



**HAL**  
open science

# Efficacité de l'HIVEC chez les patients atteints d'un cancer de vessie non infiltrant le muscle de haut risque et/ou en échec d'un traitement par BCG

Laure Doisy

► **To cite this version:**

Laure Doisy. Efficacité de l'HIVEC chez les patients atteints d'un cancer de vessie non infiltrant le muscle de haut risque et/ou en échec d'un traitement par BCG. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02969324

**HAL Id: dumas-02969324**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02969324>**

Submitted on 16 Oct 2020

**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.

**Efficacité de l'HIVEC chez les patients atteints d'un cancer de vessie non infiltrant le muscle de haut risque et/ou en échec d'un traitement par BCG**

# **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 26 Juin 2020**

**Par Madame Laure DOISY**

**Née le 19 mai 1991 à Grasse (06)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de CHIRURGIE GÉNÉRALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur ROSSI Dominique</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Docteur PIGNOT Géraldine</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Professeur BASTIDE Cyrille</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur LECHEVALLIER Eric</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur BOISSIER Romain</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur WALZ Jochen</b>	<b>Assesseur</b>

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Asseseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

**Directeur** : **Pr. Jean-Michel VITON**

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso-kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge  
ALDIGHERI René  
ALESSANDRINI Pierre  
ALLIEZ Bernard  
AQUARON Robert  
ARGEME Maxime  
ASSADOURIAN Robert  
AUFFRAY Jean-Pierre  
AUTILLO-TOUATI Amapola  
AZORIN Jean-Michel  
BAILLE Yves  
BARDOT Jacques  
BARDOT André  
BERARD Pierre  
BERGOIN Maurice  
BERLAND Yvon  
BERNARD Dominique  
BERNARD Jean-Louis  
BERNARD Pierre-Marie  
BERTRAND Edmond  
BISSET Jean-Pierre  
BLANC Bernard  
BLANC Jean-Louis  
BOLLINI Gérard  
BONGRAND Pierre  
BONNEAU Henri  
BONNOIT Jean  
BORY Michel  
BOTTA Alain  
BOURGEADE Augustin  
BOUVENOT Gilles  
BOUYALA Jean-Marie  
BREMONT Georges  
BRICOT René  
BRUNET Christian  
BUREAU Henri  
CAMBOULIVES Jean  
CANNONI Maurice  
CARTOUZOU Guy  
CAU Pierre  
CHABOT Jean-Michel  
CHAMLIAN Albert  
CHARPIN Denis  
CHARREL Michel  
CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert  
DEVRED Philippe  
DJIANE Pierre  
DONNET Vincent  
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel  
DUMON Henri  
ENJALBERT Alain  
FAVRE Roger  
FIECHI Marius  
FARNARIER Georges  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCES Yves  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis  
GALLAIS Hervé  
GAMERRE Marc  
GARCIN Michel  
GARNIER Jean-Marc  
GAUTHIER André  
GERARD Raymond  
GEROLAMI-SANTANDREA André  
GIUDICELLI Roger  
GIUDICELLI Sébastien  
GOUDARD Alain  
GOUIN François  
GRILLO Jean-Marie  
GRISOLI François  
GROULIER Pierre  
HADIDA/SAYAG Jacqueline  
HASSOUN Jacques  
HEIM Marc  
HOUEL Jean  
HUGUET Jean-François  
JAQUET Philippe  
JAMMES Yves  
JOUVE Paulette  
JUHAN Claude  
JUN Pierre  
KAPHAN Gérard  
KASBARIAN Michel  
KLEISBAUER Jean-Pierre  
LACHARD Jean  
LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul  
MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	MONTIES Jean-Raoul	VANUXEM Paul
	NAZARIAN Serge	VERVLOET Daniel
	NICOLI René	VIALETTES Bernard
	NOIRCLERC Michel	WEILLER Pierre-Jean
	OLMER Michel	
	OREHEK Jean	
	PAPY Jean-Jacques	
	PAULIN Raymond	
	PELOUX Yves	
	PENAUD Antony	
	PENE Pierre	
	PIANA Lucien	
	PICAUD Robert	
	PIGNOL Fernand	
	POGGI Louis	
	POITOUT Dominique	
	PONCET Michel	
	POUGET Jean	
	PRIVAT Yvan	
	QUILICHINI Francis	
	RANQUE Jacques	
	RANQUE Philippe	
	RICHAUD Christian	
	RIDINGS Bernard	
	ROCHAT Hervé	
	ROHNER Jean-Jacques	
	ROUX Hubert	
	ROUX Michel	
	RUFO Marcel	
	SAHEL José	
	SALAMON Georges	
	SALDUCCI Jacques	
	SAN MARCO Jean-Louis	
	SANKALE Marc	
	SARACCO Jacques	
	SARLES Jacques	
	SASTRE Bernard	
	SCHIANO Alain	
	SCOTTO Jean-Claude	
	SEBAHOUN Gérard	
	SERMENT Gérard	
	SOULAYROL René	
	STAHL André	
	TAMALET Jacques	
	TARANGER-CHARPIN Colette	
	THOMASSIN Jean-Marc	
	UNAL Daniel	
	VAGUE Philippe	
	VAGUE/JUHAN Irène	

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

## EMERITAT

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikael	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

---

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

### PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien  
GUIDA Pierre

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	ZATTARA/CANNONI Héléne
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline  
EVANS-VIALLAT Catherine  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
REVIS Joana  
ROMAN Christophe  
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)  
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Teodora Adriana (MCF) (69ème section)

#### BIostatistiques, Informatique Médicale ET Technologies de Communication 4604

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

#### CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

#### CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

#### CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)

#### CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYYS Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

#### CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019*  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### IMMUNOLOGIE 4703

#### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

#### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

#### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

#### MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

#### MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)  
 BENYAMINE Audrey (MCU-PH)



GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

#### NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

#### ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

#### OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

#### OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

#### NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

#### NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

#### PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

#### PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401****PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903****PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302****RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH) Timone

MAJ 01.09.2019

## REMERCIEMENTS

Au **Pr Rossi**, vous me faites l'honneur de présider mon Jury de thèse. Vous avez de grandes responsabilités pour autant vous restez à l'écoute et vos conseils sont toujours précieux. Votre service est à votre image, je suis très heureuse d'en faire partie. C'est un honneur pour moi d'intégrer votre équipe en tant que CCA.

Au **Pr Lechevallier**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de tout l'enseignement dont j'ai pu bénéficier lors de mon premier stage d'urologie dans votre service et lors de vos différentes interventions pédagogiques. Merci de votre disponibilité et de vos conseils qui ont orienté mon parcours.

Au **Pr Bastide**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, au cours de mon internat vous m'avez enseigné l'urologie avec pédagogie et justesse, ponctué d'humour. Par vos points de vue originaux et pertinents, vous êtes toujours de bons conseils. Je suis honorée de passer mes deux années de clinicat à vos côtés.

Au **Dr Boissier**, que j'ai connu lors de mon premier stage en Urologie. Au cours du semestre passé au sein de ton service, j'ai été témoin de ta grande maîtrise de la chirurgie, de ton professionnalisme ainsi que ta patience exemplaire. Je suis honorée que tu sois présent aujourd'hui.

Au **Dr Walz**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, j'étais encore jeune interne lorsque je suis passée dans votre service mais cela a été un réel tournant dans mon approche de l'urologie. Vous m'avez marquée par votre rigueur scientifique, votre patience mais aussi par votre accueil, des qualités que je m'efforce de développer au quotidien. Il me tarde de revenir travailler à vos côtés.

Au **Dr Pignot**, qui m'a fait l'honneur d'être ma directrice, merci pour ta grande disponibilité, tes réponses toujours rapides malgré mes nombreuses sollicitations. Tes précieux conseils et ton soutien m'ont permis d'évoluer avec confiance tout au long de mon internat. Tes qualités sont et continueront d'être une source d'inspiration dans ma pratique de la chirurgie : efficacité, attention, optimisme hors du commun, humour... J'espère transmettre l'urologie à mes futurs internes avec la même implication que la tienne et je suis sûre que nos moments au « Bien-être » seront encore nombreux.

**Merci à toutes les personnes qui ont rendu ce travail possible**, Arnaud pour cette collaboration inter-CHU, à Aurélien pour la collecte des données parisiennes.

**A Christine Germain** sans qui mes études n'auraient pas été envisagées.

**A ces différents Professeurs et médecins dont j'ai eu la chance de croiser le chemin** : Au Pr Raux de transmis sa passion de la médecine, au Pr Guy pour ses justes conseils qui m'ont été utiles tout au long de mon internat, au Dr Delarue pour mes premiers coups de bistouris et ces apéros bateau, à Géraldine Hery qui a été mon premier exemple en chirurgie, au Pr Karsenty pour votre enseignement et cette session kite interdite, au Dr Delaporte pour ma première JJ, au Dr Akiki et Dr Toledano pour leurs bon conseils, aux neuf chirurgiens de l'équipe du Pr Berdah qui m'ont tous beaucoup appris, à Stanislas pour son humour et ses bons conseil, au Dr Eghazarian pour votre enseignement et votre accueil chaleureux au sein de votre service, à Fred pour tous ces bons moments et tous tes « tips » que je pratique au quotidien, à Marc pour ta bonne humeur, à toute l'équipe du Pr Descotes pour leur accueil à Grenoble et spécialement au Pr Long pour sa patience mais aussi au Dr Boillot pour toutes ses belles histoires, au Pr Alimi pour sa pédagogie, au Pr Boufi pour son enseignement et ses réflexions toujours pertinentes, à Bianca pour entre autres ta gentillesse.

**A tous mes CCA et assistants qui par leur patience m'ont tout transmis** mais spécialement merci à Yoann pour mes premiers gestes et surtout ta constante gentillesse, travailler à tes cotés est un plaisir, à Nicolas pour ta rigueur exemplaire, ta pédagogie et tous tes bons conseils, à Pauline et Caroline pour leur bienveillance, à Camille.A pour ce super semestre, à Camille.O quand efficacité et sympathie fusionnent, à Cecilia pour ta patience, à Jenifer pour mon premier Bricker aussi merci à Thibault, Kevin, Karim et Philipe.

**Au toutes les IDE avec qui travailler est un plaisir** : Aux filles de l'HDJ de nord pour leur éternelle bonne humeur, à Elsa pour ton infaillible efficacité et merci à toute ton équipe qui est à ton image, à Solène pour tous ces bons moments, toujours les meilleurs de la journée, aussi merci pour tous ces fous rires les IBOD (elles se reconnaîtront) et enfin « une clac de salut » à Anne-cé, Ana et Alicia.

**A tous mes co-internes mais spécialement merci** : aux premières !! A Jacinthe, Manue et Sarah qui comme des sœurs m'ont guidée pour mes premiers pas, à Sami qui a toujours un bon plan dans la poche, à Hugo et Suzanne pour cette complicité et ces moments délirants, à vous deux et Chloé pour avoir rendu ce stage plus facile, à JB pour tes blagues complètement déplacées, à Thibaud pour ta bonne humeur tout terrain. A GG, Flo et Estelle qui ont donné à ces journées plus de fun, à GG à ton humeur qui est toujours bonne mais d'intensité proportionnelle à la propreté de tes cheveux, A Estelle surprenante sur tous les plans, A Karim, A Floriane ma co-interne de promo, A William que je souhaiterais croiser plus souvent en soirée, à Axel et Pauline pour votre investissement qui m'a permis

de guérir et aussi merci pour ces bons moments sur notre terrasse vu murs de l'APHM. Aux internes d'urologie que je n'ai pas eu la chance de connaître mais que je rencontrerai les années à venir.

**A mes Amis,**

**Aux amies de la Légion d'Honneur :** Neuf filles si différentes, neuf amitiés si précieuses et ce depuis 13 ans. A Meringue et Violaine mes amies depuis toujours.

**A mes différentes colocs qui ont été de véritables familles :**

*A la rue des Meuniers :* A Pierre la plus vieille amitié des bancs de la fac, il y a presque 11 ans, à toutes nos aventures et le meilleur reste à venir ! A Jésus l'espagnol à l'énergie positive illimitée, à Maxime, à nos parties d'échec au fin fond du Kirghizstan, merci de tous tes conseils toujours donnés avec humilité. A Thomas et Charlotte qui ont rendu les jours de D4 meilleurs !

*Aux Adrets* pour cette vue magnifique sur le massif de Belledonne. A Thomas et Chloé pour le chocolat !! Merci aussi pour le babysitting de fin de séjour, mais surtout merci pour votre exemple de vie inspirante et votre bonne humeur quel que soit le contexte.

*A la Carmagnoles :* A Coco et ta bonne humeur permanente, à nos futurs week-ends en compagnie de Clo sur l'eau ou sur la neige. A Kenny, au plaisir d'apprécier avec toi les vraies bonnes choses de la vie, comme les raviolis ! A Tanina pour ta sincérité, ton soutien inconditionnel et ton altruisme. A Mathilde pour ta force de caractère, tes dons de cuisinier et ta profonde gentillesse. A Guy qui a été un véritable pilier pendant tout mon internat, merci de ce soutien et de ces beaux moments partagés, aussi merci d'avance pour la tête que tu feras à notre première session de kite.

**Aux amis de la fac à Paris :**

A Marion ma première amitié à la fac et ton mari Tim pour son énergie débordante à toute heure, à tous les membres de notre groupe que j'apprécie tant ! A Coco pour toutes ces discussions et soirées no limit, à Caro pour ton regard toujours pertinent et drôle, à Marie qui cache si bien son jeu, à Charles pour tous nos entraînements de voile comme à nos courses dans les glaciers, à Hélène, toujours disponible pour de bons conseils, à JB et notre pari que je vais remporter, à Olivier le surexcité, à Aurélien et pas qu'à nos premiers moments, tu es devenu un exemple pour nous tous à travers ton combat face à la maladie.

A Dario, à ma plus belle rencontre des années D3/D4, à Lou, merci pour tes conseils en statistique, à Mathilde de m'avoir supportée pendant le travail de cette thèse mais surtout merci à vous deux pour nos belles amitiés et pour toutes ces aventures mythiques.

**Aux teams Montagne et évasions :**

A Chloé pour tous ces moments kite évasion, à Maxime pour ta compagnie dans les glaciers et ton soutien en ville, à Etienne pour notre ascension des Ecrins et toutes nos prochaines aventures, à Florent qui a su prendre une place en temps records dans ma vie alpine et citadine, à Rémi la force tranquille, à Frass pour cette connexion surprenante, à Ana la beauté mystique, à Bozon et tous ces miaous qui nous restent à vivre, à Bajet et ta constante bonne humeur, attention à ne pas le croiser sous une cape de pluie ni Clo qui est toute aussi redoutable.

### **A ma famille,**

A ma Mère, que j'admire tant, et qui malgré ses hautes responsabilités professionnelles a su faire de ses quatre enfants une priorité. Tu nous as transmis des valeurs fortes. Tu m'as permis de faire de mes différences une force. Merci de ton soutien inconditionnel.

A mon Père, tu m'as appris à rester curieuse et à toujours essayer de comprendre le monde d'un point de vue scientifique. Tu m'as transmis deux de mes trois passions : la mer et la montagne (la troisième étant la chirurgie). Merci de tous tes gestes attentionnés qui nous démontrent combien tu nous aimes.

A Guillaume mon grand frère, à ses indispensables compétences informatiques sans lesquels j'aurais réécrit cette thèse 3 fois. Surtout à ton intelligence que j'admire. Tu as toujours été disponible pour tes petites sœurs malgré ta vie bien remplie. Merci de nous avoir montré la voie.

A Sophie, ma grande sœur avec qui j'ai grandi et qui me connaît mieux que personne. Grâce à ta finesse d'esprit et ta subtilité tu nous relies en toute discrétion. Tu m'as supportée, rassurée et soutenue. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

A Alexis pour tes points de vue toujours pertinents et intéressants, merci de rendre ma sœur si heureuse. C'est un plaisir de te voir parfaitement intégré dans la famille.

A Claire ma petite sœur dont je suis tellement fière et qui désormais me met la misère sur dans tous les domaines surtout intellectuels (mais ouf, il me reste la montée du village). Ta grande sensibilité te permet de comprendre le monde qui t'entoure et de l'aider avec subtilité.

A Bénédicte ma cousine la plus proche, pour ta gentillesse et ton courage qui sont des exemples pour tous. A mes 20 autres cousins et cousines que j'ai plaisir à revoir chaque année.

A ma marraine Béatrice et à Michel qui malgré la distance ont toujours été présents aux différentes étapes de vie.

A Chantal et Claude pour votre accueil chaleureux pendant mes périodes de révisions les plus importantes. Mais surtout merci pour tous ces bons moments et toutes ces longues conversations animées.

A Mame, qui a entamé sa 100<sup>e</sup> année en pleine forme et est toujours aussi attentionnée pour ses petits-enfants, tu parviens à me faire rire à chaque discussion. A Mamie, merci de m'avoir soutenue comme une mère pendant mes années à la légion d'honneur. Je suis heureuse de cette complicité qui en est née.

A Chopin et ton impertinence.

### **Enfin**

Aux trois plus belles : Juliette pour ton soutien sans faille, Julia notre ange gardien à tous, Léa quand folie et bonté fusionnent.

A Anne France, à ton optimisme hors norme et ton énergie qui m'ont portée tout au long de mon internat. Tu le sais, tu es devenue plus qu'une copine de cordée. A nos futurs sommets et toutes nos prochaines biquettes que Pierre-louis se fera un plaisir de commenter. Merci à lui de te rendre si heureuse.

A Paul pour notre amitié infaillible qui est un vrai moteur dans ma vie.

A Cocorosie et à Nils frahm,

**A tous,**

**MERCI**

# SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	1
2. MATERIELS ET METHODES.....	2
2.1 Patients.....	2
2.2 Système utilisé.....	3
2.3 Protocole d'instillation .....	3
2.4 Méthode de suivi.....	3
2.5 Critères de jugement.....	3
2.6 Analyse statistique.....	4
3. RESULTATS.....	4
3.1 Caractéristiques des patients.....	4
3.2 Résultats oncologiques.....	7
3.3 Facteurs prédictifs de récidence et de progression après HIVEC.....	8
3.4 Tolérance.....	9
4. DISCUSSION.....	9
4.1 Résultats principaux.....	9
4.2 Perspectives .....	13
4.3 Limites de l'étude .....	13
CONCLUSION .....	14
BIBLIOGRAPHIE.....	15



## Abbreviations

BCG: Bacillus of Calmette-Guerin

CIS : Carcinome In situ,

EMDA: Electro-Motive Drug Administration

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

HIVEC: Hyperthermic-Intra-Vesical Chemotherapy

MMC: Mitomycine C

RITE: Radiofrequency-Induced Thermochemotherapy Effect

RTUV : Résection Trans-Urétrale de Vessie

SSR : Survie Sans Récidive

TVNIM : Tumeur de Vessie Non Infiltrant le Muscle

TVNIM-HR : TVNIM de Haut Risque

TVIM : Tumeur de Vessie Infiltrant le Muscle

## INTRODUCTION

L'incidence des tumeurs de vessies est en augmentation dans de nombreux pays européens (1). Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) représentent 75 % des cancers de la vessie. Un traitement adjuvant par le Bacille de Calmette Guérin (BCG) intra vésical est recommandé pour les TVNIM de haut risque (TVNIM-HR). Cependant, 50% des patients auront récidivé à 5ans (2).

La cystectomie radicale est recommandée pour les tumeurs réfractaires au BCG ou en échec de BCG et est le traitement de référence à proposer pour les patients à très haut risque de progression, selon les recommandations (3). L'enjeu de la prise en charge des TVNM-HR est de permettre une conservation vésicale tout en évitant la progression vers une infiltration musculaire, en particulier pour les patients en échec de traitement par BCG. D'autre part, certains patients sont intolérants et contre-indiqués au BCG. Bien qu'une cystectomie radicale soit recommandée, de nombreux patients refusent d'être opérés ou sont inéligibles. Des alternatives thérapeutiques efficaces et sûres sont nécessaires pour cette population de patients difficiles à traiter.

Le RITE (Radiofrequency Induced Thermochemotherapeutic Effect) est un dispositif de thermo-chimiothérapie intravésicale de Mitomycine C (MMC) ayant montré une efficacité équivalente au BCG dans un essai randomisé pour une population de patients atteints de TVNIM de haut risque et de risque intermédiaire (4). Le deuxième dispositif commercialisé, l'Hyperthermic Intra-Vesical Chemotherapy (HIVEC), évalué dans notre étude, a l'avantage d'être plus facile à utiliser mais est encore mal évalué dans la littérature (5,6).

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité de l'HIVEC en ce qui concerne le taux de survie sans récidence (SSR) et le taux de préservation de la vessie chez les patients atteints de TVNIM-HR et/ou en échec d'un traitement par BCG.

## MATERIELS ET METHODES

### Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique, incluant des patients traités par le dispositif HIVEC entre juin 2016 et octobre 2019 dans 5 centres français.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients atteints de TVNIM à haut ou très haut risque selon la classification de l'EORTC (the European Organisation for Research and Treatment of Cancer) et qui sont en échec d'un traitement par le BCG (groupe Fail-BCG) selon la définition de l'International Bladder Cancer Group (7). Les patients présentant une tumeur à risque intermédiaire pouvaient être inclus dans ce groupe si la tumeur initiale avant le traitement par BCG était classée haut risque ou très haut risque et si elle récidivait lors de la première cystoscopie après le traitement au BCG.

- Les patients qui ont une indication de traitement par BCG mais qui sont contre-indiqués ou intolérants au BCG (groupe N-BCG). Il peut s'agir d'une contre-indication absolue, c'est-à-dire d'un effet indésirable de grade 3-4 lors d'un traitement antérieur au BCG (si les patients ont reçu moins de 4 instillations et sans traitement par BCG au cours des deux dernières années) ou d'une contre-indication relative : radiothérapie pelvienne antérieure, traitement immunosuppresseur ou pénurie de BCG. En effet, dans 8 cas, les patients n'ont pas pu recevoir de BCG en raison d'une pénurie nationale et l'HIVEC a été proposé comme alternative au BCG (ces patients ont été inclus dans le groupe N-BCG qui se rapproche d'une population de BCG-naïfs).

Tous les patients avaient une indication théorique pour une cystectomie mais n'étaient pas éligibles pour la chirurgie ou l'ont refusée.

Les patients inclus avaient une imagerie des voies urinaires excrétrices supérieures récente (<6 mois). Les patients ont été classés dans les groupes à risque de l'EORTC selon les recommandations de l'EAU (3). Une RTUV de réévaluation était réalisée lorsqu'elle était recommandée(3). Les comités d'éthique de chaque établissement ont été saisis.

### Système utilisé

La MMC était chauffée par le dispositif COMBAT BRS (Combat Medical, Wheathampstead, UK). Il s'agit d'un dispositif d'échauffement extra-vésical qui augmente la température de la MMC à 43°C ( $\pm 1$  °c) avant son instillation dans la vessie, ceci grâce à une pompe entre la vessie et la poche de MMC. La MMC circule dans la vessie, grâce une sonde vésicale type Foley ch18 3 voies, à un débit constant, pendant une durée de 1 heure. À la fin de la procédure, le produit est recueilli dans un sac collecteur d'urine (8).

### Protocole d'instillation

Les instillations de thermo-chimiothérapie de MMC ont débuté 4 à 6 semaines après la première résection trans-urétrale de vessie (RTUV) ou après la RTUV de réévaluation lorsqu'elle était recommandée. Le protocole était de 6 ou 8 instillations hebdomadaires et consistait à instiller 40 mg de mitomycine dans 50 ml de solution de chlorure de sodium 0,9% réchauffée par le système HIVEC à 43°C pendant une heure. Le débit de recirculation était de 200 ml par minute. Le nombre d'instillations prévu était généralement de 6, sauf pour deux centres qui ont commencé à 8 instillations au début du protocole. Le traitement était interrompu en cas d'effets secondaires graves (grade 3 ou 4).

### Méthode de suivi

Les patients avaient une cystoscopie et une cytologie urinaire à six semaines de la dernière instillation. Le suivi a été effectué selon les recommandations avec une cystoscopie et une cytologie tous les trois mois pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois. Une nouvelle RTUV était envisagée si une lésion était visualisée en cystoscopie ou si la cytologie urinaire retrouvait du haut grade.

### Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient le taux de survie sans récurrence (SSR) et le taux de préservation de la vessie. Les critères de jugement secondaires étaient le délai avant récurrence, le taux de survie sans progression, le délai avant infiltration musculaire, la survie spécifique à la maladie, la survie globale et les événements indésirables selon la classification CTCAE v5.0. Le taux de réponse complète à 6 mois pour le groupe Fail-BCG avec *carcinome in situ* (cis) a également été analysé. En ce qui concerne la SSR, une analyse de sous-groupe a été effectuée pour les patients N-BCG et Fail-BCG séparément.

La SSR a été déterminée comme le temps écoulé entre la RTUV diagnostique et la récurrence confirmée par l'histologie. La survie globale a été déterminée comme le temps écoulé entre le diagnostic et le décès. Le taux de préservation vésicale a été déterminé comme la proportion de patients qui n'ont pas eu de cystectomie. La tolérance a été évaluée de manière prospective pour 34 patients à l'aide de questionnaires remplis par les patients à chaque séance (comprenant la liste des symptômes ressentis au cours des 7 derniers jours). En parallèle, les effets secondaires de grade 3-4 étaient rapportés par les médecins selon la classification CTCAE v5.0 et ont été recueillis rétrospectivement pour chaque patient.

### Analyse statistique

Les données ont été collectées et analysées à l'aide du logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) et du logiciel R version 3.0.3. Les corrélations cliniques et histopathologiques ont été testées, en utilisant, pour les variables continues (quantitatives), le test de Student, et pour les variables qualitatives, le test du Chi<sup>2</sup> avec ou sans correction de Yates selon les effectifs. Les analyses de survie ont été effectuées à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et ont été comparées à l'aide du test log-rank. Les données ont été considérées comme statistiquement significatives à l'intervalle de confiance de 95 % ( $p < 0,05$ ).

## RÉSULTATS

### Caractéristiques des patients

Au total, 53 patients ont été inclus dans cette étude, dont 24 patients dans le groupe N-BCG et 29 patients dans le groupe Fail-BCG. L'âge médian des patients était de 72 ans [39-93]. Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1.

**Tableau 1** Caractéristiques clinico-pathologiques des patients

Caractéristiques	n=53
Âge, médian [min-max]	72[39-93]
Sexe, n (%)	
Homme	43(81.1)
Femme	10(18.9)
Traitement antérieur de MMC, n(%)	
oui	6(11.3)
non	47(88.7)
Traitement antérieur de BCG*, n(%)	
jamais	15(28.3)
<1 an	32(60.4)
>1 an	6(11.3)
Indication, n(%)	
Groupe Fail-BCG	29(54.7)
Groupe N-BCG	24(45.3)
Contre-indication absolue	7(29.2)
Relative contre-indication	17(70.8)
<i>Radiothérapie pelvienne antérieure</i>	6
<i>Traitement immunosupresseur</i>	3
<i>BCG indisponible</i>	8
Stade T n(%)	
Ta	21(39.6)
T1	23(43.4)
Tis	9(17.0)
Grade de la tumeur n(%)	
Bas grade	6(11,3)
Haut grade	47(88.7)
Cis associé n(%)	
oui	24(45.3)
non	29(54.7)
Taille de la tumeur n(%)	
>3cm	10(18.9)
<3cm	43(81.1)
Multifocalité n(%)	
oui	37(69.8)
non	16(30.2)
Groupe à risque EORTC n(%)	
Risque intermédiaire	3(5.7)
Haut risque	31(58.5)
Très haut risque	19(35.8)
Délai Diagnostic-HIVEC® n(%)	
< 2 mois	22(41.5)
>2 mois	31(58.5)

\* au moins 4 instillations, BCG= *Bacillus Calmette-guérin*, cis= *carcinome in situ*, MMC=*mitomycin C*, HIVEC®=*Hyperthermic Intra-Vesical Chemotherapy*

## Résultats oncologiques

Le suivi médian dans notre étude était de 18 mois [5-43]. Au total, 22 patients ont récidivés, avec un délai moyen de récurrence de 10 mois [4-22], 12 mois [7-22] pour le groupe N-BCG et de 8 mois [4-16] pour le groupe Fail-BCG.

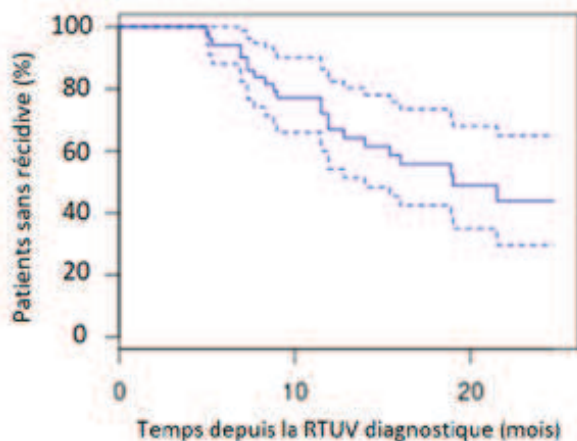
19 patients ont eu une récurrence sous la forme d'une TVNIM. Les traitements de rattrapage en cas de récurrence sur le mode TVNIM comprenaient (Tableau 3) : cystectomie radicale (n=3), instillations intra-vésicales si la récurrence était survenue plus d'un an après la fin du traitement HIVEC (BCG n=6, ou HIVEC n=4), abstention pour les patients qui n'étaient pas éligibles à un autre traitement (n=5) et pembrolizumab intraveineux (n=1).

Trois patients ont progressé vers l'infiltration musculaire avec un délai moyen de progression de 7 mois [5-12]. Deux d'entre eux ont développé une maladie métastatique et sont morts de leur cancer de la vessie, tandis que le troisième a été opéré d'une cystectomie radicale pour une tumeur localisée à la vessie.

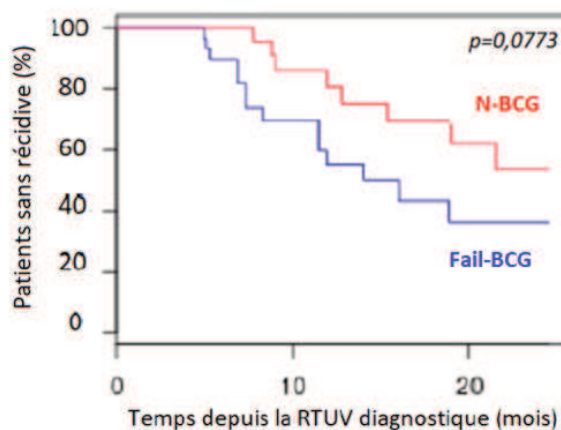
À la fin du suivi, cinq patients au total sont décédés : deux d'un cancer de la vessie, un d'un infarctus du myocarde, un d'une embolie pulmonaire et un d'un cancer ORL. Le taux de survie globale était de 90,6 %.

Les taux de SSR à 3, 6, 12 et 18 mois étaient respectivement de 94,3 %, 80,4 %, 60,5 % et 46,2 %. La Figure 1 représente la survie médiane pour les 53 patients.

Pour le groupe de patients N-BCG, les taux de SSR à 3, 6, 12 et 18 mois étaient respectivement de 100 %, 95,7 %, 70 % et 61,1 %. Pour le groupe Fail-BCG, les taux de SSR à 3, 6, 12 et 18 mois étaient respectivement de 89,7 %, 67,9 %, 52,2 % et 33,3 %. On observe une tendance (figure 2) à un risque de récurrence plus élevé dans le groupe Fail-BCG, mais cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0,0773$ ).



**Figure 1-** Courbe de Kaplan-Meier sur la survie sans récurrence : Tous les patients



**Figure 2-** Courbe de Kaplan-Meier sur la survie sans récurrence : Analyse des groupes Fail-BCG (en échec de BCG) versus N-BCG (BCG-naïve).

Dans le groupe Fail-BCG, en cas de présence de Cis, les taux de réponse complète à 6 mois étaient de 75%.

Le taux de préservation de la vessie était de 92,4 %.

#### Facteurs prédictifs de récurrence et de progression après HIVEC

En analyse univariée, seul le grade de la tumeur était associé au risque de récurrence (tableau 2) alors que la présence de Cis n'était pas un facteur prédictif de récurrence dans notre série. Cependant, il y avait une tendance à la significativité pour le Cis pur (sans tumeur papillaire associée) puisque 66,7% ont récidivé contre 36,4% pour les tumeurs papillaires ( $p=0,09$ ).

La SSR ne différait pas de manière significative ( $p=0,27$ ) selon les deux sous-groupes (N-BCG contre Fail-BCG). Cependant, parmi le groupe Fail-BCG, 48,3 % (14/29) ont connu une récurrence contre 33,3 % (8/24) dans le groupe N-BCG.

Aucun des différents facteurs clinico-pathologiques n'était prédictif de progression vers une maladie infiltrante dans l'analyse univariée. Cependant, on a constaté une tendance à la significativité pour la classification EORTC ( $p=0,058$ ). En effet, les trois patients qui ont progressé avaient une tumeur à très haut risque selon la classification EORTC. De même, les



**Tableau 2** Facteurs prédictifs de récurrence

Caractéristiques	Récurrence n=22	Sans récurrence n=31	p
Âge, médian [min-max]	73[73-45]	72[39-89]	0.58
Sexe, n (%)			
Homme	4(40)	6(60)	0.92
Femme	18(41.9)	25(58.1)	
Traitement antérieur de MMC, n(%)			
oui	3(50)	3(50)	0.65
non	19(40.4)	28(59.6)	
Traitement antérieur de BCG*, n(%)			
oui	17(44.7)	21(55.3)	0.45
non	5(33.3)	10(67.7)	
Indication, n(%)			
Fail-BCG	14(48.3)	15(51.7)	0.27
N-BCG	8(33.3)	16(66.7)	
Tumeurs papillaires, n(%)			
Papillaire	16(36.4)	28(63.6)	0.09
cis pur	6(66.7)	3(33.3)	
Stade T, n(%)			
Ta	8(38.1)	13(61.9)	0.69
T1	8(34.8)	15(65.2)	
Tis	6(66.7)	3(33.3)	
Grade de la tumeur, n(%)			
Bas grade	0(0)	6(100)	<b>0.028</b>
Haut grade	22(46.8)	25(53.2)	
Cis associé n(%)			
oui	12(50)	12(50)	0.25
non	10(34.5)	19(65.5)	
Taille de la tumeur, n(%)			
<3cm	17(39.5)	26(60.5)	0.54
>3cm	5(50)	5(50)	
Multifocalité, n(%)			
oui	16(43.2)	21(56.8)	0.69
non	6(37.5)	10(62.5)	
Groupe à risque EORTC n(%)			
Risque intermédiaire	0(0)	3(100)	0.31
Haut risque	14(45.2)	17(54.8)	
Très haut risque	8(42.1)	11(57.9)	
Délai Diagnostic-HIVEC® n(%)			
< 2 mois	7(31,8)	15(68.2)	0.22
>2 mois	15(48,4)	16(51.6)	

BCG= *Bacillus Calmette-guérin*, cis= *carcinome in situ*, MMC=mitomycin C, HIVEC®=Hyperthermic Intra-Vesical Chemotherapy

trois patients qui ont progressé étaient dans le groupe Fail-BCG (10,3% des patients du groupe Fail-BCG ont progressé au cours du suivi alors qu'aucun des patients N-BCG n'a progressé), mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

### Tolérance

Aucun effet secondaire grave (grade 3 ou 4) n'est survenu. Les effets secondaires de grade 1 ou 2 ont consisté en : 29,4% de bactériurie, 38,2% de douleur, 14,7% d'hématurie, 52,9% d'urgentes, 8,8% de myalgie, 26,5% de spasmes de la vessie, 2,9% d'allergie cutanée. Le pourcentage d'instillations effectuées/instillations théoriques était de 93,7 %. Cinq patients ont reçu moins de 5 instillations en raison d'effets indésirables.

**Tableau 3** Traitement de rattrapage des TVNIM récidivant après un traitement par HIVEC®

Traitement de rattrapage	n=19
Radical Cystectomie	3
Abstention/Pas de traitement curatif	5
Traitement de rattrapage par instillations*	10
HIVEC®	6
BCG	4
Pembrolizumab IV	1

\* Traitement de rattrapage par instillations en cas de récurrence > 1 an après HIVEC, BCG= Bacillus Calmette-guérin, HIVEC®=Hyperthermic Intra-Vesical Chemotherapy

## DISCUSSION

### Résultats principaux

L'enjeu de la prise en charge des TVNIM-HR est de permettre une préservation de la vessie tout en évitant la progression vers une infiltration musculaire. La RTUV de réévaluation et un traitement adjuvant par BCG diminuent le risque de récurrence et de progression (9,10). Cependant, malgré une prise en charge optimale, le risque de récurrence et de progression reste élevé. De plus, le pronostic des patients ayant progressé après une première ligne de BCG (patients réfractaires au BCG) est plus mauvais que celui de patients ayant une TVIM d'emblée (11). D'autre part, la cystectomie radicale est associée à une morbidité élevée et certains patients ne peuvent pas être opérés en raison de leurs comorbidités. Pour ces raisons, de

nombreux patients nécessitent des traitements alternatifs permettant une préservation de la vessie.

L'un d'entre eux est la thermo-chimiothérapie de MMC. En augmentant la concentration intracellulaire de MMC et donc son efficacité, l'hyperthermie semble avoir un effet synergique avec la chimiothérapie (12). Il existe sur le marché deux appareils de thermochimiothérapie avec MMC. Un dispositif de chauffage de la vessie par micro-ondes délivré par un cathéter vésical, c'est-à-dire l'effet de thermo-chimiothérapie induite par radiofréquence (RITE) (Synergo®), et un dispositif de chauffage extravésical précédant l'instillation de MMC, c'est-à-dire Hyperthermic Intra-Vesical Chemotherapy (HIVEC) (Combat BRS®) qui a été utilisée dans notre étude. En termes de tolérance, il a déjà été démontré que la thermo-chimiothérapie est au moins équivalente au BCG, que ce soit avec le RITE (13) ou avec l'HIVEC (14). Notre étude confirme ces données puisque nous n'avons pas eu d'effets secondaires majeurs.

En termes d'efficacité, la thermo-chimiothérapie avec HIVEC est encore mal évaluée. Concernant le dispositif RITE, les premiers résultats sont encourageants et suggèrent une efficacité supérieure du RITE par rapport à la MMC passive et une efficacité au moins équivalente à celle du BCG en termes de SSR pour les TVNIM à risque intermédiaire ou élevé (4). Il n'existe qu'une seule étude randomisée de phase III évaluant l'efficacité de RITE chez les patients en échec de BCG (13). Cette étude comprenait 104 patients traités soit par RITE soit par le BCG. À un an, le taux de SSR dans le groupe RITE était de 49 %, ce qui est proche de nos résultats (52,2 % dans le groupe Fail-BCG). À 2 ans, le taux de SSR des patients traités par RITE était proche du BCG dans l'ensemble de la cohorte (35 % contre 41 % pour BCG,  $p = 0,49$ ), avec une amélioration non significative dans le sous-groupe de patients sans *cis* (53 % *versus* 24 % pour le BCG  $p = 0,11$ ). À l'inverse, dans le groupe de patients avec *cis*, le BCG était significativement meilleur en termes de survie sans récurrence à 2 ans (49 % *versus* 26 % pour le RITE,  $p = 0,01$ ). Une explication pourrait être que les tumeurs avec *cis* sont connues pour être génétiquement plus proches des tumeurs infiltrant le muscle (15).

Avec un suivi médian de 18 mois, nous avons pu montrer un taux de SSR à 1 an de 60% et un taux de préservation vésicale de 92,4% chez les patients traités par HIVEC. Toutefois, il convient de noter que les résultats oncologiques diffèrent entre les sous-groupes N-BCG et Fail-BCG.

Pour les patients BCG-naïfs de haut risque, il est établi que le risque de récurrence après un traitement de première ligne par BCG est de 20 % à 6 mois et de 25 % à 12 mois, tandis que le risque de progression est de 3 % à 6 mois et de 5 % à 12 mois (7). Dans notre série, le taux de SSR dans le groupe N-BCG était de 96% à 6 mois et 70 % à 12 mois, ce qui signifie que moins d'un tiers des patients ont récidivé à 1 an. Ces résultats sont en faveur d'une efficacité au moins similaire entre l'HIVEC et le BCG, ce qui suggère que l'HIVEC pourrait être une bonne alternative, en particulier pour les patients contre-indiqués au BCG.

A l'inverse, le groupe Fail-BCG avait un pronostic plus défavorable en termes de risque de récurrence et de progression. En effet, dans notre série, la moitié des patients ont récidivé au cours de la première année. Selon les recommandations pour les essais cliniques sur les TVNIM (7) et compte tenu du fait qu'un bras contrôlé par placebo n'est pas éthique chez les patients en échec de BCG, les essais sur les nouvelles thérapies doivent être menés simple bras avec l'objectif d'atteindre un taux de SSR d'au moins 30% à 12 mois. Pour les patients réfractaires au BCG avec *cis*, l'objectif est au moins 50% de réponse complète à 6 mois pour être considéré comme cliniquement significatif (7). Dans notre série, avec un taux de SSR de 52,2 % à 12 mois dans le groupe Fail-BCG et avec un taux de réponse complète de 75 % à 6 mois pour les patients réfractaires au BCG avec *cis*, la thermo-chimiothérapie semble pouvoir être considérée comme une option valable pour les patients qui ne répondent pas au BCG et non éligible à la chirurgie.

Nos résultats sont en accord avec la littérature, Jong et al (6), dans une cohorte de 55 patients réfractaires au BCG traités par HIVEC, ont trouvé un taux de 50% sans récurrence après un suivi médian de 14 mois. Cependant, les caractéristiques tumorales de cette cohorte différaient des nôtres puisque 49% des patients avaient un *cis pur*, avec un taux de récurrence précoce de 30% à 3 mois dans cette sous-population.

Le *cis* n'était pas un facteur prédictif de récurrence après un traitement par HIVEC dans notre série, même si le *cis pur* semble avoir un profil distinct avec deux tiers des patients qui récidivent après HIVEC. Cela souligne l'importance d'une surveillance étroite de ces patients, avec des biopsies systématiques de la vessie afin de ne pas manquer le diagnostic de *cis* récurrent ou persistant. À l'inverse, les résultats semblent très favorables dans le groupe des patients atteints de tumeurs papillaires sans *cis* associé, avec moins d'un tiers des patients ayant récidivé. De même, Gonzalez Pailla et al. ont présenté leurs résultats chez les patients

atteints de TVNIM-HR papillaire excluant les tumeurs avec Cis et ont montré d'excellents taux de réponse avec seulement 4 % de récurrence et 4 % de progression après un suivi médian de 13 mois pour les patients traités par HIVEC (contre 20 % de récurrence et 12 % de progression dans le groupe des patients traités par BCG). A noter que, dans cette étude, 42 % des patients du groupe HIVEC avaient une tumeur de bas grade (contre 30 % dans le groupe BCG), ce qui suggère que le grade de la tumeur pourrait être un facteur prédictif important de la réponse à la thermo-chimiothérapie. Dans notre étude, le grade de la tumeur était associé de manière significative au risque de récurrence et aucun des 3 patients présentant une tumeur de bas grade à la récurrence post-BCG n'a récidivé après le traitement par HIVEC au terme d'un suivi médian de 18 mois. Même si la définition des patients en échec au BCG selon les recommandations de l'International Bladder Cancer Group (7) exclue les récurrences de bas grade après un premier traitement par BCG, nous avons choisi d'inclure ces trois patients dans le groupe Fail-BCG car la tumeur initiale avant le traitement par BCG était de haut ou très haut risque selon la classification EORTC, puis ils ont récidivé précocement lors de la première cystoscopie sous la forme d'une tumeur de bas grade. En effet, le pronostic de ces tumeurs n'est pas celui des tumeurs intermédiaires et la prise en charge optimale de ces patients n'est pas claire. Dans ce contexte, l'HIVEC pourrait être considérée comme une stratégie thérapeutique plus adaptée qu'une deuxième ligne de BCG.

Le risque de progression est également un critère d'évaluation important dans cette approche de préservation vésicale. Le taux de progression est également très différent entre les deux sous-groupes de notre étude. En effet, 3 patients (10,3%) ont eu une progression de la maladie vers l'infiltration musculaire dans le groupe Fail-BCG, tous étaient à très haut risque selon l'EORTC, alors qu'aucune progression n'a été observée dans le groupe N-BCG après un suivi médian de 20 mois. Il convient de noter que parmi les 3 patients qui ont progressé vers l'infiltration musculaire, 2 patients ont présenté des métastases et un patient a été opéré avec un statut N+ sur l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire, ce qui rappelle le mauvais pronostic de cette population de patients.

En conclusion, étant donné le faible risque de progression dans le groupe N-BCG, la thermo-chimiothérapie pourrait être une bonne alternative à la cystectomie précoce, en particulier chez les patients pour lesquels le BCG est contre-indiqué. Pour les patients en échec de BCG, la thermo-chimiothérapie semble également être une option intéressante pour les récurrences

précoces sous la forme de tumeur de bas grade. À l'inverse les patients atteints de tumeurs à très haut risque en échec de BCG ont un risque évolutif péjoratif en termes de progression et de diffusion métastatique. Ils doivent donc être bien informés du risque de sous-traitement et du risque d'infiltration musculaire malgré le traitement par HIVEC. Pour ces patients, la cystectomie doit rester le traitement standard et l'HIVEC peut éventuellement être discuté au cas par cas pour les patients non éligibles à la chirurgie. La caractérisation des profils moléculaires de ces tumeurs serait intéressante pour identifier les patients qui pourraient être candidats à l'HIVEC et ceux pour qui une cystectomie devrait être proposée.

### Perspectives

D'autres molécules sont à l'étude pour les patients en échec de BCG, comme l'immunothérapie. Récemment, le pembrolizumab (inhibiteur de points de contrôle immunitaire, anti-PD1) en monothérapie intraveineuse a été évalué dans cette indication (13). De Wit et al ont rapporté les résultats de la cohorte avec *cis* et ont montré un taux de réponse complète à 3 mois de 38,8 %, avec une récurrence dans l'année pour près de la moitié des patients répondeurs (54 % des répondeurs restent sans récurrence à 1 an, soit 21 % de l'ensemble de la population). Les autres options de chimiothérapie intravésicale pour les tumeurs en échec de BCG comprennent les anthracyclines (telles que l'épirubicine, la valrubicine et la doxorubicine), la gemcitabine et l'administration électromotrice (EMDA) de Mitomycine C (17). Dans une récente méta-analyse sur les thérapies de préservation vésicale, Kamat et al. ont rapporté un taux de SSR à 12 mois de 36% pour les essais avec un ou plusieurs traitements antérieurs de BCG, avec un taux de réponse plus faible dans les études ayant inclus  $\geq 50\%$  de patients avec *cis* (17). Cependant, il existait une grande hétérogénéité et variabilité en ce qui concerne les stratégies de traitement.

De nombreux groupes de recherche étudient activement de nouveaux agents thérapeutiques pour aider à la préservation de la vessie de cette population de patients. Des traitements innovants, actuellement en cours de développement, tels que la thérapie génique basée sur l'IFN (18) ou le gel thermique (19), semblent prometteurs.

### Limites de l'études

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude simple bras, ce qui est habituel dans cette population de patients en échec de BCG (puisque la randomisation par

rapport à la cystectomie n'est pas éthique) mais qui peut être considéré comme une faiblesse, notamment pour la sous-population des patients N-BCG. Deuxièmement, même si une partie des données ont été collectées de manière prospective, les résultats ont été évalués rétrospectivement avec certains patients dont le suivi a été effectué dans d'autres centres. Enfin, il y a deux sous-populations distinctes (N-BCG et Fail-BCG), avec un pronostic différent et des objectifs thérapeutiques bien distincts, ce qui justifierait une évaluation séparée de ces populations séparément, idéalement dans des cohortes plus importantes.

Malgré ces limites, notre cohorte est l'une des plus grandes séries rétrospectives de patients traités par HIVEC, et les résultats préliminaires sont encourageants. Des études prospectives et comparatives avec des populations homogènes sont attendues. Ces études devront répondre à deux questions différentes : l'efficacité de l'HIVEC chez les patients atteints de TVNIM à haut risque (par rapport au traitement par BCG) et la place de l'HIVEC parmi les stratégies de préservation vésicale dans la population des tumeurs réfractaires au BCG.

## CONCLUSION

En conclusion, la thermo-chimiothérapie utilisant le dispositif HIVEC a permis d'atteindre un taux de SSR de 60% à 1 an et un taux de préservation de la vessie de 92%. Étant donné le faible risque de progression dans le groupe de patients atteints de N-BCG, la thermo-chimiothérapie semble être une bonne alternative à la cystectomie précoce, en particulier pour les patients contre-indiqués au BCG. À l'inverse, pour les patients présentant des tumeurs à très haut risque en échec de BCG, la cystectomie doit rester le traitement de référence et l'HIVEC peut être discuté avec prudence chez les patients non éligibles à la chirurgie et bien informés du risque de progression vers une tumeur infiltrante. Ces résultats nécessitent d'être confirmés par des essais prospectifs.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Wong MCS, Fung FDH, Leung C, Cheung WWL, Goggins WB, Ng CF. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep.* déc 2018;8(1):1129.
2. Witjes JA. Management of BCG Failures in Superficial Bladder Cancer: A Review. *Eur Urol.* mai 2006;49(5):790-7.
3. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol.* nov 2019;76(5):639-57.
4. Arends TJH, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* juin 2016;69(6):1046-52.
5. Sousa A, Piñeiro I, Rodríguez S, Aparici V, Monserrat V, Neira P, et al. Recirculant hyperthermic IntraVESical chemotherapy (HIVEC) in intermediate-high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia.* 18 mai 2016;32(4):374-80.
6. de Jong JJ, Hendricksen K, Rosier M, Mostafid H, Boormans JL. Hyperthermic Intravesical Chemotherapy for BCG Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Patients. *Bladder Cancer.* 29 oct 2018;4(4):395-401.
7. Kamat AM, Sylvester RJ, Böhle A, Palou J, Lamm DL, Brausi M, et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1 juin 2016;34(16):1935-44.
8. Irani J. Intravesical Instillations in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC). Prospects for Thermochemotherapy. *Prog En Urol.* nov 2016;26(14):860-4.
9. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* juin 2018;73(6):925-33.
10. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer: intravesical BCG plus TUR vs TUR alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int.* 20 déc 2001;88(3):209-16.
11. Pietzak EJ, Zabor EC, Bagrodia A, Armenia J, Hu W, Zehir A, et al. Genomic Differences Between “Primary” and “Secondary” Muscle-invasive Bladder Cancer as a Basis for Disparate Outcomes to Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol.* févr 2019;75(2):231-9.



12. van der HEIJDEN AG, Verhaegh G, Jansen CFJ, Schalken JA, Witjes JA. Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 4 chemotherapeutic agents currently used for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder: an in vitro study. *Urol. avr* 2005;173(4):1375-80.
13. Tan WS, Panchal A, Buckley L, Devall AJ, Loubière LS, Pope AM, et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol. janv* 2019;75(1):63-71.
14. Marquette T, Walz J, Rybikowski S, Maubon T, Branger N, Fakhfakh S, et al. Safety of Hyperthermic IntraVesical Chemotherapy (HIVEC) for BCG Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Patients. *Prog En Urol. janv* 2020;30(1):35-40.
15. Park J, Song C, Hong JH, Park B-H, Cho YM, Kim C-S, et al. Prognostic significance of non-papillary tumor morphology as a predictor of cancer progression and survival in patients with primary T1G3 bladder cancer. *World J Urol. avr* 2009;27(2):277-83.
16. Balar AV, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans J, Mourey L, Krieger LEM, et al. Keynote 057: Phase II trial of Pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with high-risk (HR) nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus calmette-guérin (BCG). *J Clin Oncol.* 1 mars 2019;37(7\_suppl):350-350.
17. Kamat AM, Lerner SP, O'Donnell M, Georgieva MV, Yang M, Inman BA, et al. Evidence-based Assessment of Current and Emerging Bladder-sparing Therapies for Non-muscle-invasive Bladder Cancer After Bacillus Calmette-Guérin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* mars 2020;S2588931120300316.
18. Duplisea JJ, Mokkalapati S, Plote D, Schluns KS, McConkey DJ, Yla-Herttuala S, et al. The development of interferon-based gene therapy for BCG unresponsive bladder cancer: from bench to bedside. *World J Urol.* oct 2019;37(10):2041-9.
19. Kleinmann N, Matin SF, Pierorazio PM, Gore JL, Shabsigh A, Hu B, et al. Primary chemoablation of low-grade upper tract urothelial carcinoma using UGN-101, a mitomycin-containing reverse thermal gel (OLYMPUS): an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* avr 2020;S1470204520301479.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.



## Résumé

**Introduction** : L'enjeu du traitement des Tumeurs de Vessie Non Infiltrant le Muscle de Haut Risque (TVNIM-HR) est la préservation vésicale tout en évitant la progression vers l'infiltration musculaire. Bien qu'une cystectomie soit recommandée chez les patients en échec de BCG (Fail-BCG), des patients la refusent ou sont inéligibles. D'autre part, certains patients sont intolérants et contre-indiqués au BCG. Chez ces patients, la thermo-chimiothérapie par HIVEC (Hyperthermic Intra-Vesical Chemotherapy) est l'une des alternatives thérapeutiques mais elle est encore peu étudiée. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'HIVEC en termes de préservation vésicale et de survie sans récurrence chez les patients présentant une TVNIM-HR et/ou en échec d'un traitement par BCG.

**Matériel et méthode** : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique ayant inclus 53 patients pris en charge pour une TVNIM-HR en échec de BCG ou contre-indiqués au BCG et traités par HIVEC entre juin 2016 et octobre 2019. Tous les patients étaient considérés comme non éligibles à la cystectomie ou la refusant catégoriquement. Le traitement a consisté en 6 instillations hebdomadaires de Mitomycine chauffées à 43°C grâce au dispositif HIVEC®. Un suivi cystoscopique et cytologique trimestriel a été réalisé.

**Résultats** : Au total, parmi les 53 patients inclus, 24 patients étaient contre-indiqués au BCG (groupe N-BCG) et 29 patients étaient en échec de BCG (groupe Fail-BCG). L'âge médian était de 72ans [39-93]. Le suivi médian était de 18 mois. Le taux de préservation vésicale était de 92.4%. Le taux de survie sans récurrence (SSR) à 3, 6, 12 et 18 mois était de 94.3%, 80.4%, 60.5% et 46.2%, respectivement. Pour le groupe N-BCG, le T-SSR à 3, 6, 12 et 18 mois était de 100%, 95.7%, 70% et 61.1%, respectivement. Pour le groupe Fail-BCG group, le T-SSR à 3-, 6-, 12- et 18 mois était 89.7%, 67.9%, 52.2% et 33.3%, respectivement. Trois patients ont progressé avec l'infiltration musculaire, tous appartenaient au groupe Fail-BCG et étaient à très haut risque de récurrence selon la classification EORTC. Deux d'entre eux ont développé des métastases et sont décédés de leur cancer de vessie.

**Conclusion** : La thermo-chimiothérapie utilisant le dispositif HIVEC a permis d'atteindre un taux de SSR de 60 % à un an et un taux de préservation vésicale de 92 %. Étant donné le faible risque de progression dans le groupe N-BCG, l'HIVEC pourrait être une bonne alternative à la cystectomie précoce, en particulier pour les patients contre-indiqués au BCG. À l'inverse, pour les patients présentant des tumeurs à très haut risque en échec de BCG, le risque de progression musculaire n'est pas négligeable et la cystectomie doit rester le traitement de référence ; l'HIVEC peut être envisagé avec prudence pour les patients non éligibles à la chirurgie et bien informés du risque évolutif.

**Mots clés** : *Tumeurs de Vessie Non Infiltrant le Muscle, Thermo-chimiothérapie, Bacille de Calmette-Guérin, réfractaire au BCG, préservation vésicale, survie sans récurrence*