de radicaux oxygénés par la MMC peut entraîner des cassures directes de l'ADN et, par conséquent, des cassures chromosomiques. Il s'agit ainsi d'un puissant carcinogène et tératogène.

### b-Présentation :

La MMC est disponible sous forme de poudre pourpre en flacons de 5 et 20mg stockée à température ambiante. 10ml d'eau stérile doivent être rajoutée pour 5 mg de produit. Une fois préparé, la solution doit être protégée de la lumière si elle n'est pas utilisée dans les 24 heures.

### c-Modalités d'utilisation :

- ◆ ECBU avant chaque instillation.
- ◆ 40mg de MMC dans un volume de 20ml.
- ◆ Réduction de la diurèse 8 heures avant et pendant l'instillation.
- ◆ Alcalinisation des urines :  $\text{NaHCO}_3$  1,3g la veille, le matin et 30 minutes avant.
- ◆ Vérification du résidu post mictionnel avant l'instillation.

- ◆ Vérification du PH urinaire (6 à 8).
- ◆ La durée d'instillation est de 2 heures (garder le produit 2 heures en intravésical).

### d-Effets indésirables :

L'utilisation de la mitomycine C 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.
- ◆ Les réactions allergiques cutanées : elles sont à type de rash cutané sur les mains, les organes génitaux et les pieds.

Dans la littérature, 30% des patients présentant une réaction cutanée ont dû arrêter le traitement.

### e-Protocoles thérapeutiques :

Dans la littérature, des protocoles ont été utilisés de façon très variée, mais le plus souvent 40mg une fois par semaine pendant 8 semaines.

Le traitement d'entretien n'a pas fait preuve de son efficacité, étant le plus souvent représenté par une injection mensuelle pendant un an.

La mitomycine C est également utilisée en instillation post opératoire précoce IPOP (24 heures après la résection) .

### f-Principaux résultats :

- ❖ Carcinome in situ : le taux de réponse favorable avoisine les 50%, c'est pour cela que l'instillation du BCG reste le traitement de première intention en cas de CIS.

- ❖ Chimio prophylaxie des tumeurs résequées .
- ❖ Instillation post opératoire précoce (IPOP) : les IPOP de MMC entraînent une réduction de 34 à 50% des récurrences précoces. Compte tenu de la fréquence élevée des récurrences précoces pour les tumeurs multifocales et/ou récidivantes, leur utilisation pourrait être privilégiée dans ces cas. L'hémostase endoscopique doit être satisfaisante.

## 2-2- Les antracyclines : doxorubicine et épirubicine :

### a- Pharmacologie et mode d'action :

Ce sont des drogues hydrosolubles. La concentration inhibitrice de l'épirubicine est inférieure à celle de la doxorubicine et de la MMC. L'épirubicine est plus toxique pour les cellules tumorales que pour les cellules urothéliales normales.

Elles agissent par intercalation et par inhibition des topoisomérases I et II et inhibent par conséquent la synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN ribosomale).

Ce sont des drogues cardio-toxiques.

### b- Modalités et protocole d'utilisation :

La dose recommandée est de 50mg diluée dans 50ml de sérum salé isotonique (NaCl 0,9%) et instillée pour environ 2 heures dans la vessie une fois par semaine, pour 8 semaines. Des doses plus élevées (80mg) pouvant être administrées en fonction de la tolérance.

### c-Effets indésirables :

La thrombopénie ou leucopénie sont exceptionnelles. La cystite chimique a été observée chez 4 à 26% des patients recevant la doxorubicine et dans 3 à 26% de ceux recevant l'épirubicine.

### d-Résultats :

- ❖ Carcinome in situ : les études de phase II et III ont montré une faible réponse pour la doxorubicine et l'épirubicine . Les antracyclines ne sont donc pas recommandées dans les CIS.
- ❖ Chimio prophylaxie des tumeurs réséquées.
- ❖ Instillation post opératoire précoce d'épirubicine : sur une étude la différence était significative entre le groupe traité et le groupe contrôle pour les tumeurs pT1G1 et G3 et pTaG2 alors qu'elle n'était pas significative pour les tumeurs pTaG1.
- ❖ Instillation prophylactiques d'épirubicine : ces instillations diminuent le taux de récurrence avec un intervalle moyen de récurrence de 15 à 19 mois (épirubicine) contre 6 à 12 mois pour les tumeurs Ta/T1 traitées par résection seule.

### 2-3-Autres substances :

#### a- **Le thiotepa** :

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

#### b-**La mitoxantrone** :

Elle agirait comme les antracyclines par intercalation. Elle arrête les cellules en phase G2 du cycle cellulaire. Différents protocoles d'instillation ont été étudiés.

La place de la mitoxantrone en instillation reste à définir car les résultats des études réalisées sont contradictoires.

### III–L'immunothérapie endovésicale : LE BACILLE DE CALMETTE - GUERIN (BCG) :

1 / *Le mécanisme d'action du BCG :*

a– La réponse immune locale endovésicale après BCG :

- ❖ Le rôle de l'hôte : la réponse au BCG serait sous la dépendance de plusieurs gènes dont l'identification, dans l'avenir, pourrait être utile pour prédire la réponse au BCG.
- ❖ La réponse immunitaire au BCG : lors de l'instillation du BCG, on distingue trois phases :
  - ◆ Initiation–internalisation : c'est l'adhésion, la pénétration puis l'activation des cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques, Cellules endothéliales, monocytes, lymphocytes B).
  - ◆ Présentation d'antigènes aux lymphocytes T auxiliaires.
  - ◆ Activation des cellules cytotoxiques.

Les cellules présentatrices d'antigènes (APC) produisent un certain nombre de cytokines (IL–1, 6, 8, 10, IFN–alpha, IFN–gamma, TNF–alpha) . Ces cytokines sont indispensables au recrutement des cellules immunocompétentes (macrophages, lymphocytes T, PNN)

qui infiltrent la paroi vésicale en grand nombre au cours des instillations.

Les antigènes sont présentés à la surface des APC de façon liée aux molécules du complexe majeur d'histo-compatibilité (CMH) :

- Le CMH II pour la présentation aux cellules CD4+ (T helper).
- Le CMH I pour la présentation aux CD8+.

La réponse efficace contre les mycobactéries est une réponse TH1 (activation de la réponse lymphocytaire T) : immunité cellulaire .

Cette réponse TH1 entraîne l'expansion et la prolifération des cellules cytotoxiques (CD8+) et la production de cytokines comme IL2 et IFN-gamma.

Plusieurs autres cellules cytotoxiques ont été mises en évidence : les PNN, les cellules NK, les BAK (BCG-activated killer), les LAK et les lymphocytes gammalambda, toutes ces cellules produisent elles aussi des cytokines qui participent à la régulation de la réponse immunitaire.

❖ Le rôle de la tumeur dans la résistance à l'apoptose et la contre-attaque tumorale :

La tumeur peut échapper au système immunitaire par :

- ◆ La diminution des molécules de co-stimulation (B7) ou d'adhésion (ICAM1).
- ◆ La diminution des antigènes du CMH I et II.
- ◆ La perte de la fonctionnalité normale du p53 pourrait nuire à l'activité du BCG.

- ◆ La production par la tumeur de cytokines immuno-suppressives (IL10, TGF bêta1).

- ◆ La production de ligand de Fas fonctionnel capable d'induire l'apoptose des cellules T activées.

b- Les cytokines urinaires après instillation de BCG :

- ❖ L'interféron gamma (IFN gamma) :

La production de l'IFN gamma dans les urines a été rapportée au début des années 90 par plusieurs auteurs.

C'est à partir de la troisième instillation que le taux d'IFN gamma augmente dans les urines avec un maximum vers la 5ème et la 6ème instillation.

Si l'IFN gamma semble être un marqueur pronostique de la réponse au BCG après traitement, la corrélation entre ses concentrations urinaires et le risque de récurrence ou de progression n'a pas été confirmée .

- ❖ L'interleukine 2 (IL2) :

L'IL2 et l'IFN gamma reflètent l'activation T qui serait indispensable à l'efficacité anti-tumorale du BCG. L'IL2 apparaît vers la 3ème, 4ème instillation et le pic de concentration se voit 4 à 6 heures après l'instillation.

Les concentrations de l'IL2 semblent clairement associées à la réponse thérapeutique au BCG et sont significativement associées au risque de récurrence mais pas de progression.

En conclusion, la réponse immune TH1 est essentielle à la réponse au BCG et se caractérise essentiellement par la production d'IFN gamma et IL2. On peut définir trois groupes de patients :

- ◆ Les bons répondeurs avec, dès la première série de six instillations, la réponse TH1 est suffisante pour être protectrice.
- ◆ Les répondeurs différés nécessitant plus de six instillations pour présenter une réponse TH1 protectrice.
- ◆ Les Non répondeurs qui, même après deux cures de BCG, ne pourront pas développer une réponse TH1 et vont récidiver.

Ainsi, l'observation d'un faible taux d'IL2 après la 1ère cure est un argument pour débiter une 2ème cure ou un traitement d'entretien.

*3-5- Les modalités d'utilisation, et les contre-indications :*

a- Evolution des modalités d'administration :

La phase d'utilisation sous forme d'instillation endovésicales de BCG fut précédée par :

- ◆ L'injection intra tumorale (abandonnée).
- ◆ La forme orale dont l'efficacité est inférieure à celle des instillations.
- ◆ La scarification : l'efficacité est équivalente entre les instillations seules et les instillations associées à la scarification.

b- La technique des instillations endovésicale :

Ce geste doit être effectué par un urologue suivant une procédure rigoureuse, sous peine de complications sévères :

-Il est impératif de disposer d'un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) stérile avant l'instillation.

- Le cathétérisme vésical doit être strictement atraumatique.
- Il faut ensuite vidanger complètement la vessie et diluer le BCG dans 50 cc de sérum physiologique, puis l'instiller dans la vessie et retirer la sonde.
- Il est nécessaire de maintenir la vessie en réplétion pendant 2 h en changeant de position.
- Enfin, le patient procédera à une élimination du contenu vésical par mictions spontanées.

### c-Protocoles des instillations:

Le protocole standard comporte une instillation par semaine pendant 6 semaines.

### d-Les examens complémentaires avant traitement par BCG :

Le BCG ne peut être instillé en endovésical que trois semaines après la résection endoscopique en l'absence de toute hématurie macroscopique et d'infection urinaire. La première instillation sera précédée d'un examen clinique et d'examens biologiques complémentaires minimaux pour éliminer les contre indications et avoir un bilan initial de référence.

❖ 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.
- ❖ Chaque cycle d'entretien sera précédé d'une NFS, d'un ionogramme (urée, créatininémie), des transaminases (ASAT, ALAT) des gamma-GT, bilirubine libre et conjugué, ECBU et chaque instillation effectuée au cours d'un cycle d'entretien sera précédée d'un examen clinique et d'un ECBU.

e- Les contre -indications du BCG :

Elles découlent naturellement du risque de passage systémique du BCG en cas d'utilisation d'une mauvaise procédure pendant l'instillation endovésicale.

On peut donc citer :

- ◆ Les traitements immuno-suppresseurs.
- ◆ La tuberculose active.
- ◆ Les antécédents de réaction systémique au BCG.
- ◆ La fièvre inexplicée.
- ◆ Les antécédents de vessie radique.
- ◆ La séropositivité VIH.
- ◆ Corticothérapie.
- ◆ Et l'infection urinaire chronique non contrôlée par le traitement antibiotique.

3-6- *Les effets indésirables et leur traitement :*

a- Les effets indésirables :

Ils sont classés en quatre groupes (I, II, III et IV) et deux sous-groupes en fonction du caractère général (A) ou loco- régional (B).

➤ Les effets indésirables loco-régionaux :

◆ Irritation vésicale « cystite »: les symptômes sont souvent régressif mais peuvent conduire à des instillations différées ou à l'arrêt du traitement.

Les signes d'irritation vésicale évoluant depuis plus de sept jours (III B) traduisent une intolérance au traitement.

◆ Prostatite: serait présente dans 80% des cas.

◆ Orchi-épididymite: rare et représente une incidence de 0,1% des cas.

◆ Pyélonéphrite ou abcès du rein.

➤ Les effets indésirables systémiques :

◆ Fièvre : c'est le symptôme le plus fréquemment rencontré. Elle peut être isolée ou signe de complications locorégionales (prostatite...) ou d'une septicémie au BCG.

◆ Septicémie au BCG : à l'origine de plusieurs décès dans la littérature.

◆ Manifestations immuno-allergiques : syndrome de Fiessinger Leroy Reiter, polyarthrites apparentées et de rares cas d'insuffisance rénale aiguë.

b-Les facteurs aggravant le risque d'effets indésirables :

◆ Les instillations traumatiques.

◆ Le délai après résection inférieur à 15 jours (les instillations sont interdites avant un délai de 2 à 3 semaines après RTUV).

◆ Le traitement d'entretien pourrait majorer les risques.

- ◆ La réalisation des instillations alors que les signes d'irritation vésicale sont encore persistants.
- ◆ L'infection urinaire (ECBU systématique avant chaque instillation).

### c-Le traitement des effets indésirables:

L'hyperthermie modérée < 38°5 C (classe I et II) ne nécessite pas ou rarement un traitement symptomatique (paracétamol), dans ce cas il faut arrêter le traitement jusqu'à sédation des symptômes. Par contre, l'hyperthermie majeure (classe III) doit être traitée précocement par Ofloxacine / INH et la persistance de ces phénomènes au-delà de 48 heures doit conduire à la prescription d'une tri-thérapie antituberculeuse (INH, Rifampicine et Ethambutol). Les symptômes de cystite (brûlures mictionnelles, pollakiurie, impériosités mictionnelles et dysurie) rencontrés au décours de l'instillation (classe I et II) sont très rarement traités.

Si la cystite persiste au-delà de 7 jours et/ou devient invalidante, il faut instaurer un traitement symptomatique (antalgique et anti-spasmodique).

L'absence de correction des symptômes après 7 jours de traitement doit conduire à la prescription d'antituberculeux jusqu'à disparition de la symptomatologie. La reprise du BCG sera déconseillée.

Les prostatites, les orchio-épididymites, les pyélonéphrites et les abcès du rein relèvent d'un traitement anti-tuberculeux avec parfois un traitement chirurgical.

Les manifestations immuno-allergiques peuvent être contrôlées par la prescription d'AINS et d'anti-histaminiques.

Les BCGites systémiques avec état de choc sont traitées par tri-thérapie antituberculeuse et corticothérapie.

### *3-7-Résultats de la BCG thérapie :*

L'utilisation du BCG apparaît comme l'agent thérapeutique le plus efficace, en ce qui concerne la prévention de la récurrence.

L'évaluation des instillations sur la progression et la survie spécifique nécessite des études à long terme. Trois études soulignent l'impact des instillations de BCG sur la progression tumorale.

⇒BCG thérapie contre résection transurétrale seule :

Une méta-analyse récente a été effectuée par le Cochrane Urological Cancer Subgroupe, comparant la résection endoscopique seule à la résection endoscopique suivie d'instillation de BCG. Le taux de récurrence à 12 mois était de

28.7% pour le bras avec BCG et 56% sans BCG.

⇒BCG thérapie versus chimiothérapie endovésicale :

Des études semblent montrer une nette supériorité du BCG par rapport aux autres traitements complémentaires intravésicaux.

## **IV. La cystectomie :**

### **1 -la cystectomie partielle:**

Elle consiste à enlever la paroi vésicale atteinte par la tumeur avec une marge de sécurité carcinologique.

L'intervention est menée par voie sous péritonéale.

### **2-Les facteurs de décision :**

La réalisation de la cystectomie pour une tumeur superficielle de vessie doit prendre en compte plusieurs facteurs :

### *2-1 L'histoire naturelle des tumeurs superficielles de vessie :*

La cystectomie est envisagée principalement pour les tumeurs à haut risque évolutif non contrôlées par les traitements locaux conservateurs. En effet, le risque de progression et de décès spécifique est très élevé.

### *2\_2-Le risque de sous-stadification anatomo-pathologique :*

Le risque de sous-stadification sur RTUV par rapport à la pièce de cystectomie est de 34 à 62% des cas.

Certains auteurs préconisent la réalisation d'une seconde RTUV et la relecture des lames pour les tumeurs superficielles à haut risque avant de décider la poursuite du traitement conservateur.

### *2-3-Les résultats des traitements conservateurs :*

#### a- Carcinome in situ :

Le traitement de référence actuel est la BCG-thérapie par instillations avec un taux de réponse d'au moins 80% des cas.

Par conséquent, la cystectomie doit être discutée en cas de non réponse au traitement ou en cas de récurrence à court terme.

#### b-Tumeurs pTa :

Les tumeurs pTa G3 ont un risque de progression aussi important que les tumeurs pT1 G3 ; elles doivent donc bénéficier d'un même traitement et d'une même surveillance.

c-Tumeurs pT1 :

Les tumeurs pT1G3 sont particulièrement agressives et ont un haut risque évolutif . La cystectomie est discutée en cas de non réponse au BCG.

d-Envahissement ou non de la muscularis mucosae des pT1 :

L'existence d'un envahissement de la muscularis mucosae (pT1b) pourrait faire discuter d'emblée, ou après échec du traitement conservateur, la cystectomie avant l'apparition de l'invasion musculaire ou de métastases.

*2\_4- La présence d'une localisation extra-vésicale :*

a-Envahissement de la prostate :

L'atteinte prostatique aggrave le pronostic des tumeurs de vessie  
L'atteinte du stroma ou des glandes intra-prostatiques n'est pas accessible au BCG et justifie d'emblée une cysto-prostatectomie plus ou moins urétrectomie.

b-Atteinte du haut appareil urinaire :

La cystectomie permet de diminuer le risque de l'atteinte du haut appareil qui est agressive

*3- Les indications de cystectomie pour les tumeurs superficielles de vessie :*

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 ? ».

La cystectomie est indiquée dans les situations suivantes :

- ◆ Infiltration musculaire.

- ◆ CIS qui récidive dans 3 à 6 mois après traitement local bien conduit.
- ◆ Tumeur superficielle diffuse non contrôlable par le traitement local.
- ◆ Atteinte du stroma, glandes et canaux prostatiques.
- ◆ Tumeurs superficielles non résécables

# PARTIE PRATIQUE

### I. INTRODUCTION :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur les tumeurs de la vessie non infiltrantes et sur leur prise en charge faite au sein du service de chirurgie générales du centre hospitalo-universitaire de Blida, concernant 23 patients durant deux ans 2011- 2012.

L'étude rétrospective s'est intéressée aux paramètres suivants :

1. Sexe.
2. L'Age.
3. Nombre de localisation.
4. Présence ou non de CIS.
5. La récurrence.
6. Le mode de découverte :
  - Hématurie.
  - Troubles urinaires.
  - Fortuite.
7. Bilan d'extension.
8. Traitement.

### II. Objectifs :

Rapporter et étudier les cas des tumeurs de la vessie non infiltrantes qui ont été pris en charge au sein du service de chirurgie générales du centre hospitalo-universitaire de Blida, durant les deux années 2011- 2012.

**III. Matériels et méthodes :**

C'est une étude rétrospective sur un échantillon de 23 dossiers des patients hospitalisés dans le service de chirurgie générale pour la prise en charge des tumeurs de la vessie non infiltrantes sur l'ensemble de 71 dossiers des tumeurs de la vessie sur une période de deux années 2011-2012.

1. répartition selon le sexe :

	effectifs	pourcentage
Masculin	21	91,3%
Féminin	2	8,7%
Total	23	100%

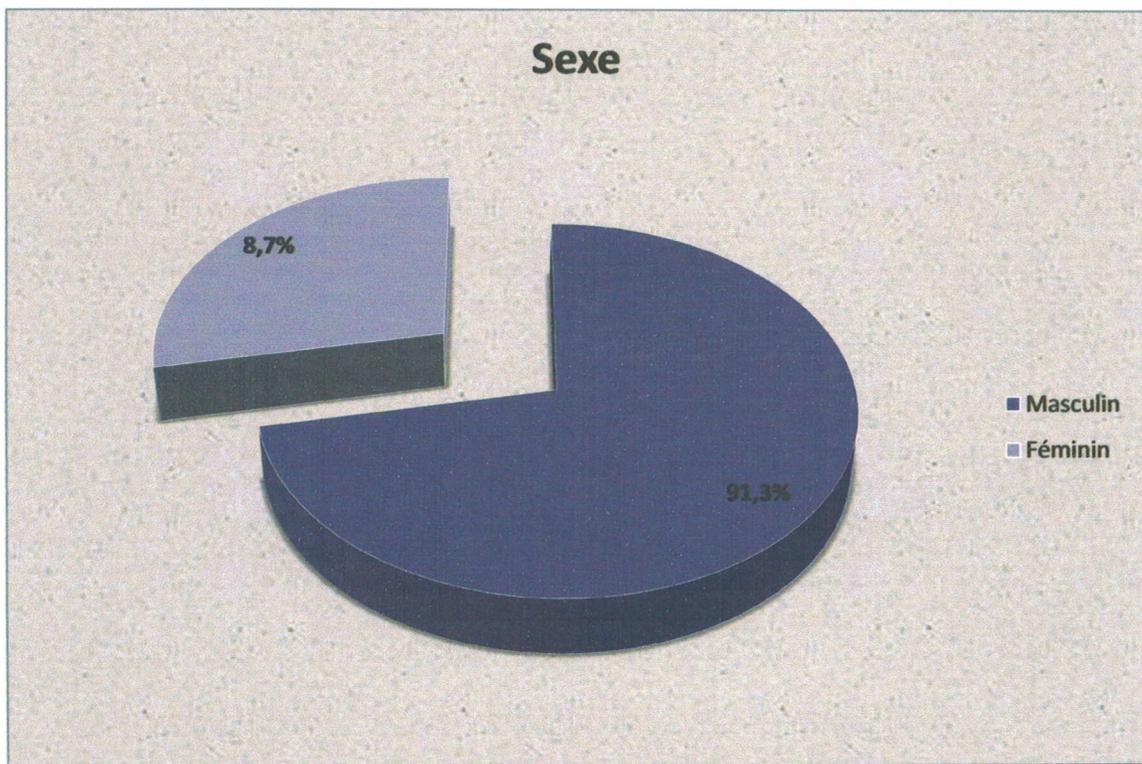


figure1 : répartition selon le sexe.

❖ **Commentaire** : on note une prédominance masculine, avec un sexe\_ratio de 10,5.

1. répartition selon l'âge :

Age	effectif	Pourcentage
40_50	4	17,4%
50_60	8	34,8%
60_70	2	8,7%
> 70	9	39,1%
total	23	100%

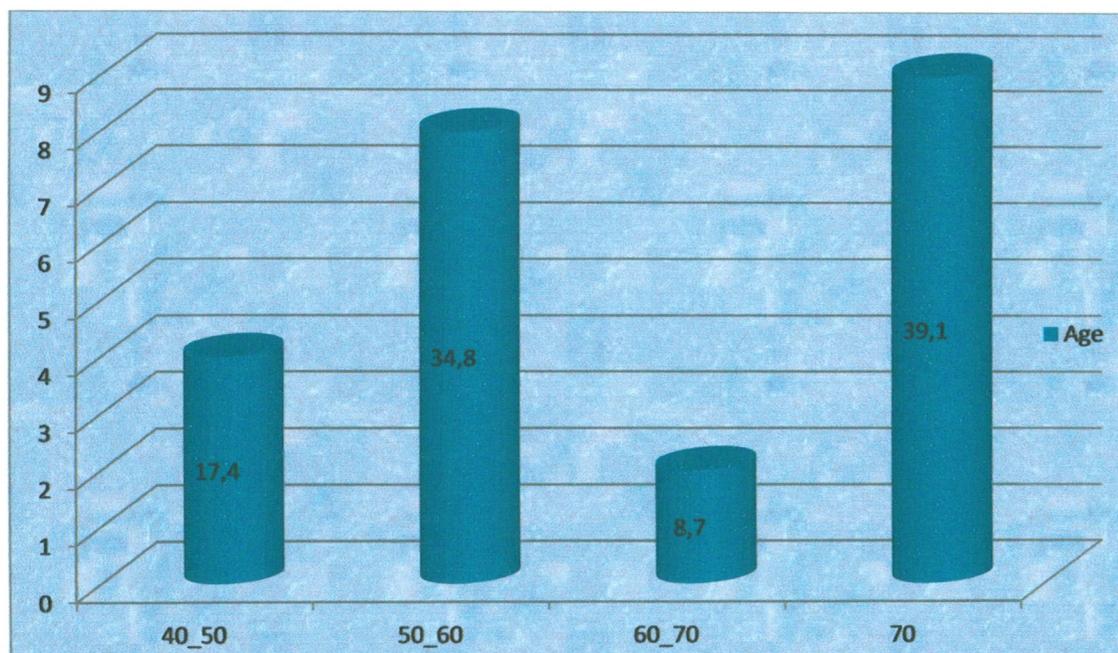


Figure 2 : répartition des cas selon l'âge.

❖ **Commentaire :** La tranche d'âge plus de 70 ans (39,1%) et entre 50 et 60 ans (34,8%) semblent être les plus exposées, à la survenue de tumeur de la vessie.

2. répartition selon la récurrence :

Récidive	effectif	Pourcentage
Oui	14	60%
Non	9	40%
total	23	100%

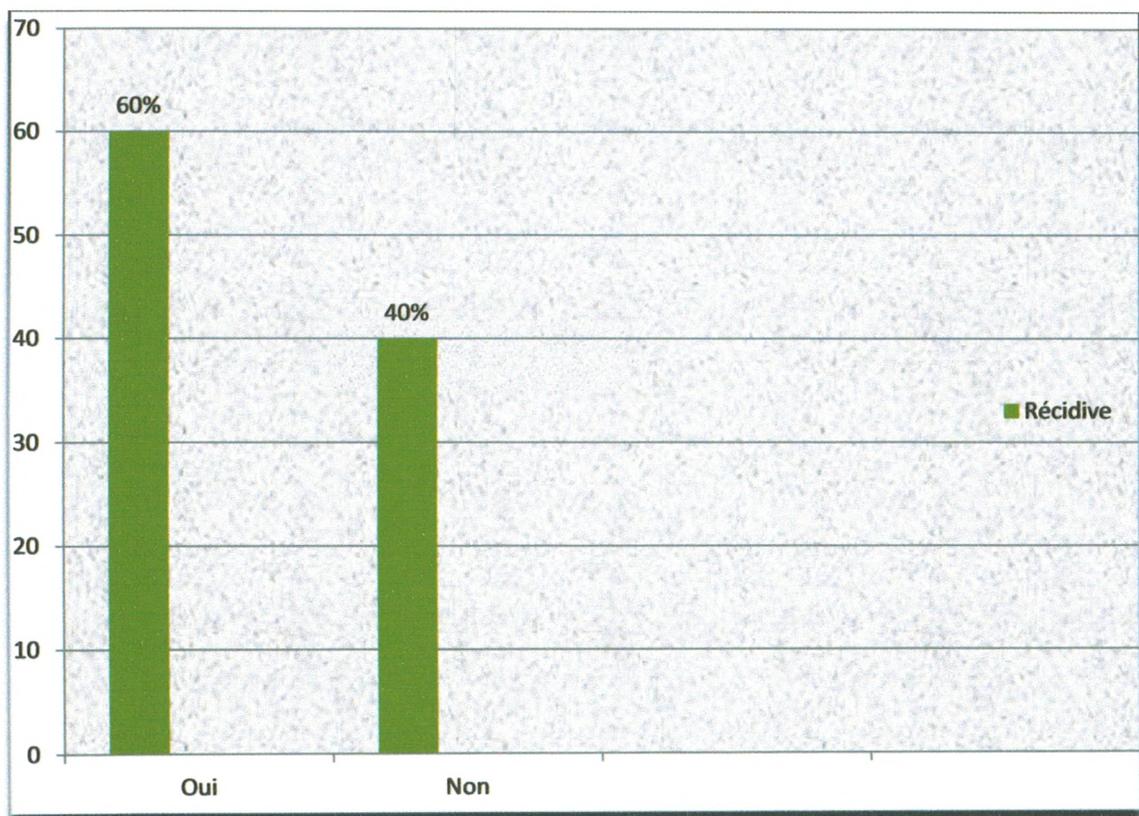


Figure3 : répartition selon la survenue de récurrence.

❖ Commentaire : dans 60% des cas les tumeurs de la vessie non infiltrantes sont récidivantes .

**3. répartition selon le nombre de localisation :**

Nb de localisation	effectif	pourcentage
1	10	43,5%
2	5	21,8%
3	6	26%
Plus de 4	2	8,7%
<i>total</i>	23	100%

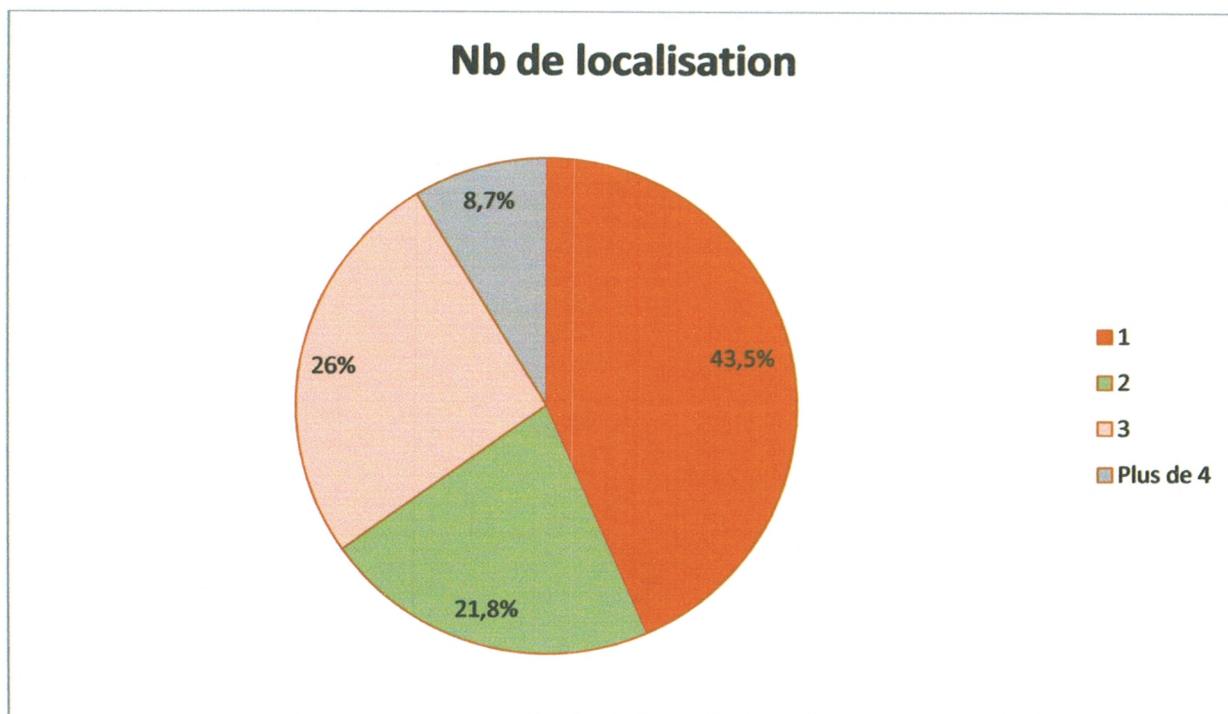


Figure 4 : répartition selon le nb de localisation.

❖ **Commentaire** : dans notre série la présence d'une seule localisation est retrouvée dans 43,5% et qui représente la majorité des cas puis en seconde position c'est la présence de 3 localisations 26% puis deux localisations 21,8% et enfin plus de 4 localisations 8,7%.

4. répartition selon la présence ou non d'un CIS :

CIS	effectif	pourcentage
Oui	1	4,4%
Non	22	95,6%
Total	23	100%

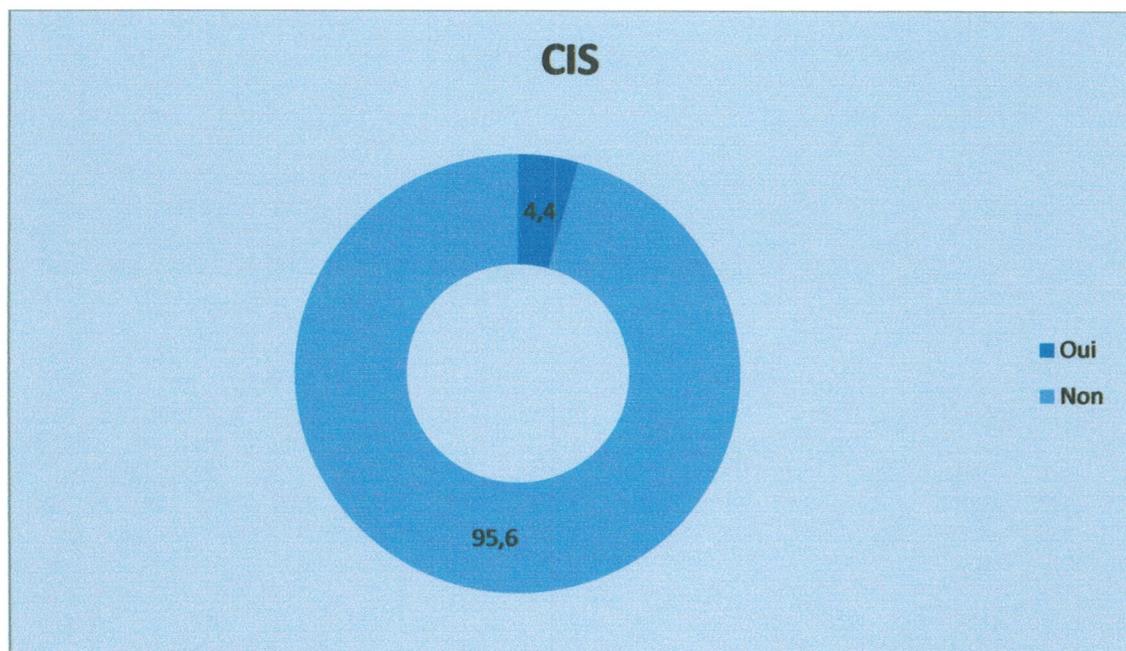


Figure5 : répartition selon la présence ou non de carcinome insitu.

❖ **Commentaire** : l'existence d'un carcinome insitu associer est retrouvé dans 4,4% des cas seulement.

5. répartition selon le mode de découverte :

Mode de découverte	effectif	pourcentage
Hématurie	16	70%
Trouble urinaire	7	30%
Fortuite	0	0%
Total	23	100%

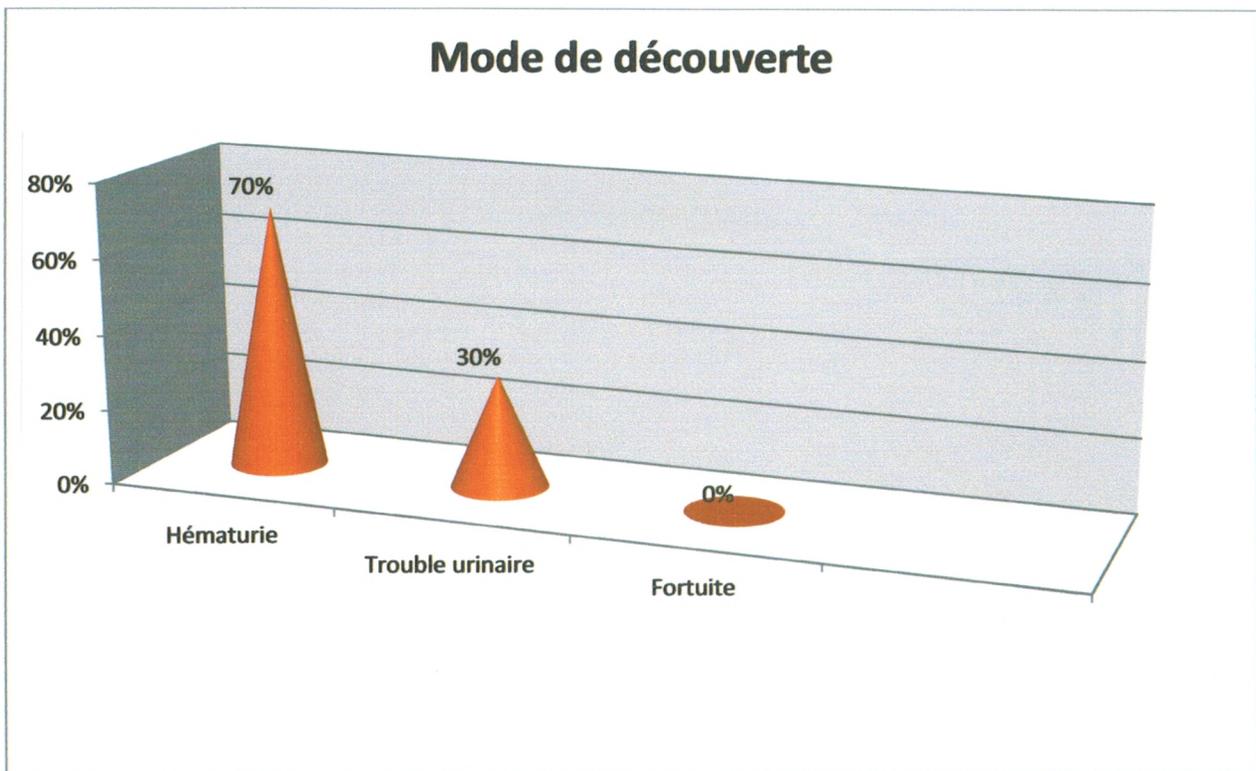


Figure 6 : répartition selon le mode de découverte.

❖ **Commentaire :** on remarque que dans 70% des cas l'hématurie est le mode de découverte le plus répondu.

6. répartition selon l'anatomopathologie :

(1) selon le grade :

Grade	effectif	Pourcentage
Grade I	1	4,4%
Grade II	22	95,6%
total	23	100%

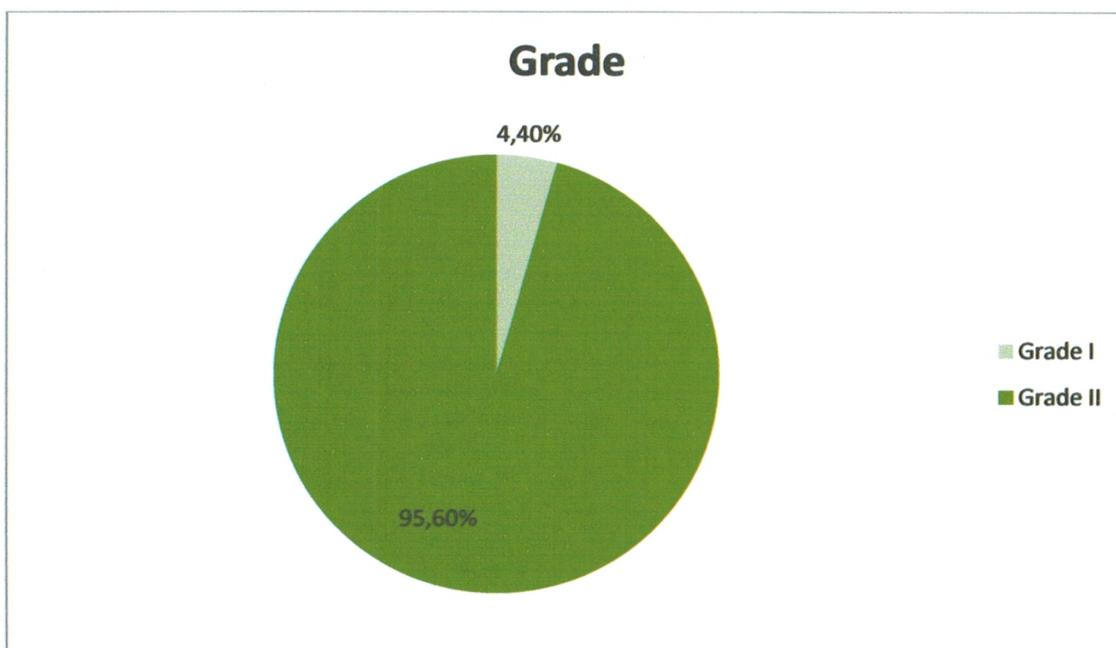


Figure7\_1 : répartition selon le grade.

- ❖ **Commentaire** : dans notre étude le grade II est retrouvé dans 95,6% des patients .

7. Selon le stade :

stade	effectif	Pourcentage
PTa	4	17,4%
PT1	19	82,6
total	23	100%

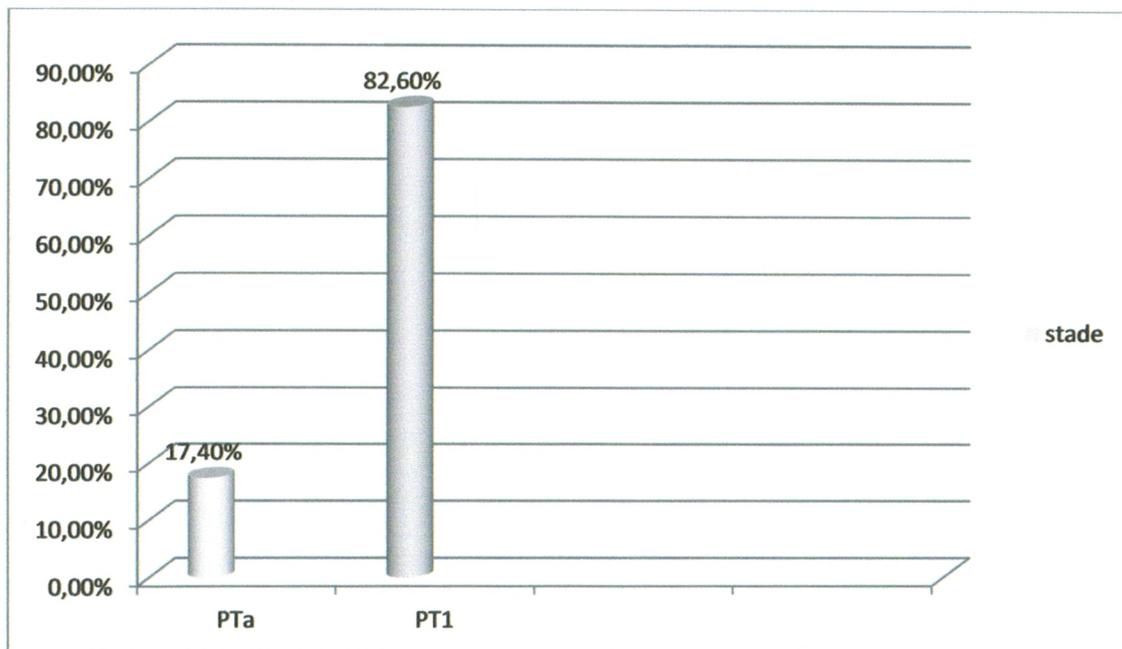


Figure7\_2 : répartition selon le stade.

- ❖ **Commentaire** : le stade PT1 concerne 82,6% des cas alors qu'on retrouve 17,4% des cas pour le stade PTa.

## CONCLUSION :

D'après notre étude concernant les tumeurs non infiltrantes le muscle de la vessie faite au sein de service d'urologie, CHU de Blida durant une période de deux années (2011\_2012) on conclu :

- Les tumeurs superficielles représentent 32,4% sur l'ensemble des tumeurs de la vessie.
- On remarque une prédominance masculine ,avec un sexe-ratio de 10,5 .
- La tranche d'âge plus de 70ans et entre 50-60ans semblent être les plus exposées.
- La survenue de récurrence est trouvée dans 60%.
- La présence d'une seule localisation est retrouvée chez 10 patients et qui représente la majorité des cas puis on a 3 localisations dans 6 cas ,2 localisations dans 5 cas et enfin plus de 4 localisations dans 2 cas.
- L'association d'un carcinome in situ est présente dans un seul cas.
- L'hématurie est le mode de découverte le plus fréquent.

- Concernant l'anatomo-pathologie le grade II est présent dans 95,6%.
- Et selon le stade, le stade PT1 concerne 82,6% des cas et 17,4% pour le stade PTa.
- Sur le plan thérapeutique la résection endoscopique est pratiquée chez tous les patients.