UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2017 N°

La résection de « 2nd look » améliore la survie sans récidive des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas la musculeuse de haut risque

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Camille Overs

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le : 25/09/2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. Jean -Luc DESCOTES

Membres

M. Jean-Alexandre LONG, directeur de thèse

M. Jean-Jacques RAMBEAUD

Mme. Géraldine SAADA-SEBAG

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Sommaire

Liste des enseignants à l'UFR de médecine 2016-2017.....3

Résumé.....7

Summary.....8

Article.....9

Abstract.....9

Introduction.....10

Matériel et méthodes.....10

Résultats.....11

Discussion.....19

Conclusion.....22

Bibliographie.....23

Remerciements.....25

Conclusion de thèse.....26

Serment d'Hippocrate.....27

UFR de Médecine

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	**KAHANE Philippe**	**Physiologie**
PU-PH	**KRACK Paul**	**Neurologie**
PU-PH	**KRAINIK Alexandre**	**Radiologie et imagerie médicale**
PU-PH	**LABARERE José**	**Epidémiologie ; Eco. de la Santé**
MCU-PH	**LANDELLE Caroline**	**Bactériologie - virologie**
MCU-PH	**LAPORTE François**	**Biochimie et biologie moléculaire**
MCU-PH	**LARDY Bernard**	**Biochimie et biologie moléculaire**
MCU-PH	**LARRAT Sylvie**	**Bactériologie, virologie**
MCU - PH	**LE GOUËLLEC Audrey**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**LECCIA Marie-Thérèse**	**Dermato-vénéréologie**
PU-PH	**LEROUX Dominique**	**Génétique**
PU-PH	**LEROY Vincent**	**Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie**
PU-PH	**LEVY Patrick**	**Physiologie**
MCU-PH	**LONG Jean-Alexandre**	**Urologie**
PU-PH	**MAGNE Jean-Luc**	**Chirurgie vasculaire**
MCU-PH	**MAIGNAN Maxime**	**Thérapeutique, médecine d'urgence**
PU-PH	**MAITRE Anne**	**Médecine et santé au travail**
MCU-PH	**MALLARET Marie-Reine**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
MCU-PH	**MARLU Raphaël**	**Hématologie, transfusion**
MCU-PH	**MAUBON Danièle**	**Parasitologie et mycologie**
PU-PH	**MAURIN Max**	**Bactériologie - virologie**
MCU-PH	**MC LEER Anne**	**Cytologie et histologie**
PU-PH	**MERLOZ Philippe**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
PU-PH	**MORAND Patrice**	**Bactériologie - virologie**
PU-PH	**MOREAU-GAUDRY Alexandre**	**Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication**
PU-PH	**MORO Elena**	**Neurologie**
PU-PH	**MORO-SIBILOT Denis**	**Pneumologie**
PU-PH	**MOUSSEAU Mireille**	**Cancérologie**
PU-PH	**MOUTET François**	**Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie**
MCU-PH	**PACLET Marie-Hélène**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**PALOMBI Olivier**	**Anatomie**
PU-PH	**PARK Sophie**	**Hémato - transfusion**
PU-PH	**PASSAGGIA Jean-Guy**	**Anatomie**
PU-PH	**PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François**	**Anesthésiologie réanimation**
MCU-PH	**PAYSANT François**	**Médecine légale et droit de la santé**
MCU-PH	**PELLETIER Laurent**	**Biologie cellulaire**
PU-PH	**PELLOUX Hervé**	**Parasitologie et mycologie**
PU-PH	**PEPIN Jean-Louis**	**Physiologie**
PU-PH	**PERENNOU Dominique**	**Médecine physique et de réadaptation**
PU-PH	**PERNOD Gilles**	**Médecine vasculaire**
PU-PH	**PIOLAT Christian**	**Chirurgie infantile**
PU-PH	**PISON Christophe**	**Pneumologie**
PU-PH	**PLANTAZ Dominique**	**Pédiatrie**
PU-PH	**POIGNARD Pascal**	**Virologie**

PU-PH	**POLACK Benoît**	**Hématologie**
PU-PH	**POLOSAN Mircea**	**Psychiatrie d'adultes**
PU-PH	**PONS Jean-Claude**	**Gynécologie obstétrique**
PU-PH	**RAMBEAUD Jacques**	**Urologie**
PU-PH	**RAY Pierre**	**Biologie et médecine du développement et de la reproduction**
PU-PH	**REYT Émile**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**RIGHINI Christian**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**ROMANET Jean Paul**	**Ophtalmologie**
PU-PH	**ROSTAING Lionel**	**Néphrologie**
MCU-PH	**ROUSTIT Matthieu**	**Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie**
MCU-PH	**ROUX-BUISSON Nathalie**	**Biochimie, toxicologie et pharmacologie**
MCU-PH	**RUBIO Amandine**	**Pédiatrie**
PU-PH	**SARAGAGLIA Dominique**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
MCU-PH	**SATRE Véronique**	**Génétique**
PU-PH	**SAUDOU Frédéric**	**Biologie Cellulaire**
PU-PH	**SCHMERBER Sébastien**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**SCHWEBEL-CANALI Carole**	**Réanimation médicale**
PU-PH	**SCOLAN Virginie**	**Médecine légale et droit de la santé**
MCU-PH	**SEIGNEURIN Arnaud**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**STAHL Jean-Paul**	**Maladies infectieuses, maladies tropicales**
PU-PH	**STANKE Françoise**	**Pharmacologie fondamentale**
MCU-PH	**STASIA Marie-José**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**STURM Nathalie**	**Anatomie et cytologie pathologiques**
PU-PH	**TAMISIER Renaud**	**Physiologie**
PU-PH	**TERZI Nicolas**	**Réanimation**
MCU-PH	**TOFFART Anne-Claire**	**Pneumologie**
PU-PH	**TONETTI Jérôme**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
PU-PH	**TOUSSAINT Bertrand**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**VANZETTO Gérald**	**Cardiologie**
PU-PH	**VUILLEZ Jean-Philippe**	**Biophysique et médecine nucléaire**
PU-PH	**WEIL Georges**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**ZAOUI Philippe**	**Néphrologie**
PU-PH	**ZARSKI Jean-Pierre**	**Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie**

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Résumé

Introduction : Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) de haut risque font l'objet d'une recommandation d'un « 2nd look » de résection trans-urétrale de vessie (RTUV). L'objectif de cette étude était de comparer l'impact de la réalisation ou non d'un « 2nd look » de RTUV chez les patients atteints de ces tumeurs, en termes de récidive, progression et de survie.

Matériel et méthodes : Une étude rétrospective a été menée entre le 1er janvier 2010 et le 1er juillet 2017. Tous les patients consécutifs ayant eu une RTUV avec un diagnostic de carcinome urothélial vésical pTa de haut grade ou pT1 ont été inclus. Les patients avec suspicion clinico-radiologique de cT2, ou avec altération de l'état général importante ont été exclus. Les données démographiques (sexe, âge, antécédent de néoplasie des voies urinaires hautes), anatomopathologiques (diagnostic, présence de carcinome in situ, musculeuse vue), thérapeutiques (BCG thérapie, cystectomie) et pronostiques (survie sans récidive, sans progression, survie globale et spécifique) ont été évaluées en analyse univariée puis multivariée.

Résultats : 167 patients consécutifs ont été inclus, avec 88 dans le groupe 1 (absence de « 2nd look ») et 79 dans le groupe 2 (« 2nd look »). Les patients du groupe 2 étaient plus jeunes (70.2 vs 74.7 ans, p=0.005), avec plus souvent un diagnostic de pT1 (87.3% vs 51.1%, p<0.001), un diamètre tumoral supérieur (20.1 vs 14.1 mm, p=0.03) et avaient reçu plus fréquemment une BCG thérapie en post opératoire (70.9% vs 43.2%, p= 0.003). La survie sans récidive était significativement meilleure dans le groupe 2, avec un taux de récidive de 55.7% contre 76.0% après un suivi médian de 26 mois, alors que la progression, la survie globale et spécifique étaient similaires. En analyse multivariée, seule la réalisation d'un 2nd look apparait comme un facteur prédictif indépendant de meilleure survie sans récidive (HR à 0.46, p=0.03).

Conclusion : Il existe une meilleure survie sans récidive chez les patients avec une TVNIM de haut risque après « 2nd look ». Ces résultats soulignent l'importance de l'adhésion des urologues aux recommandations en onco-urologie des organismes tels que l'Association Française d'Urologie et l'European Association of Urology.

Summary

Second look of transurethral bladder resection in high risk non-muscle invasive bladder tumor leads to a better recurrence-free survival

C.Overs, G. Fiard, C. Thuillier, G. Pic,JW. Lee, B. Boillot, N.Terrier, JJ. Rambeaud, JL. Descotes,

JA Long

Introduction: A second look transurethral bladder resection (TUBR) is recommended for high risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). The aim of this study was to compare the impact of performing or not a 2nd look TUBR in patients with high risk NMIBC, in terms of recurrence, progression and survival.

Materiel and methods: a retrospective study has been performed between the 1st January 2010 and the 1st July 2017. All consecutive patients with a diagnosis of high grade pTa high or pT1 urothelial bladder carcinoma were eligible. Patients with high clinico-radiological suspicion of cT2, or important alteration of general condition were excluded. Demographic (sex, age, past history of upper urinary tract neoplasm) histologic (diagnosis, carcinoma in situ, presence of detrusor muscle) therapeutic (BCG therapy, cystectomy) and prognosis data (recurrence-free survival, progression-free survival, global and specific survival) were studied in univariate then multivariate analysis.

Results: 167 consecutive patients were included, with 88 in group 1 (no 2nd look) and 79 in group 2 (2nd look). Patients in group 2 were younger (70.2 vs 74.7 years old, p= 0.005), with more often a pT1 diagnosis (87.3% vs 51.1%, p<0.001) higher tumor diameter (20.1 vs 14.1 mm, p=0.03) and more frequently had BCG therapy (70.9% vs 43.2%, p=0.003). Recurrence-free survival was significantly better in group 2, with a rate of 55.7% vs 76.0% after a mean follow-up of 26 months, whereas progression-free survival, global and specific survival were similar. In multivariate analysis, only the realization of a 2nd looks TUBR was a significant predictive factor of a better recurrence-free survival (HR 0.46, p=0.03).

Conclusion: There is a better recurrence-free survival in patients with high risk NIMBC after 2nd look TUBRT. These results emphasize the importance of the adherence of urologists to the Association Française d'Urologie and the European Association of Urology guidelines.

La résection de « 2nd look » améliore la survie sans récidive des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas la musculeuse de haut risque.

C.Overs, G. Fiard, C. Thuillier, G. Pic, JW. Lee, B. Boillot, N.Terrier, JJ. Rambeaud, JL. Descotes , JA Long

Mots-clés : carcinome urothélial de vessie, tumeur non infiltrant la musculeuse de haut risque, 2nd look, survie sans récidive

Abstract

Introduction : Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) de haut risque font l'objet d'une recommandation d'un « 2nd look » de résection trans-urétrale de vessie (RTUV). L'objectif de cette étude était de comparer l'impact de la réalisation ou non d'un « 2nd look » de RTUV chez les patients atteints de ces tumeurs, en termes de récidive, progression et de survie.

Matériel et méthodes : Une étude rétrospective a été menée entre le 1er janvier 2010 et le 1er juillet 2017. Tous les patients consécutifs ayant eu une RTUV avec un diagnostic de carcinome urothélial vésical pTa de haut grade ou pT1 ont été inclus. Les patients avec suspicion clinico-radiologique de cT2, ou avec altération de l'état général importante ont été exclus. Les données démographiques (sexe, âge, antécédent de néoplasie des voies urinaires hautes), anatomopathologiques (diagnostic, présence de carcinome in situ, musculeuse vue), thérapeutiques (BCG thérapie, cystectomie) et pronostiques (survie sans récidive, sans progression, survie globale et spécifique) ont été évaluées en analyse univariée puis multivariée.

Résultats : 167 patients consécutifs ont été inclus, avec 88 dans le groupe 1 (absence de « 2nd look ») et 79 dans le groupe 2 (« 2nd look »). Les patients du groupe 2 étaient plus jeunes (70.2 vs 74.7 ans, p=0.005), avec plus souvent un diagnostic de pT1 (87.3% vs 51.1%, p<0.001), un diamètre tumoral supérieur (20.1 vs 14.1 mm, p=0.03) et avaient reçu plus fréquemment une BCG thérapie en post opératoire (70.9% vs 43.2%, p= 0.003). La survie sans récidive était significativement meilleure dans le groupe 2, avec un taux de récidive de 55.68% contre 75.95% après un suivi médian de 26 mois, alors que la progression, la survie globale et spécifique étaient similaires. En analyse multivariée, seule la réalisation d'un « 2nd look » apparait comme un facteur prédictif indépendant de meilleure survie sans récidive avec un HR à 0.46 (p=0.03).

Conclusion : Il existe une meilleure survie sans récidive chez les patients avec une TVNIM de haut risque après 2nd look. Ces résultats soulignent l'importance de l'adhésion des urologues aux recommandations en onco-urologie des organismes tels que l'Association Française d'Urologie et l'European Association of Urology.

1) Introduction

Les tumeurs de vessie sont la 5ieme cause de cancer en France et la 7ieme en terme de décès par cancer en France en 2012 (1). Les tumeurs vésicales n'infiltrant pas la musculeuse (TVNIM) ont une capacité à récidiver ou de progresser de l'ordre de 50-70% et 15-30% respectivement (2). Ces tumeurs relèvent d'un traitement conservateur, alors que les tumeurs infiltrant la musculeuse sont candidates à une cystectomie d'emblée. Le 1er temps de la prise en charge est une résection transurétrale de vessie (RTUV), à visée diagnostique et thérapeutique. Depuis 2010, les recommandations du comité d'onco-urologique de l'Association Française d'Urologie (AFU) (3) ainsi que de l'European Association of Urology (EAU) (4) préconisent une réévaluation endoscopique de « 2nd look » de toutes les tumeurs pTa de haut grade (G3) et pT1, dans les 2 à 6 semaines après la 1ère résection. Cette seconde évaluation permet de compléter l'exhaustivité de la résection initiale, puisque l'on peut retrouver jusque dans 70% des cas un cancer résiduel après résection d'allure complète (2). Elle permet aussi de reclasser plus précisément ces lésions, et d'ainsi proposer le traitement le plus adéquat au patient (5).

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact du « 2nd look» dans notre centre, en termes de récidive, progression, survie globale et spécifique.

2) Matériel et Méthodes :

Patients

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective effectuée entre le 1er janvier 2010 et le 1er juillet 2017, au CHU de Grenoble. Les patients éligibles étaient opérés d'une TVNIM classée histologiquement pTa G3 et/ou pT1 par l'un des pathologistes de notre centre. Ont été exclus les patients avec du carcinome in situ isolé, les fortes suspicions clinico-radiologiques de cT2 avec lésion de type pT1 lors de la 1ere résection, et les patients avec résection palliative de propreté en raison d'un état général très altéré.

Recueil des données

Les dossiers médicaux informatisés à partir du logiciel Cristalnet du CHU de Grenoble ont permis de relever les données démographiques (sexe, âge), pathologiques (nombre de résections antérieures, symptomatologie amenant au diagnostic, antécédent de néoplasie du haut appareil urinaire, impression peropératoire de résection complète) , histologiques (stade, présence de cis associée, présence de la musculeuse, résultats et délai du « 2nd look ») thérapeutiques (instillations d'amétycine, ou de BCG thérapie, cystectomie) et pronostiques (suivi médian, survie globale et spécifique, survie sans récidive ou progression) des patients inclus. Le critère de jugement principal était la survie sans récidive. Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression, la survie globale et la survie spécifique.

Analyse statistique

Les données ont été décrites selon leur médiane et leur interquartile ou leur moyenne et leur écart-type (si distribution normale). Les données des patients ont été comparées en utilisant un test non paramétrique de Mann-Whitney pour les données continues et un test exact de Fisher pour les données catégorielles. L'analyse de survie était réalisée selon la technique de Kaplan-Meier avec analyse du Log Rank. L'analyse multivariée était effectuée par un modèle proportionnel de Cox. Le logiciel utilisé était JMP version x (SAS Inc.). Le seuil de significativité a été choisi à 0,05.

3) Résultats

3.1. Description de la cohorte

Parmi les 206 patients ayant bénéficié d'une RTUV pour TVNIM de haut risque, 167 répondaient aux critères d'inclusion. Parmi ceux-ci, 79 patients (47.3%) ont eu un « 2nd look » de RTUV (fig 1).

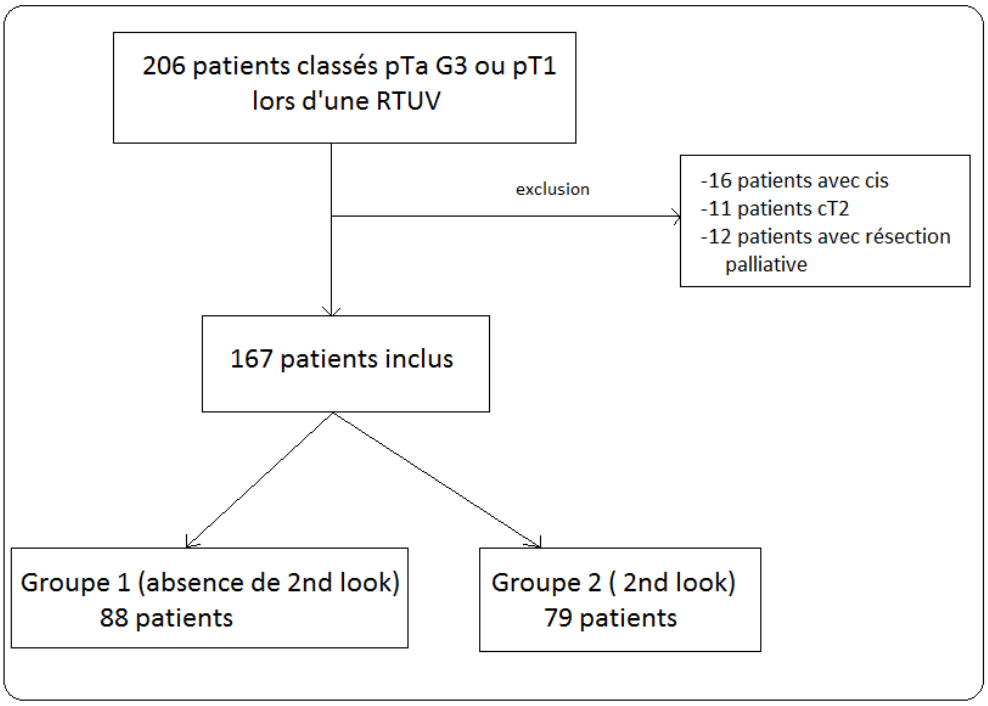


Fig. 1 Flow chart. *RTUV : résection Trans urétrale de vessie. Cis : carcinome in situ*

3.1.1. Données pré-per et post opératoires

Les données préopératoires, en termes de sexe, âge, nombre de résections antérieures, résultat des cytologies, symptôme amenant à découvrir une lésion et antécédent de néoplasie du haut appareil urinaire sont résumées dans le tableau 1. Les patients du groupe 2 étaient significativement plus jeunes (70.2 vs 74.7 ans, p=0.005) alors que ceux du groupe 1 étaient plus fréquemment déjà suivis pour une TVNIM avec résection antérieure.

	Groupe 1 : absence de « 2nd look » n= 88 (%)	Groupe 2 : « 2nd look » n= 79 (%)	p-value
Sexe masculin	75(85.2)	68(86)	P=0.86
Age moyen (année) (étendue)	74.7 [31-92]	70.2 [46-91]	
Ecart type	10.9	10.1	P=0.005
Nombre de résections antérieures	0 =57(64.8) 1=13(14.8) 2=5(5.7) >=3=13(14.7)	0 =69(87.3) 1=3(3.8) 2= 4(5) >=3=3(3.9)	P=0.03
Cytologie			
-normale	25(28.4)	21(26.6)	
- bas grade	17(19.3)	16(20.2)	P=0.57
- haut grade	23(26.1)	16(20.2)	
- non connue	23(26.1)	26(32.9)	
Symptômes			
- aucun	14(16)	6(7.7)	
- Surveillance d'une tumeur de vessie déjà connue :	29(33)	10(12.8)	P=0.003
-Infection	0	1(1.3)	
-hématurie	39(44.8)	49(62.8)	
-irritatif	4(4.6)	10(12.8)	
-obstruction	1(1.1)	2(2.5)	
Antécédent de néoplasie des voies urinaires hautes	2(2.3)	3(3.8)	P=0.56

Tableau 1 : caractéristiques préopératoires

Les groupes étaient différents en terme de diagnostic anatomopathologique puisque le groupe 2 avait un taux de pT1 (87.3%) supérieur à celui du groupe 1 (51.1%), avec aussi 4 patients classés pT2 après le « 2nd look » (5.06%) p<0.001. (Tableau 2)

	Groupe 1 : absence de « 2nd look » n= 88 (%)	Groupe 2 : « 2nd look » n= 79 (%)	p-value
Histologie :			
- pTa G3	43(48.7)	6(7.6)	
- pT1	45(51.1)	69(87.3)	P< 0.001
- pT2	0	4(5.06)	
- présence de cis	14(15.9)	18(22.8)	P=0.25
Impression peropératoire de résection complète macroscopique	87(89.6)	69(82.1)	P=0.14
Diamètre tumoral Peropératoire (mm)	14.1	20.1	P=0.03
Ecart type	15	21	
Nombre de polype en peropératoire (moy)	2.56	2.24	P=0.73
Ecart type	3.17	3.37	
Absence de musculeuse	9(10.2)	12(15.2)	P= 0.33

Tableau 2 : caractéristiques peropératoires et histologiques

Le tableau 3 résume les résultats du groupe 2 pour le délai de « 2nd look » et les résultats anatomopathologies. Les résultats histologiques ne sont pas différents selon le délai du « 2nd look » (inférieur ou égal à 6 semaines ou supérieur ou égal à 7 semaines), p=0.56.

	Groupe 2 n=79 (%)	
Délai médian entre les 2 chirurgies (semaines)	7 [1-24] IQ25=6 IQ75=10	
Histologie		
Globale	-absence de tumeur = 30(37.9) -similaire à la 1ere RTUV= 28 (35.4) - Up grading = 13(16.4) dont 4 apparitions de pT2 (5.06) - down grading = 8(10.1)	
Selon le délai du « 2nd look »		
2-6 semaines n=37	-absence de tumeur = 15 (40.5) -similaire à la 1ere RTUV= 15(40.5) - Up grading = 5(13.5) dont 3 apparitions de pT2 (8.1) - down grading = 2(5.4)	P=0.56
>6 semaines n= 42	-absence de tumeur = 15 (35.7) -similaire à la 1ere RTUV= 13 (30.9) - Up grading = 8 (19) dont 1 apparition de pT2 (2.4) - down grading = 6 (14.3)	

Tableau 3 : délai et histologie du « 2nd look » de résection de vessie. *RTUV : résection trans-urétrale de vessie*

Après un suivi similaire entre les 2 groupes, d'environ 26 mois, les patients du groupe 2 ont reçu plus fréquemment une BCG thérapie (70.9% vs 43.2%, p=0.003). Le nombre de cystectomies n'était pas significativement différent entre les 2 groupes (Tableau 4).

	Groupe 1 : absence de « 2nd look » n=88	Groupe 2 : « 2nd look » n=79	p-value
Traitement complémentaire (instillation)	49(57.7)	59(74.7)	P=0.01
Traitement adjuvant par cycles d'amétycine	11(14.5)	3(3.8)	P=0.08
Traitement adjuvant par BCG thérapie	38(43.2)	56 (70.9)	P=0.003
Suivi moyen (mois)	26.8 [0-96]	25.8 [1-84]	
Ecart type	22.4	22.1	P=0.76
Cystectomie	10(11.7)	16(20.25)	P=0.11

Tableau 4 : caractéristiques postopératoires et pronostiques

3.1.2. Courbes de survie sans récidive

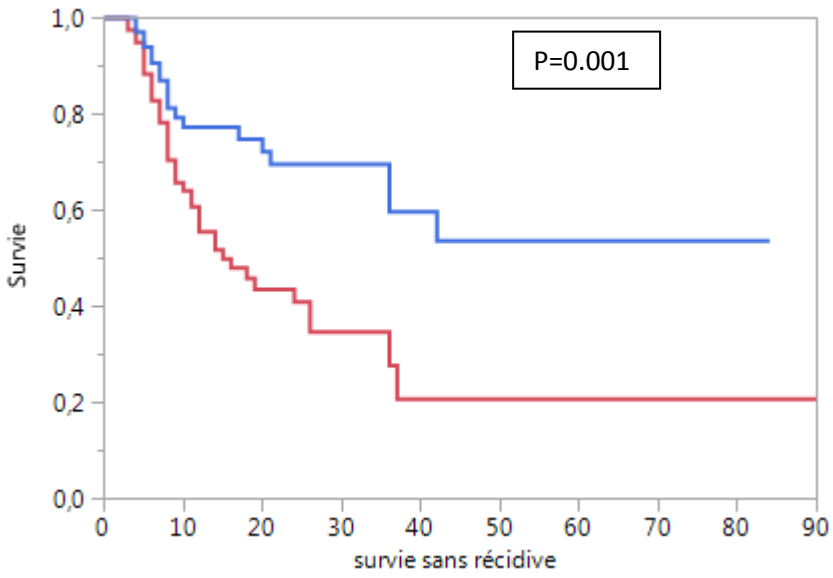


Fig. 2 Courbes de survie sans récidive. Groupe 1 en rouge, groupe 2 en bleu

On retrouve un taux de récidive de 55.7% dans le groupe « 2nd look », contre 76.0% dans le groupe sans « 2nd look » après un suivi médian de 26 mois, p=0.005.

3.1.3. Courbes de survie sans progression

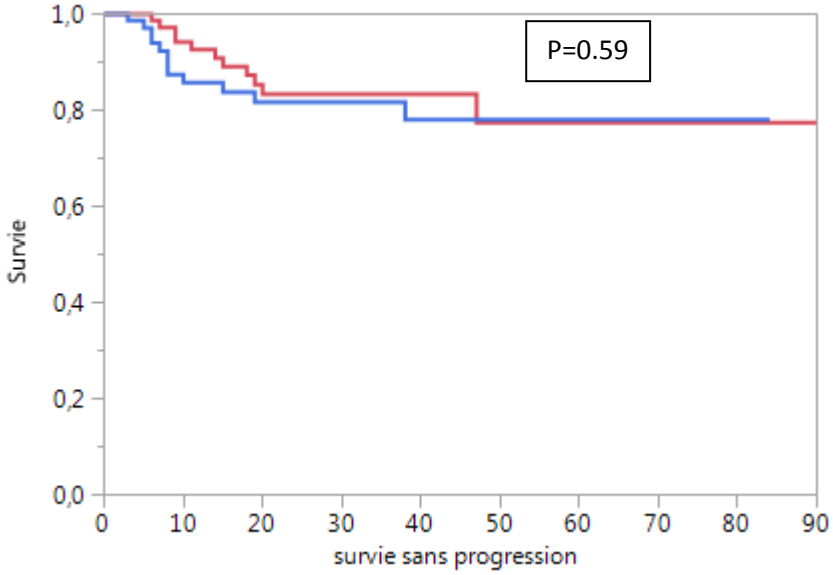


Fig. 3 Courbes de survie sans progression. Groupe 1 en rouge, groupe 2 en bleu.

3.1.4. Courbes de survie globale

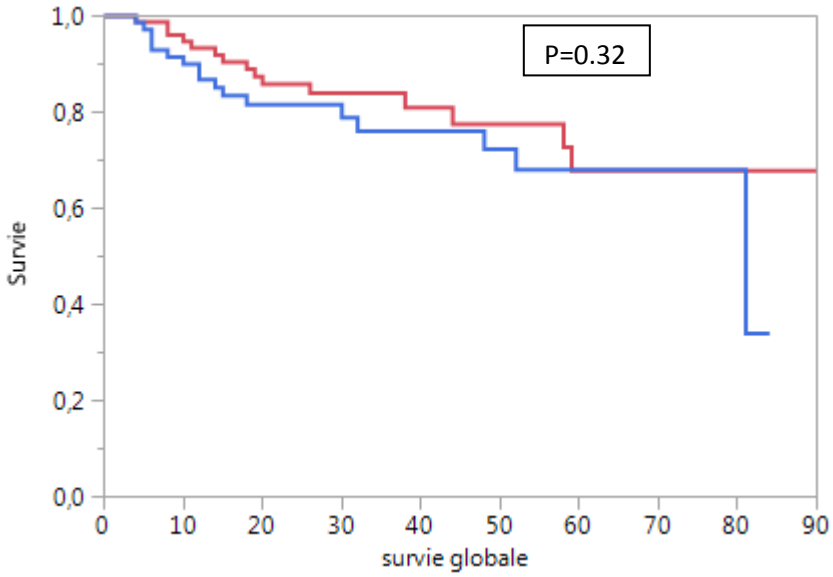


Fig. 4. Courbes de survie globale. Groupe 1 en rouge, groupe 2 en bleu

3.1.5. Courbes de survie spécifique

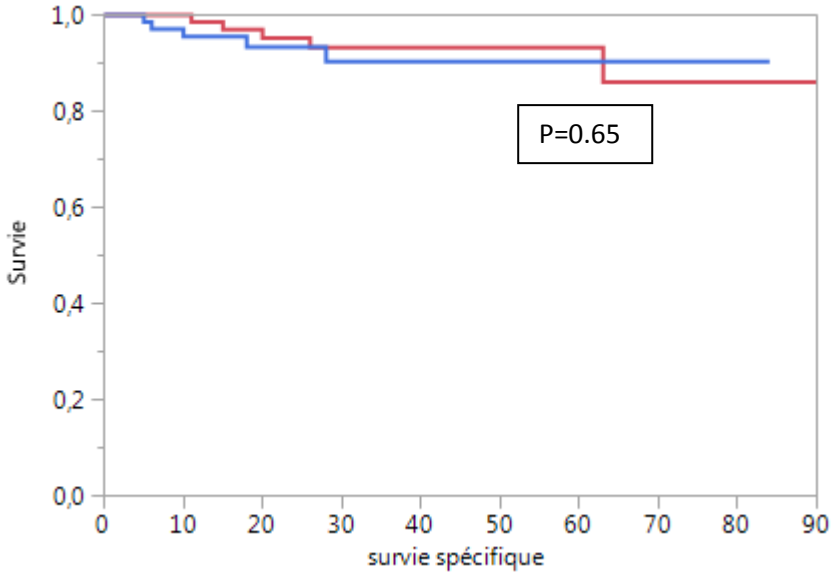


Fig. 5 Courbes de survie spécifique. Groupe 1 en rouge, groupe 2 en bleu.

3.2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, tous les facteurs significativement différents entre les 2 groupes en analyse univariée ont été inclus dans le modèle : l'âge, le diagnostic histologique, le nombre de RTUV antérieures, les symptômes faisant découvrir la tumeur, le volume du polype et la réalisation d'une BCG thérapie.

Seule la réalisation du « 2nd look » était un facteur indépendant significatif de meilleure survie sans récidive, avec un Hazard Ratio à 0.46. (Tableau 5)

Covariable	HR	IC 95	P-valeur P-value
2nd look	0.46	0.23-0.92	0.03*
Diagnostic histologique (pTa G3/pT1)	1.16	0.60-2.28	0.87
BCG thérapie	0.82	0.45-1.51	0.21
Nombre de RTUV antérieures	1.25	0.35-1.89	0.94
symptômes	1.07	0.99-1.10	0.85
volume du polype	1.01	0.99-1.03	0.49
Age	1.03	0.99-1.06	0.15

Tableau 5. Analyse multivariée des facteurs prédictifs de survie sans récidive

4) Discussion

Cette étude rétrospective entre le 1er janvier 2010 et le 1er juillet 2017 au CHU de Grenoble retrouve une meilleure survie sans récidive chez les 79 patients présentant une TVNIM de haut risque ayant bénéficié d'un « 2nd look » de RTUV. En analyse multivariée, il s'agissait du seul facteur prédictif indépendamment des autres facteurs tels que le diagnostic (pTa/pT1), la réalisation d'une BCG thérapie, ou le volume tumoral. Les survies sans progression, globale et spécifique ne sont par contre pas différentes entre les 2 groupes. Ces résultats confirment l'importance de suivre les recommandations émises par le comité d'onco-urologie de l'AFU et de l'EAU depuis 2010.

En effet, Grimm et Al. (6) avaient déjà montré une amélioration de la survie sans récidive chez 124 patients présentant une TVNIM. A partir de séries prospectives, la méta-analyse de Dobruch (5) permettait de mettre en évidence chez 4 études sur 7 une amélioration de la survie sans récidive et progression (7-10), avec une différence de récidive de 35.4% contre 28% à 2 et 3 ans de suivi. Comme dans notre étude, la BCG thérapie n'était pas un facteur prédictif de meilleure survie, alors que sfakianos et al. avaient démontré une meilleure réponse des patients avec « 2nd look » à la BCG thérapie (10).

Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude d'influence du stade tumoral et de la BCG thérapie. Les patients du groupe 2 avaient proportionnellement plus de tumeur pT1 (87.3% vs 51.1%, p<0.001) mais avaient aussi bénéficié plus souvent d'une BCG thérapie (70.9% vs 43.2%, p=0.003).

Concernant la progression, nous n'avons pas mis en évidence de différence, contrairement aux séries de Divrik (8-9) et Sfakianos (10) qui retrouvaient un taux de progression de 18.3% à 5 ans et 6.5% à 3 ans si réalisation d'un 2nd look, contre 32.8% et 23.5% respectivement sans.

Nous n'avons pas non plus mis en évidence de différence en terme de survie globale ou spécifique.

Dans notre série, 4 patients (5.1%) qui avaient un diagnostic initial de pT1 ont été upgradés en pT2 lors du « 2nd look », dont 3 avaient la présence de musculeuse lors de la 1ere résection, et ont alors eu une cystectomie d'emblée. Un taux assez similaire avait été retrouvé chez Drivik (8-9), avec 7.6% de diagnostic de tumeur infiltrant lors du « 2nd look ». Herr et al (11) retrouvaient dans leur série de 96 patients avec une TVNIM, un taux de 29% de up-staging en tumeur infiltrant le muscle. Cette même série ne retrouvait pas de lésion résiduelle au « 2nd look » dans 24% des cas, alors que ce taux était de 37.9% dans la nôtre. Les résultats de leur 2nd résection ont changé le traitement des patients dans 33% des cas.

Les résultats des cytologies sont en accord avec ceux déjà publiés, à savoir une sensibilité médiocre, de l'ordre de 38% selon Planz et al (12). Cette sensibilité augmente avec le grade tumoral, ainsi que la répétition des prélèvements (passant à 78.3% après un 3ieme échantillon).

Il a été retrouvé dans le groupe sans « 2nd look », 9 patients (10.2%) sans présence de musculeuse lors de l'analyse histologique. Six de ces patients ont reçu une BCG thérapie sans autre geste de résection, alors que 2 patients ont eu une cystectomie d'emblée pour une tumeur non résécable en totalité. Un patient n'a pas pu avoir de traitement complémentaire car est décédé d'une hémoptysie 4 mois après la résection.

Le délai médian du « 2nd look » était supérieur à celui des recommandations (2-6 semaines) et peut s'expliquer pour les 14 patients avec délais > 12 semaines par le fait qu'il s'agissait dans 3 cas (21.4%) d'un 2nd avis avec des patients suivis initialement par un urologue en dehors de notre centre. Parmi ces 14 patients, 7 (50%) n'avaient pas de tumeur retrouvée lors de la 2nd résection, 5 (35.7%) avaient une tumeur identique, 1 (7.1%) avait progressé et 1 (7.1%) avait une tumeur moins agressive. Ces résultats de 2nd look avec délai tardif ne différeraient pas de ceux pour les « 2nd look » réalisés dans les 12 semaines suivant le 1er geste (p=0.7).

Dans notre série, la moitié des patients n'ont pas eu de « 2nd look », il s'agissait de patients plus souvent déjà suivis (33% vs 12.8% dans le groupe 1 et 2 respectivement, p=0.003) et ayant déjà bénéficié d'une résection puisqu'il y avait un taux de 64.8% vs 87.3% de primo-résection dans le groupe 1 et 2 respectivement, p=0.03. Les travaux antérieurs étudiant l'adhésion des urologues aux recommandations des sociétés savantes retrouvaient un taux assez similaire (13-15). Witjes et Al. avaient un taux d'adhésion de 47% pour les patients de risque intermédiaire, et 50% pour les hauts risques.

Les limites de notre étude sont nombreuses. Premièrement elle est rétrospective. Les 2 groupes étaient différents en termes d'âge, de diagnostic (notamment avec 16.4% de patients ayant eu un up grading de leur lésion, dont l'apparition de 4 tumeurs infiltrant le muscle). L'analyse histologique était réalisée par différents anatomopathologistes, avec utilisation de 3 classifications différentes du grade en fonction de la date de l'analyse et du médecin (classification OMS 1973 en grade G1 à 3, classification OMS 2004 en haut, intermédiaire ou bas grade et classification OMS 2016 en bas ou haut grade) . Le délai médian du « 2nd look » était supérieur à celui préconisé par les recommandations (7 semaines vs 2 à 6 semaines). Cependant, l'étude du diagnostic histologique du « 2nd look » en fonction du délai (inférieur ou supérieur à 6 semaines) ne retrouvait pas de différence entre ces 2 groupes.

Ces résultats vont nous amener à nous réorganiser au sujet de la prise en charge de ces patients. Le 1ère axe serait d'appliquer d'avantage les recommandations d'onco-urologie avec réalisation d'un « 2nd look » pour toutes les lésions pT1 et surtout pTaG3 qui avaient été sujettes à moins de « 2nd look » jusqu'à présent (sauf patients en soins palliatifs ou forte suspicion clinico-radiologique de pT2). Pour atteindre ce but, nous pourrions rappeler les arbres décisionnels de prise en charge des tumeurs de vessie lors de la présentation des dossiers préopératoires en staff, et avoir à portée de main ces arbres décisionnels en salle de consultation. Le 2nd axe serait de pouvoir diminuer le délai entre les 2 résections, en planifiant une 2nd date de chirurgie dès parution des résultats sur le logiciel informatique et en améliorant leur délai de parution grâce à une collaboration optimale avec les anatomopathologistes.

5) Conclusion

Cette étude fait ressortir l'importance de la réalisation d'un « 2nd look » de résection endoscopique des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle de haut risque. La survie sans récidive était meilleure chez les patients ayant bénéficié d'un « 2nd look » sans toutefois d'amélioration de la survie globale ou spécifique. La réalisation d'un « 2nd look » de résection était le seul facteur prédictif indépendant de meilleure survie sans récidive. L'adhésion aux recommandations des différents organismes nationaux et internationaux (AFU et EAU) sont un point clé dans la prise en charge de ces tumeurs

6) Bibliographie

1. Institut de veille sanitaire, Epidémiologie du cancer de vessie, 2012
2. Adiyat, K. T. *et al.* 'Complete transurethral resection of bladder tumor': are the guidelines being followed? *Urology* **75,** 365–367 (2010).
3. Rouprêt, M. et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on bladder cancer]. Prog. Urol. 27 Suppl 1, S67–S91 (2016).
4. Babjuk, M. *et al.* EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur. Urol.* **71,** 447–461 (2017).
5. Dobruch, J.et al. Clinical value of transurethral second resection of bladder tumor: systematic review. - PubMed - NCBI. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25129540. (Accessed: 24th August 2017)
6. Grimm, M.-O. *et al.* Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J. Urol.* **170,** 433–437 (2003).
7. Kim, W. et al. Value of immediate second resection of the tumor bed to improve the effectiveness of transurethral resection of bladder tumor. J. Endourol. 26, 1059–1064 (2012).
8. Divrik, R. T., Sahin, A. F., Yildirim, U., Altok, M. & Zorlu, F. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial. *Eur. Urol.* **58,** 185–190 (2010).
9. Divrik, R. T., Yildirim, U., Zorlu, F. & Ozen, H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J. Urol.* **175,** 1641–1644 (2006).
10. Sfakianos, J. P., Kim, P. H., Hakimi, A. A. & Herr, H. W. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder

cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J. Urol.* **191,** 341–345 (2014).

11. Herr, H. W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J. Urol. 162, 74–76 (1999).
12. Planz, B. *et al.* The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* **31,** 304–308 (2005).
13. van Rhijn, B. W. G. & Burger, M. Bladder cancer: Low adherence to guidelines in non-muscle-invasive disease. Nat Rev Urol 13, 570–571 (2016).
14. Torreggiani, A. et al. [Clinical practice and adherence to the diagnosis and treatment of NMIBC guidelines: a report of a recognition based clinical cases study]. Urologia 82, 58–70 (2015).
15. Witjes, J. A. et al. Current clinical practice gaps in the treatment of intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) with emphasis on the use of bacillus Calmette-Guérin (BCG): results of an international individual patient data survey (IPDS). BJU Int. 112, 742–750 (2013).

Remerciements

A mon président de thèse, le professeur Jean -Luc Descotes qui a accepté de me former à l'urologie, et qui m'a guidée dans le choix d'un sujet de thèse passionnant et d'actualité.

A mon directeur de thèse, Le professeur Long. Merci Jean Alex d'avoir accepté si naturellement et gentiment d'être mon directeur de thèse, et pour toute ton aide pour ce laborieux travail.

A tous mes chefs d'urologie, PU-PH, MCU, PH, CCA ou autre, qui m'ont tant appris sur cette superbe discipline, tant sur le plan pratique, théorique et … humain ! A toute l'équipe du 14ième, médicale et paramédicale, qui m'ont donné la joie d'aller partir travailler tous ces matins avec eux, et d'être impatiente d'arriver par l'ascenseur au sommet du CHU.

A mes co-internes de tous mes stages, grenoblois, clermontois, lyonnais, strasbourgeois, à vos entraides, vos soutiens, et votre bonne humeur pour travailler ensemble.

A tous mes amis de la faculté, avec qui tant de soirées, de fous rires et quelques mariages ont permis de continuer à lier des liens en dehors du travail. Spéciale pensée à Virg, qui a toujours été là et bienveillante.

A l'équipe toulousaine du CHU de Rangeuil, qui m'a accueillie à bras ouvert pendant ces 6 mois extrêmement enrichissants dans leur équipe dynamique et sympathique. Votre petit accent me rappellera toujours d'excellents souvenirs.

A ma famille. Man qui m'a toujours soutenue et aidée comme une maman, aux moments qu'on pouvait passer ensemble après le boulot. To dad because you understand what slogging means. A Bastien qui a suivi de près ces 12 années d'études, qui a partagé mes galères parfois, ou mes joies. A bizuth qui a suivi mes pas vers les bancs de la fac de médecine, puis a trouvé son propre chemin en dehors du bloc, à Besac. Toi aussi tu finiras bientôt, courage !

A Mimou, qui sait ce que c'est d'être d'astreinte, de ne pas savoir combien de temps l'intervention que l'on démarre va durer, de ne m'avoir jamais mis la pression d'être en retard en sortant du travail, et surtout qui m'a toujours soutenue dans ce que je faisais, surtout quand nous étions éloignés de 500km pour 6 mois.

Et pour finir, à tous ceux que j'aurais pu oublier mais, ils le savent, ils comptent beaucoup pour moi !

CONCLUSION DE THESE

THÈSE SOUTENUE PAR : OVERS Camille

TITRE : LA RESECTION DE « 2ND LOOK » AMELIORE LA SURVIE SANS RECIDIVE DES TUMEURS DE VESSIE N'INFILTRANT PAS LA MUSCULEUSE DE HAUT RISQUE

CONCLUSION :

Cette étude fait ressortir l'importance de la réalisation d'un « 2nd look » de résection endoscopique des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle de haut risque.

Dans cette analyse rétrospective, 167 patients consécutifs avec une lésion vésicale pTa G3 ou pT1 ont été comparés en fonction de la réalisation ou non d'un « 2nd look » de résection transurétrale de vessie.

Les 2 groupes n'étaient pas similaires en analyse univariée puisque les patients du groupe « 2nd look » étaient plus jeunes (70.2 vs 74.7 ans, p=0.005), avec plus souvent un diagnostic de lésion pT1 (87.3% vs 51.1%, p<0.001), un diamètre tumoral supérieur (20.1 vs 14.1 mm, p=0.03) et ils avaient reçu plus fréquemment une BCG thérapie en post opératoire (70.9% vs 43.2%, p= 0.003).

La survie sans récidive était meilleure chez les 79 patients ayant bénéficié d'un « 2nd look ». Il n'a pas contre pas été retrouvé de différence en termes de progression, de survie globale ou spécifique.

En analyse multivariée, la réalisation d'un « 2nd look » de résection trans urétrale de vessie apparait comme le seul facteur prédictif de meilleure survie sans récidive avec un hazard ratio de 0.46 (p=0.03).

L'adhésion aux recommandations des différents organismes nationaux et internationaux (AFU et EAU) sont un point clé dans la prise en charge de ces tumeurs. Ces résultats vont permettre de réorganiser la prise en charge de ces patients dans le service.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 14 septembre 2017

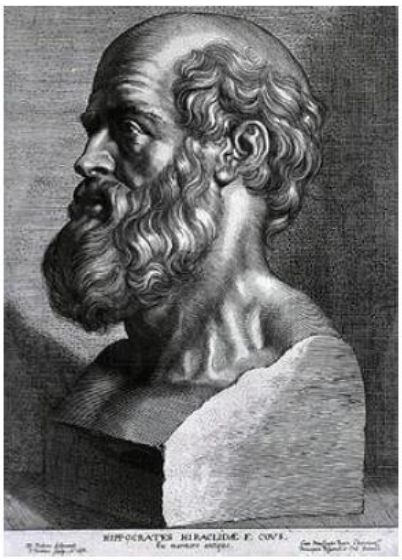
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Centre Hospitalier Régional
et Universitaire de Grenoble
SERVICE D'UROLOGIE
Professeur J.L. DESCOTES
N° ADELI 38 1 05380 0 0 3 33 1 16
Pr Jean-Luc DESCOTES

LE DOYEN

DE L'UFR DE MÉDECINE

Pour la Présidente
et par délégation
Pr Jean-Paul ROMANET
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples 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.