



HAL
open science

Tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure : à propos de 181 cas : série rétrospective des CHU de Grenoble et Lyon Sud de 2000 à 2010

Alexis Arvin-Berod

► **To cite this version:**

Alexis Arvin-Berod. Tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure : à propos de 181 cas : série rétrospective des CHU de Grenoble et Lyon Sud de 2000 à 2010. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-00619112

HAL Id: dumas-00619112

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00619112v1>

Submitted on 5 Sep 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

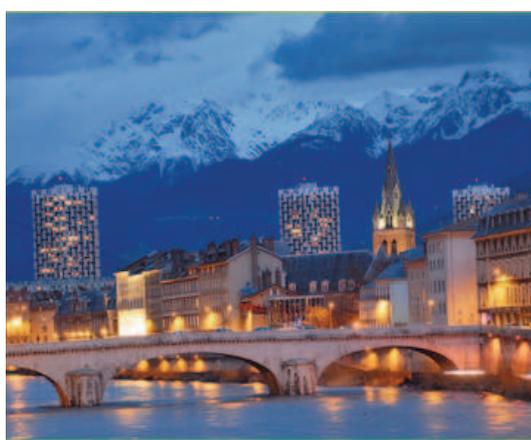
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER / Faculté de Médecine de Grenoble
Année 2010/2011

Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en médecine (diplôme d'Etat)

Alexis ARVIN-BEROD
Né le 22/10/1982 à Sallanches (Haute-Savoie)

Tumeurs de la Voie Excrétrice Supérieure A propos de 181 cas



**Série rétrospective des CHU de Grenoble et Lyon Sud
de 2000 à 2010**

Membres du jury :

Président du jury :	M. le Pr Jean-Jacques RAMBEAUD	Grenoble
	M. le Pr Jean-Luc DESCOTES	Grenoble
	M. le Pr Alain RUFFION	Lyon Sud
	M. le Pr Philippe PAPAREL	Lyon Sud
	Mme le Dr Dominique PASQUIER	Grenoble
Directeur de thèse :	M. le Dr Jean-Alexandre LONG	Grenoble

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble
le 1^{er} juin 2011

Merci

D'avoir accepté de juger notre travail...

Monsieur le Professeur Jean-Jacques Rambeaud

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Votre énergie sans limites et votre détermination sont un moteur pour mon perfectionnement. J'ai appris et continuerai d'apprendre en effet chaque jour de vos connaissances et de votre maîtrise technique : soyez assuré du plaisir et de la fierté d'avoir pu me former dans votre service.

Monsieur le Professeur Jean-Luc Descotes

Dès le début de notre internat, votre bienveillance à mon égard a été une source perpétuelle de motivation. Votre rigueur scientifique et votre méticulosité chirurgicale représentent pour moi un exemple à suivre ; votre pluripotente clinique et scientifique me laisse admiratif.

Monsieur le Professeur Alain Ruffion

Votre expertise de la neuro-urologie et de la cancérologie tout autant que votre humanité et votre disponibilité ont rendu mon passage à Lyon Sud inoubliable. Vos enseignements théoriques, pratiques et vos encouragements résonnent désormais dans mon esprit aussi fort que votre rire dans le 3C...

Monsieur le Professeur Philippe Paparel

Ton accompagnement patient et répété dans la chirurgie du rein m'a énormément profité, alors que ton extrême gentillesse et ta proximité aussi bien pour les patients que les soignants m'ont marqué. Que ce travail soit l'expression de ma reconnaissance à un Monsieur « Barça » pour tout le « rêve envoyé » ensemble...

Madame le Docteur Dominique Pasquier

Votre savoir en anatomo-pathologie et votre pédagogie attentionnée agrémentent mes minces connaissances en ce domaine et courtes visites dans votre service. Votre disponibilité pour ce travail comme pour tous les autres méritent toute la considération que vous voudrez bien trouver ici.

Monsieur le Docteur Jean-Alexandre Long

Tu me fais l'honneur et la joie de diriger cette thèse.

Ta compétence et ta polyvalence chirurgicale, ta patience et ton empathie envers les patients, ta disponibilité et ta gentillesse auprès des équipes soignantes, ton accompagnement et ta pédagogie auprès des étudiants et internes... représentent pour moi la perfection que je vise.

Avec toute mon admiration et mes vœux de réussite à toute la famille pour votre aventure américaine.

Merci

De m'avoir fait partager vos connaissances...

Au Dr Bernard Boillot

Pour ta psychologie salvatrice auprès des patients, ta confiance et l'attention que tu portes aux équipes, y compris aux internes. En espérant profiter encore de tes grandes qualités professionnelles et personnelles.

Au Dr Nicolas Terrier

Pour ton humour, ton franc parler et pour nous faire progresser chaque jour, tant dans le domaine de l'urologie que de celui de mon langage!!! Que ton perfectionnisme chirurgical (et informatique) nous inspire...

Au Dr Caroline Thuillier

Après avoir accompagné mes premiers pas d'interne, j'ai pu apprécier en tant qu'assistante ton efficacité chirurgicale en plus de la générosité que je te connais. C'est avec une grande fierté que les internes d'urologie marchent sur tes traces...

Aux Dr Ronan Moalic, Frédéric Bocqueraz, Pierre Cadi et Damien Chambade

Votre disponibilité et votre enseignement ont marqué mon externat puis mon internat... Cette gentillesse y est pour beaucoup dans mon choix de l'urologie. En espérant en faire autant quand je serai à mon tour assistant.

Aux Dr Olivier Skowron et Alexandre Gignoux

Mon semestre à Annecy a été une parenthèse extraordinaire de mon internat ; votre sympathie, votre humour et votre compétence n'y sont pas étrangers. Que le 10^{ème} anniversaire du service fêté il y a quelques jours en appelle beaucoup d'autres...

A Monsieur le Professeur Marian Devonec, aux Dr Denis Champetier, Nicolas Morel-Journel, Sandra Genevois, Renaud Lardon et Maxime Vinet

Même si mon passage à Lyon Sud fut bref, j'y ai appris énormément à votre contact. J'espère que le lien entre nos deux centres perdurera au travers d'échanges aussi enrichissants que le mien pour les internes.

Aux non urologues qui m'ont patiemment initié à leur spécialité :

- Les Dr Durand, Pofelski et Germain lors d'un bref aperçu de l'hépto-gastro-entérologie
- Les Pr Arvieux, Faucheron, Letoublon, les Dr Morra, Abba, Badic, Delannoy, Dupré, Dupuy, Mestrallet, Oullier, Risse, Voirin en chirurgie digestive, vers laquelle j'aurais pu me destiner
- Le Pr Saragaglia, les Dr Chaussard, Debus, Estour, Rubens Duval lors de mon passage hivernal en orthopédie
- Les Pr Magne et Sessa, les Dr Blaise, Ducos et Cochet en chirurgie vasculaire : mon stage hors-urologie le plus apprécié, grâce à vous.

Merci

De m'avoir supporté...

A Caro (la blonde !), Marine, Gaëlle et Valentin

A toutes ces opérations, visites, astreintes, tous ces staffs, ces congrès... partagés à se former et à devenir bien plus que de simples collègues mais de véritables amis. Apprendre l'urologie avec et par vous aura été un réel plaisir tout au cours de mon internat... Nul doute que ce sera encore le cas pendant mon assistanat !

Dans l'ordre chronologique : à Caro (la brune !), Albé, Yo, Lolo, Marco, Clotilde, Suleiman, Cédric, Jérôme, Pierre-Alex, Radu, Romain, Maria, Seb, Denis, Hamad, Nischal, Noémie, Hocine, JET, Tibo...

Pour toutes ces heures passées ensemble à apprendre la chirurgie, quelle que soit notre spécialité, avec plaisir au bloc opératoire ou dans les services... Aux trop rares moments de détente en dehors de l'hôpital qui les accompagnent...

Bon courage pour la suite de votre cursus et le début de votre carrière, et bonne route à tous...

Aux équipes soignantes, du bloc opératoire au service, en passant par la consultation, qui m'ont accueilli dans leurs unités au fil de mes stages...avec une mention très spéciale aux services d'urologie du CHU de Grenoble et du CH de la région d'Annecy, ainsi qu'au service de chirurgie vasculaire du CHU.

Merci

De votre immense concours à ce travail...

A Marianne et Eric à Grenoble, **à Béatrice** à Lyon Sud, pour m'avoir abondamment fourni en dossiers, toujours avec le sourire, malgré mes demandes itératives...

Au Dr Pasquier à Grenoble, **au Dr Decaussin Petrucci** à Lyon Sud pour m'avoir fait profiter des cas enregistrés en anatomo-pathologie

A Mme D'Emilio et au Dr Fauconnier pour leurs « cas supplémentaires » repêchés en RCP de cancérologie ou grâce au PMSI respectivement

Au Dr Nadine Bossard et à M. Benjamin Riche du service de Biostatistique de Lyon Sud pour leur étude statistique d'une rigueur sans faille malgré des données parfois disparates...

Aux médecins traitants et urologues qui ont pris le temps de bien vouloir répondre au questionnaire qui leur était adressé pour compléter la saisie des données.

Merci enfin...

A ma femme Dorothee pour ton amour qui me porte et me pousse chaque jour, pour supporter mes silences et mon manque de petites attentions, pour ton soutien dans la rédaction de cette thèse ; à Toi que nous attendons avec impatience...

A mes parents pour votre amour, votre présence et votre soutien indéfectible. A l'heure où je m'apprête à devenir père à mon tour, sachez que j'essaierai de transmettre l'éducation que j'ai moi-même reçue...

A mon grand frère que je regarderai toujours comme tel, à nos moments passés de chamailleries, présents de trop rares retrouvailles et futurs qui me réjouissent d'avance... ; à Isa la femme qui partage ta vie et adoucit la nôtre ; à Jeanne votre trésor.

A ma « belle » famille la bien nommée : Christine, Silvère, Laurence, Olivier, Elise, Nico, Justine, Romain et Maëlyne. Vous êtes une véritable deuxième famille dans mon cœur et les anniversaires (malgré la chemise...) sont toujours un vrai bonheur !

A mes filleules adorées, dont l'existence a enchanté la mienne. J'espère être à la hauteur de ma mission, et accompagner votre parcours de mon mieux malgré une présence que je trouve trop épisodique.

A ma marraine et mon regretté parrain vers qui vont toute ma tendresse et ma gratitude. Mes meilleurs souvenirs d'enfance sont ces Noël partagés avec les cousins de St Roch !

A tout le reste de ma famille que je n'oublie pas, malgré les apparences ! Il n'y a que mon parcours qui m'éloigne de la Haute-Savoie, mon cœur y reste... même si mes visites se font rares.

A Aurélie, ma confidente et meilleure amie : les liens tissés en cours de philo ne semblent jamais vouloir se déserrer... pour mon plus grand plaisir ! A Jean-Phi et Thibault, ces hommes qui te rendent heureuse...

A Ben sans qui je n'aurai sans doute pas entrepris ni réussi de telles études. Malheureusement je n'ai pu suivre que ton parcours professionnel et non sportif !

A Alex, Anne-So, Vaness, Oliv, Pascal, Peuleh : nos années de lycée m'ont fait grandir... sans vous et la 107 je ne serais certainement pas le même.

A Anne-So, Elo, Gaëlle, Antoine, Guillaume et re-Oliv pour les randonnées en montagne autant que les soirées qui les suivaient. Toutes les 2 me manquent...

A Anne-So, Audrey, Cissou, Clem, Elsa, Marine, Marj, Nono, Véro, Vir, Dam's, Mat, Matt, Oliv...pour avoir partagé ensemble les moments les plus fabuleux de nos études que j'espère nous reproduirons encore longtemps à Chavannes avec « pièces rapportées » et « progénitures » !

A Marie, Virginie, Julien et Pierre pour avoir partagé mes « premières » vacances au ski : puisque ces moments sont dans ma mémoire à l'image du boulet... d'or !!!

A vous qui me pardonnerez de vous avoir oubliés (!)...

Faculté de médecine de Grenoble
Liste des Professeurs des Universités / Praticiens Hospitaliers

NOM	PRENOM	DISCIPLINE
ALBALADEJO	Pierre	ANESTHESIE - REANIMATION
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE
BACONNIER	Pierre	BIostatistiques et Informatique Médicale / Santé Publique
BAGUET	Jean-Philippe	CARDIOLOGIE HYPERTENSION ARTERIELLE
BALOSSO	Jacques	RADIOTHERAPIE CANCEROLOGIE
BARRET	Luc	MEDECINE LEGALE
BAUDAIN	Philippe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEANI	Jean-Claude	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BENHAMOU	Pierre Yves	ENDOCRINO DIABETO
BERGER	François	CANCEROLOGIE
BLIN	Dominique	CHIRURGIE CARDIAQUE
BOLLA	Michel	CANCEROLOGIE
BONAZ	Bruno	HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE
BOSSON	Jean-Luc	SANTE PUBLIQUE
BOUGEROL	Thierry	PSYCHIATRIE
BRAMBILLA	Elisabeth	ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
BRAMBILLA	Christian	PNEUMOLOGIE
BRICHON	Pierre-Yves	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE
BRIX	Muriel	CHIR. MAXILLO-FACIALE
CAHN	Jean-Yves	CANCEROLOGIE
CARPENTIER	Patrick	MEDECINE VASCULAIRE
CARPENTIER	Françoise	SAMU
CESBRON	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE
CHABARDES	Stephan	NEUROCHIRURGIE
CHABRE	Olivier	ENDOCRINOLOGIE
CHAFFANJON	Philippe	CHIRURGIE THORACIQUE, VASCULAIRE ET ENDOCRINIENNE
CHAVANON	Olivier	CHIRURGIE CARDIAQUE
CHIQUET	Christophe	OPHTALMOLOGIE
CHIROSEL	Jean-Paul	ANATOMIE
CINQUIN	Philippe	SANTE PUBLIQUE
COHEN	Olivier	DELEGATION - HC FORUM (Création entreprise)
COUTURIER	Pascal	GERIATRIE
CRACOWSKI	Jean-Luc	PHARMACOLOGIE
DE GAUDEMARIS	Régis	MEDECINE & SANTE DU TRAVAIL
DEBILLON	Thierry	PEDIATRIE

DEMATTEIS	Maurice	Médecine légale et addictologie
DEMONGEOT	Jacques	SANTE PUBLIQUE
DESCOTES	Jean-Luc	UROLOGIE
ESTEVE	François	Dir. Equipe 6 U836 - ID17 /ESRF Grenoble Institut des Neurosciences
FAGRET	Daniel	MEDECINE NUCLEAIRE
FAUCHERON	Jean-Luc	CHIRURGIE DIGESTIVE ET DE L'URGENCE
FAVROT	Marie Christine	BIOLOGIE INTEGREE / CANCEROLOGIE
FERRETTI	Gilbert	RADIOLOGIE & IMAGERIE MEDICALE
FEUERSTEIN	Claude	GIN
FONTAINE	Eric	CLINIQUE NUTRITION ARTIFICIELLE POLE 7 MED. AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
FRANCOIS	Patrice	VEILLE SANITAIRE SANTE PUBLIQUE
GARNIER	Philippe	PEDIATRIE
GAUDIN	Philippe	RHUMATOLOGIE
GAY	Emmanuel	NEUROCHIRURGIE
GRIFFET	Jacques	CHIRURGIE INFANTILE
HALIMI	Serge	DIABETOLOGIE
HOMMEL	Marc	NEUROLOGIE
JOUK	Pierre-Simon	GENETIQUE ET PROCREATION
JUVIN	Robert	RHUMATOLOGIE
KAHANE	Philippe	NEUROLOGIE
KRACK	Paul	NEUROLOGIE
KRAINIK	Alexandre	NEURORADIOLOGIE & IRM
LANTUEJOUL	Sylvie	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LE BAS	Jean-François	NEURORADIOLOGIE & IRM
LEBEAU	Jacques	CHIR. MAXILLO-FACIALE
LECCIA	Marie-Thérèse	DERMATOLOGIE
LEROUX	Dominique	BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE
LEROY	Vincent	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
LETOUBLON	Christian	CHIRURGIE DIGESTIVE & URGENCE
LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE
LUNARDI	Joël	BIOCHIMIE
MACHECOURT	Jacques	CARDIOLOGIE
MAGNE	Jean-Luc	CHIRURGIE VASCULAIRE & THORACIQUE
MAITRE	Anne	Médecine du travail EPSP-DPT DE BIOLOGIE INTEGREE
MASSOT	Christian	MEDECINE INTERNE
MAURIN	Max	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX BACTERIOLOGIE
MERLOZ	Philippe	ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE

MORAND	Patrice	VIROLOGIE
MORO-SIBILOT	Denis	PNEUMOLOGIE
MOUSSEAU	Mireille	ONCOLOGIE MEDICALE
MOUTET	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
PASSAGIA	Jean-Guy	NEUROCHIRURGIE
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	ANESTHESIE-REANIMATION
PELLOUX	Hervé	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
PEPIN	Jean-Louis	PHYSIOLOGIE SOMMEIL
PERENNOU	Dominique	REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
PERNOD	Gilles	MEDECINE VASCULAIRE
PIOLAT	Christian	CHIRURGIE INFANTILE
PISON	Christophe	PNEUMOLOGIE
PLANTAZ	Dominique	PEDIATRIE
POLLAK	Pierre	NEUROLOGIE
PONS	Jean-Claude	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
RAMBEAUD	J. Jacques	UROLOGIE
REYT	Emile	O.R.L.
RIGHINI	Christian	O.R.L.
ROMANET	J. Paul	OPHTALMOLOGIQUE
SARAGAGLIA	Dominique	ORTHOPEDIE
SCHLATTNER	Uwe	UFR de BIOLOGIE
SCHMERBER	Sébastien	O.R.L.
SEIGNEURIN	Daniel	ANATOMIE & CYTOLOGIE
SELE	Bernard	GENETIQUE & PROCREATION
SESSA	Carmine	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE
STAHL	Jean-Paul	INFECTIOLOGIE
TIMSIT	Jean-François	REANIMATION MEDICALE
TONETTI	Jérôme	ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
TOUSSAINT	Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
VANZETTO	Gérald	CARDIOLOGIE
VUILLEZ	Jean-Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
ZAOUI	Philippe	NEPHROLOGIE
ZARSKI	Jean-Pierre	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
BLIN	Dominique	
BOLLA	Michel	
GARNIER	Philippe	
MOREL	Françoise	
SEIGNEURIN	Jean-Marie	

Faculté de médecine de Grenoble
Liste des Maîtres de Conférences des Universités / Praticiens Hospitaliers

NOM	PRENOM	LOCALISATION HOSPITALIERE
BOTTARI	Serge	Biologie Cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Départ. de Biologie et Pathologie de la Cellule Pôle 14 Biologie
BRENIER-PINCHART	M.Pierre	Parasitologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRIOT	Raphaël	Départ. de Cancérologie et d'Hématologie
CALLANAN-WILSON	Mary	Génétique
CROIZE	Jacques	Bactériologie-Virologie
DERANSART	Colin	Neurologie LAPSEN
DETANTE	Olivier	Cancérologie et hématologie Pôle 5 : Cancérologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie SUD
EYSSERIC	Hélène	Médecine Légale
FAURE	Anne-Karen	Département de génétique et procréation
FAURE	Julien	
GARBAN	Frédéric	Unité Clinique thérapie cellulaire Pôle 5 : Cancérologie
GAVAZZI	Gaëtan	Médecine interne gériatrique Pôle 8 : pôle pluridisciplinaire de Médecine
GILLOIS	Pierre	Information et informatique Médicale
GRAND	Sylvie	Radiologie et Imagerie Médicale (I.R.M.)
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie Obstétrique
JACQUOT	Claude	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
LABARERE	José	Dpt de veille sanitaire
LAPORTE	François	Pathologie Cellulaire - Pôle 14 Biologie
LARDY	Bernard	Laboratoire d'enzymologie
LARRAT	Sylvie	Biochimie et Biologie Moléculaire
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Laboratoire explorations fonctionnelles cardio-respiratoires
MALLARET	Marie-Reine	Épidémiologie, économie de la Santé (Mal. Inf.)
MAUBON	Danièle	Département des agents infectieux Parasitologie - Mycologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	
MOUCHET	Patrick	Physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et Biologie moléculaire
PALOMBI	Olivier	Clinique de Neurochirurgie
PASQUIER	Dominique	UM Anatomie Pathologique Pôle 14 : Biologie
PELLETIER	Laurent	Biologie Cellulaire
PAYSANT	François	
RAY	Pierre	Génétique.BDR
RENVERSEZ	J.Charles	Biochimie et Biologie Moléculaire Pôle 14 Biologie
RIALLE	Vincent	Information et informatique Médicale
SATRE	Véronique	Génétique chromosomique
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie
STASIA	Marie-Josée	UM diagnostic & recherche granulomatose septique - Pôle 14 Biologie
TAMISIER	Renaud	Physiologie
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicales

Abréviations

AFU	Association Française d'Urologie
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CCR	Carcinome Colo-Rectal
CIS	Carcinome In Situ
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
EAU	<i>European Association of Urology</i>
HNPC	<i>Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer</i>
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MMC	Mitomycine C
mSv	milliSievert
M-VAC	Méthotrexate-Vinblastine Adriamycine Cisplatine
NUT	Néphro-Urétérectomie Totale
OMS	Organisation Mondiale pour la Santé
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
SNOMED	<i>Systematised NOmenclature of MEDicine</i>
TDM	Tomodensitométrie
TVEUS	Tumeur de la Voie Excrétrice Urinaire Supérieure
UH	Unité Hounsfield
UIV	Urographie Intra-Veineuse
UPR	Urétéro-Pyélographie Rétrograde
URS	Urétéro-Rénoscopie Souple

Résumé

Introduction : les Tumeurs de la Voie Excrétrice Urinaire Supérieure (TVEUS) sont des tumeurs rares dont l'incidence est d'environ 2 nouveaux cas pour 100 000 hab./an. *L'European Association of Urology* (EAU) vient de publier, 7 ans après sa dernière édition, de nouvelles recommandations sur les TVEUS.

L'objectif de cette étude est de faire le point sur l'évolution de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des TVEUS sur les dix dernières années dans 2 centres régionaux de référence.

Matériel et méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective des cas de TVEUS pris en charge entre janvier 2000 et décembre 2010 inclus, dans les CHU de Grenoble et Lyon Sud. Un recueil le plus exhaustif possible des cas a été entrepris à partir de différentes sources. Les items de la base de données nationale étaient ensuite remplis en fonction des données disponibles afin d'étudier les aspects épidémiologiques, diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des TVEUS. Une étude statistique sur les données les plus pertinentes a été réalisée.

Résultats : les populations de Grenoble et Lyon Sud (107 et 74 cas respectivement) ont été considérées comme semblables et réunies en une cohorte de 181 patients avec un suivi médian de 16 mois. Les facteurs de risque propres aux TVEUS n'étaient pas recherchés, qu'ils soient environnementaux ou génétiques. Un antécédent de tumeur de vessie était retrouvé chez 37,0 % des patients.

La majorité des cas étaient diagnostiqués suite à un épisode d'hématurie (49,2 %) et/ou de douleur lombaire (30,4 %), ou dans le cadre d'un suivi systématique (22,7%). Un uroscanner était le plus souvent réalisé (75,1 %) dans le cadre du bilan morphologique ; une urétéroscopie a été réalisée pour 86 patients (47,5 %) avec une biopsie dans le même temps pour 66 d'entre eux soit 36,5%.

Les facteurs pronostiques principaux que sont le stade tumoral, le grade et l'envahissement ganglionnaire ont été confirmés dans notre étude comme ayant une influence significative sur la survie. D'autres critères, cliniques ou histologiques, ne semblent pas avoir de rôle pronostique propre dans notre série ; les facteurs cellulaires et moléculaires n'ont pas été étudiés.

Le traitement était le plus souvent chirurgical avec une néphro-urétérectomie réalisée pour 88 patients (48,6 %) dont 30 par voie coelioscopique. L'exérèse d'une collerette vésicale (56 patients) et un curage ganglionnaire (18 patients) étaient inconstamment réalisés. Le traitement pouvait aussi être conservateur, dans des indications de nécessité ou électives, avec 26 urétérectomies et 14 traitements endoscopiques. Les instillations de la voie excrétrice étaient le plus souvent réalisées en complément d'un geste chirurgical. Une chimiothérapie complémentaire était administrée dans un contexte adjuvant ou métastatique.

Conclusion : La prise en charge des TVEUS a profondément changé au cours de la décennie. Elle a notamment été bouleversée par le développement de l'urétéroscopie souple qui permet un diagnostic macroscopique, microscopique et le traitement conservateur de lésions qui y étaient inaccessibles. Le traitement de référence reste cependant la néphro-urétérectomie avec une possibilité mini-invasive en coelioscopie. Les progrès de l'imagerie, de l'endoscopie ainsi que des facteurs pronostiques performants permettront sans doute dans les années à venir de préciser les indications des diverses options thérapeutiques.

Sommaire

Introduction	p.5
1. Matériel et méthodes	p.7
1.1 Recueil des données	p.7
1.2 Analyse statistique	p.11
1.3 Population étudiée	p.11
2. Epidémiologie	p.14
2.1 Facteurs de risque communs aux tumeurs de vessie	p.14
2.2 Facteurs de risque environnementaux propres aux TVEUS	p.15
2.2.1 Néphropathie due à l'acide aristolochique	
2.2.2 Néphropathie aux analgésiques	
2.2.3 Autres facteurs de risque	
2.3 Facteurs de risque génétiques : syndrome de Lynch	p.18
2.4 Antécédent de tumeur de vessie	p.19
3. Diagnostic	p.22
3.1 Clinique	p.22
3.1.1 Les symptômes fréquemment révélateurs	
3.1.2 Le suivi systématique	
3.1.3 Les autres modes de découverte	
3.2 Radiologique	p.24
3.2.1 L'Urographie intra-veineuse et l'uroscanner	
3.2.2 L'uro-IRM	
3.2.3 Les autres modalités d'imagerie	
3.3 Endoscopique	p.28
3.3.1 La cystoscopie et les examens urinaires	
3.3.2 L'urétéroscopie diagnostique	
3.3.3 La biopsie endoscopique	
4. Facteurs pronostiques	p.32
4.1 Cliniques	p.32
4.1.1 Age	
4.1.2 Sexe	
4.1.3 Localisation	

4.2	Histologiques	p.34
4.2.1	Envahissement local (pT)	
4.2.2	Grade tumoral	
4.2.3	Envahissement ganglionnaire	
4.2.4	Autres facteurs	
4.3	Cellulaires et moléculaires	p.39
5.	Traitement	p.40
5.1	Radical : la néphro-urétérectomie totale	p.40
5.1.1	Voie laparoscopique	
5.1.2	Collerette vésicale	
5.1.3	Curage ganglionnaire	
5.2	Conservateur	p.44
5.2.1	Voie ouverte	
5.2.2	Endoscopique	
5.3	Non-chirurgicaux	p.46
5.3.1	Instillations de la voie excrétrice supérieure	
5.3.2	Chimiothérapie	
5.3.3	Autres traitements	
5.4	Stade métastatique	p.49
6.	Discussion	p.51
6.1	Epidémiologie	p.51
6.2	Diagnostic	p.51
6.3	Pronostic	p.52
6.4	Traitement	p.54
6.5	Limites de notre étude	p.56
6.6	Perspectives	p.57
	Conclusions	p.58
	Références	p.59
	Annexes	p.66

Introduction

Comme l'ensemble de l'appareil excréteur, le haut appareil urinaire est intérieurement tapissé de muqueuse urothéliale. Il s'agit d'un revêtement pluristratifié particulier, également dénommé épithélium « transitionnel ». Les Tumeurs de la Voie Excrétrice Urinaire Supérieure (TVEUS) correspondent ainsi aux lésions développées aux dépens des cavités pyélo-calicielles ou de l'uretère ; elles sont de type urothélial dans plus de 95% des cas (1). Bien qu'étant de même type histologique et présentant des caractères communs avec les tumeurs de vessie, principale localisation de carcinome urothélial, les TVEUS ont également des caractéristiques génétiques et pronostiques propres. Il s'agit de lésions rares, ne représentant que 5% de l'ensemble des tumeurs urothéliales. Leur incidence est estimée à près de 2 cas pour 100 000 habitants par an (2).

Du fait de cette rareté et de l'hétérogénéité de leur présentation clinique, peu d'études ont été menées selon les règles établies de la médecine fondée sur les preuves. Jusqu'aux prémices de ce travail, les recommandations les plus récentes de l'*European Association of Urology* (EAU), pourtant éditées annuellement, remontaient en effet à 2004 (1).

Cependant, ces dernières années ont été source de connaissances nouvelles dans des domaines variés, allant de la génétique moléculaire aux progrès techniques du matériel chirurgical. L'apparition puis le développement de l'urétéro-rénoscopie souple (URS) en est l'exemple le plus patent, offrant la possibilité d'un traitement qui se veut de plus en plus conservateur, à l'image des autres tumeurs uro-génitales. L'EAU a en effet « rompu le silence » en éditant des recommandations actualisées en cette année 2011 (3).

La carcinogenèse des TVEUS est mieux connue avec les dernières découvertes de carcinogènes environnementaux grâce à des études épidémiologiques. La meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de l'instabilité génétique permet désormais de la rechercher dans le cadre d'un syndrome de Lynch. Parallèlement à ces facteurs de risque propres aux TVEUS, d'autres sont communs avec les tumeurs de vessie et celles-ci leur sont alors souvent associées ; l'atteinte multifocale est une caractéristique urothéliale et est considérée par certains comme un facteur pronostique péjoratif (4).

Le diagnostic clinique est le plus souvent porté devant un tableau d'hématurie et/ou de colique néphrétique, ou de manière systématique chez des patients suivis pour une autre localisation urothéliale. L'imagerie est dominée à ce jour par l'uroscanner, qui manque cependant de fiabilité dans l'évaluation de l'extension loco-régionale. Le diagnostic est de plus en plus confirmé à l'aide de l'endoscopie qui permet un diagnostic macroscopique et microscopique grâce à la réalisation de biopsies.

De nombreuses publications ont fait état de nombreux autres facteurs pronostiques, des données épidémiologiques jusqu'à l'échelle moléculaire. Peu cependant permettent à ce jour d'établir des groupes de patients à risque de récurrence, potentiellement candidats à un traitement multimodal, à savoir une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante pour l'heure.

Le traitement des TVEUS est principalement chirurgical, la néphro-urétérectomie totale avec exérèse de collerette vésicale demeurant le traitement de référence. La coelioscopie s'est développée dans cette indication comme dans tous les autres domaines de l'urologie. Le traitement conservateur, à l'origine représenté par l'urétérectomie segmentaire, se veut de plus en plus endoscopique avec le développement de l'urétéroscopie souple. Les autres modalités thérapeutiques sont limitées à ce jour aux champs complémentaires et palliatifs.

La rareté de la pathologie urothéliale du haut appareil en fait un sujet difficile à étudier sur des effectifs conséquents. La littérature publiée sur le sujet fait souvent état de séries étiquées ou d'études de registres. Nous avons donc pris le parti de faire sur une longue période d'étude (2000 à 2010) et dans deux centres régionaux de référence de la région Rhône-Alpes (Grenoble et Lyon Sud). Cette longue période d'étude offre cependant l'opportunité de dessiner l'évolution de la prise en charge des TVEUS au cours de la dernière décennie.

L'objectif de notre travail est donc de faire l'état des lieux de la prise en charge des tumeurs de la voie excrétrice supérieure à la lumière des découvertes récentes dans ces différents domaines :

- En matière épidémiologique, étudier la distribution des facteurs de risque environnementaux et surtout génétiques propres aux TVEUS, et le rôle pronostique d'une localisation vésicale associée de carcinome urothélial.
- Faire le point sur le bilan diagnostique réalisé à ce jour dans l'exploration d'une tumeur de la voie excrétrice supérieure
- Confronter les données pronostiques de nos deux centres à celles déjà publiées, notamment grâce à des études de registre
- Evaluer les résultats de la prise en charge chirurgicale, de la NUT par double abord au traitement conservateur, en passant par la NUT coelioscopique, en termes carcinologiques et fonctionnels

Ces résultats seront discutés et comparés aux résultats acquis de la littérature. Les perspectives de progrès dans la prise en charge de ces lésions, riches grâce à l'évolution du matériel et des connaissances, seront enfin exposées à la lumière des résultats de notre travail.

1. Matériel et méthodes

Une base de données nationale sur les TVEUS a été instaurée en 2009 sous l'impulsion de Morgan Rouprêt et Pierre Colin ; son objectif est de recueillir l'ensemble des cas nationaux, de manière à la fois rétrospective et prospective, afin d'avoir à disposition une cohorte conséquente de ces tumeurs rares. Un recueil complet de données (annexe 1) s'appuyant sur cette base a ainsi été effectué au sein des Centres Hospitaliers Universitaires de Grenoble et Lyon Sud. Ces données ont été transmises aux créateurs de la base afin de participer aux études multicentriques menées à partir des données recueillies. Des travaux sont en cours de publication.

1.1 Recueil des données

Les patients pris en charge pour une tumeur urothéliale du haut appareil urinaire dans les CHU de Grenoble et Lyon Sud entre janvier 2000 et décembre 2010 compris étaient inclus dans l'étude. Les patients souffrant d'une lésion non urothéliale en étaient exclus. Un recueil rétrospectif des cas a été entrepris dans chaque centre en combinant plusieurs sources de données afin de tendre vers l'exhaustivité de l'inventaire des cas.

Concernant le CHU de Grenoble (fig.1), les cas de patients atteints de TVEUS étaient colligés à partir de sources :

- Histologiques : enregistrements du laboratoire d'anatomie pathologique (Dr Pasquier) à l'aide du système SNOMED (Systematized NOMenclature of MEDicine), les codes T71 à T73 correspondant aux TVEUS

- Opératoires : à l'aide du logiciel de gestion du programme opératoire *IPOP®* : le terme « urétérectomie » a permis de retrouver les patients ayant bénéficié d'une néphro-urétérectomie ou d'une urétérectomie depuis l'utilisation du logiciel (août 2005). Une recherche a également été menée avec le terme « urétéroscopie » afin de déceler les indications d'explorations et/ou de traitement endoscopique ; ainsi tout élément de l'intitulé de l'intervention faisant suspecter une telle indication (« biopsie », « diagnostique » ou geste vésical associé) faisait rechercher le diagnostic de TVEUS.

- Oncologiques : les cas enregistrés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de cancérologie, à partir des termes « tumeur maligne du calice » ou « calicielle », « du pyélon » ou « du bassinet » ou « pyélique », « de l'uretère » ou « urétérale » ont été étudiés. Ceux correspondants aux TVEUS et non identifiés par les précédents moyens étaient implémentés dans l'étude.

- Médico-économiques : le codage PMSI des patients hospitalisés dans le service d'urologie a permis d'établir une liste de 100 cas supplémentaires entre 2003 et la fin de la période d'étude. Parmi eux, 99 appartenaient déjà à la base et/ou se sont révélés comme ne souffrant pas de TVEUS. Seulement un patient supplémentaire a ainsi été incrémenté par cet ultime moyen de collection de cas.

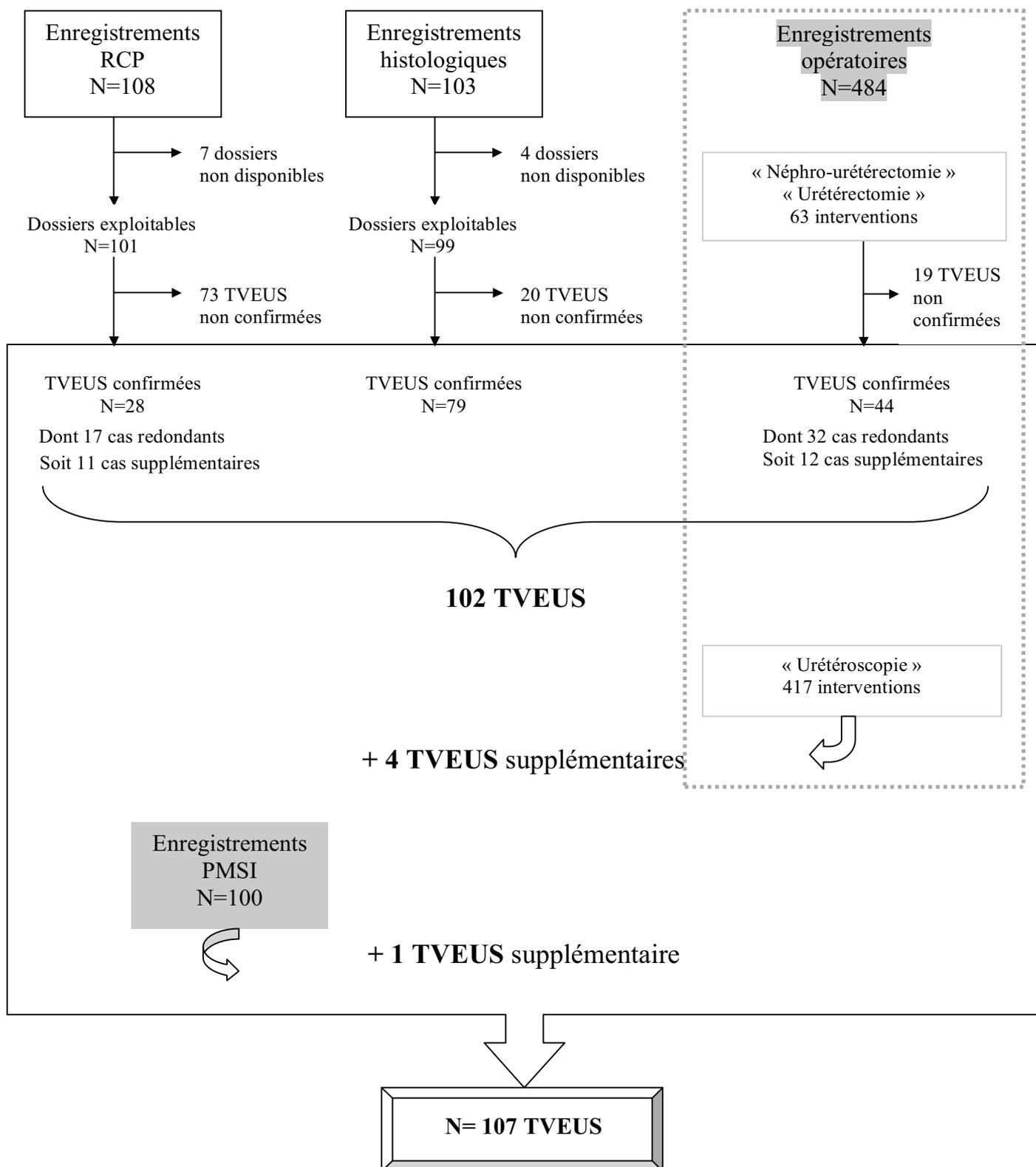


Fig. 1 : le recueil des cas du CHU de Grenoble

Les cas de l'hôpital Lyon Sud (fig.2) ont été quant à eux répertoriés à l'aide de moyens :

- Histologiques : enregistrements du laboratoire d'anatomie pathologique (Dr Decaussin-Petrucci) à l'aide du système DIAMIC combinant des codes de lésion et d'organes.

- Opératoires : à l'aide du logiciel *IPOP®* depuis son exploitation en février 2006 de la même manière qu'à Grenoble. Le terme « néphrectomie » a été également utilisé afin de colliger les cas de néphrectomies réalisées pour des tumeurs urothéliales après vérification de l'examen histologique de la pièce opératoire.

Les enregistrements de RCP et de PMSI n'ont pas été exploités pour 2 raisons principales. D'une part, le caractère récent de l'instauration des RCP de cancérologie (2006) en rapport avec le regroupement des divers centres constituant le centre hospitalier de Lyon Sud. D'autre part, le faible rendement pour ces deux moyens de recherche de cas observé pour Grenoble a fait préférer une recherche exhaustive des intitulés opératoires.

Les supports informatiques et « papier » des dossiers étaient consultés afin de pouvoir répondre au maximum des items requis dans la base. Les volets chirurgicaux, anesthésiques et infirmiers étaient ainsi étudiés. Les lésions étaient classées en fonction de leur stade selon la classification TNM éditée en 2002 et rééditée sans modification en 2009 (annexe 2), et selon leur grade selon la classification OMS de 1973.

Les patients étaient suivis régulièrement mais de manière non standardisée entre les différents praticiens. Schématiquement, le protocole de surveillance comprenait une cystoscopie et des cytologies urinaires régulières, pluri-annuelles la première année puis au moins annuelles. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien était également réalisé annuellement et à chaque fois si cliniquement indiqué. La durée de ce suivi était variable également. Cette surveillance fait désormais l'objet de recommandations claires, ce qui permettra sans doute une attitude plus uniforme à l'avenir (5) (annexe 3).

Variable, le suivi de ces patients était parfois de plus incomplet. Ainsi une enquête a été réalisée sous la forme d'un questionnaire adressé au médecin traitant (annexe 4) des patients dont nous n'avons pas eu de nouvelles en 2010, dernière année de notre période d'inclusion. Sur les 45 questionnaires ainsi envoyés, 16 nous ont été retournés et 3 n'ont pu être remis en raison d'un destinataire non indentifiable (changement d'adresse, cessation d'activité...)

De la même manière, certains patients étaient suivis par l'urologue qui a posé le diagnostic de TVEUS. Ils étaient simplement adressés au CHU pour compléter le bilan diagnostique (par urétéroscopie souple notamment) ; 15 urologues ont été contactés afin de remplir les items manquants de la base, 6 ont répondu à notre demande.

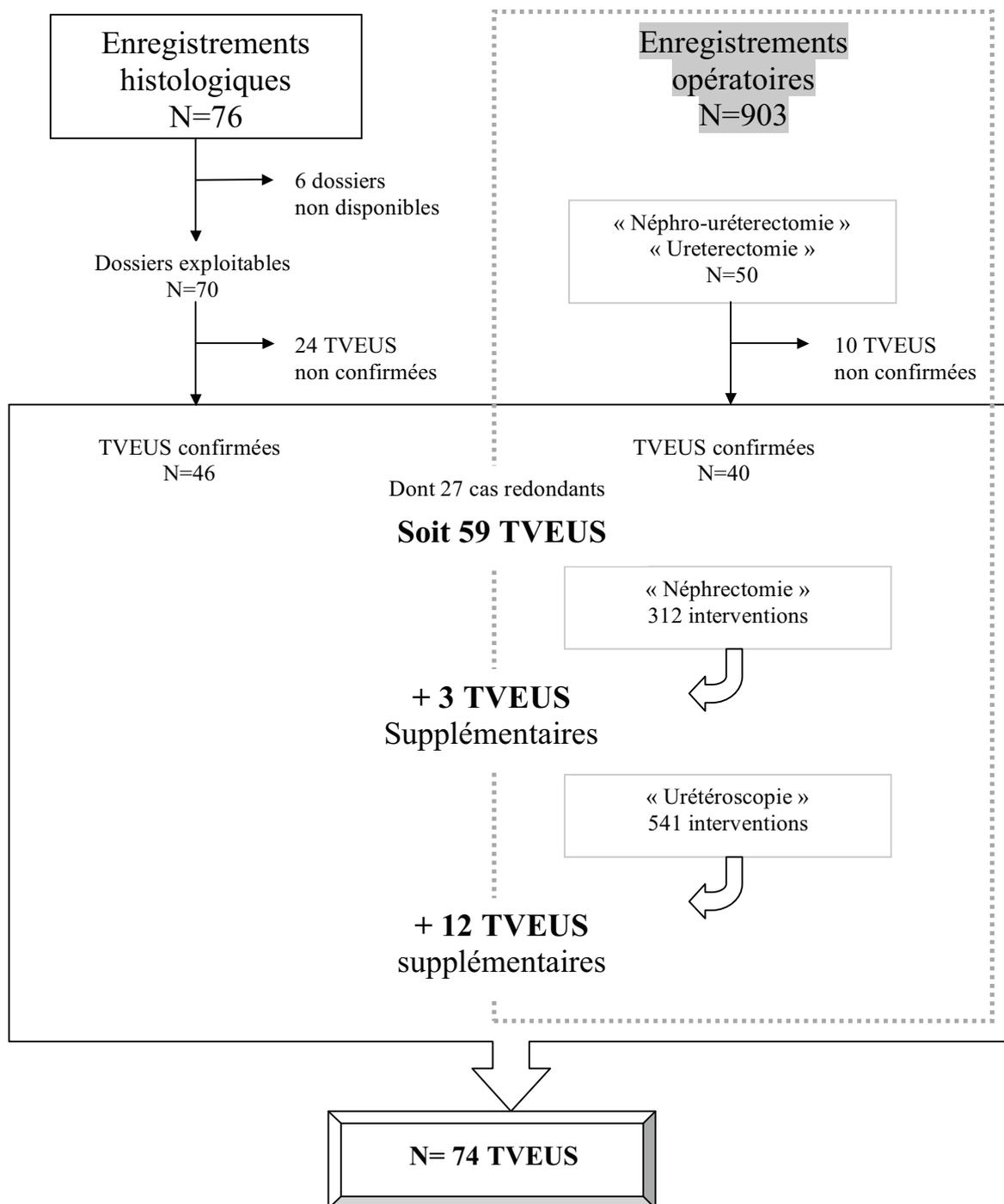


Fig. 2 : le recueil des cas du CHU de Lyon Sud

1.2 Analyse statistique

L'analyse statistique a été menée de façon séparée selon le type d'analyse réalisée. Les tableaux de contingence exposés ci-dessous ont fait l'objet d'une étude statistique sommaire à l'aide du site internet fondé conjointement par les universités Parls VI Pierre et Marie Curie et Toulouse III Paul Sabatier (<http://www.u707.jussieu.fr/biostatgv/index.html>). Le logiciel utilisé était le logiciel R. Le test exact de Fisher et le test t de Student étaient utilisés pour étudier la répartition de variables qualitatives et quantitatives respectivement. Le seuil de significativité était fixé à p 0,05.

L'ensemble des statistiques plus élaborées ont été réalisées par le service de biostatistiques des hospices civils de Lyon, et plus exactement le docteur Nadine Bossard et monsieur Benjamin Riche, ingénieur. La méthodologie utilisée est décrite ci-dessous.

Les caractéristiques quantitatives ont été décrites par leur moyenne et leur écart-type ou par les quartiles et les valeurs minimum et maximum si la distribution était asymétrique. Les caractéristiques qualitatives ont été décrites par la répartition en termes d'effectif et de pourcentage dans les différentes catégories.

Le test du Chi² a été utilisé pour tester l'indépendance entre variables catégorielles, ainsi que le test de Cochran-Armitage pour quantifier les tendances (test unilatéral). L'estimateur de Kaplan-Meier a permis d'analyser le délai de survie selon les différentes caractéristiques de la maladie et le test du log-rank de quantifier l'influence des facteurs étudiés sur la survie.

Le délai de survie globale a été calculé comme le temps écoulé depuis la date retenue pour le diagnostic (premier examen anatomo-pathologique en faveur, ou autre(s) examen(s) évocateur(s) à défaut) jusqu'au décès. Le délai de survie sans récurrence a été calculé comme le temps écoulé depuis la date du diagnostic jusqu'au premier événement, soit le décès soit la récurrence. En l'absence d'évènement, les patients ont été censurés à la date de dernières nouvelles.

Tous les tests statistiques ont été effectués avec un seuil de 5% considéré comme significatif. L'analyse a été réalisée avec le logiciel SAS.

1.3 Population étudiée

Les caractéristiques des populations étudiées sont résumées dans le tableau 1.

L'âge médian de notre cohorte au diagnostic est de 71 ans, ce qui est concordant avec les observations de Raman (2). Celui-ci a également pu démontrer que l'âge au diagnostic avait tendance à augmenter depuis ces dernières années.

	Total	Grenoble	Lyon Sud	p
Nb patients	181	107	74	
%		59,1%	40,9%	
Sexe (%)				
Homme	134 (74,0)	80 (74,8)	54 (73,0)	0,87*
Femme	47 (26,0)	27 (25,2)	20 (27,0)	
Age au diagnostic				
Médian	71	71	70	0,43**
Extrêmes	[35-97]	[35-97]	[43-89]	
BMI (%)				
BMI < 20	13 (7,1)	7 (6,5)	6 (8,1)	0,58*
20 ≤ BMI < 25	68 (37,6)	43 (40,2)	25 (33,8)	
25 ≤ BMI < 30	46 (25,4)	25 (23,4)	21 (28,4)	
BMI ≥ 30	26 (14,4)	13 (12,1)	13 (17,6)	
NR	28 (15,5)	19 (17,8)	9 (12,2)	
Score ASA (%)				
I-II	89 (49,2)	46 (43,0)	43 (58,1)	0,01*
III-IV	54 (29,8)	41 (38,3)	13 (17,6)	
NR	38 (21,0)	20 (18,7)	18 (24,3)	
Antécédent tumeur de vessie (%)				
Oui	67 (37,0)	36 (33,6)	31 (41,9)	0,28*
Non	114 (63,0)	71 (66,4)	43 (58,1)	
Cystectomie	9 (5,0)	5 (4,7)	4 (5,4)	0,86*
Tabagisme (%)				
Actif	44 (24,3)	26 (24,3)	18 (24,3)	0,78*
Sevré	71 (39,2)	44 (41,1)	27 (36,5)	
Absent	42 (23,2)	25 (23,4)	17 (23,0)	
NR	24 (11,6)	12 (11,2)	12 (16,2)	
Localisation TVEUS (%)				
Cavités pyélo-calicielles	87 (48,1)	55 (51,4)	32 (43,2)	0,29*
Uretere	94 (51,9)	52 (48,6)	42 (56,8)	
Stade pT (%)				
pTx	28 (15,5)	19 (17,8)	9 (12,2)	0,14*
pTis – pTa	58 (32,0)	29 (27,1)	29 (39,2)	
pT1	23 (12,7)	10 (9,3)	13 (17,6)	
pT2	16 (8,8)	11 (10,3)	5 (6,8)	
pT3-pT4	57 (31,5)	38 (35,5)	19 (25,7)	
Stade pN (%)				
pNx	134 (74,0)	74 (69,2)	60 (81,1)	0,21*
pN0	33 (18,2)	23 (21,5)	10 (13,5)	
pN+	14 (7,7)	10 (9,3)	4 (5,4)	
Grade (%)				
G1	13 (7,2)	9 (8,4)	4 (5,4)	0,37*
G2	38 (21,0)	22 (20,6)	16 (21,6)	
G3	99 (54,7)	54 (50,5)	45 (60,8)	
Non précisé	31 (17,1)	22 (20,6)	9 (12,2)	
Suivi (mois)				
Médian	16	14	22	0,16**
Extrêmes	[0-144]	[0-130]	[1-144]	

Tab.1 Caractéristiques de la population étudiée

Le sex ratio F/H est proche de 3. La prédominance masculine est constamment retrouvée dans la littérature, avec des rapports équivalents ou inférieurs au nôtre. Raman a pu mettre en évidence que cette différence se réduisait sur les dernières décennies (2).

Il n'a pas été relevé de différence significative d'indice de masse corporelle ou BMI (*Body Mass Index*) entre les deux centres de notre étude. A noter que près de 40 % des patients pris en charge présentaient une surcharge pondérale (BMI > 25). En revanche, il existe une différence significative sur le plan statistique entre Grenoble et Lyon Sud pour les groupes constitués d'après le score ASA (*American Society of Anesthesiologists*) : il semble en effet que ce score soit plus élevé parmi les patients pris en charge à Grenoble. En termes d'antécédents de tumeurs de vessie, les deux populations demeurent complètement comparables entre elle et aux données publiées. Le tabagisme montre également une répartition similaire : la plupart des patients présentent en effet un tabagisme sévère lors du diagnostic, laissant la proportion de tabagiques actifs au niveau des patients non fumeurs !

Les résultats concernant la localisation tumorale sont plutôt inhabituels, bien que comparables entre les deux centres, retrouvant même légèrement plus de lésions urétérales que pyélo-calicielles... La littérature en effet plutôt d'une prépondérance de tumeurs des cavités rénales qui seraient 2 fois plus fréquentes que les tumeurs urétérales (3).

Les caractéristiques tumorales que sont le stade loco-régional, évalué par les critères pT et pN, ainsi que le grade sont comparables entre les 2 groupes. On retrouve comme dans la littérature (3) une proportion de tumeurs invasives au diagnostic bien plus importante (40,3 %) que pour les tumeurs de vessie qui infiltraient le muscle d'emblée dans seulement 15 % des cas. Le grade est également élevé puisque estimé à 3 selon la classification OMS 1973 dans plus de la moitié des cas (54,7 %). L'importante proportion de stade pNx révèle d'ores et déjà l'absence de curage ganglionnaire systématique.

Le suivi, semblant plus important au CHU de Lyon Sud, ne présente pourtant pas de différence significative entre les deux centres. Il reste assez modeste puisque le suivi médian est évalué à 16 mois, dans une large fourchette de 0 à 144 mois.

2. Epidémiologie

Les mécanismes de l'oncogenèse touchent l'urothélium sur l'ensemble de sa répartition dans l'arbre urinaire. Ainsi, le carcinome urothélial ou carcinome à cellules transitionnelles est caractérisé par la multifocalité. Si certains facteurs prédisposants sont partagés par tout l'urothélium, d'autres sont en revanche caractéristiques d'une atteinte du haut appareil. Ces facteurs sont en rapport par ailleurs soit avec l'exposition de l'individu à son environnement, soit avec son propre bagage génétique. Il semble de plus en plus évident que ces facteurs ne soient pas exclusifs mais que la carcinogenèse soit toujours la résultante d'une interaction entre les deux, dont seule la participation relative serait variable.

Des travaux récents ont en effet mis en lumière des particularités des TVEUS en terme épidémiologique (6).

D'une part, certains carcinogènes environnementaux semblent en effet plus impliqués dans le développement des TVEUS que dans celui des tumeurs de vessie. Ce rôle est cependant pondéré par le bagage génétique de l'individu, lui conférant ainsi une susceptibilité génétique propre, responsable d'une hétérogénéité de la distribution des cas dans des zones d'exposition semblable.

D'autre part, des facteurs génétiques sont associés de manière indépendante à un risque accru de TVEUS, notamment dans le cadre de l'instabilité des microsatellites. Là encore, il s'agit de la transmission génétique d'une « susceptibilité », avec une pénétrance incomplète. Ceci explique à la fois le caractère de TVEUS non systématique au sein de familles concernées, mais à l'inverse aussi l'existence de cas sporadiques d'instabilité génétique.

2.1 Facteurs de risque communs aux tumeurs de vessie

La carcinogenèse urothéliale a longtemps été considérée comme uniforme quelque soit le site tumoral. Certains facteurs (tableau 2) sont en effet bien établis comme pourvoyeurs de carcinome urothélial dans des travaux réalisés principalement dans les tumeurs de vessie.

Agent carcinogène		Odds Ratio	Niveau de preuve
Tabac		6,2	III-2
Origine professionnelle	Amines aromatiques	2,97	III-2
	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques	1,6 à 2,13	III-2
	Solvants chlorés	1,8 à 4,68	III-2
Chimiothérapies alkylantes		3,2	IV-1

Tab. 2 Agents carcinogènes communs aux carcinomes urothéliaux de vessie et de la voie excrétrice supérieure
D'après Colin et al(7).

Dans notre série, 115 des 181 patients (63,5%) présentaient un tabagisme actif ou sevré au diagnostic. Pour les 75 patients pour lesquels la consommation était précisée, le nombre moyen de paquets-années s'élève à 46,27. L'exposition aux chimiothérapies alkylantes était anecdotique dans notre étude. Par ailleurs, l'exposition professionnelle était très peu recherchée. Il semble qu'il n'y ait eu aucune démarche de prise en charge en maladie professionnelle parmi les patients de la série.

Malgré tout, l'association entre les localisations vésicales et du haut appareil n'est nullement systématique puisque seuls 2 à 8 % des patients présentant une tumeur de vessie développent une TVEUS (8,9). Il existe donc un groupe de patient souffrant d'une pathologie urothéliale au comportement particulier responsable d'une atteinte multifocale. Cela laisse à penser que leur pronostic est différent des malades ne présentant qu'une localisation (4).

2.2 Facteurs de risque environnementaux propres

2.2.1) Néphropathie due à l'acide aristolochique (néphropathie endémique des Balkans et néphropathie aux herbes chinoises) :

Il aura fallu une succession anormale de cas d'insuffisance rénale terminale en Belgique entre 1992 et 1993 chez des patientes absorbant du thé aux herbes chinoises dans le cadre d'un régime amincissant pour identifier un agent pathogène commun avec la néphropathie des Balkans, connue elle depuis 1956 : l'acide aristolochique (fig. 3).

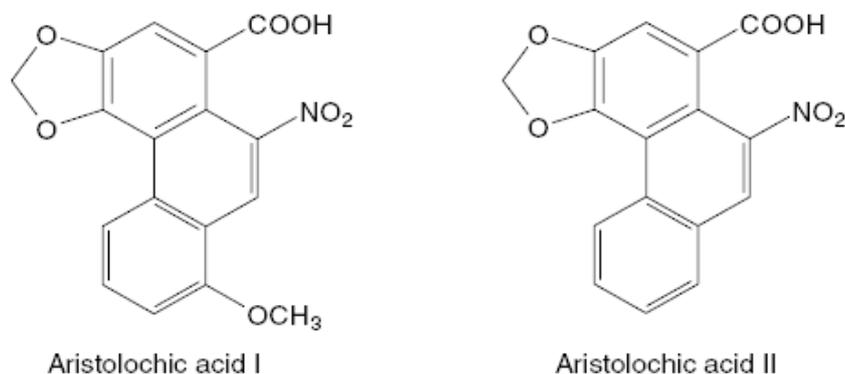


Fig.3 Formule chimique de l'acide aristolochique
D'après Cosyns et al(10)

Ce composant de certaines herbes asiatiques (*Aristolochia fangchi* fig. 4) utilisées pour la fabrication de thés et de certains végétaux endémiques dans les Balkans (*Aristolochia clematitis* fig. 4) est responsable à la fois d'une néphropathie tubulo-interstitielle, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale terminale, mais aussi de carcinomes urothéliaux qui se développent après un délai de 10 ans. Une incidence 100 fois plus importante de TVEUS a pu ainsi être enregistrée dans les régions endémiques (11).

Une susceptibilité génétique à cet agent mutagène, vraisemblablement en rapport avec la protéine p53 (7), est suspectée devant une répartition hétérogène et l'existence de familles complètement indemnes de la pathologie dans les zones exposées. Une néphro-urétérectomie totale bilatérale chez les patients au stade de l'épuration extra-rénale ou de la transplantation a même été proposée à titre préventif (12).



Fig. 4 *Aristolochia Fangchi* (à gauche) et *Clematitis* (à droite)

2.2.2) Néphropathie aux analgésiques

Plus précisément à la Phénacétine, antalgique utilisé seul ou en association, responsable également d'une néphrite tubulo-interstitielle (fig. 5) :

Phenacetin
CAS No. 62-44-2
 Reasonably anticipated to be a human carcinogen
 First Listed in the First Annual Report on Carcinogens (1980)

CC(=O)Nc1ccc(OCC)cc1

Carcinogenicity
 Phenacetin is reasonably anticipated to be a human carcinogen based on sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals. When administered in the diet, phenacetin caused benign and malignant tumors of the urinary tract in mice and rats of both sexes and of the nasal cavity in rats of both sexes (IARC 1982, 1987).
 There is limited evidence for the carcinogenicity of phenacetin in humans because this medication was usually taken mixed with other drugs. Many case reports provide evidence that abuse of analgesic mixtures containing phenacetin results in kidney cancer (renal pelvic cancer) (IARC 1977, 1980).

Fig. 5 Extrait de la 11^{ème} édition du rapport américain sur les carcinogènes(13)

Stewart et son équipe (14) ont estimé le risque relatif de développer une TVEUS à 3,3 en cas de consommation cumulée ≥ 1 kg. Son rôle mutagène serait plus indirect par l'induction d'une nécrose papillaire que direct comme les amines aromatiques.

Son utilisation a été abandonnée dans les années 1980, remplacée par le Paracétamol. Le délai d'induction de TVEUS étant d'une vingtaine d'années, ceci explique que cette étiologie soit désormais marginale.

2.2.3) Autres facteurs de risque

Une incidence anormalement élevée de TVEUS a été relevée à Taiwan (15,16). L'agent pathogène responsable n'est pas clairement identifié mais un rôle important semble être attribué à l'arsenic, connu pour être responsable dans cette région d'une vascularite périphérique atypique: la « maladie du pied noir » (fig. 6).



Fig. 6 Maladie du pied noir

L'irritation chronique, d'origine infectieuse ou lithiasique, pourrait également favoriser la carcinogénèse. En fait, aucune étude n'a pu le démontrer pour l'infection urinaire chronique et celles l'ayant fait pour les calculs ne sont que de faible niveau de preuve (17).

Tous ces facteurs de risque environnementaux propres aux TVEUS ne sont que très peu recherchés, à la fois à Grenoble et à Lyon Sud. Il s'agit en effet d'étiologies rares de lésions qui le sont tout autant. Il semble également que leur implication diminue avec le temps (3).

Si la connaissance d'une telle exposition ne bouleverserait pas la prise en charge sur le plan personnel, l'expérience passée montre cependant qu'un interrogatoire orienté puisse permettre l'identification de facteurs de risque exogènes (comme pour l'acide aristolochique) et ainsi des mesures utiles en termes de santé publique (comme l'interdiction de la phénacétine).

2.3 Facteurs de risque génétiques

Le syndrome HNPCC ou syndrome de Lynch représente la cause la plus fréquente de cancer colorectal héréditaire. Les tumeurs de la voie excrétrice représentent la 3^{ème} localisation du spectre en terme de fréquence. En effet de nombreuses localisations tumorales ont été recensées : le mécanisme de cancérogenèse est une instabilité génomique due à la mutation de 6 gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (18). Des critères diagnostiques plus sensibles que ceux initiaux d'Amsterdam ont été établis afin de proposer une recherche d'instabilité génétique à certains patients : les critères de Bethesda, révisés en 2003 (18) (annexe)

Seulement 3 patients ont été identifiés formellement comme souffrant d'un syndrome de Lynch dans notre série, c'est à dire ayant bénéficié d'un diagnostic génétique. La susceptibilité génétique n'est pas plus explorée à l'interrogatoire que les carcinogènes environnementaux, que ce soit à Grenoble ou à Lyon Sud.

Cependant, à la lumière des données rétrospectives de l'interrogatoire systématique mais non orienté, il apparaît que 13 patients supplémentaires (7,2 %) (Tab. 3) remplissent les critères de Bethesda révisés et auraient dû se voir proposer une recherche d'instabilité génétique. Ce chiffre peut paraître modeste ; il faut cependant garder à l'esprit qu'il s'agit de données rétrospectives d'un interrogatoire non orienté. De nombreux patients ont par exemple bénéficié de polypectomies coliques endoscopiques sans que l'on en sache le résultat définitif. Ce résultat est donc sans doute bien en deçà de la réalité et il se peut alors que bon nombre de TVEUS considérées comme sporadiques soient en fait en rapport avec une susceptibilité génétique.

Critères de Bethesda 2003	N patients
1. Carcinome colo-rectal (CCR) avant l'âge de 50 ans <i>Critère plus exclusif que le second dans notre série</i>	-
2. Autre cancer du spectre HNPCC synchrone ou métachrone (notamment CCR)	10*
3. CCR de morphologie d'instabilité des microsatellites avant 60 ans <i>Donnée non disponible</i>	-
4. Antécédent familial de premier degré de CCR ou autre cancer du spectre HNPCC avant l'âge de 50 ans	3*
5. Au moins 2 antécédents familiaux de premier degré de CCR ou autre cancer du spectre HNPCC sans limite d'âge	1
Total	13 (7,2%)

Tab. 3 Patients répondant aux critères de Bethesda 2003
(*) 1 patient remplissant les critères 2 et 4

Là encore, le bénéfice individuel peut paraître mineur, mais les conséquences en termes de dépistage parmi les apparentés pourraient ne pas l'être, même si à notre connaissance, aucune étude ne s'y est intéressée spécifiquement.

2.4 Antécédents de tumeur de vessie

Le carcinome urothélial a la particularité de se développer en différents points de l'urothélium dont tout l'appareil excréteur est tapissé. Cette multifocalité peut s'exprimer de diverses manières en fonction de la chronologie d'apparition des lésions : parfois synchrones, les tumeurs de vessie peuvent être antérieures et faire partie d'une longue histoire urothéliale, mais aussi ultérieures représentant un mode fréquent de récurrence des TVEUS.

	N = 181	%
Antécédent de tumeur de vessie		
Non	114	63,0 %
Oui	67	37,0 %
Stade initial		
pTx	15	22,4 %
pTis + pTa	2 + 29	3,0 % + 43,3 %
pT1 + ≥pT2	20 + 1	29,9 % + 1,5 %
Grade initial		
Non défini	15	22,4 %
Grade 1	6	9,0 %
Grade 2	18	26,9 %
Grade 3	28	41,8 %
Localisation initiale		
Trigonale	12	17,9 %
Face latérale	18	26,9 %
Autre	37	55,2 %
Instillations endo-vésicales		
BCG	32	47,8 %
Mitomycine C	7	10,4 %
BCG + Mitomycine C	17	25,4 %
Non	11	16,4 %
Cystectomie	9	13,4 %
Tab. 4 Caractéristiques des tumeurs de vessie asynchrones antérieures aux TVEUS		

Les recommandations du comité de cancérologie de l'AFU (5) préconisent une surveillance du haut appareil urinaire par uroscanner tous les deux ans chez les patients aux antécédents de tumeur de vessie. Nous souhaitons étudier les facteurs de prédisposition aux TVEUS afin de pouvoir adapter le protocole de surveillance en fonction de ces critères... Le schéma de notre étude ne nous permet malheureusement pas de répondre à cette question ; il aurait fallu suivre une cohorte de patients souffrant de tumeurs vésicales et rechercher parmi ceux qui développent une TVEUS les particularités que n'ont pas ceux qui demeurent indemnes de localisation du haut appareil.

Nous avons en revanche pu étudier l'impact pronostique de l'existence d'antécédents de tumeurs de vessie, de même que leur grade et leur stade initial. L'interprétation de ces résultats se doit bien-sûr de prendre en compte l'évolution de ces lésions vésicales, intimement liée à leur stade et leur grade. Il est cependant bien difficile de faire la part des choses puisqu'il s'agit de la même pathologie, dont seules les localisations diffèrent.

L'évaluation de la survie des patients aux antécédents de cystectomie se heurte encore plus violemment à cet écueil puisqu'il s'agit par définition de tumeurs à haut risque évolutif. De plus, seulement 9 patients (soit 13,6% de ceux présentant des antécédents de tumeur de vessie) ont dû être cystectomisés avant l'apparition de leur TVEUS, ce qui en fait un effectif trop faible pour pouvoir dresser des conclusions de l'analyse de ce sous-groupe très particulier.

Il semble apparaître néanmoins que les patients ayant des antécédents vésicaux aient une survie globale meilleure que ceux dont la TVEUS inaugure l'histoire urothéliale, en tous cas pendant les 5 premières années. La tendance s'inverserait au delà de 6 ans de suivi (fig.7). La différence ne semble cependant pas significative sur le plan statistique.

On retrouve cette tendance lorsque les stades sont différenciés. Logiquement, le pronostic est moins bon pour les tumeurs infiltrant le chorion ($\geq pT1$) que pour les autres (pTa et CIS) (fig. 8). De même, les lésions de bas grade offrent une survie globale plus importante que les lésions de haut grade (fig.6), que ceci soit en rapport avec l'évolution de ces lésions vésicales ou de la TVEUS métachrone. Là encore, le seuil de significativité n'est cependant pas atteint.

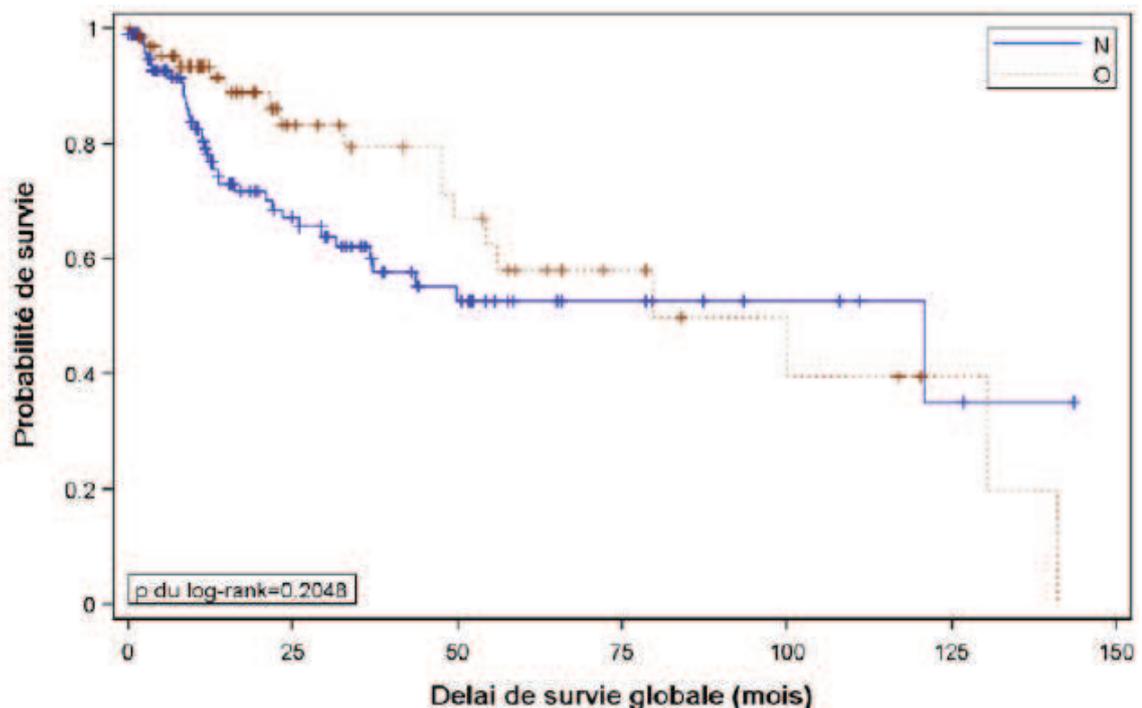


Fig. 7 Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction de la présence (O) ou de l'absence (N) d'antécédent de tumeur de vessie

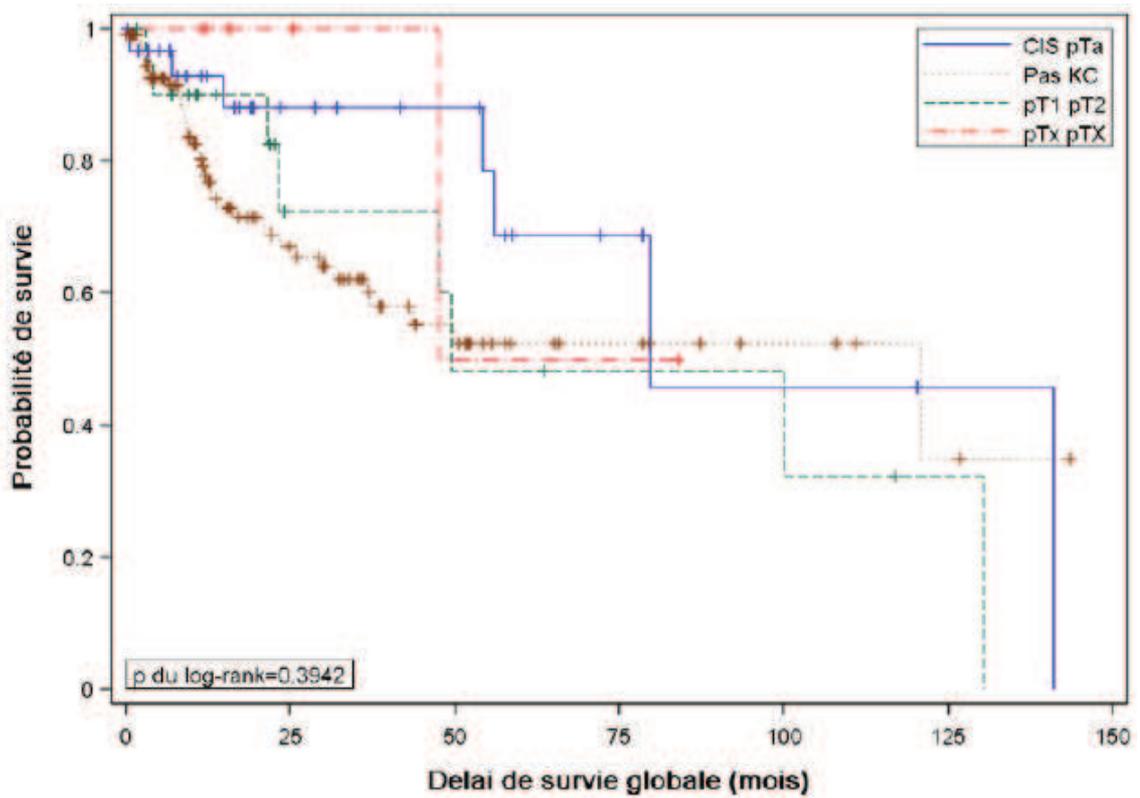


Fig. 8 Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction du stade initial de la tumeur de vessie

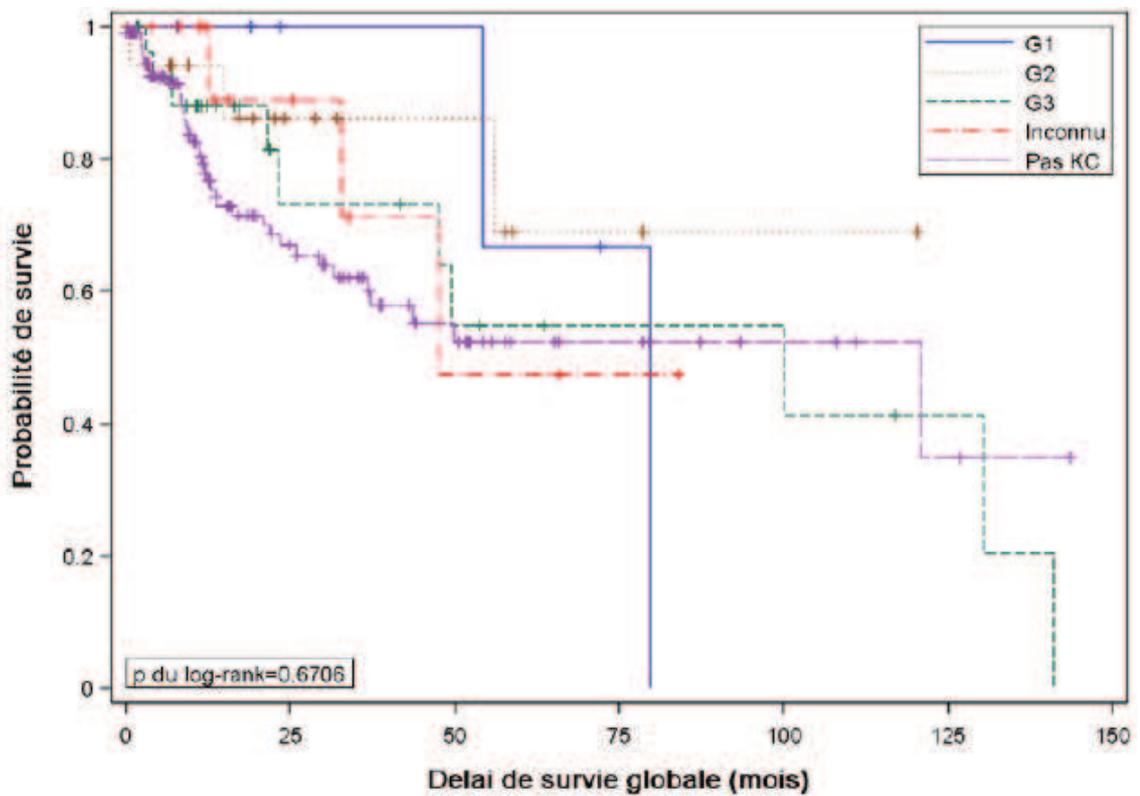


Fig. 9 Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction du grade initial de la tumeur de vessie

3. Diagnostic

Le mode découverte des TVEUS est assez stéréotypé : il s'agit le plus souvent de patients ayant présenté un tableau d'hématurie, le plus souvent macroscopique et/ou de colique néphrétique. Le diagnostic peut aussi être porté dans le cadre de la surveillance d'un carcinome urothélial de vessie. Des formes moins différenciées peuvent être à l'origine de tableaux moins évocateurs et parfois de retards diagnostiques.

Le bilan morphologique est souvent réalisé à l'aide d'une opacification des voies excrétrices. Longtemps l'Urographie Intra-Veineuse (UIV) a été utilisée dans cette indication, il semble désormais que l'uroscanner l'ait remplacée. L'uro-IRM est une alternative en cas de contre-indication à l'utilisation de produit de contraste iodé.

Le bilan pré-thérapeutique est de plus en plus complété par une urétéroscopie afin de confirmer le diagnostic et de préciser la localisation, le grade tumoral voire le stade grâce à des biopsies en cours de procédure.

3.1 Clinique

3.1.1) Les symptômes fréquemment révélateurs

L'hématurie est le signe le plus fréquemment révélateur, qu'elle soit macroscopique ou microscopique (bandelette urinaire systématique, dans le cadre de la médecine du travail par exemple). Dans notre série, près d'un patient sur deux (49,2 %) présente en effet un tableau hématurique au diagnostic.

Des douleurs lombaires lui sont souvent associées (dans environ 2/3 des cas) ; elles ne sont en revanche jamais isolées. Quand ce n'est pas l'hématurie, d'autres signes urinaires et/ou généraux sont présents.

Il nous semble d'ailleurs que ces tableaux douloureux sans hématurie associée soient en rapport avec des formes peu différenciées : le diagnostic en est souvent difficile, avec d'éventuels retards de prise en charge, et le pronostic plus péjoratif. En effet, les douleurs lombaires ne revêtent pas les caractères d'une colique néphrétique, l'imagerie est également prise en défaut avec des comptes-rendus faisant état d'une « infiltration » et la cytologie urinaire peu contributive. Ce groupe de patients étant difficile à identifier précisément, il n'a pu faire l'objet d'une étude spécifique.

3.1.2) Le suivi systématique

Après une localisation vésicale, la surveillance systématique du haut appareil urinaire a permis de dépister 41 soit 22,7 % des patients de l'étude. Comme d'autres auteurs l'ont cependant remarqué auparavant (19), il n'est pas rare que ces découvertes ne soient pas totalement du fait du suivi puisque 11 de ces patients présentaient des signes cliniques associés. Ceux-ci faisaient craindre en eux-mêmes une tumeur de la voie excrétrice dans le contexte de maladie urothéliale connue.

	N=181	%
Mode de découverte		
Hématurie	89	49,2 %
Douleur lombaire	55	30,4 %
Suivi systématique	41	22,7 %
Autre	24	13,3 %
Examen morphologique		
UIV	44	24,3 %
Uroscanner	136	75,1 %
Uro-IRM	33	18,2 %
Echographie	108	59,7 %
UPR	100	55,2 %
Taille de la lésion		
Mesurée	96	53,0 %
Grand axe médian (en mm)	30	
Cystoscopie		
Lésion vésicale synchrone	9	5,0 %
Cytologie urinaire		
G1	14	7,7 %
G2	36	19,9 %
G3	56	30,9 %
Atypies	14	7,7 %
Absence de cellules anormales	39	21,5 %
Non réalisée	22	12,2 %
Bilan endoscopique		
Urétéroscopie diagnostique	86	47,5 %
Biopsie	66	36,5 %
Interprétable	60	33,1 %
Stade biopsie		
pT0	7	11,7 %
pTx	13	21,7 %
pTis	1	1,7 %
pTa	34	56,7 %
pT1	2	3,3 %
Grade biopsie		
G1	13	21,7 %
G2	17	28,3 %
G3	15	25,0 %
Non précisé	12	6,6 %

Tab. 5 Prise en charge diagnostique des TVEUS

3.1.3) Les autres modes de découverte

Ils sont beaucoup plus marginaux. Il s'agit de troubles mictionnels irritatifs voire d'authentiques infections urinaires (17 cas soit 9,4 %), mais ce mode de découverte est plus celui des tumeurs urothéliales du bas appareil. Une insuffisance rénale rapidement progressive a pu également faire découvrir une

TVEUS par l'obstruction d'un rein si l'autre n'était pas ou peu fonctionnel (seulement 2 cas).

Par ailleurs, 18 patients (9,9 %) ont présenté une altération de l'état général les faisant consulter. Ces signes généraux étaient logiquement associés à une lésion avancée. Sur ces 18 patients, 8 n'ont pu bénéficier d'un traitement autre que palliatif. On recense 3 lésions classées pT3, 4 classées pT4 et 2 lésions pN1 parmi les 10 patients opérés. En revanche, le diagnostic n'a jamais été réalisé par des symptômes en rapport avec une localisation métastatique.

Enfin, le diagnostic a été réalisé de manière fortuite chez 12 patients (examen systématique en médecine du travail, imagerie réalisée pour une autre pathologie, etc...)

3.2 Radiologique

3.2.1) L'Urographie Intra-Veineuse (UIV) et l'uroscanner

L'opacification des voies urinaires a toujours été le moyen le plus utilisé du diagnostic morphologique des TVEUS. L'excrétion urinaire de produit de contraste ou l'opacification rétrograde des voies urinaires permettent en effet de situer la lésion dans l'arbre urinaire, d'étudier sa taille et ses caractéristiques endo-luminales, d'objectiver d'autres lésions.

L'Urographie Intra-Veineuse (UIV) a longtemps l'examen radiologique de référence des TVEUS (fig. 10). L'opacification est obtenue grâce à l'injection IV de produit de contraste iodé hypo-osmolaire puis des clichés radiologiques simples de l'abdomen. Elle n'est plus recommandée aujourd'hui (3).



Fig. 10 Exemple d'UIV montrant des images de soustraction étagées de l'uretère iliaque et lombaire gauche évoquant une TVEUS multifocale

Le développement de l'uroscanner (fig. 11) avec ses coupes fines (≤ 2 mm), ses différents protocoles afin de visualiser l'ensemble de la voie excrétrice (hyperhydratation, injection de diurétique...) et son acquisition au temps excrétoire (6 à 8 minutes) offre aujourd'hui une plus grande précision que l'UIV. Il permet de plus de faire un bilan plus complet de la lésion grâce à des reconstructions, et d'évaluer son extension sur le plan ganglionnaire et métastatique. C'est ainsi que l'uroscanner, malgré une irradiation plus importante (15 à 35 mSv) a supplanté l'UIV dans le bilan des TVEUS (fig. 12)

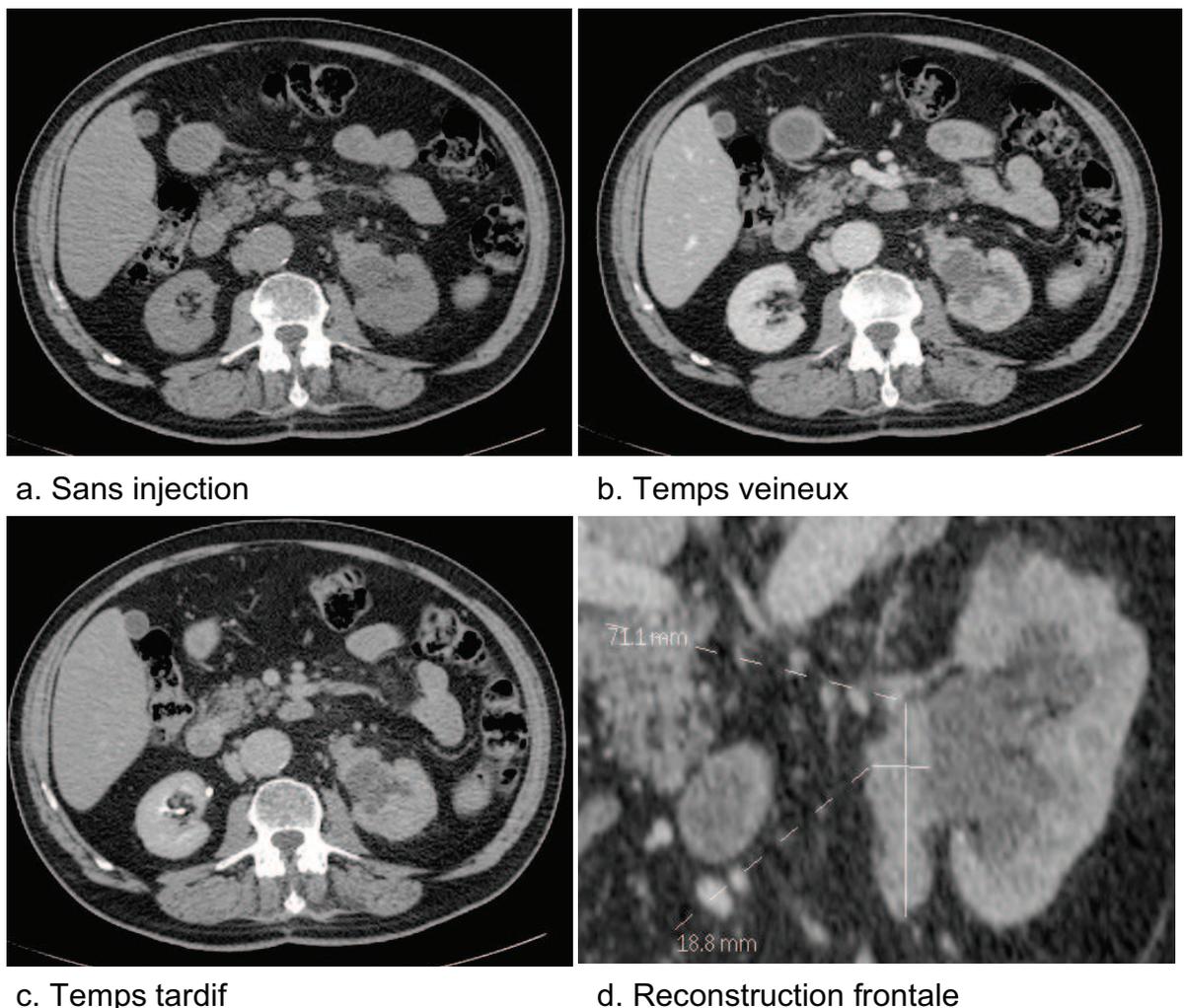


Fig. 11 Exemple d'uroscanner

Tumeur de la jonction pyélo-urétérale gauche de densité spontanée tissulaire évaluée à 36 UH (a), se réhaussant à 70 UH après injection, avec infiltration de la graisse péri-lésionnelle (b) et retard de sécrétion (c) au temps excrétoire.

Reconstruction frontale (d) évaluant la lésion à 71 mm de grand axe.

(NUT ultérieure révélant une lésion classée pT4 N1 R0)

Malheureusement, il reste impossible de déterminer précisément l'envahissement local (stade cT), primordial dans la prise de décision thérapeutique. En effet, le traitement conservateur n'est plus réservé aux indications de nécessité et la voie d'abord coelioscopique se développe pour les stades $\leq pT2$ mais semble contre-indiquée dans les lésions plus avancées (3)

concernant le traitement radical. Le stade tumoral revêt donc une importance capitale dans la prise de décision. Cependant, pour seulement 33 patients (18,2%) le compte-rendu d'uroscanner permettait précisément de définir si la lésion était classée <T3 ou ≥T3. Il semble que cela soit plus le fait d'une omission que de la capacité de l'imagerie à trancher entre les deux. Une relecture des images pourrait permettre de répondre à cette question.

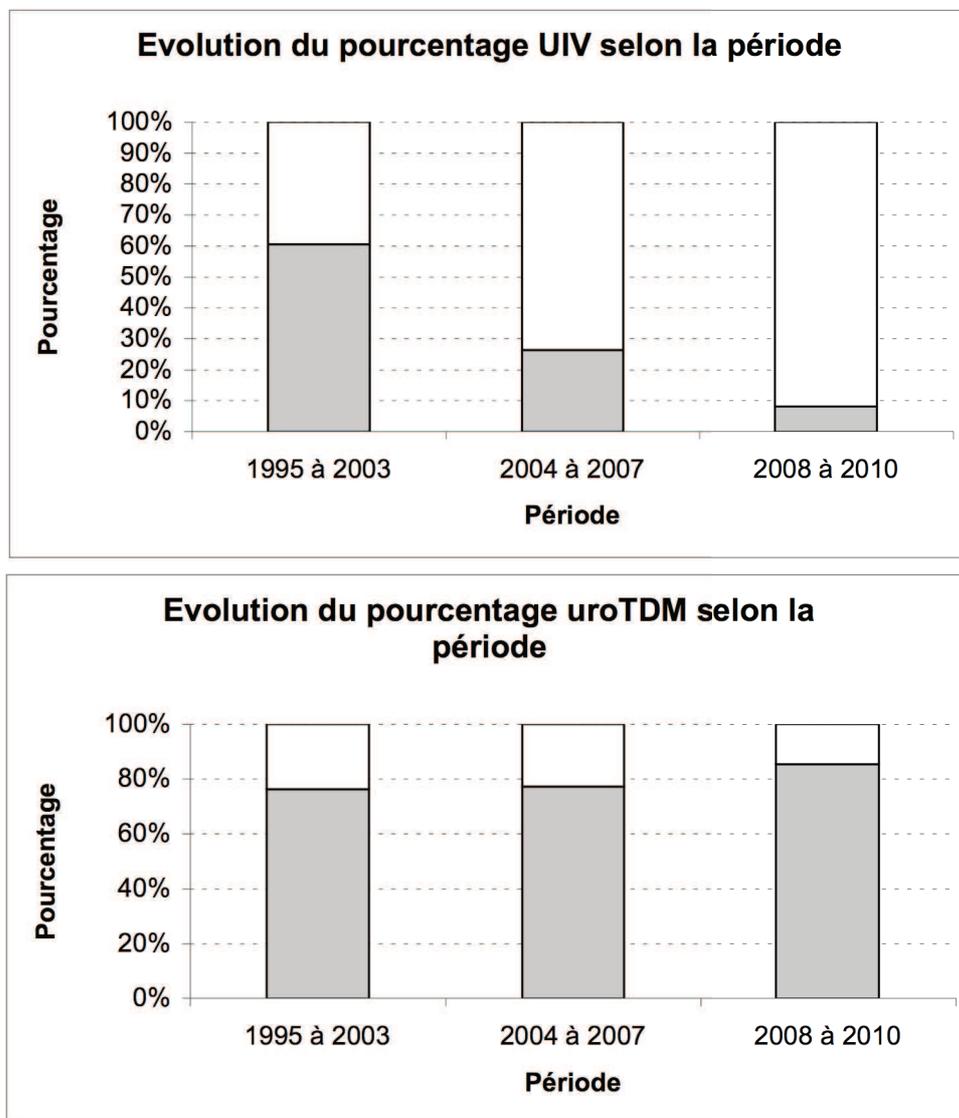


Fig. 12 Evolution de la proportion d'UIV et d'uroscanner réalisés en fonction du temps

3.2.2) Place de l'uro-IRM

L'uro-IRM est l'examen de choix dans les cas où l'uroscanner est contre-indiqué du fait d'une insuffisance rénale ou d'une allergie aux produits de contraste iodés.

Elle a été réalisée pour 33 patients (18,2%) (fig. 13) de notre série mais pour 19 en complément d'un uroscanner. Seulement 14 patients ont donc bénéficié d'une IRM sans uroscanner, pour des lésions allant de 16 à 50 mm.

Elle bénéficie d'une résolution spatiale moindre et est plus artéfactée par le caractère hématurique et la présence d'une sonde urétérale que ne l'est l'uroscanner. Peu de résultats ont été publiés dans le cadre des TVEUS ; une équipe a démontré une sensibilité de 70-80 % et une spécificité proche de 100%, y compris pour les petites lésions (20,21).

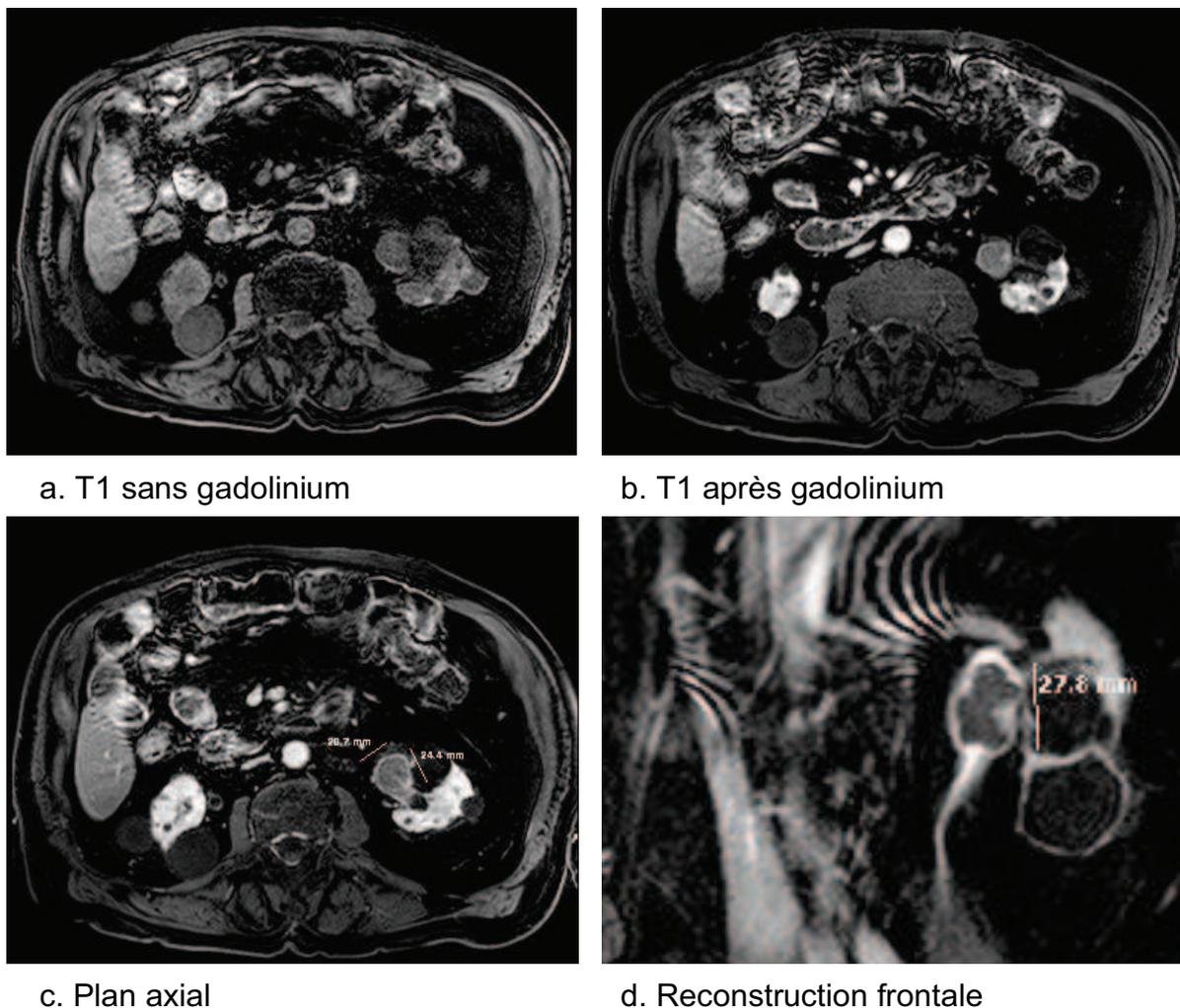


Fig. 13 Exemple d'uro-IRM

Tumeur de la jonction pyélo-urétérale gauche dont le signal spontané tissulaire évalué à 349 unités en T1 (a) se réhausse à 929 unités après injection de gadolinium, évaluée à 21 x 24 x 27 mm dans les plans axial (c) et frontal (d) *(Electrocoagulation percutanée de cette lésion hémorragique malgré 2 embolisations sélectives chez un patient âgé, insuffisant rénal et respiratoire)*

3.2.3) Les autres modalités d'imagerie

L'échographie est l'examen de première intention devant une hématurie et/ou une douleur lombaire. Elle est cependant insuffisante dans le cadre du bilan d'une TVEUS et pourrait être remplacée par l'uroscanner d'emblée dans des cas sélectionnés. L'irradiation et la néphrotoxicité des produits de contraste limitent encore à ce jour l'utilisation de celui-ci dans le bilan de toute hématurie.

L'Urétéro-Pyélographie Rétrograde (UPR) (fig.14) est le plus souvent réalisée au décours d'une urétéroscopie. Il a en effet été démontré que l'uroscanner avait des performances comparables (22) ; il ne nous semble donc pas souhaitable de réaliser cet examen en dehors du contexte d'une exploration endoscopique.

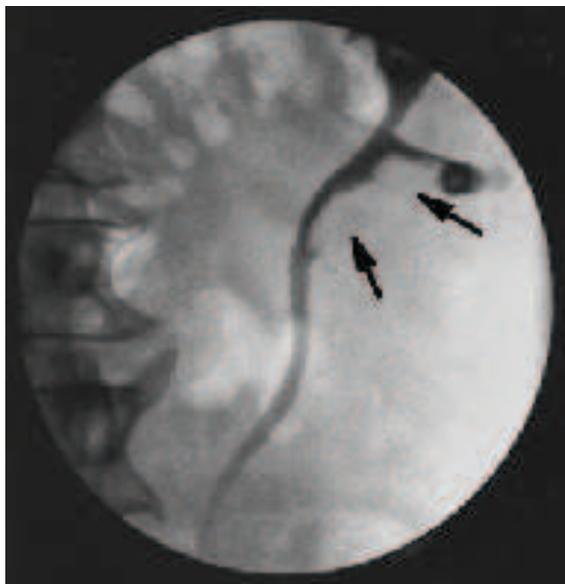


Fig. 14 Exemple d'UPR montrant une importante image de soustraction à la jonction pyélo-urétérale gauche suspecte de TVEUS

De même, la pyélographie antégrade (réalisée pour 17 patients soit 9,4%) est réalisée au décours de la pose d'une néphrostomie à visée désobstructive. A l'heure des scanners multi-barettes, elle n'apparaît pas plus informative que l'uroscanner.

3.3 Endoscopique

3.3.1) La cystoscopie et les marqueurs urinaires

L'urétéro-cystoscopie est systématique à la recherche de localisations vésicales associées. Dans notre étude, 9 patients (5,0 %) présentaient une tumeur de vessie synchrones.

La cytologie urinaire fait également partie intégrante du bilan. Elle est très évocatrice si positive avec une cystoscopie normale. Sa sensibilité et sa spécificité varient en fonction du grade tumoral qui ne reflète pas forcément le grade tumoral de la lésion. La réalisation de cytologies urétérales ou in situ est plus sensible que la cytologie prélevée lors d'une miction ou à l'occasion d'une cystoscopie (19).

Sont disponibles sur le marché des marqueurs urinaires dont les performances diagnostiques dépasseraient celles de la cytologie urinaire. Le manque de validité externe ne leur a pas permis d'être utilisés en pratique courante à ce jour.

3.3.2) L'urétéroscopie diagnostique

Le matériel d'endoscopie a connu une évolution foudroyante au cours de la décennie écoulée. La miniaturisation des systèmes a permis la naissance de l'urétéro-rénoscopie souple (URS). Bien que développée pour la prise en charge des lithiases, l'exploration quasi-complète des cavités excrétrices qu'elle permet a vite séduit dans le champ urothélial.

En plus de cytologies urinaires sélectives réalisées in situ, elle permet en effet de visualiser (fig. 15) l'ensemble du haut appareil et de réaliser des biopsies endoscopiques. Elle est d'une aide précieuse en cas de doute diagnostique et de traitement conservateur envisagé, notamment en cas d'insuffisance rénale voire de rein unique. Cet outil « nouveau » s'est imposé dans le paysage diagnostique des TVEUS. Son utilisation a évolué selon la figure 16 au fil des ans.

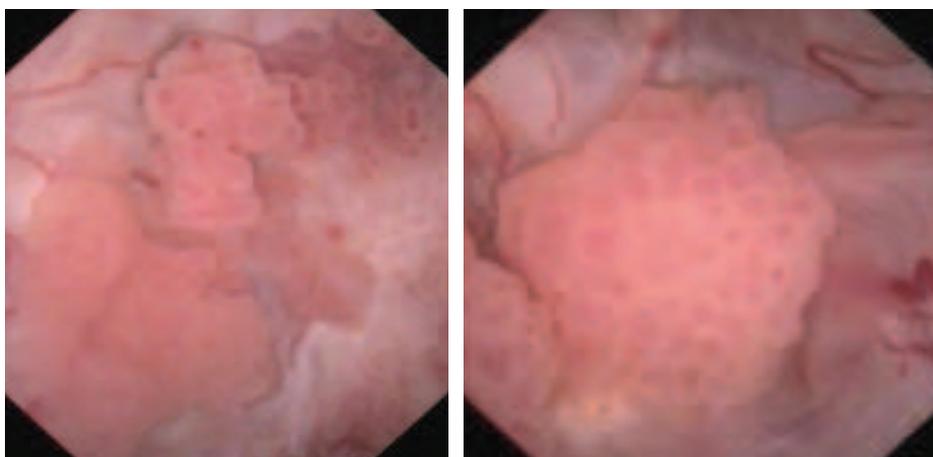


Fig.15 Exemples de TVEUS visualisées par urétéroscopie souple (23)

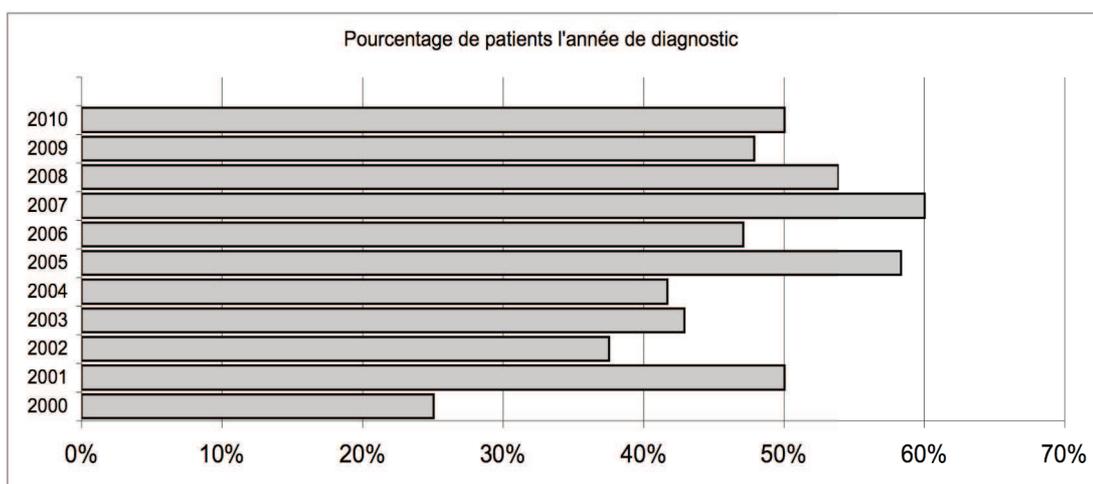


Fig. 16 Proportion de patients bénéficiant d'une urétéroscopie en fonction de l'année du diagnostic

L'évolution de la pratique de l'urétéroscopie peut surprendre : en effet, après avoir connu un « pic » d'utilisation en 2007, il semble que la courbe

s'infléchisse et que l'urétéroscopie soit de moins en moins utilisée. Faut-il y voir les progrès de l'imagerie morphologique dont les résultats deviennent assez précis pour ne pas nécessiter d'exploration endoscopique supplémentaire ? En fait, les variations sur un faible effectif (10 à 20 cas par an) ne sont pas obligatoirement le reflet d'une véritable évolution d'une part, surtout que d'autre part, le nombre absolu d'urétéroscopies (tab. 6) ne cesse de grimper au fil des ans.

Année de diagnostic	≤ 2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
Urétéroscopie												
Oui	5	4	3	3	5	7	8	12	14	11	14	86
Non	15	4	5	4	7	5	9	8	12	12	14	95
Total	20	8	8	7	12	12	17	20	26	23	28	181

Tab.6 Nombre de patients bénéficiant d'une urétéroscopie en fonction de l'année du diagnostic

3.3.3) La biopsie endoscopique

Plus qu'intéressante en théorie, la biopsie réalisée au cours de l'urétéroscopie présente de nombreuses limites pratiques. Tout d'abord, les prélèvements sont de taille très limitée, parfois même insuffisante pour affirmer un diagnostic. De plus, l'introduction de la pince à biopsie (fig. 17) peut limiter la déflexion de l'appareil, empêchant ainsi l'accès au calice inférieur par exemple. Enfin, elle ne peut-être que superficielle afin de ne pas prendre le risque d'une perforation très délétère en cas de pathologie urothéliale. Tout ceci pourrait rendre la pratique de la biopsie endoscopique peu informative et remettre en cause sa pratique.

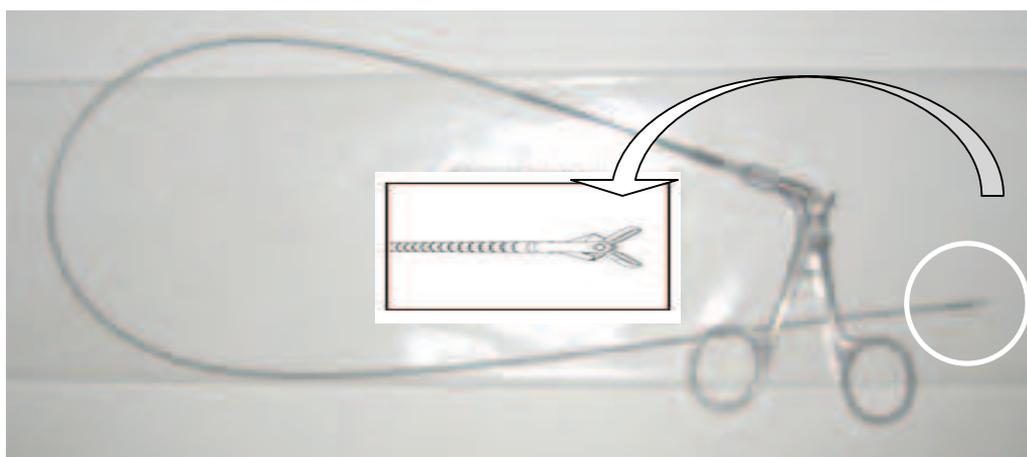


Fig. 17 Pince à biopsie endoscopique pour urétéroscopie souple

Dans notre étude, la biopsie était réalisée dans une grande majorité des cas (34/58 soit 58,6 %) à l'aide d'une pince froide. Un panier semblable à celui utilisé pour l'extraction de calculs a été utilisé dans 5 cas seulement. Les

prélèvements étaient souvent multipliés (jusqu'à 7) mais restaient de taille modeste : le plus gros prélèvement a en effet été mesuré à 4 mm. Malgré l'exiguïté de la biopsie, le chorion était mis en évidence sur 36 des 58 spécimens (62,1 %), non retrouvé pour 10 (17,2 %) ; sa présence n'était pas précisée à 12 reprises (20,7 %).

En fait, il s'avère que le grade cellulaire soit à lui seul une information des plus importantes. En effet, comme dans les autres séries, les performances de la biopsie sont médiocres pour ce qui concerne la prédiction du stade tumoral. Sur les 46 biopsies considérées comme interprétables, 17 seulement (37,0 %) prédisaient le stade lu sur la pièce opératoire.

En revanche, le grade était quant à lui exact pour 32 des 41 biopsies qui le précisaient soit dans 78,0 % des cas (tab. 7). Il permettait même de supposer du caractère infiltrant de la lésion (tab. 8) puisque pour les lésions n'infiltrant pas le muscle, la biopsie n'a révélé du grade 3 que dans 9/29 cas soit 31,0 %, alors que pour les lésions \geq pT2, la biopsie était de grade 3 dans pas moins de 9 cas sur 13 soit 69,2 %.

Biopsie Pièce opératoire	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total
Grade 1	5	0	0	5
Grade 2	1	10	0	11
Grade 3	2	6	17	23
Grade correctement évalué par la biopsie : 32/41 soit 78,0 % des cas				
Tab. 7 Corrélation du grade tumoral de la biopsie endoscopique avec le grade définitif				

Grade tumoral (biopsie)	Grades 1 et 2	Grade 3	Total
Tumeur infiltrant le muscle ?			
<pT2	20 69,0 %	9 31,0 %	29
\geq pT2	4 30,8 %	9 69,2 %	13
Tab. 8 Prédiction du stade tumoral définitif grâce au grade de la biopsie endoscopique			

Malgré les limites techniques, la biopsie permet donc de définir le grade tumoral avec une précision acceptable, et même de prédire du caractère infiltrant ou non de la lésion. Il s'agit donc d'une aide précieuse dans la décision de prise en charge.

4. Facteurs pronostiques

Si la littérature concernant les TVEUS est modérément abondante, le nombre de publications à propos de leur pronostic est loin de lui être proportionnel. En effet, l'interrogation de la base de données *Medline* retrouve que le pronostic des TVEUS concerne le tiers de l'ensemble des références sur le sujet (413 références sur 1255 pour « *(prognosis of) upper tract urothelial carcinoma* » le 05/02/2011).

De nombreux éléments suspectés d'impacter la survie des patients atteints de TVEUS ont été étudiés, qu'ils soient cliniques, histologiques voire cellulaires et même moléculaires. Nous avons étudié, à l'échelle de notre étude, le rôle pronostique de ces divers facteurs publiés dans la littérature.

4.1 Cliniques

4.1.1) Age

Comme nous l'avons vu dans la description de la population de l'étude, les TVEUS surviennent pour la plupart chez des patients relativement âgés, fumeurs pour la plupart. Il s'agit donc d'une population présentant d'autres comorbidités dont la survie spécifique est difficile à établir.

Nous avons étudié la survie globale de notre cohorte en fonction de l'âge grâce à l'utilisation de quartiles (4 groupes population d'effectif égal en fonction de leur âge). Plus le groupe est jeune, plus la survie est longue (fig. 18). Pour les raisons déjà évoquées et bien que le test soit significatif sur le plan statistique, il est difficile d'y superposer la survie spécifique, encore moins de conclure que l'âge soit un facteur pronostique indépendant.

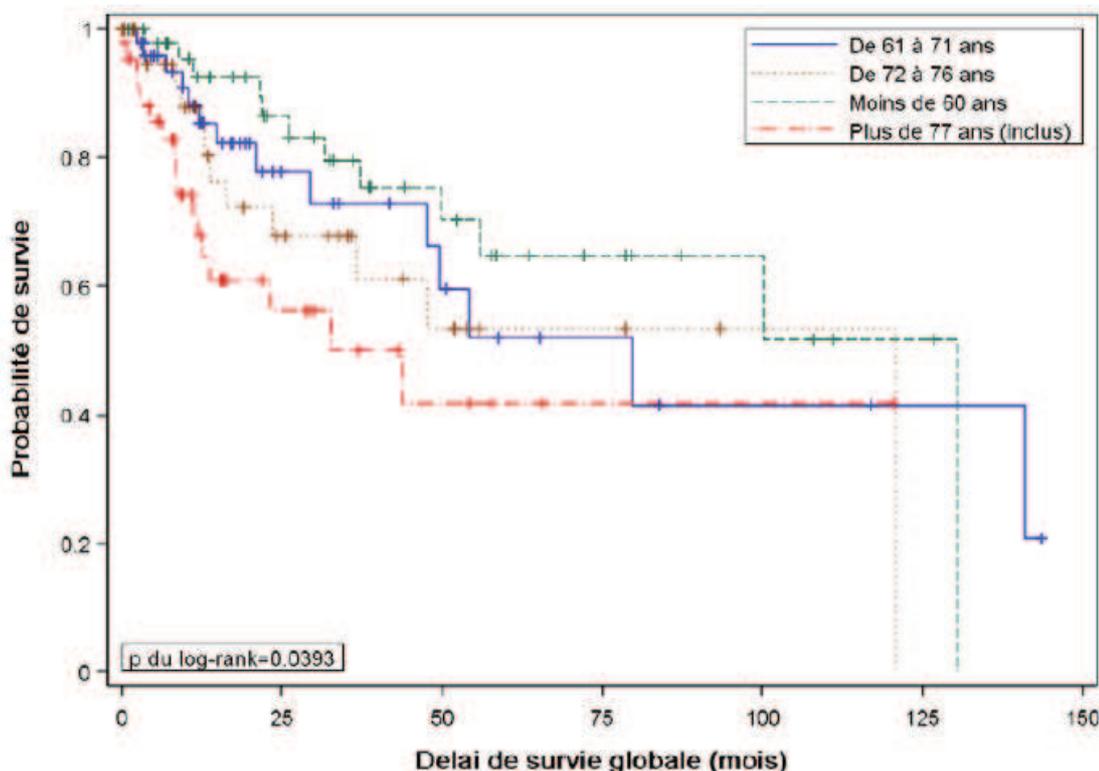


Fig.18 Survie globale en fonction de l'âge (courbe de Kaplan Meier)

4.1.2) Sexe

La prédominance masculine (presque 1 femme pour 3 hommes dans notre étude) dans les populations de TVEUS (du probable fait de l'intoxication tabagique) a souvent fait rechercher une différence de pronostic entre hommes et femmes.

Nos résultats semblent ne pas en identifier en tous les cas puisque les survies semblent tout à fait comparables ; elles se croisent même puisque si les femmes ont une survie sans récurrence plus faible de 2 mois, leur survie sans métastase est identique et la survie globale même supérieure de 2 mois à celle des hommes (tab. 9).

Là encore, ceci reste à pondérer aux autres facteurs pronostiques, notamment les plus importants que sont le stade et le grade.

Sexe	Survies (en mois)	Sans récurrence	Sans métastase	Globale
Femmes		9	13	17
Hommes		11	13	15
Total		10	13	16

Tab.9 Survies médianes en fonction du sexe

4.1.3) Localisation tumorale

Des études contradictoires ont été publiées quant au rôle pronostique de la localisation au sein de la voie excrétrice. Certaines publications sont en faveur d'un pronostic plus péjoratif d'une localisation urétérale, pour d'autres ce sont les lésions pyélo-calicielles qui sont les plus agressives.

Dans notre étude, les effectifs sont assez équilibrés puisque l'on dénombre 87 lésions pyélo-calicielles (48,1 %) contre 94 urétérales (51,9 %). Il n'existe pas dans notre étude de différence significative de survie globale entre ces deux groupes (fig.19). En effet, les patients présentant une tumeur urétérale avaient une survie globale à 5 ans évaluée à 54,4 % contre 51,5 % pour les localisations pyélo-calicielles, avec des écarts-types se chevauchant largement.

Nous n'avons pu malheureusement réaliser d'études multi-variées étant donné notre faible effectif. En effet, le stade notamment, qui est un facteur pronostique déterminant est dépendant de la localisation tumorale. Une atteinte des cavités rénales, plus longtemps asymptomatique, présente un stade plus avancé au diagnostic et ce de manière significative (24).

Il aurait donc été souhaitable de réaliser cette analyse en intégrant le stade tumoral dans l'interprétation ; ceci n'a pu être réalisé dans notre étude.

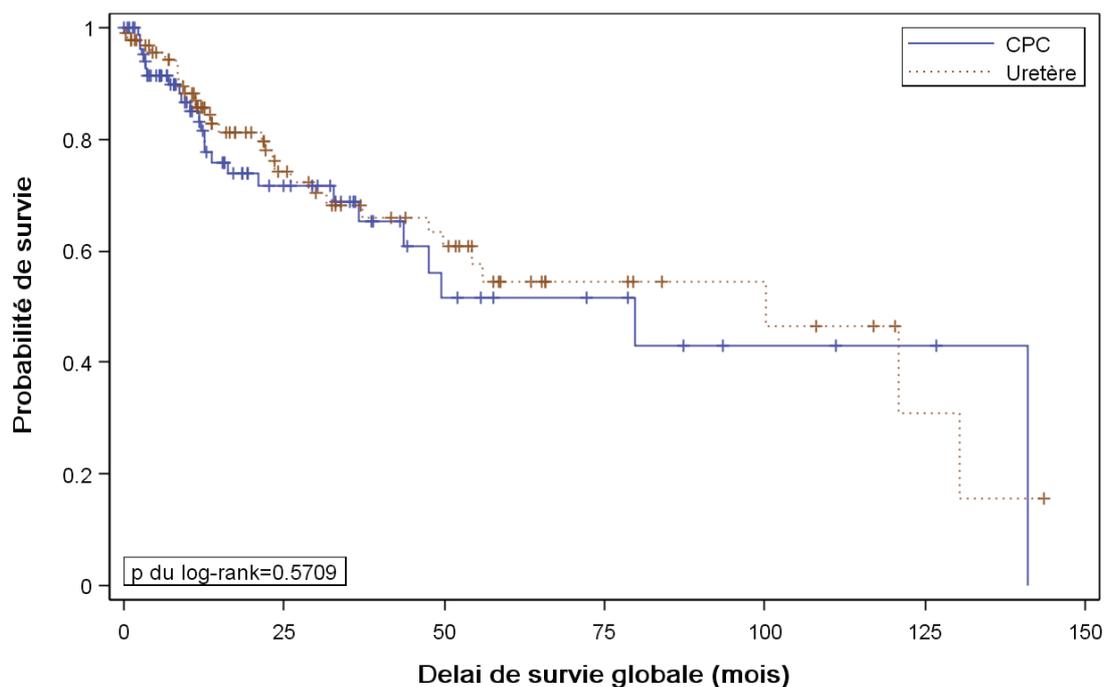


Fig.19 Survie globale des TVEUS en fonction de leur localisation

4.2 Histologiques

4.2.1 Envahissement local (pT)

Il s'agit du facteur pronostique le plus fréquemment retrouvé dans la littérature avec plusieurs études montrant son rôle dans des études à la fois uni- et multi variées. La classification TNM a été réédictée en 2009 sans modification par rapport à celle de 2002 (annexe 2).

Il existe en effet comme pour les tumeurs de vessie, une importance capitale de l'invasion tumorale en profondeur. Le carcinome in situ est une entité à part, car bien que n'envahissant pas le chorion, cette lésion de grade élevé est plutôt péjorative. Si les tumeurs dites « superficielles » sont de bon pronostic, il en est tout autre pour les tumeurs dites infiltrantes. Il convient d'ailleurs désormais de parler de tumeurs infiltrant ou n'infiltrant pas le muscle. A noter que par opposition aux tumeurs de vessie, ce caractère infiltrant ne peut être affirmé que par l'exérèse de la lésion et non par une résection endoscopique.

Dans notre étude, il existait également un important rôle pronostique de l'envahissement local. En effet, la survie sans récurrence tout comme la survie globale étaient affectées de manière statistiquement significative par le stade pT : la survie à 3 ans était en effet de 95,7 % pour les stades pTis et pTa (non infiltrants), de 78,2 % pour les stades pT1 et pT2 (infiltrant le chorion donc invasif au sens histologique du terme) et 40,3 % pour les stades pT3 et pT4 (localement avancés). Les courbes de survie selon Kaplan Meier en fonction du stade sont représentées ci-dessous (fig. 20).

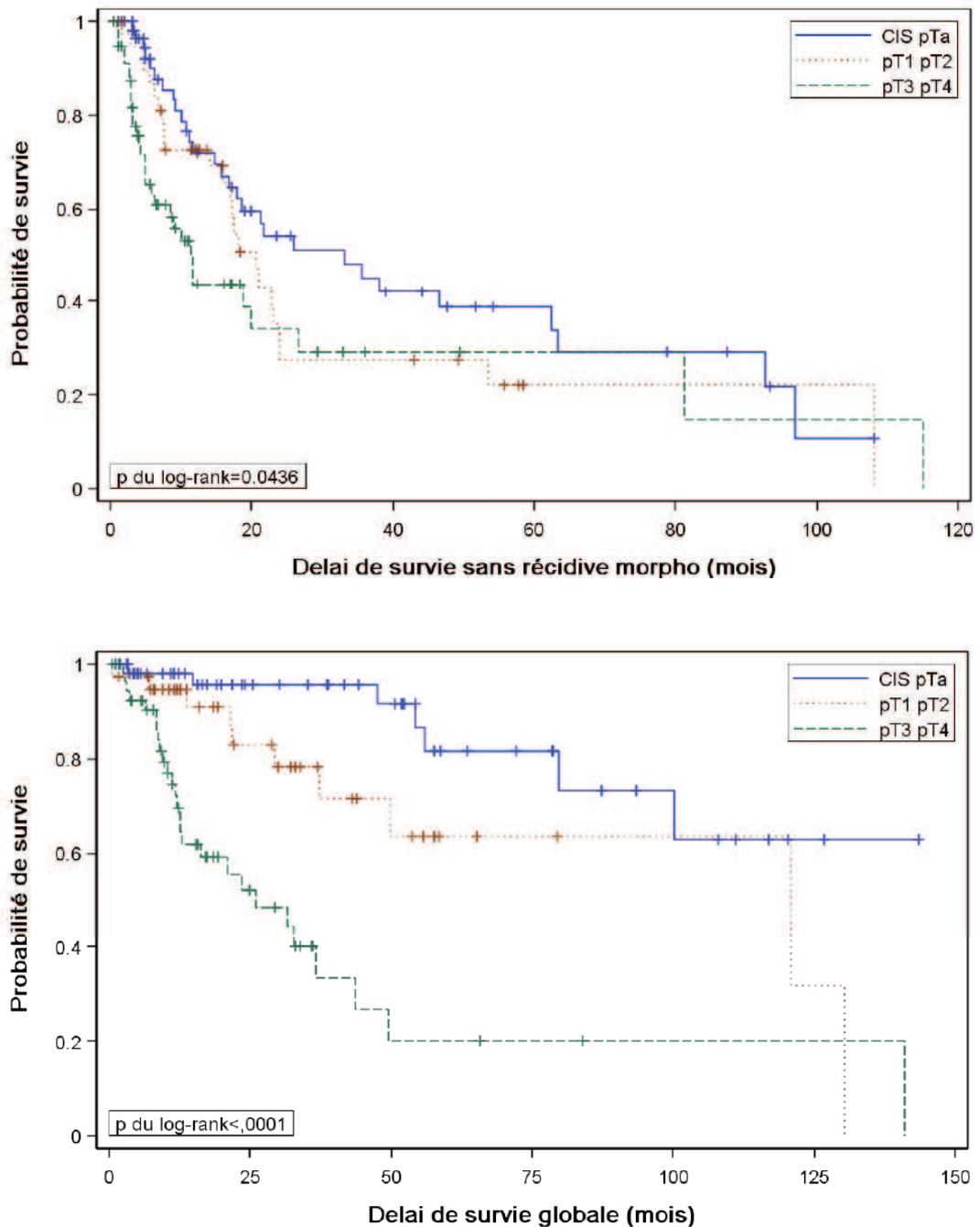


Fig.20 Survies sans récurrence et globale des TVEUS en fonction de leur stade histologique

4.2.2 Grade tumoral

Il s'agit d'un grade de différenciation cellulaire, applicable à tout carcinome urothélial quelque soit sa localisation (voie excrétrice supérieure, vessie et même urètre). Le plus utilisé est celui de l'OMS édité en 1973 et décrit 3 grades. Il s'agit de la seule classification validée au début de notre étude (en 2000) ; nous avons utilisé cette dernière pour l'ensemble de la cohorte. Le grade est un critère pronostique moins bien établi que le stade : certains auteurs lui reprochent sa dépendance au stade justement et moins d'études lui accordent un rôle propre en analyse multivariée.

Le degré d'atypies cellulaires permet d'évaluer la différenciation tumorale. Par opposition au stade, il peut être déterminé avec une précision satisfaisante par voie endoscopique, par la réalisation d'une cytologie urinaire « in situ » ou sélective de la voie excrétrice concernée, ou mieux par une biopsie endoscopique (tab.7).

La survie sans récurrence n'était pas influencée de manière significative ($p = 0,50$) dans notre étude. En effet les courbes de survie suivaient une trajectoire tout à fait parallèle jusqu'à 2 ans après la prise en charge. En revanche, la survie globale était quant à elle affectée et ce significativement : les survies à 3 ans étaient de 100%, 83,9 % et 58,5 % pour les lésions de grade 1, 2 et 3 respectivement.

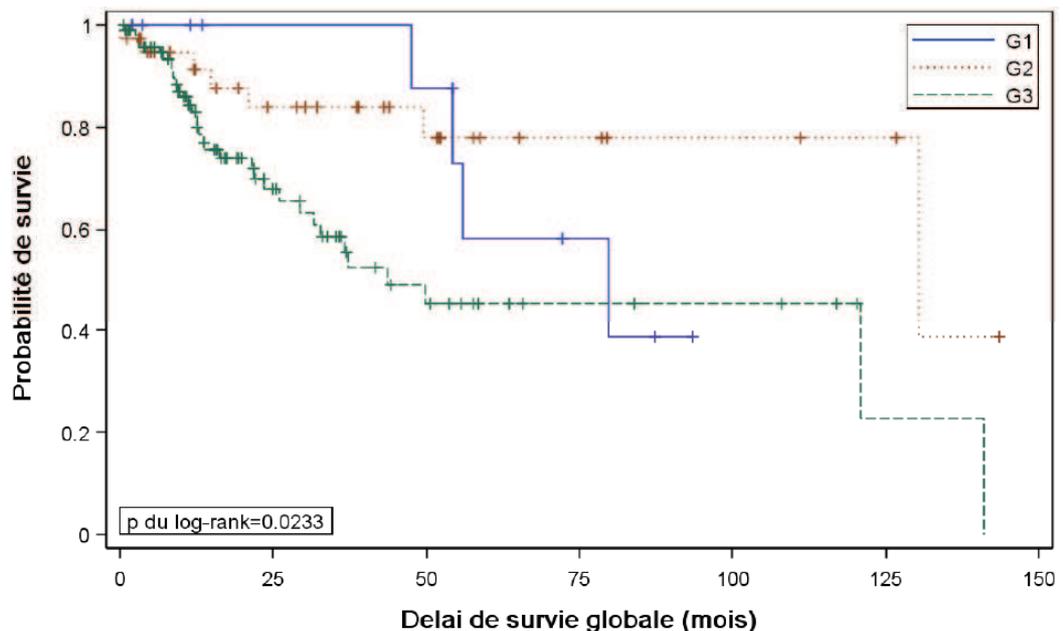
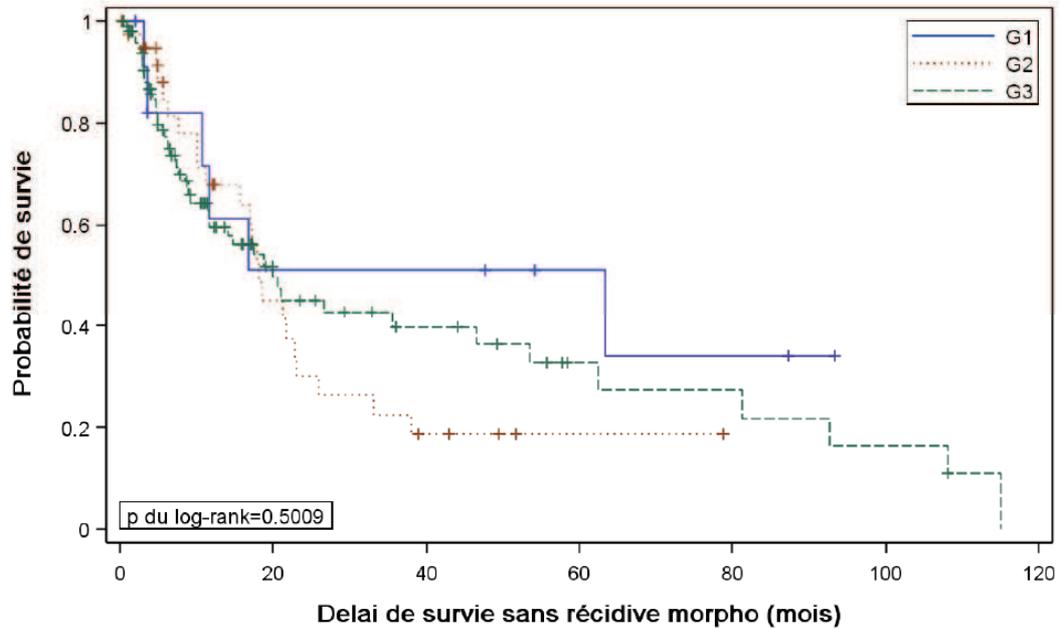


Fig. 21 Survies sans récurrence et globale des TVEUS en fonction de leur grade histologique

Depuis 1973, d'autres classifications sont apparues, prenant en compte les résultats non seulement la morphologie cellulaire, mais également des données de biologie moléculaire. C'est ainsi qu'ont été proposées 2 autres classifications en 1998 puis 2004. Le reproche fait à cette dernière est la prise de décision dichotomiste très difficile entre lésions de haut et de bas grade, sans intermédiaire. Il existe un chevauchement important entre ces différentes classifications (fig. 22) et les classifications de 1973 et 2004 sont utilisées parallèlement en pratique courante en 2011.

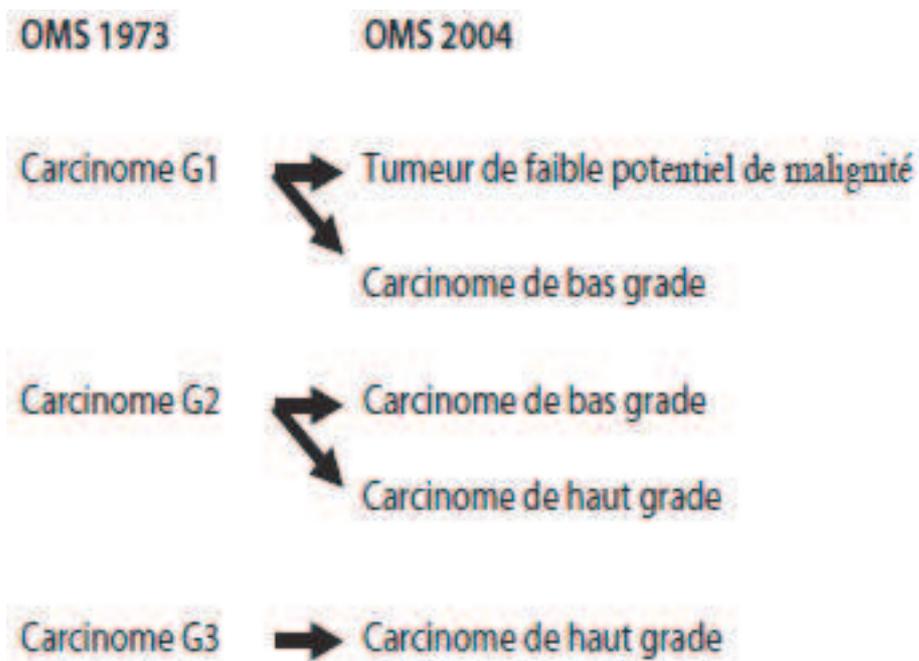


Fig. 22 Correspondance entre les classifications du grade histologique des tumeurs urothéliales 1973 et 2004 (5)

4.2.3 Envahissement ganglionnaire

Si l'envahissement métastatique ganglionnaire est un des facteurs pronostiques les mieux établis mais son étude se heurte à la controverse qui règne sur l'intérêt de réaliser un curage systématique. C'est pourquoi les articles faisant état de son rôle pronostique ne reprennent que des séries limitées en effectifs. La notion de densité ganglionnaire est apparue dans les suites de travaux effectués dans le carcinome urothélial de vessie : le ratio entre le nombre de ganglions envahis sur le nombre de ganglions prélevés aurait ainsi lui aussi un intérêt pronostique.

Dans notre série (comme dans de nombreuses autres d'ailleurs), le statut ganglionnaire est ignoré pour près de $\frac{3}{4}$ des patients (134 soit 74,0%). Il est dès lors difficile de tirer des conclusions définitives.

Parmi les 47 autres patients ayant bénéficié d'un curage, il s'est révélé négatif dans 33 cas (18,2 %) et positif dans 17 (7,7 %). La différence de survie entre ces 2 groupes est manifeste ; la différence entre les patients pN0 et pNx est plus difficile à mettre en évidence et encore plus à interpréter. Le groupe pNx est très hétérogène et mêle en effet des patients n'ayant pu bénéficier d'un

traitement à visée curative du fait d'une pathologie avancée ; il comprend également des patients aux lésions manifestement superficielles de bon pronostic...

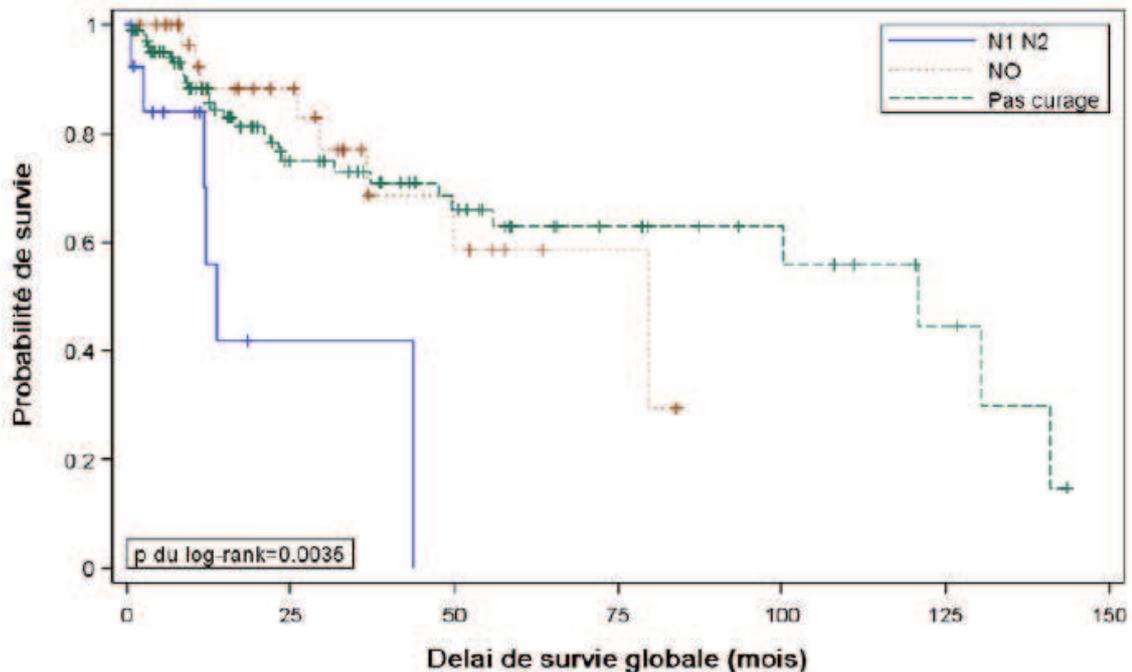


Fig.23 Survie globale des TVEUS en fonction de leur statut ganglionnaire

4.2.4 Autres facteurs

De nombreux autres facteurs pronostiques histologiques ont été explorés.

Le plus important de ces facteurs « secondaires » semble être l'invasion lymphovasculaire. En effet des micrométastases lymphatiques observées sur la pièce opératoire sont les prémices d'un envahissement ganglionnaire. Dans notre cohorte, ces embols étaient relevés sur le compte-rendu histologique pour 43 des 181 patients. Le pronostic de ce groupe semble effectivement plus sombre comparé au reste de la série : 37 patients (86,0 %) présentaient un stade avancé (pT3 ou pT4) et leur survie globale médiane était de 12 mois (versus 16 dans l'ensemble de la cohorte).

Les facteurs suivants ont été évoqués dans quelques études de faible effectif et rarement en analyse multi-variée. Elles sont relatées dans la discussion. Le rôle pronostique des éléments suivants ne peut donc être que suspecté :

- La taille tumorale : pour les 121 patients de notre série pour lesquels la taille est précisée, la médiane est de 4 cm.
- La nécrose tumorale : elle est relatée pour 34 patients (18,8 %) mais son étendue n'est que très rarement précisée

- La multifocalité : 32 patients (17,7 %) présentent une lésion multifocale. Il ne semble pas dans notre étude que le pronostic de ces patients soit différent de ceux souffrant d'une atteinte uni-focale.
- Du CIS était associé chez 16 patients (8,8 %) mais son rôle pronostique est débattu
- L'architecture sessile (de moins bon pronostic dans la littérature) ou papillaire n'est pas précisée la majorité des cas de notre étude, de même que la composante micro-papillaire...

4.3 Cellulaires et moléculaires

Si les critères histologiques sont à ce jour les marqueurs pronostiques les plus fiables, des groupes de travail ont cherché à démontrer l'impact de marqueurs cellulaires (25-27) (E-cadhérine, p53, Mib1...) et même moléculaires à l'échelle de l'ADN (28) (instabilité des microsatellites).

Si prometteurs soient-ils, les résultats sont encore loin d'être reproductibles, et encore moins susceptibles d'être appliqués en pratique clinique en 2011(3). Ce d'autant que les traitements combinés n'ont pas démontré à ce jour une efficacité comparable au carcinome urothélial de vessie...

Type	Marqueur
Marqueur moléculaire	Instabilité des microsatellites
Protéine	E- Cadhérine Ki67 P27 P53 Her2
Facteur de transcription	HIF1 α
Enzyme	Téломérase hRT
Transporteur, transducteur de signal	Cavéoline 1
Récepteur trans-membranaire	EGF-R FGF-R3

Tab. 10 Les marqueurs pronostiques cellulaires et moléculaires à l'étude dans les TVEUS

5. Traitement

Le traitement « historique » des TVEUS a été décrit par Albarran dans son traité de *Médecine opératoire des voies urinaires* en 1909. Il s'agit toujours du traitement de référence à ce jour : l'exérèse de la totalité de la voie excrétrice à savoir la néphro-urétérectomie totale avec exérèse de collerette de vésicale.

Certains auteurs considèrent d'ailleurs le caractère complet de l'exérèse comme un critère de qualité du geste opératoire. Comme toutes les interventions urologiques, ce geste peut désormais être réalisé par voie coelioscopique. En revanche le débat reste ouvert quant à la réalisation d'une lymphadénectomie associée.

D'abord de nécessité, le traitement conservateur a également percé dans des indications électives qui sont aujourd'hui bien précises. Là encore, des solutions mini-invasives viennent concurrencer la chirurgie à ciel ouvert.

Le traitement des TVEUS n'est cependant pas que chirurgical et les résultats des instillations ainsi que de la chimiothérapie dans les tumeurs de vessie ont fait proposer ces traitements dans le haut appareil. La prise en charge des patients métastatiques est brièvement abordée.

5.1 Radical

5.1.1) Voie laparoscopique

Le développement de la chirurgie mini-invasive en urologie concerne également le traitement des TVEUS. Depuis sa description initiale en 1992, la NUT coelioscopique n'a cessé de se développer, avec des résultats d'abord encourageants sur le plan fonctionnel ; les doutes initiaux quant aux résultats oncologiques (dissémination péritonéale due au pneumopéritoine, récurrence locale sur orifice de trocart...) sont aujourd'hui battus en brèche.

Lorsque réalisée par voie ouverte, le classique « double abord » (lombar pour le rein et l'uretère proximal, hypogastrique pour l'uretère distal et la vessie) était l'abord de prédilection, réalisé dans 39 des 58 NUT ouvertes (67,2 %). Les 21 restantes se répartissaient entre laparotomie médiane (6 cas), sous-costale ou lombotomie (7 cas) lorsque l'urétérectomie était incomplète ; la voie d'abord n'était pas disponible pour 8 patients.

Dans notre étude, plus d'1/3 des NUT ont été réalisées par voie coelioscopique (30/88 soit 34,1%) transpéritonéale. La voie rétropéritonéale n'a quant à elle jamais été utilisée.

Alors que l'on aurait pu penser que la laparoscopie avait été réservée aux lésions les plus favorables donc de faible stade, l'analyse statistique de la répartition du stade pT ne parvient pas à mettre en évidence de différence entre chirurgie ouverte et coelioscopie.

Les avantages habituels de la coelioscopie ont été confirmés dans notre série : le saignement, lorsqu'il était estimé (219 vs 416 ml, p 0,01) et la durée d'hospitalisation (11 vs 13 jours, p 0,04) étaient significativement moindres pour le groupe coelioscopie versus chirurgie ouverte. En revanche, la durée d'intervention plus importante en coelioscopie n'atteint pas le seuil de significativité (p 0,09) dans notre faible effectif.

	N=181	%
Localisation tumorale		
Cavités pyélo-calicielles	87	48,1 %
Uretère	94	51,9 %
Traitement non chirurgical	22	12,2 %
Radio et/ou chimiothérapie	5	2,8 %
Instillation de la voie excrétrice	3	1,7 %
Non curatif	14	7,7 %
Traitement chirurgical	159	87,8 %
<u>Traitement radical</u>	<u>119</u>	<u>65,7 %</u>
Néphro-urétérectomie totale	88	48,6 %
<i>Ouverte</i>	58	65,9 %
<i>Laparoscopique</i>	30	34,1 %
<i>Collerette vésicale</i>	56	63,6 %
<i>Curage ganglionnaire</i>	18	20,5 %
Néphrectomie simple/élargie	20	11,0 %
Cystectomie	4	2,2 %
Néphro-urétérectomie + cystectomie	7	3,9 %
<u>Traitement conservateur</u>	<u>40</u>	<u>22,1%</u>
Urétérectomie segmentaire	26	14,4 %
Endoscopique	14	7,7 %
Stade pT		
pTx	28	15,5 %
pTis – pTa	58	32,0 %
pT1	23	12,7 %
pT2	16	8,8 %
pT3-pT4	57	31,5 %
Stade pN		
pNx	134	74,0 %
pN0	33	18,2 %
pN+	14	7,7 %
Grade		
G1	13	7,2 %
G2	38	21,0 %
G3	99	54,7 %
Non précisé	31	17,1 %
Traitement adjuvant		
BCG thérapie	9	5,0 %
Chimiothérapie	11	6,1 %
Radiothérapie	4	2,2 %
Chirurgie	9	9,0 %
Stade Métastatique au diagnostic	7	3,9 %

Tab. 11 Prise en charge thérapeutique des TVEUS

Les résultats oncologiques semblent similaires entre les deux voies d'abord puisqu'aucune différence n'est statistiquement significative pour le taux de marges positives, les survies sans récurrence et globale.

L'ensemble de ces résultats est résumé dans le tableau ci-dessous (tab. 12).

NUT (n=88)	Ouverte	Coelioscopique	p
Nb patients	58	30	
%	65,9 %	34,1 %	
Stade pT			0,55*
pTx	1 (1,7 %)	1 (3,3 %)	
pTis – pTa	20 (34,5 %)	10 (33,3 %)	
pT1	12 (20,7 %)	3 (10,0%)	
pT2	5 (8,6 %)	2 (6,7 %)	
pT3-pT4	20 (34,5 %)	15 (50,0 %)	
Temps d'intervention			
Renseigné	48 (82,7 %)	27 (90 %)	
Moyen (min)	219	251	0,09**
Saignement estimé			
Renseigné	30 (51,7 %)	19 (63,3 %)	
Moyen (ml)	416	219	0,01**
Durée d'hospitalisation			
Renseignée	51 (87,9 %)	29 (96,7 %)	
Moyenne (jours)	13,0	11,0	0,04**
Marges de résection			0,52*
Non renseignées	5 (8,6%)	1 (3,3 %)	
pR0	47 (81,0 %)	24 (80,0 %)	
pR+	6 (10,3 %)	5 (16,7 %)	
Survies (médianes en mois)			
Sans récurrence	12,5	8	0,20**
Globale	19,5	24,5	0,12**

Tab. 12 NUT double abord vs coelioscopique
Test de Fischer (*), test de Student (**)

5.1.2) Collerette vésicale

L'exérèse de la totalité de la voie excrétrice sous-entend l'exérèse du méat urétéro-vésical donc d'une collerette vésicale. Certains utilisent même le terme de cystectomie partielle. Le bas uretère est en effet fréquemment le siège de TVEUS et son exploration devient difficile en cas d'exérèse de la voie excrétrice en amont (3).

De nombreuses techniques ont été décrites pour réaliser l'ablation de cette collerette ; dans nos deux centres, l'abord sous-péritonéal (fig. 24) pour réaliser dans le même temps l'extraction de la pièce et la collerette est de loin la plus utilisée. D'autres techniques (stripping, résection endoscopique transmurale de l'orifice urétéral) ont été utilisées de manière ponctuelle et anecdotique pour un patient pour chacune d'elle.

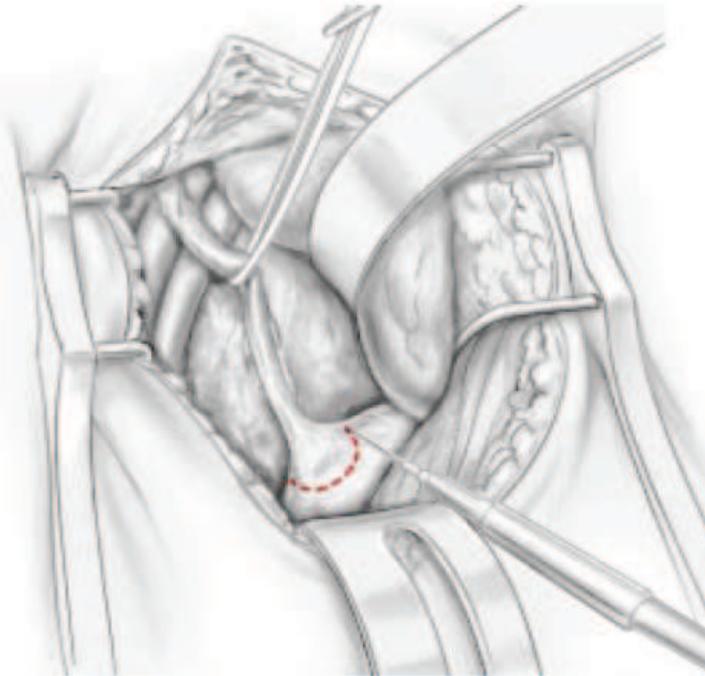


Fig. 24 Technique chirurgicale : collerette vésicale (29)

Dans notre étude, la réalisation d'une collerette vésicale n'était pas précisée pour 7 des 88 patients ayant eu une néphro-urétérectomie. Parmi les 81 restants, les 56 patients ayant bénéficié de l'excision d'une collerette avaient de meilleures survies sans récurrence et globale que les 25 autres (16,5 vs 11 mois ($p < 0,02$) et 23,5 vs 18,5 mois ($p < 0,02$) respectivement). Il y a cependant de nombreux facteurs de confusion, qu'ils soient liés au patient (co-morbidités..) ou à la lésion (stade avancé) qui ont pu faire réaliser une collerette préférentiellement aux meilleurs « candidats ».

5.1.3) Curage ganglionnaire

L'intérêt d'une lymphadénectomie complémentaire à la NUT reste à ce jour très controversé. Elle est loin d'être systématique et est le plus souvent réalisée en cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire morphologique ou peropératoire. Ceci est, dans notre étude comme dans toutes les autres, laissé à la discrétion du chirurgien.

Le curage a été réalisé au décours de 18 des 88 NUT soit dans 20,5 % des cas. Il a permis de stadifier la lésion en pN0 pour 12 patients, pN1 pour 2 et pN2 pour 2 autres. Il n'a pas été identifié de structure ganglionnaire pour 2 patients supplémentaires (pNx). Le nombre moyen de ganglions prélevés était de 4,8. Les 8 autres patients de notre étude classés pN+ l'étaient au décours d'une autre intervention (néphrectomie, cystectomie +/- NUT...)

Sur le faible effectif de ces patients, il ne semble pas que le curage ait augmenté la durée d'intervention : elle serait même plus faible dans le groupe du curage (215 vs 237 min, $p < 0,35$). Nous avons mis en évidence une perte sanguine plus importante lorsque le curage était réalisé sans que cela soit significatif sur le plan statistique (445,5 vs 302,4 ml, $p < 0,24$).

5.2 Conservateur

5.2.1) Voie ouverte

Le traitement conservateur par voie ouverte consiste en l'exérèse de la lésion tout en conservant le reste de la voie excrétrice et surtout le rein qui l'accompagne. Il s'agit donc principalement d'urétérectomies segmentaires, des cas de résection de tumeurs pyéliquies ou calicielles ayant été décrits mais sont absents de notre série. Ces urétérectomies concernent surtout le tiers distal de l'uretère, étant donné la plus grande fréquence de cette localisation et les moins bons résultats de ce type d'interventions lorsque c'était l'uretère plus proximal qui était concerné (30).

Il convient alors de réaliser une réimplantation sur une vessie libérée, attirée vers l'uretère restant et fixée sur le muscle psoas (vessie dite « psoïque » fig.25).

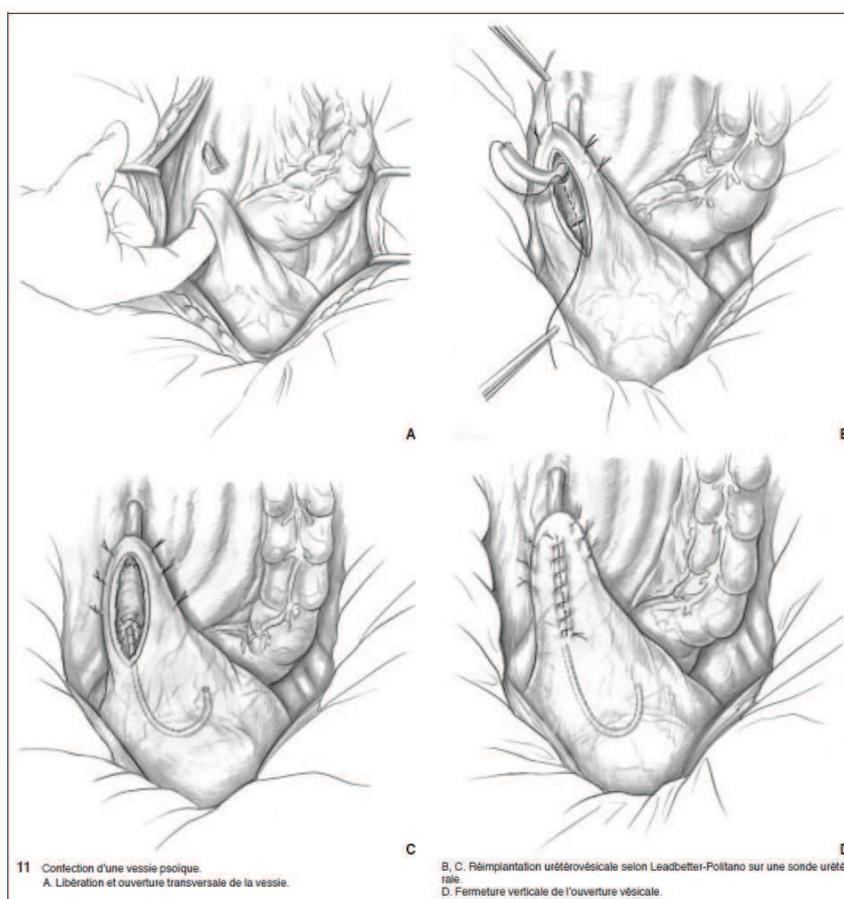


Fig. 25 Technique chirurgicale : vessie psoïque (31)

26 patients ont bénéficié de ce type d'intervention dans notre série. Nous les avons appariés aux cas de NUT en fonction de leur stade. En effet, on retrouvait des tumeurs infiltrantes parmi le groupe des patients ayant eu une urétérectomie. Ceci peut s'expliquer soit par une indication de nécessité, soit par une sous-estimation du stade en pré-opératoire. Il n'apparaît pas de différence significative sur ce faible échantillon, mais simplement une tendance à une survie sans récurrence plus faible alors que la survie globale semble moins affectée par le traitement conservateur (tab. 13).

	Urétérectomie segmentaire	NUT	p
Nombre de patients souffrant d'une lésion du 1/3 distal de l'uretère	26	79	
Stade pT			0,32*
pTis – pTa	13 (50,0%)	30	
pT1	6	15	
pT2	3	7	
pT3	4	27	
Survie sans récurrence (médiane en mois)			0,31**
pTis – pTa	11	18,5	
pT1	15,5	21	
pT2	16	16	
pT3	4	9	
Survie globale (médiane en mois)			0,41**
pTis – pTa	52	32,5	
pT1	33	30	
pT2	16	30	
pT3	7	16	

Tab. 13 Comparaison des résultats de l'urétérectomie segmentaire en comparaison avec des cas de NUT apparié en fonction du stade
*Test de Fischer, **Test de Student

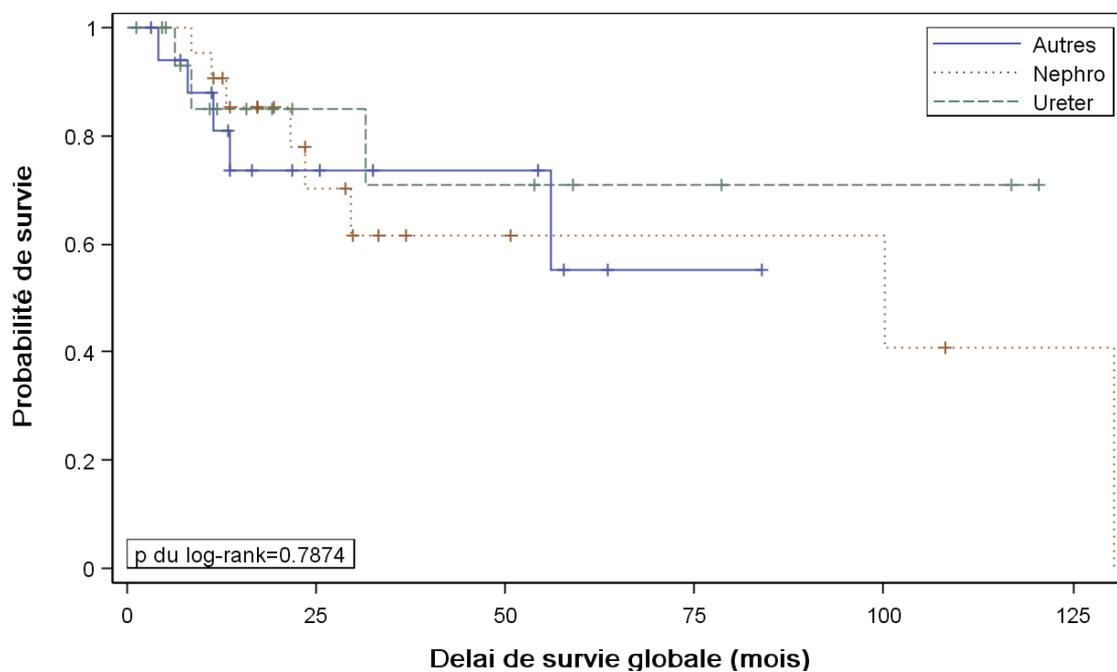


Fig. 26 Survie globale des lésions du tiers distal de l'uretère en fonction du traitement chirurgical radical ou conservateur
(« Nephro » : Néphro-urétérectomie totale, « Ureter » : Urétérectomie segmentaire)

5.2.2) Endoscopique

Seulement 14 patients ont bénéficié d'un traitement conservateur endoscopique. Comme nous l'avons vu, en plus de la difficulté à stadifier avec précision par biopsie endoscopique ces lésions, 6 de ces patients ont été pris en charge en dehors des 2 CHU, simplement adressés pour la réalisation du geste endoscopique... Nous n'avons pu malheureusement récupérer les données manquantes du suivi.

Quoiqu'il en soit, pour 10 de ces patients l'indication était rendue nécessaire par les comorbidités, l'insuffisance rénale, etc... Seulement pour 4 l'indication était donc élective. Parmi les 8 patients dont nous disposons du suivi, une récurrence a nécessité un nouveau traitement endoscopique dans pas moins de 5 cas, et un traitement chirurgical par 3 fois (2 NUT et 1 urétérectomie segmentaire).

A part au sein de ce groupe, un seul patient a bénéficié d'un traitement par photocoagulation d'une lésion pyélique par abord percutané. Il s'agissait d'un patient âgé et insuffisant rénal présentant une hématurie incoercible malgré 2 embolisations sélectives. Son hématurie a cependant récidivé les mois suivants.

5.3. Non-chirurgical

5.3.1) Instillations de la voie excrétrice supérieure

Grâce à leurs bons résultats au niveau vésical, les instillations endo-urinaires sont également utilisées au niveau du haut appareil. Non sans mal cependant en raison de leur accès plus délicat ainsi que de l'absence de cavité permettant la stagnation du produit utilisé et donc garantissant un certain temps de contact.

Différents modes d'administration ont donc été proposés : antégrade par le biais d'une néphrostomie, rétrograde par une sonde urétérale ou d'une sonde double J en comptant sur le reflux vésico-urétéral entraîné par celle-ci.

4 patients de notre étude ont bénéficié de ces instillations en première intention (et non comme traitement adjuvant) pour des cytologies urinaires sélectives de haut grade sans lésion macroscopiquement évidente. Leurs caractéristiques et leur évolution sont résumées ci-dessous (tab. 14).

Le dernier cas présente une histoire originale de cytologies de grade 3 de manière bilatérale, contrôlées par 2 urologues, sans lésion visible ; le protocole d'instillations a ensuite été débuté par de la mitomycine C puis du BCG avec des résultats excellents puisqu'il n'a récidivé que 11 ans plus tard... On peut alors remettre en cause le résultat des cytologies mais celle-ci est réputée comme bonne lorsqu'elles sont de haut grade. Le stade avancé sur le plan local et général au moment de la récurrence peut également évoquer un retard diagnostique de celle-ci.

Localisation	Grade	Agent x nombre de cures	Voie d'administration	Récidive et traitement	Survie sans récidive	Survie globale
Calices bilatéraux	3	BCG (nombre de cures non renseigné)	Sonde mono-J bilatérale	Evolution pyélique et urétérale Traitement palliatif	6	18
Voie Excrétrice droite	3	BCG x 6	Sonde JJ droite	Pas de récidive locale	8	23*
Calice moyen droit	3	BCG x 6	Sonde JJ droite	Récidive controlatérale à 19 mois NUT pT3 G3	19	34*
Voies excrétrices bilatérales	3	Mitomycine C x14 Puis BCG x 4	Néphrostomies bilatérales Sondes urétérales	Récidive à droite à 115 mois Néphrectomie élargie pT4 M1	115	141

Tab. 14 Tableau descriptif de la réalisation et des résultats des instillations de première intention de la voie excrétrice supérieure
* suivi en cours

5.3.2) Chimiothérapie

Comme le carcinome urothélial de vessie, les protocoles de chimiothérapie utilisés pour les TVEUS sont élaborés à base de sels de platine. Leur néphrotoxicité en limitent cependant souvent l'usage, notamment après néphro-urétérectomie, ce qui représente l'argument phare des défenseurs du traitement néo-adjuvant. Les promoteurs du traitement adjuvant avancent quant à eux une meilleure sélection des bénéficiaires du traitement en comparaison aux cas de chimiothérapie première.

Dans notre série, aucun patient n'a été inclus dans un protocole de chimiothérapie néo-adjuvante. Seul un patient a bénéficié d'une chimiothérapie première (3 cycles de Gemcitabine + Carboplatine puis 4 de M-VAC) avant une néphrectomie élargie (lésion pT4) mais dans un contexte métastatique d'emblée. La chimiothérapie a pu être reprise en post-opératoire (M-VA + Carboplatine) et le patient était toujours vivant lors du gel des données, à 18 mois du diagnostic.

Intervention	Stade pTNM	Contexte	Protocole de chimiothérapie Nombre de cures	Métastase ? Délai d'apparition	Survie globale (mois)
Cysto-prostatectomie	pT4 N2 R1	Adjuvant	Gemcitabine Cisplatine 3 cures	Pulmonaire 5 mois	11
Néphrectomie élargie	pT4 N1 R0	Adjuvant	Gemcitabine Carboplatine 6 cures	Os 11 mois	11 (perdu de vue)
Néphro-urétérectomie	pT3N0 R1	Adjuvant	Gemcitabine Carboplatine 3 cures	Hépatique 7 mois	9
Néphrectomie simple	pT3N2 R2	Adjuvant	M-VAC 3cures	Os 6 mois	12
Néphro-urétérectomie	pT4N0 R0	Adjuvant	Gemcitabine Carboplatine 4 cures	Hépatique 7 mois	10
Néphro-urétérectomie	pT4Nx R0	Adjuvant	Gemcitabine Cisplatine 3 cures	Os 6 mois	17*
Néphro-urétérectomie	pT2N2 R ?	Adjuvant	Gemcitabine Carboplatine 6 cures	Non	18*
Néphrectomie élargie	pT2 Nx R0	Métastatique	Gemcitabine Carboplatine M-VAC M-AC Taxol	Pulmonaire 1 mois	7 (perdu de vue)
Néphro-urétérectomie	pT2 Nx R1	Métastatique	Gemcitabine Cisplatine 1 cure Gemcitabine Carboplatine 7 cures Navelbine 4 cures	Os 6 mois	19
Néphrectomie élargie + thrombectomie cave	pT4N2 R2	Métastatique	Gemcitabine Carboplatine 1 cure	Os 2 mois	4 (perdu de vue)
Néphro-urétérectomie	pT4 N1 R0	Métastatique	M-VA Carboplatine 6 cures	ADP médiastinale 2 mois	6*

Tab. 15 Tableau descriptif des patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie complémentaire à un geste chirurgical
* suivi en cours

11 patients (6,1 %) ont bénéficié d'une chimiothérapie dans les suites de la chirurgie. Peu ont pu bénéficier du traitement de référence éprouvé pour les tumeurs de vessie à savoir le M-VAC ; certains ont développé des métastases rapidement après le geste opératoire, d'autres ont reçu leur traitement à visée adjuvante après décision en RCP. Ces derniers présentaient malgré tout une récurrence métastatique rapide mais leur survie globale semble tout à fait correcte dans le contexte. Nous ne disposons pas d'éléments évaluant la qualité de vie de ces patients dont le pronostic reste malgré tout plutôt sombre. Les données sont résumées dans le tableau ci-dessus (tab. 15).

A noter qu'aucun de ces patients n'a pu être inclus dans un protocole de recherche. Ceux-ci pourront être proposés à des patients sélectionnés remplissant les critères d'inclusion ; le risque d'avoir de faibles effectifs et/ou des populations hétérogènes est cependant élevé du fait de la rareté de ces lésions.

5.3.3) Autres traitements

Ils sont marginaux. En effet, seulement 4 patients ont bénéficié d'une radiothérapie dans un contexte adjuvant (jamais en première ligne) et le plus souvent en association avec de la chimiothérapie. L'irradiation externe semble améliorer le contrôle local sans modifier la survie. Les données de la littérature ne permettent pas de recommander ce traitement en 2011(3).

Aucun autre traitement à visée anti-tumorale n'a été utilisé dans notre étude.

5.4. Stade métastatique

Parmi les 181 patients inclus, 7 étaient métastatiques au diagnostic. L'évolution métastatique atteint 20 à 55 % des patients souffrant de TVEUS (19). La prise en charge de tels patients est peu spécifique et TVEUS et correspond au traitement de tout cancer à ce stade quelque soit la localisation primitive.

La qualité de vie était bien entendu l'objectif principal de la prise en charge globale de ces patients ; celle-ci a été très variable car adaptée à chacun des cas. Les caractéristiques de cette prise en charge sont résumées dans le tableau ci-dessous (tab.16) :

Site métastatique	Traitement	Survie
Pulmonaire	Traitement palliatif	26 mois
Médiastin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Néphrectomie élargie ▪ Chimiothérapie complémentaire Gemcitabine + carboplatine 6 cures 	1 mois*
Pulmonaire + surrénale + os	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chimiothérapie première Gemcitabine + carboplatine 3 cures puis MVAC 4 cures ▪ Néphrectomie élargie ▪ Chimiothérapie complémentaire MVA + carboplatine 4 cures 	10 mois*
Os	Néphro-urétérectomie	18 mois
Surrénale	Traitement palliatif	3 mois
ADP sus- claviculaire	Néphro-urétérectomie totale	26 mois
Pulmonaire + pleural + os	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chimiothérapie Gemcitabine + carboplatine 6 cures Taxol 3 cures MVAC 4 cures 	14 mois
Tab.16 Tableau descriptif de la prise en charge des patients métastatiques au diagnostic (* suivi en cours)		

6. Discussion

6.1 Epidémiologie

Si les tumeurs urothéliales représentent la 4^{ème} localisation tumorale en terme de fréquence, leur localisation au niveau de la voie excrétrice supérieure ne représente que 5 à 10% des cas.

Une exposition aux carcinogènes environnementaux qui lui sont propres est à rechercher de principe chez tout patient présentant un tableau clinique et des facteurs de risque compatibles (origine géographique, prise de thés asiatiques, d'antalgiques...). De même, afin de faire un dépistage familial, une origine génétique doit être suspectée chez les patients jeunes et/ou ayant une histoire familiale.

Des antécédents de tumeur de vessie sont fréquemment retrouvés parmi les patients atteints de TVEUS. Les chiffres sont variables dans la littérature, de 0,8 % (tous stades confondus dans une étude de population) (32) jusqu'à 7 % de patients cystectomisés (8) qui ont présenté une récurrence du haut appareil à 5 ans (cohorte rétrospective). Si la majorité des auteurs s'accorde pour dire que la majorité des patients récidive dans les 3 ans, Tran (8) considère que le risque est stable au cours du temps, dans une population où 87% des patients ont une recoupe urétérale positive...

Les facteurs de risque défendus sont surtout topographiques : une atteinte urétrale (9), la localisation trigonale de la lésion vésicale (32) et une atteinte du bas uretère, même avec une recoupe en zone saine (33) ont été incriminés. Du CIS vésical, des tumeurs récidivantes de vessie (33) seraient également à risque mais n'ont pu être retrouvés ailleurs. Le faible stade tumoral représenterait quant à lui un biais de survie : en effet, les tumeurs infiltrantes laisseraient un délai de survie trop faible pour développer des récurrences du haut appareil.

La surveillance ne semble pas améliorer le pronostic des patients présentant une récurrence puisque la majorité d'entre elles sont diagnostiquées lorsque symptomatiques ; la raison pourrait en être la difficulté de poser le diagnostic au stade précoce avec les moyens actuels d'imagerie. Ceci ne remet en cause le programme de surveillance qui doit être maintenu à vie selon les auteurs (8,9).

6.2 Diagnostic

Les modes de découverte observés dans notre étude sont comparables à ceux de la littérature, notamment les travaux de Hall (34) dont le schéma de l'étude sur 252 patients est semblable au nôtre. Très peu d'études se sont intéressées à l'impact pronostique de la présentation clinique. Il nous semble exister un groupe de patients dont le tableau est marqué par des symptômes locaux, sans hématurie associée, et d'évolution rapide. L'imagerie est alors souvent atypique également, montrant des lésions mal limitées, infiltrantes. Il n'existe pas dans la littérature d'article étudiant cet aspect ; les seules publications font état de différence entre des lésions découvertes par des

symptômes systémiques versus locaux voire fortuitement. Il s'agit en effet de lésions de stade et de grade plus avancés, avec des récurrences plus fréquentes mais sans impact sur la survie spécifique (35).

Si l'intérêt de l'uroscanner, désormais examen de référence dans le diagnostic étiologique d'une hématurie (36) ne fait plus aucun doute pour le diagnostic, ses performances pour la stadification des lésions sont décevantes. Des données anciennes font même part de son incapacité à modifier la prise en charge des TVEUS (37).

Les progrès technologiques avec la généralisation des scanners multi-barrettes ont certainement quelque peu modifié cette observation. Le développement de la coelioscopie, limité aux stades <pT3 en raison du risque de dissémination en cas d'ouverture de la voie excrétrice, nécessite une évaluation préopératoire de l'envahissement local. Aucune étude à ce jour n'a étudié précisément ce point.

A l'image du côlon, se développe une technique d'endoscopie virtuelle pour l'uretère (38) qui, à l'aide de reconstructions en 3 dimensions, serait plus performante que les imageries en coupes traditionnelle et éviterait même le recours à l'urétéroscopie diagnostique. Ceci est sans compter que si l'hydronéphrose semble être un critère pronostique à elle seule (39), son association avec le grade histologique et la cytologie urinaire permettent d'évaluer au mieux l'envahissement local (40).

En cas de contre-indication aux produits de contraste iodés, l'uro-IRM avec des séquences de type HASTE ou l'injection de gadolinium est une alternative à l'uroscanner ; ses résultats sont cependant très peu évalués dans cette indication.

Le développement de l'urétéro-réno-scopie souple, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique, a bouleversé la prise en charge des TVEUS au cours de la décennie. Des doutes ont tout d'abord été exprimés sur une possible dissémination tumorale due à une hyper pression dans les voies excrétrices. Plusieurs études ont depuis démontré des pronostics similaires entre les patients ayant et n'ayant pas bénéficié d'urétéroscopie diagnostique (41-43).

Si le stade est clairement sous-évalué par la biopsie endoscopique, le grade histologique, important facteur pronostique, semble quant à lui correctement prédit, dans 90 % des cas selon Tavora (44). Il peut être précisé grâce aux cytologies in situ qui permettrait au groupe hétérogène des tumeurs de grade 2 de rejoindre le pronostic des lésions de bas ou de haut grade pour les cytologies négatives ou positives respectivement (45). Brown et al. (46) ont par ailleurs démontré une bonne corrélation entre le grade retrouvé à la biopsie et le stade définitif sur pièce opératoire, ce qui semble également être le cas de notre série.

6.3 Pronostic

Si de nombreuses études pronostiques ont été publiées, apportant autant de facteurs pronostiques potentiels, leur faible niveau de preuve ne permettent pas de les utiliser en pratique clinique pour la plupart. D'après Zigeuner et Peumer dans une récente revue de la littérature (47), seuls le stade et le grade

tumoraux sont des facteurs suffisamment éprouvés et utilisables en pratique clinique.

L'âge pourrait être un facteur pronostique, mais du fait de nombreux biais sur des études rétrospectives, il est impossible d'affirmer qu'il soit indépendant. Un pronostic plus péjoratif a été évoqué pour les femmes (48) : il semble également qu'un âge et un stade plus élevés soient des facteurs de confusion (49). Tous deux pourraient être expliqués par un retard diagnostique, qui, lui aussi selon Waldert (50) grève le pronostic.

Des données contradictoires ont été publiées concernant le poids de la localisation tumorale dans le pronostic. En effet, alors que certains ont avancé une moindre quantité de graisse péri-urétérale comme péjorative (4), d'autres expliquaient de moins bons résultats par le caractère longtemps asymptomatique et la faible épaisseur musculaire des tumeurs des cavités rénales (51). Des données plus récentes, sur des études rétrospectives multicentriques (2) et grâce au registre SEER (52) sont venues contredire ces données et n'ont pas retrouvé de différence significative de devenir selon la localisation de la lésion. Il semble en revanche que les tumeurs pyéliquies ou calicielles sont plus avancées au diagnostic, et ce de manière significative, que les urétérales (24).

Les critères pronostiques communément admis sont donc le grade tumoral, l'envahissement local (pT) et ganglionnaire (pN). Les études s'accordent pour affirmer un rôle pronostique en analyses multi-variées à ces 3 critères.

D'autres critères histologiques ont été étudiés. Une taille tumorale > 3 cm serait un facteur indépendant (53), la nécrose tumorale avec un seuil de 10% de nécrose semblait jouer un rôle indépendant selon Simone (53). Seitz et al. (54) ont démontré que si la nécrose représentait bien un facteur pronostique, elle était significativement associée aux facteurs bien établis que sont le stade et le grade et n'aurait donc pas de rôle propre.

De même, l'architecture tumorale est intimement liée aux grade, stades pT et pN. Mais Remzi et al. (55) ont cette fois-ci trouvé un rôle persistant en analyse multi-variée. L'intégration du caractère morphologique (papillaire ou sessile) à un modèle pronostique concernant récurrence et survie spécifique améliorerait modestement mais significativement les performances de ce nomogramme. La description de l'architecture était dans notre étude très peu précisée dans le compte-rendu histologique.

Le facteur histologique le plus significatif en dehors du stade (et même du grade selon les auteurs (56)) serait l'invasion lympho-vasculaire, autrement dit les embolies lymphatiques, qui seraient l'équivalent de micro-métastases ganglionnaires... Cet envahissement serait l'étape préliminaire aux métastases ganglionnaires. A moins que ceux-ci ne soient déjà en fait envahis, sous réserve que les patients soient effectivement indemnes d'envahissement ganglionnaire ce qui ne peut être affirmé en l'absence de curage systématique.

A l'échelle cellulaire voire moléculaire, de nombreuses protéines ont été étudiées comme influant le pronostic (p53, E-cadhérine, HIF-1 α , bcl-2, etc...) Aucune ne l'a cependant été dans le domaine clinique à grande échelle et de manière reproductible. En revanche, l'instabilité des microsatellites, qui est la première étape dans la recherche d'un syndrome de Lynch, serait un facteur de bon pronostic (28), encore loin malgré tout d'avoir un rôle décisionnel en pratique clinique.

6.4 Traitement

Depuis la description de la technique en 1992, la NUT laparoscopique a rapidement démontré ses bénéfices classiquement décrits en termes de pertes sanguines, de douleurs post-opératoires, de durée d'hospitalisation et de délai de retour aux activités quotidiennes. Ces résultats ont été confirmés par des études à plus grande échelle comprenant au moins 1000 patients (57,58)

Les principales réserves ont été émises concernant les lésions de stade élevé (\geq pT3) (59) pour lesquelles aucune étude démontrant l'équivalence de l'abord laparoscopique n'a été publiée à ce jour. Une autre crainte était celle de la dissémination locale et sur les orifices de trocart ; bien que rarement décrite, il semble que l'incidence en soit faible (1%) (60) et surtout toujours due au non respect des règles de chirurgie carcinologique (ouverture de la voie excrétrice, non utilisation de sacs d'extraction, etc...) Des motifs techniques ont aussi été incriminés : la technique « hand assisted » source de manipulation intempestive (58) ou l'excision de la collerette vésicale purement laparoscopique par agrafage (60).

L'intérêt de l'excision de cette collerette a d'ailleurs été rappelé récemment (61), y compris pour les tumeurs pyéliquies ou calicielles : les lésions avancées (pT3-pT4 et N+) avec collerette présentaient ainsi une survie spécifique plus importante que celles n'en bénéficiant pas.

Le meilleur moyen pour obtenir cette véritable cystectomie partielle est encore débattu. De nombreuses techniques existent afin d'éviter la morbidité d'une seconde incision. La voie endoscopique est principalement utilisée avec la technique du « pluck » (incision péri-méatique jusqu'à décrocher l'uretère intra-mural) avec des résultats oncologiques similaires selon Walton (62) mais des paramètres péri-opératoires plus favorables (notamment le temps d'intervention). Sa faisabilité a également été démontrée par voie coelioscopique avec une ligature urétérale première (63).

En revanche le stripping de l'uretère et son ablation par voie urétrale a été bien moins éprouvée, avec peu de publications faisant état d'importants taux d'échec (environ 20%) et de récurrences locales car nécessitant une ouverture de la voie excrétrice (64).

Se développent actuellement des techniques de dissection urétérale au sein de leur trajet intra-mural avec des résultats initiaux prometteurs (65) mais à confirmer avec des effectifs et des suivis plus importants.

Si un curage ganglionnaire extensif a démontré un intérêt thérapeutique dans le carcinome urothélial de vessie (66), les discussions vont bon train à ce sujet concernant les TVEUS depuis la publication de Komatsu (67).

Ne serait-ce que sur les limites anatomiques du curage, en fonction du côté et du niveau de la lésion. Kondo et son équipe ont proposé leur modèle en réponse à cette question (68,69). Il semble exister un intérêt pronostic à la lymphadénectomie puisque les patients pN0 en bénéficiant aient une survie spécifique plus importante que les patients pNx (70). Ceci a cependant été remis en question dans une étude de population récemment (71), notant bien cependant que l'hétérogénéité des données pouvait expliquer cette discordance. Dans les tumeurs localement avancées, un curage extensif pourrait même être thérapeutique à l'image de la vessie (72,73).

Il semble en effet que l'extension du curage ait un rôle majeur. Un seuil de 8 ganglions serait nécessaire pour détecter un envahissement (74). C'est aussi au-delà de ce seuil que les patients finalement pN0 verraient leur survie augmenter (75).

Le traitement conservateur, grâce aux progrès de l'urétéroscopie souple principalement, se veut aujourd'hui aussi et surtout endoscopique. S'il a été développé dans des indications impératives (rein unique, insuffisance rénale, tumeurs bilatérales, contre-indication générale à la NUT) (76), il est devenu une alternative au traitement radical dans des indications électives bien précises (3).

En effet, la littérature publiée depuis le début des années 2000, fait état de résultats comparables en termes de survie globale et spécifique avec des complications moindres pour les lésions de bas grade avec des reculs conséquents, au prix de l'adhésion du patient à un protocole de surveillance rapprochée, avec des explorations endoscopique itératives (77), mais aussi des traitements itératifs du fait des récurrences plus nombreuses.

En revanche, il y a un consensus pour préférer la NUT pour les lésions de haut grade (78,79) étant donné leur agressivité, avec des résultats moins favorables.

Les tumeurs des cavités excrétrices du rein ne sont pas en reste puisque la résection percutanée a également montré des résultats encourageants pour ces lésions dont la taille est trop importante pour être traitées par voie endoscopique. Les publications et les effectifs tous deux moins conséquents (80,81) ne permettent cependant pas de la considérer au même niveau que l'urétéroscopie.

Plusieurs équipes ont publié les résultats de leur expérience des instillations de la voie excrétrice supérieure, concluant le plus souvent à leur faisabilité et non à leur efficacité (82,83). Notamment Rastinehead (84) qui n'a pu mettre en évidence de différence en terme de récurrence parmi des patients traités de manière conservatrice entre ceux ayant bénéficié de BCG et les autres.

Les produits utilisés étaient le plus souvent du BCG, mais la Mitomycine C a également été instillée. L'instillation était réalisée le plus souvent via une sonde urétérale, JJ ou monoJ, associée à une position de Trendelenburg (85).

La chimiothérapie péri-opératoire a également fait l'objet de quelques études contradictoires. Les partisans d'un traitement néo-adjuvant mettent en avant la diminution de la fonction rénale en cas de néphro-urétérectomie, qui empêche ainsi environ un patient éligible pour un tel traitement sur deux d'en bénéficier (49% et 19% des patients ont en effet une clairance de la créatinine supérieure à 60 ml/min avant et après NUT respectivement) (86,87).

Si un traitement adjuvant a pu permettre un downstaging, 14% de rémission complète (88) ainsi qu'une diminution du risque de récurrence vésicale (89,90) voire une augmentation de la survie globale (89) dans des petites séries, Hellenthal (91) n'a pas retrouvé de bénéfice dans une large étude de population de patients \geq pT3 et/ou pN+. Les études sont à ce jour limitées par des effectifs limités, des protocoles hétérogènes et l'absence d'indications clairement établies.

6.5 Limites de notre étude

Notre étude présente un certain nombre de limitations.

Il s'agit tout d'abord d'une série rétrospective, avec des données manquantes car non recueillies lors de la prise en charge. Etant donné que les premiers cas de la série remontent à 2000, toutes ces données n'ont pu être retrouvées dans les dossiers.

Le recueil, malgré l'ensemble des moyens mis en œuvre pour la recherche des cas, n'est sans doute pas des plus exhaustifs. Il n'existe en effet aucun code, qu'il soit opératoire, histologique ou médico-économique, correspondant parfaitement au diagnostic de TVEUS. De plus, l'existence de 3 centres différents rassemblés au cours de notre période d'étude pour former le centre hospitalier de Lyon Sud, représente une cause supplémentaire d'omission de cas. Enfin, aucune recherche n'a pu être réalisée au sein des services d'oncologie ; la prise en charge non chirurgicale des TVEUS a pu ainsi être sous-estimée.

Par ailleurs, il existe un probable biais de sélection des cas au sein de centres régionaux de référence. L'illustration en est donnée par les patients suivis dans d'autres centres et adressés pour la réalisation d'une urétéroscopie souple et dont le suivi est incomplet dans notre base de ce fait. Ces centres de référence ont peut-être un recrutement particulier de patients par rapport à des structures de soins plus « modestes ».

La longue période d'étude ainsi que le nombre important de praticiens y ayant participé sont source d'une hétérogénéité dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Ainsi, l'évolution de cette prise en charge n'est sans doute pas uniquement due à l'évolution des techniques et des concepts, mais a pu également être influencée par ce biais.

Finalement, un nombre non négligeable de patients a été perdu de vue (29/181 soit 16,0 %) malgré les courriers adressés aux médecins traitants. Leur durée de suivi était parfois très courte entraînant de véritables questions sur leur devenir. L'interrogation des fiches d'état civil de leur commune de naissance pourrait nous renseigner sur leur état vital.

Il est à noter que nombreuses sont les études concernant les TVEUS présentant les mêmes écueils, et que les recommandations récentes de l'EAU mettent en garde sur le faible grade de leurs propositions. Un organigramme de la prise en charge des TVEUS en 2011 conclue à la fois ces recommandations et notre travail (annexe 6).

6.6 Perspectives

Si la prise en charge des TVEUS a profondément changé ces dix dernières années, cette évolution ne semble pas prête de s'arrêter.

La lutte contre le tabagisme pourrait en effet avoir pour conséquence une diminution de l'incidence des TVEUS. En revanche, l'évolution sociologique pourrait bien faire que le déséquilibre du sex ratio se réduise avec l'apparition de plus nombreux cas féminins. Des études épidémiologiques sont encore à mener afin d'identifier précisément certains agents pathogènes, comme ça a été le cas pour l'acide aristolochique. Le rôle précis de l'arsenic reste en effet à préciser dans la concentration de cas de TVEUS à Taiwan... Concernant l'instabilité des microsattellites, sa recherche systématique à l'interrogatoire et l'application du synopsis proposé par Rouprêt (18) permettront sans doute de reclasser des cas considérés comme sporadiques.

Le développement des méthodes diagnostiques pourra sans doute permettre un bilan initial plus précis et une surveillance plus efficace. Au rang de ces progrès se trouvent : l'utilisation de marqueurs urinaires voire sanguins, les progrès de l'imagerie avec par l'exemple, l'IRM à 3 Teslas, l'utilisation de la technologie NBI en urétéroscopie (23), de même que le développement des pincés à biopsie.

Les critères pronostiques les plus pertinents ne semblent pas être cliniques mais bien histologiques voire même moléculaires. La validation externe de critères anatomo-pathologiques pourrait renforcer à court terme les stade, grade et statut ganglionnaire pour l'heure seuls critères établis. A moyen terme, c'est la biologie moléculaire qui nous permettra peut-être d'orienter les patients vers un traitement multimodal.

La miniaturisation du matériel endoscopique permettra sans doute dans un proche avenir d'étendre les indications de traitement conservateur. Pour le traitement radical, des études pourront sans doute trancher sur l'intérêt d'un curage ganglionnaire associé. Des progrès techniques devraient rendre l'abord iliaque obsolète pour la réalisation de la collerette vésicale. L'évolution vers le mini-invasif va sans nul doute se poursuivre, des cas de NUT laparoscopique « single port » (92) ayant déjà été décrits. Pour le traitement médical, qu'il s'agisse des instillations de la voie excrétrice ou de la chimiothérapie, des études sont attendues afin de préciser les indications et les modalités de ce traitements.

L'instauration d'une base de données nationale (qui a servi de modèle à la saisie des données de notre travail) a pour objectif de constituer une cohorte significative de TVEUS. L'étude rétrospective de cette base permettra la réalisation de travaux aux effectifs satisfaisants. Des publications sont actuellement en cours de soumission. L'inclusion prospective des patients permettra quant à elle de limiter les biais souvent rencontrés dans l'étude des TVEUS.

Conclusion

Titre de la thèse : **Tumeurs de la Voie Excrétrice Supérieure : à propos de 181 cas**
Série de cas rétrospective des CHU de Grenoble et Lyon Sud de 2000 à 2010

Soutenue le : 1^{er} juin 2011

Par : Alexis ARVIN-BEROD, né le 22/10/1982 à Sallanches (Haute-Savoie)

Les Tumeurs de la Voie Excrétrice Urinaire Supérieure sont des lésions rares, représentant 5 à 10% de l'ensemble des carcinomes urothéliaux. Cette étude rétrospective sur les centres de Grenoble et de Lyon Sud a permis d'en dénombrier 181 cas entre 2000 et 2010.

Outre les facteurs de risque communs aux tumeurs de vessie, les TVEUS présentent des facteurs prédisposants propres peu recherchés dans nos 2 centres. Si une exposition environnementale n'est que rarement mise en cause, la recherche de critères faisant suspecter une forme familiale par un interrogatoire orienté nous paraît indispensable. Un antécédent de tumeur de vessie semble influencer sur la survie globale de ces patients sans que notre étude soit suffisamment puissante pour pouvoir l'affirmer.

Le diagnostic clinique est le plus souvent réalisé devant un tableau d'hématurie. Ce symptôme ou d'autres sont souvent présents lors de récurrences de patients surveillés pour une autre localisation urothéliale. Des formes peu différenciées existent cependant, sources de difficultés diagnostiques et de retards thérapeutiques. Le scanner a définitivement remplacé l'UIV dans le bilan morphologique malgré une stadification encore décevante. L'urétéroscopie a explosé au cours de cette décennie ; la biopsie endoscopique qu'elle permet éclaire plus sur le grade que sur le stade tumoral.

Malgré une littérature abondante, il semble que les seuls critères pronostiques aujourd'hui reconnus comme significatifs sont justement le stade, le grade, ainsi que l'envahissement ganglionnaire. Les critères cliniques ne semblent pas indépendants, alors que les autres critères histologiques n'ont pas été validés ; notre étude ne les a donc pas recherchés systématiquement. Des marqueurs cellulaires et moléculaires sont à l'étude.

Le traitement de référence reste à ce jour la néphro-urétérectomie totale par voie ouverte. La voie laparoscopique semble lui être équivalente dans les stades peu évolués. Le traitement conservateur, surtout endoscopique, se développe au prix d'une surveillance étroite alors que les traitements non chirurgicaux sont réservés à des indications précises et devraient faire l'objet de protocoles de recherche clinique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 06 mai 2011

LE DOYEN
B. SELE



LE PRESIDENT DE THESE
Pr J.J. RAMBEAUD



Références

1. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden APM, Sylvester R, Böhle A, Rintala E, et al. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2004 août;46(2):147-154.
2. Raman JD, Messer J, Sielatycki JA, Hollenbeak CS. Incidence and survival of patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis in the USA, 1973-2005. *BJU Int.* 2011 avr;107(7):1059-1064.
3. Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur. Urol.* 2011 avr;59(4):584-594.
4. Novara G, De Marco V, Gottardo F, Dalpiaz O, Bouygues V, Galfano A, et al. Independent predictors of cancer-specific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional dataset from 3 European centers. *Cancer.* 2007 oct 15;110(8):1715-1722.
5. Pfister C, Rouprêt M, Wallerand H, Davin J-L, Quintens H, Guy L, et al. Recommandations en onco-urologie 2010 : Tumeurs urothéliales. *Prog Urol.* 2010 ; S280-S289.
6. Catto JWF, Yates DR, Rehman I, Azzouzi AR, Patterson J, Sibony M, et al. Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. *J. Urol.* 2007 mai;177(5):1715-1720.
7. Colin P, Koenig P, Ballereau C, Phé V, Berthon N, Villers A, et al. [Sporadic upper urinary tract urothelial cell carcinomas: identification of interaction between toxic carcinogens and individuals genetic susceptibility]. *Prog. Urol.* 2010 janv;20(1):1-10.
8. Tran W, Serio AM, Raj GV, Dalbagni G, Vickers AJ, Bochner BH, et al. Longitudinal risk of upper tract recurrence following radical cystectomy for urothelial cancer and the potential implications for long-term surveillance. *J. Urol.* 2008 janv;179(1):96-100.
9. Sanderson KM, Cai J, Miranda G, Skinner DG, Stein JP. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J. Urol.* 2007 juin;177(6):2088-2094.
10. Cosyns J-P. Aristolochic acid and « Chinese herbs nephropathy »: a review of the evidence to date. *Drug Saf.* 2003;26(1):33-48.
11. Stefanovic V, Polenakovic M, Toncheva D. Urothelial carcinoma associated with Balkan endemic nephropathy. A worldwide disease. *Pathol. Biol* [Internet]. 2009 nov 4 [cité 2011 avr 25]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896305>
12. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, Arlt VM, Bieler CA, Petein M, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N. Engl. J. Med.* 2000 juin 8;342(23):1686-1692.
13. NTP 11th Report on Carcinogens. *Rep Carcinog.* 2005;(11):1-A32.
14. Stewart JH, Gallery ED. Analgesic abuse and kidney disease. *Aust N Z J Med.* 1976 oct;6(5):498-508.

15. Yang M-H, Chen K-K, Yen C-C, Wang W-S, Chang Y-H, Huang WJ-S, et al. Unusually high incidence of upper urinary tract urothelial carcinoma in Taiwan. *Urology*. 2002 mai;59(5):681-687.
16. Tan L-B, Chen K-T, Guo H-R. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. *BJU Int*. 2008 juill;102(1):48-54.
17. Chow WH, Lindblad P, Gridley G, Nyrén O, McLaughlin JK, Linet MS, et al. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *J. Natl. Cancer Inst*. 1997 oct 1;89(19):1453-1457.
18. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur. Urol*. 2008 déc;54(6):1226-1236.
19. Colin P. Tumeurs des voies excrétrices urinaires supérieures : prise en charge urologique de 81 patients. 2009;
20. Takahashi N, Kawashima A, Glockner JF, Hartman RP, Leibovich BC, Brau ACS, et al. Small (<2-cm) upper-tract urothelial carcinoma: evaluation with gadolinium-enhanced three-dimensional spoiled gradient-recalled echo MR urography. *Radiology*. 2008 mai;247(2):451-457.
21. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DW, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *J. Urol*. 2010 avr;183(4):1330-1365.
22. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*. 2007 juin;99(6):1363-1370.
23. Rouprêt M, Wallerand H, Traxer O, Roy C, Mazerolles C, Saint F, et al. [Checkup and management of upper urinary tract tumours in 2010: An update from the committee of cancer from the French National Association of Urology]. *Prog. Urol*. 2010 avr;20(4):260-271.
24. Raman JD, Ng CK, Scherr DS, Margulis V, Lotan Y, Bensalah K, et al. Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy. *Eur. Urol*. 2010 juin;57(6):1072-1079.
25. Eltz S, Comperat E, Cussenot O, Rouprêt M. Molecular and histological markers in urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2008 août 5;102(5):532-535.
26. Fromont G, Rouprêt M, Amira N, Sibony M, Vallancien G, Validire P, et al. Tissue microarray analysis of the prognostic value of E-cadherin, Ki67, p53, p27, survivin and MSH2 expression in upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur. Urol*. 2005 nov;48(5):764-770.
27. Scarpini S, Rouprêt M, Renard-Penna R, Camparo P, Cussenot O, Compérat E. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and Mib-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Urol. Oncol [Internet]*. 2010 févr 27 [cité 2011 avr 25]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189840>
28. Rouprêt M, Azzouzi A-R, Cussenot O. Microsatellite instability and transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2005 sept;96(4):489-492.

29. Cortesse A, Cariou G. Néphro-urétérectomie. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés) Techniques chirurgicales - Urologie*, 41-120, 2002, 9 p.
30. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Shariat SF, Budaus L, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *J. Urol.* 2010 avr;183(4):1324-1329.
31. Fournier R, Desgrandchamps F. Réparation chirurgicale des lésions de l'uretère. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) Techniques chirurgicales - Urologie*, 41-125, 1999, 9 p.
32. Wright JL, Hotaling J, Porter MP. Predictors of upper tract urothelial cell carcinoma after primary bladder cancer: a population based analysis. *J. Urol.* 2009 mars;181(3):1035-1039; discussion 1039.
33. Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, Gust K, Finter F, Hautmann RE. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer--who is at risk? *J. Urol.* 2009 déc;182(6):2632-2637.
34. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology.* 1998 oct;52(4):594-601.
35. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Sagalowsky AI, Roscigno M, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol. Oncol [Internet]*. 2010 janv 5 [cité 2011 avr 29]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056458>
36. Chlapoutakis K, Theocharopoulos N, Yarmenitis S, Damilakis J. Performance of computed tomographic urography in diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma, in patients presenting with hematuria: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2010 févr;73(2):334-338.
37. Scolieri MJ, Paik ML, Brown SL, Resnick MI. Limitations of computed tomography in the preoperative staging of upper tract urothelial carcinoma. *Urology.* 2000 déc 20;56(6):930-934.
38. Battista G, Sassi C, Schiavina R, Franceschelli A, Baglivo E, Martorana G, et al. Computerized tomography virtual endoscopy in evaluation of upper urinary tract tumors: initial experience. *Abdom Imaging.* 2009 févr;34(1):107-112.
39. Ng CK, Shariat SF, Lucas SM, Bagrodia A, Lotan Y, Scherr DS, et al. Does the presence of hydronephrosis on preoperative axial CT imaging predict worse outcomes for patients undergoing nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma? *Urol. Oncol.* 2011 févr;29(1):27-32.
40. Brien JC, Shariat SF, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J. Urol.* 2010 juill;184(1):69-73.
41. Hendin BN, Strem SB, Levin HS, Klein EA, Novick AC. Impact of diagnostic ureteroscopy on long-term survival in patients with upper tract transitional cell carcinoma. *J. Urol.* 1999 mars;161(3):783-785.

42. Boorjian S, Ng C, Munver R, Palese MA, Vaughan ED Jr, Sosa RE, et al. Impact of delay to nephroureterectomy for patients undergoing ureteroscopic biopsy and laser tumor ablation of upper tract transitional cell carcinoma. *Urology*. 2005 août;66(2):283-287.
43. Ishikawa S, Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, Sazawa A, Maruyama S, et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence and survival in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J. Urol*. 2010 sept;184(3):883-887.
44. Tavora F, Fajardo DA, Lee TK, Lotan T, Miller JS, Miyamoto H, et al. Small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis: pathologic pitfalls. *Am. J. Surg. Pathol*. 2009 oct;33(10):1540-1546.
45. Skolarikos A, Griffiths TRL, Powell PH, Thomas DJ, Neal DE, Kelly JD. Cytologic analysis of ureteral washings is informative in patients with grade 2 upper tract TCC considering endoscopic treatment. *Urology*. 2003 juin;61(6):1146-1150.
46. Brown GA, Matin SF, Busby JE, Dinney CPN, Grossman HB, Pettaway CA, et al. Ability of clinical grade to predict final pathologic stage in upper urinary tract transitional cell carcinoma: implications for therapy. *Urology*. 2007 août;70(2):252-256.
47. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur. Urol*. 2008 avr;53(4):720-731.
48. Fernández MI, Shariat SF, Margulis V, Bolenz C, Montorsi F, Suardi N, et al. Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study. *Urology*. 2009 janv;73(1):142-146.
49. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Budäus L, et al. Gender-related differences in patients with stage I to III upper tract urothelial carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urology*. 2010 févr;75(2):321-327.
50. Waldert M, Karakiewicz PI, Raman JD, Remzi M, Isbarn H, Lotan Y, et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. *BJU Int*. 2010 mars;105(6):812-817.
51. van der Poel HG, Antonini N, van Tinteren H, Horenblas S. Upper urinary tract cancer: location is correlated with prognosis. *Eur. Urol*. 2005 sept;48(3):438-444.
52. Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, Liberman D, Sun M, Lughezzani G, et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J. Urol*. 2009 nov;182(5):2177-2181.
53. Simone G, Papalia R, Loreto A, Leonardo C, Sentinelli S, Gallucci M. Independent prognostic value of tumour diameter and tumour necrosis in upper urinary tract urothelial carcinoma. *BJU Int*. 2009 avr;103(8):1052-1057.
54. Seitz C, Gupta A, Shariat SF, Matsumoto K, Kassouf W, Walton TJ, et al. Association of tumor necrosis with pathological features and clinical outcome in 754 patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an international validation study. *J. Urol*. 2010 nov;184(5):1895-1900.
55. Remzi M, Haitel A, Margulis V, Karakiewicz P, Karakiewicz P, Montorsi F, et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. *BJU Int*. 2009 févr;103(3):307-311.

56. Saito K, Kawakami S, Fujii Y, Sakura M, Masuda H, Kihara K. Lymphovascular invasion is independently associated with poor prognosis in patients with localized upper urinary tract urothelial carcinoma treated surgically. *J. Urol.* 2007 déc;178(6):2291-2296; discussion 2296.
57. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, Weizer A, Remzi M, Roscigno M, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur. Urol.* 2009 juill;56(1):1-9.
58. Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A, Kawa G, Ogawa O, Habuchi T, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicenter analysis in Japan. *Eur. Urol.* 2009 juin;55(6):1397-1407.
59. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *Eur. Urol.* 2009 sept;56(3):520-526.
60. Muntener M, Schaeffer EM, Romero FR, Nielsen ME, Allaf ME, Brito FAR, et al. Incidence of local recurrence and port site metastasis after laparoscopic radical nephroureterectomy. *Urology.* 2007 nov;70(5):864-868.
61. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Budaus L, et al. Should bladder cuff excision remain the standard of care at nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the renal pelvis? A population-based study. *Eur. Urol.* 2010 juin;57(6):956-962.
62. Walton TJ, Sherwood BT, Parkinson RJ, Obakponovwe O, Thomas SA, Taylor MC, et al. Comparative outcomes following endoscopic ureteral detachment and formal bladder cuff excision in open nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J. Urol.* 2009 févr;181(2):532-539.
63. Kurzer E, Leveillee RJ, Bird VG. Combining hand assisted laparoscopic nephroureterectomy with cystoscopic circumferential excision of the distal ureter without primary closure of the bladder cuff--is it safe? *J. Urol.* 2006 janv;175(1):63-67; discussion 67-68.
64. Giovansili B, Peyromaure M, Saïghi D, Dayma T, Zerbib M, Debré B. Stripping technique for endoscopic management of distal ureter during nephroureterectomy: experience of 32 procedures. *Urology.* 2004 sept;64(3):448-452; discussion 452.
65. Shoma AM. Purse-string technique for laparoscopic excision of a bladder mucosal cuff in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: initial report with intermediate follow-up. *BJU Int.* 2009 nov;104(10):1505-1509.
66. Karl A, Carroll PR, Gschwend JE, Knüchel R, Montorsi F, Stief CG, et al. The impact of lymphadenectomy and lymph node metastasis on the outcomes of radical cystectomy for bladder cancer. *Eur. Urol.* 2009 avr;55(4):826-835.
67. Komatsu H, Tanabe N, Kubodera S, Maezawa H, Ueno A. The role of lymphadenectomy in the treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *J. Urol.* 1997 mai;157(5):1622-1624.
68. Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, Iizuka J, Nakazawa H, Ito F, et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. *Int. J. Urol.* 2010 oct;17(10):848-854.

69. Kondo T, Nakazawa H, Ito F, Hashimoto Y, Toma H, Tanabe K. Primary site and incidence of lymph node metastases in urothelial carcinoma of upper urinary tract. *Urology*. 2007 févr;69(2):265-269.
70. Roscigno M, Cozzarini C, Bertini R, Scattoni V, Freschi M, Da Pozzo LF, et al. Prognostic value of lymph node dissection in patients with muscle-invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Eur. Urol*. 2008 avr;53(4):794-802.
71. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2010 janv;75(1):118-124.
72. Brausi MA, Gavioli M, De Luca G, Verrini G, Peracchia G, Simonini G, et al. Retroperitoneal lymph node dissection (RPLD) in conjunction with nephroureterectomy in the treatment of infiltrative transitional cell carcinoma (TCC) of the upper urinary tract: impact on survival. *Eur. Urol*. 2007 nov;52(5):1414-1418.
73. Kondo T, Nakazawa H, Ito F, Hashimoto Y, Toma H, Tanabe K. Impact of the extent of regional lymphadenectomy on the survival of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J. Urol*. 2007 oct;178(4 Pt 1):1212-1217; discussion 1217.
74. Roscigno M, Shariat SF, Freschi M, Margulis V, Karakiewicz P, Suardi N, et al. Assessment of the minimum number of lymph nodes needed to detect lymph node invasion at radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial cancer. *Urology*. 2009 nov;74(5):1070-1074.
75. Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz P, Remzi M, Kikuchi E, et al. The extent of lymphadenectomy seems to be associated with better survival in patients with nonmetastatic upper-tract urothelial carcinoma: how many lymph nodes should be removed? *Eur. Urol*. 2009 sept;56(3):512-518.
76. Krambeck AE, Thompson RH, Lohse CM, Patterson DE, Elliott DS, Blute ML. Imperative indications for conservative management of upper tract transitional cell carcinoma. *J. Urol*. 2007 sept;178(3 Pt 1):792-796; discussion 796-797.
77. Weizer AZ, Faerber GJ, Wolf JS Jr. Progression of disease despite good endoscopic local control of upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2007 sept;70(3):469-472.
78. Lucas SM, Svatek RS, Olgin G, Arriaga Y, Kabbani W, Sagalowsky AI, et al. Conservative management in selected patients with upper tract urothelial carcinoma compares favourably with early radical surgery. *BJU Int*. 2008 juill;102(2):172-176.
79. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf JS Jr. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J. Urol*. 2010 juin;183(6):2148-2153.
80. Palou J, Piovesan LF, Huguet J, Salvador J, Vicente J, Villavicencio H. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J. Urol*. 2004 juill;172(1):66-69.
81. Rouprêt M, Traxer O, Tligui M, Conort P, Chartier-Kastler E, Richard F, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *Eur. Urol*. 2007 mars;51(3):709-713; discussion 714.
82. Hayashida Y, Nomata K, Noguchi M, Eguchi J, Koga S, Yamashita S, et al. Long-term effects of bacille Calmette-Guérin perfusion therapy for treatment of transitional cell carcinoma in situ of upper urinary tract. *Urology*. 2004 juin;63(6):1084-1088.

83. Keeley FX Jr, Bagley DH. Adjuvant mitomycin C following endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. *J. Urol.* 1997 déc;158(6):2074-2077.
84. Rastinehad AR, Ost MC, Vanderbrink BA, Greenberg KL, El-Hakim A, Marcovich R, et al. A 20-year experience with percutaneous resection of upper tract transitional carcinoma: is there an oncologic benefit with adjuvant bacillus Calmette Guérin therapy? *Urology.* 2009 janv;73(1):27-31.
85. Patel A, Fuchs GJ. New techniques for the administration of topical adjuvant therapy after endoscopic ablation of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *J. Urol.* 1998 janv;159(1):71-75.
86. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, Godoy G, Chen M, Smaldone MC, et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur. Urol.* 2010 oct;58(4):581-587.
87. Lane BR, Smith AK, Larson BT, Gong MC, Campbell SC, Raghavan D, et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer.* 2010 juin 15;116(12):2967-2973.
88. Matin SF, Margulis V, Kamat A, Wood CG, Grossman HB, Brown GA, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer.* 2010 juill 1;116(13):3127-3134.
89. Kwak C, Lee SE, Jeong IG, Ku JH. Adjuvant systemic chemotherapy in the treatment of patients with invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology.* 2006 juill;68(1):53-57.
90. Soga N, Arima K, Sugimura Y. Adjuvant methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin chemotherapy has potential to prevent recurrence of bladder tumors after surgical removal of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Int. J. Urol.* 2008 sept;15(9):800-803.
91. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Bolenz C, et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J. Urol.* 2009 sept;182(3):900-906.
92. Seo IY, Hong HM, Kang IS, Lee JW, Rim JS. Early experience of laparoendoscopic single-site nephroureterectomy for upper urinary tract tumors. *Korean J Urol.* 2010 juill;51(7):472-476.

Annexes

Annexe 1

Base de données nationale des TVEUS (items à compléter)

NOM prénom / date de naissance / sexe
N° dossier
Médecin traitant (Nom + adresse)

Antécédents

- Antécédents généraux : médicaux et chirurgicaux
- Antécédents urologiques
- Antécédents de résection de vessie :
Date, localisation, histologie.
- Antécédents d'instillations endo-vésicales :
Date, mitomycine C / BCG, nombre d'instillations
- Antécédents familiaux

Facteurs de risque

- Tabagisme : Absence / passif / actif / sevré.
Nombre de paquets-année
- Professionnels
Activités pratiquées au cours de la vie professionnelle
- Exposition à des toxiques (lesquels ?)
- Prise chronique d'antalgiques (lesquels ?)
- Consommation d'herbes chinoises

Anamnèse et mode de découverte

- Altération de l'état général
- Douleur lombaire
- Hématurie
- Signes irritatifs / infection urinaire
- Insuffisance rénale aiguë
- Suivi systématique
- Découverte fortuite (préciser)
- Autre (préciser)

Bilan pré-opératoire

Clinique et biologique

- Poids, poids de forme, taille, BMI.
- Statut OMS, score ASA.
- Créatinine ($\mu\text{mol/l}$), clairance : Cockcroft / MDRD

Imagerie

- Côté : gauche, droit
- Localisation : calice supérieur / moyen / inférieur, pyélon, uretère lombaire / iliaque / pelvien.
- Diamètres en mm : maximal, minimal
- Adénopathies ?
- Métastases ? Site ?

Urographie IV

- Oui / Non, date.
- Caractéristiques : lacune, rein muet, amputation calicelle, hydronéphrose, sténose, autre (préciser)

Uroscanner

- Oui / Non, date.
- Caractéristiques : lacune ou masse, rigidité, épaissement pariétal, hydronéphrose, infiltration péri-lésionnelle, autre (préciser)
- Densité : hypodense / isodense / hyperdense
- Réhaussement ?

Uro-IRM

- Oui / Non, date.
- Caractéristiques : lacune ou masse, rigidité, épaissement pariétal, hydronéphrose, infiltration péri-lésionnelle, autre (préciser)
- Densité : hypodense / isodense / hyperdense
- Protocole de diffusion ?
- Réhaussement ?

Echographie, pyélographie antégrade, urétéro-pyélographie rétrograde

- Oui / Non, dates.

Bilan endoscopique

- Cystoscopie : normale, polype, autre.
- Cytologie urinaire
- Urétéroscopie ?
- Biopsie endoscopique ? Résultat anapath

Traitement initial

Chirurgical

- Date
- Type
 - Néphro-urétérectomie Urétérectomie segmentaire
 - Néphrectomie élargie Néphrectomie simple
 - Photocoagulation laser
 - Traitement endoscopique percutané
 - Autre (préciser)
- Voie d'abord
 - Double abord classique Coelioscopie
 - Laparotomie médiane Sous-costale / lombotomie
 - Urétéroscopie souple Urétéroscopie rigide
 - Néphroscopie percutanée Autre.
- Colerette vésicale ? Urétérectomie incomplète ?
- Stripping ? Curage ?
- Saignement estimé (ml)
- Durée de l'intervention (min).
- Complications
 - per-opératoires post-opératoires
- Créatinine post-op., insuffisance rénale à la sortie ?
- Durée de l'hospitalisation

Autre

- Radiothérapie
- chimiothérapie
- Surveillance
- Traitement palliatif

Anapath

Tumeur

- Localisation, atteinte de toute la voie excrétrice
- Lésions multiples, nombre
- Diamètres maximal et minimal
- Stade pT
- Grade OMS 1973 et 2004
- Marge, embols vasculaires, composante micro-papillaire
- Recoupe urétérale, colerette vésicale

Ganglions

- Stade pN
- Nombre de ganglions prélevés / envahis / en rupture capsulaire

Facteurs pronostiques

- Marge, embols vasculaires
- Statut RER, recherche de mutation, IHC MSH2, IHC MLH1, MSI-PCR
- IHC E-cadhérine, autre marqueur

Traitement adjuvant

BCGthérapie

Chimiothérapie

- Date, type.
- Voie d'admission : IV / sonde urétérale / sonde JJ / néphrostomie

Radiothérapie

- Date, dose

Nouvelle chirurgie

- Date, type.

Suivi

Généralités

- Dernières nouvelles, nombre de mois de suivi
- Décès : oui / non, date, étiologie

Récidive

- Oui / Non, date.
- Localisation : vessie (préciser), moignon urétéral, VEUS controlatérale, autre

Métastase

- Oui / Non, date.
- Localisation

Survie

- Globale
- Sans récurrence
- Sans métastase

Traitement complémentaire

- Date, type.

Annexe 2

Classification TNM 2009 AJCC/UICC des tumeurs de la voie excrétrice supérieure

T Tumeur primitive

Tx

Tumeur primitive non évaluable

T0

Tumeur primitive non retrouvée

Ta

Carcinome papillaire non invasif

Tis

Carcinome in situ

T1

Tumeur envahissant le chorion

T2

Tumeur envahissant la musculature

T3

Bassin et calices : tumeur dépassant la musculature envahissant la graisse péri-pyélique ou le parenchyme rénal

Urètre : tumeur dépassant la musculature et envahissant la graisse péri-urétérale

T4

Tumeur envahissant les organes de voisinage ou la graisse péri-rénale à travers le rein

N Ganglions lymphatiques régionaux

Nx

Ganglions non évaluables

N0

Absence de métastase ganglionnaire régionale

N1

Métastase ganglionnaire unique < 2 cm

N2

Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm ou métastases ganglionnaires multiples < 5 cm

N3

Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm

M Métastases à distance

Mx

Métastase(s) non évaluable

M0

Absence de métastase à distance

M1

Métastase(s) à distance

Annexe 3

Modalités de surveillance des TVEUS recommandées par le comité de cancérologie de l'AFU (2010) (5)

SURVEILLANCE DES TVEUS APRÈS TRAITEMENT

En cas de NUT, pendant au moins 5 ans :

1) *Tumeur superficielle* :

Cystoscopie/ cytologie urinaire à 3 mois puis annuellement
Uro-scanner tous les ans

2) *Tumeur invasive* :

Cystoscopie/ cytologie urinaire à 3 mois, puis annuellement
Uro-scanner tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuellement

Après traitement conservateur, pendant au moins 5 ans :
Cytologie, uro-scanner à 3 mois, puis à 6 mois puis tous les ans

Cystoscopie, urétéroscopie et cytologie in situ à 3 mois, à 6 mois puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans.
(Recommandation de grade C)

Annexe 4

Questionnaire adressé aux médecins traitants de patients dont le suivi était incomplet

Thèse Tumeurs de la Voie Excrétrice Urinaire Supérieure

Nom du patient :

Date de naissance :

Dernière consultation en urologie :

Depuis cette date, votre patient(e) :

• **A-t-il récidivé ?**

Oui

Non

Ne sais pas

A quel niveau ?

Voie excrétrice homolatérale

Voie excrétrice controlatérale

Vessie

Autre (préciser) :

A quelle date ?/...../20.....

Quel traitement a alors été entrepris ?

Par quel médecin (nom+ spécialité) :

• **A-t-il présenté des métastases ?**

Oui

Non

Ne sais pas

A quel niveau ?

Pulmonaire

Hépatique

Osseux

Cérébral

Autre (merci de préciser) :

A quelle date ?/...../20.....

Quel traitement a alors été entrepris ?

Par quel médecin (nom+ spécialité) :

• **A-t-il bénéficié d'autres traitements pour sa TVEUS ? Lesquels ?**

.....

• **Est-il décédé ?**

Oui

Non

Ne sais pas

Si non : dernière consultation/...../20.....

Si oui : date du décès?/...../20.....

Quelle cause ?

TVEUS

Autre (préciser).....

Annexe 5

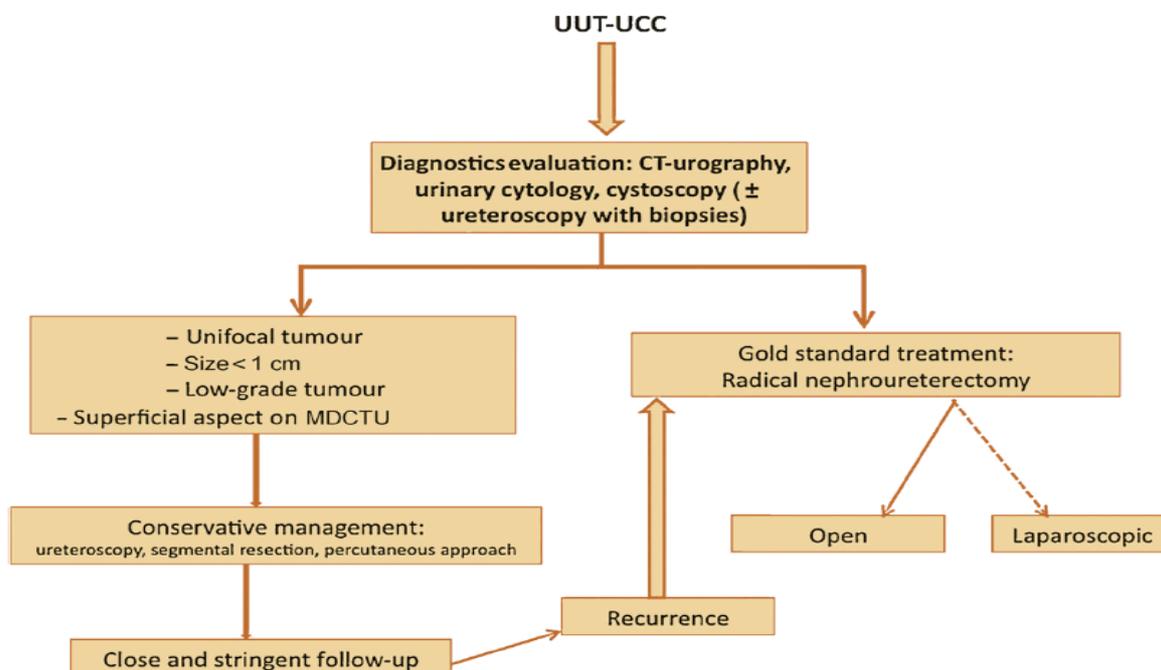
Critères de Bethesda faisant proposer un dépistage de l'instabilité des microsatellites (18)

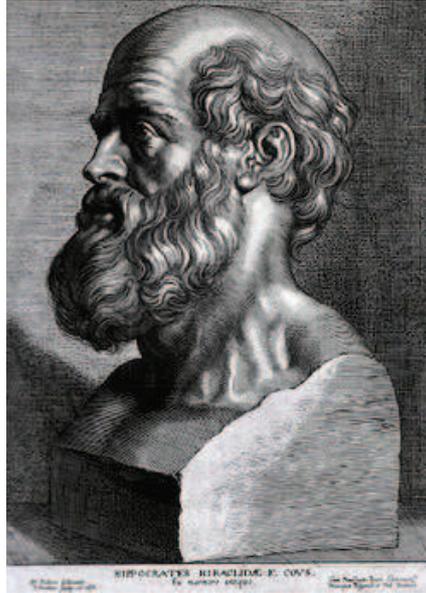
Table 2 – Bethesda guidelines: Tumors from individuals should be tested for MSI in the following situations (just one of these criteria need to be met)

<p>Bethesda Criteria (1997)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Individuals with cancer in families that fulfill the Amsterdam criteria. 2. Individuals with 2 HNPCC-related cancers, including synchronous and metachronous colorectal cancers or associated extracolonic cancers (which include endometrial, ovarian, gastric, hepatobiliary or small-bowel cancer, or urothelial carcinoma of the renal pelvis or ureter). 3. Individuals with colorectal cancer and first-degree relative with colorectal cancer and/or HNPCC-related extracolonic cancer and/or colorectal adenoma; one of the cancers must have been diagnosed before the age of 45 years and the adenoma diagnosed before the age of 40 years. 4. Individuals with colorectal cancer or endometrial cancer that was diagnosed before the age of 45 years. 5. Individuals with right-sided colorectal cancer with an undifferentiated pattern (solid/cribiform) on histopathology, which was diagnosed before the age of 45 years. 6. Individuals with adenomas that were diagnosed by the age of 40 years. <p>Revised Bethesda Criteria (2003)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnosed with colorectal cancer before the age of 50 years. 2. Synchronous or metachronous colorectal or other HNPCC-related tumors (which include stomach, ureter, renal pelvis, biliary tract, glioblastoma, sebaceous gland adenomas, keratoacanthomas and carcinoma of the small bowel), regardless of age. 3. Colorectal cancer with a high-microsatellite-instability morphology that was diagnosed before the age of 60 years. 4. Colorectal cancer with 1 or more first-degree relatives with colorectal cancer or other HNPCC-related tumors. One of the cancers must have been diagnosed before the age of 50 years (this includes adenoma, which must have been diagnosed before the age of 40 years). 5. Colorectal cancer with 2 or more relatives with colorectal cancer or other HNPCC-related tumors, regardless of age.
--

Annexe 6

Proposition de prise en charge des TVEUS (3)





SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciplines et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.