

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-78

THESE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de CHIRURGIE GENERALE

par

Lucie POUJADE

née le 30 janvier 1990 à Thouars

Présentée et soutenue publiquement le *28 juin 2018*

**COMPARAISON DE L'EFFICACITÉ DE LA BCG THERAPIE
EN FONCTION DE LA SOUCHE ET DU SCHEMA THERAPEUTIQUE :
ETUDE RETROSPECTIVE SUR 82 PATIENTS**

Président : Monsieur le Professeur Olivier BOUCHOT

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jérôme RIGAUD

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA
Monsieur le Docteur Michel BARON
Monsieur le Docteur Julien BRANCHEREAU

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jérôme Rigaud. Merci de m'avoir confié ce travail et de m'avoir accompagné dans sa réalisation. J'ai eu le plaisir de travailler à tes côtés. J'ai pu bénéficier de tes connaissances, de ta technique chirurgicale et de ta rigueur qui resteront un modèle.

A Monsieur le Professeur Olivier Bouchot. C'est auprès de vous que j'ai débuté en urologie. Merci pour votre patience dans votre enseignement et votre bienveillance. Votre précision chirurgicale restera un exemple. Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Jaafar Bennouna. Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Merci de m'avoir accueillie dans votre service et de partager vos connaissances et votre rigueur.

A Monsieur le Docteur Julien Branchereau. C'est également auprès de toi que j'ai débuté en urologie. Merci pour ces six mois où tu m'as guidé dans mes premiers pas, au bloc comme en consultation. Certains moments seront inoubliables. Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

A Monsieur le Docteur Michel Baron. Vous m'avez accueillie à bras ouverts dans votre service. J'ai eu le plaisir d'être votre interne, de travailler avec vous et de bénéficier de votre expérience. Je suis très reconnaissante de la confiance que vous m'avez accordée. Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail.

A Monsieur le Docteur Pascal Glémain. Vos connaissances m'impressionnent. Merci pour votre présence et votre aide pendant mon internat. C'est un plaisir et un honneur de travailler à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Georges Karam. Votre gentillesse est l'égale de votre talent. Vous resterez un modèle pour moi.

A Monsieur le Docteur Loïc Le Normand. J'ai eu le plaisir de bénéficier de votre rigueur, tant au bloc opératoire que dans vos indications et le suivi de vos patients, qui resteront un exemple.

A l'équipe d'urologie du CHD de La Roche Sur Yon, le Docteur Nicolas Gaschignard, le Docteur Marie-Laure Lucas-Plougastel, le Docteur François Luyckx et le Docteur Constance Deboudt-Macé. Merci pour votre gentillesse, votre patience et votre bonne humeur. C'est un réel plaisir de travailler avec vous tous. Vous m'avez tant appris et fait confiance au bloc opératoire. Grâce à vous, j'envisage le post-internat plus sereinement.

A l'équipe d'urologie de la Cité Sanitaire de Saint-Nazaire, le Docteur Frédérick Dunet et le Docteur Sébastien Michaud. C'était un réel plaisir de travailler à vos côtés. Vous m'avez fait confiance et laissé de l'autonomie, j'ai pu prendre confiance en moi. L'esprit d'équipe que vous partagez est un modèle.

Au Professeur Eric Mirallié et au Professeur Paul-Antoine Lehur. Merci de m'avoir accueillie dans votre service. J'ai pu bénéficier de vos talents chirurgicaux et de votre expertise. Merci de m'avoir confié la rédaction de mon premier article scientifique et pour votre grande aide.

Au service d'Oncologie Médicale du Centre René Gauducheau. Merci à tous, médecins et infirmier(e)s pour m'avoir tant appris. Pour votre disponibilité et votre gentillesse. Un grand merci au Docteur Anne-Laure Bedel, ta présence, ta gentillesse, ta patience et ta bonne humeur sont incomparables.

Au service de chirurgie infantile du CHU de Nantes. Monsieur le Professeur Marc-David Leclair, Madame le Docteur Caroline Camby, Monsieur le Docteur Stéphan de Napoli, Monsieur le Docteur Etienne Supply et Madame le Docteur Audrey Guinot. C'est auprès de vous que j'ai appris la rigueur et que j'ai pu débrouiller mes premiers gestes chirurgicaux. Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné.

Un grand merci à tous mes anciens chefs. Christophe Bergot, pour ta gentillesse et ta bonne humeur. A François-Xavier Madec, pour ta rigueur et ta gentillesse. A Edouard Robine et Quentin-Côme Le Clerc, c'était un plaisir de travailler avec vous. A Marie-Aimé Perrouin-Verbe, merci de démystifier la neuro-urologie.

A tous mes co-internes de chirurgie, pour tous ces bons moments à vos côtés qui rendent le quotidien plus facile. Yvonne Chowaniec, Farouk Drissi, François Lataste, Lucas Verdure, Ismael

Chelghaf, Lucas Broudeur, Annabelle Audren, Aurore Danvin (et mention spéciale pour les statistiques !), Thomas Loubersac, Stéphane De Vergie, Maxime Vallée, Oussama Hedhli, Arthur Fosse, Fanny Paret, Thomas Batard...

A mes co-internes d'oncologie, Claire Gaudy, Pauline Hulo, Mathilde Bureau. Votre gentillesse et votre bonne humeur, ont égayé mon semestre et je suis ravie de vous compter parmi mes amis

A Marie Georges, merci pour toutes ces années, ta bonne humeur, ton énergie communicative, ta gentillesse et ton soutien.

A Mathilde Malinge. D'abord compagne de TP de dissection et voisine de table pendant les cours de DES, tu es vite devenue une évidence. Merci pour tous ces moments passés ensemble, de nos chambres d'internat de Saint-Nazaire aux plus beaux paysages des Etats-Unis.

A Morgane Leloup-Combal. Merci pour ta bonne humeur permanente. Tu es une de mes plus belles rencontres. Merci pour tous les moments que l'on partage.

A Dounia Selhane, Cindy Seiller et Audrey Van Den Broeck. Merci pour votre soutien et tous nos excellents souvenirs d'externat.

A l'équipe d'urologie du CHU de Poitiers. Au Professeur Bertrand Doré et au Professeur Jacques Irani. Votre bienveillance envers vos externes et le plaisir que vous avez à transmettre votre savoir m'ont donné envie de faire ce métier, merci.

A mes internes Guillaume Hugues, Gael Guian, Colas Tanchoux et Pierre-Olivier Delpech. A vos côtés j'ai appris le meilleur et parfois le pire. Des moments inoubliables !

A mes parents, ma soeur, ma grand-mère, mes grands-pères, mes tantes, mes oncles, mes cousines, mon cousin ... Merci à tous pour votre présence et votre soutien constant.

A Christopher James, pour m'avoir aidé avec Zotero et Open Office et surtout pour tout le reste.

Table des matières

1	Introduction.....	11
1.1	Epidémiologie.....	11
1.2	Facteurs de risque.....	12
1.3	Présentation clinique	13
1.4	Prise en charge diagnostique	13
1.4.1	Fibroscopie vésicale.....	13
1.4.2	Cytologie urinaire.....	14
1.4.3	Imagerie	14
1.5	Résection trans-urétrale de vessie.....	15
1.5.1	Stadification.....	15
1.5.2	Second-look.....	17
1.5.3	Impact thérapeutique.....	17
1.6	Les instillations.....	19
1.6.1	Schéma thérapeutique.....	19
1.6.2	Bilan pré-thérapeutique et contre-indications.....	21
1.6.3	Effets secondaires.....	21
1.6.4	Dose.....	24
1.6.5	Mode d'action	24
1.6.6	Historique et différentes souches.....	25
1.6.7	Difficultés d'approvisionnement et restrictions françaises	26
1.6.8	Différences moléculaires.....	27
1.6.9	Différences de capacité à induire une réaction immunitaire.....	27
1.6.10	Différences d'efficacité clinique.....	27
1.7	Objectif de notre étude.....	28
2	Matériel et méthode.....	29
2.1	Description de l'étude.....	29
2.2	Patients.....	29
2.2.1	Sexe.....	29
2.2.2	Age au diagnostic initial	29
2.2.3	Indice de masse corporelle (IMC).....	30
2.2.4	Score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA).....	30
2.2.5	Tabagisme.....	30
2.2.6	Exposition professionnelle à risque.....	31
2.2.7	Radiothérapie pelvienne.....	31
2.2.8	Antécédent de tumeur urothéliale avant celle indiquant l'instillation.....	31
2.3	Circonstances diagnostiques.....	32
2.3.1	Hématurie macroscopique.....	32
2.3.2	Signes fonctionnels urinaires.....	32
2.3.3	Surveillance d'une tumeur urothéliale.....	32
2.3.4	Autres.....	32
2.4	Cytologie urinaire.....	33
2.5	Examen endoscopique.....	34
2.5.1	Nombre de tumeurs.....	34
2.5.2	Plage érythémateuse à distance.....	35
2.5.3	Taille.....	35
2.6	Imagerie.....	35
2.7	Histologie.....	36

2.7.1	Type histologique	36
2.7.2	Stade tumoral.....	36
2.7.3	Grade tumoral.....	37
2.7.4	Présence de CIS.....	37
2.7.5	Immuno-marquage.....	38
2.7.5.1	P 53	38
2.7.5.2	MIB-1	38
2.8	Second-look.....	39
2.8.1	Nombre de patients.....	39
2.8.2	Indications du second look.....	39
2.8.3	Aspect endoscopique.....	40
2.8.4	Utilisation de la fluorescence.....	41
2.8.5	Résultats anatomopathologiques du second-look.....	41
2.8.5.1	Histologie	41
2.8.5.2	Stade	41
2.8.5.3	Grade	41
2.8.5.4	Présence de CIS	42
2.8.6	Concordance avec la première résection.....	43
2.9	Résumé des caractéristiques initiales de la population.....	44
2.10	BCG-thérapie.....	46
2.10.1	Type de molécule.....	46
2.10.2	Nombre d'inductions.....	46
2.10.3	Nombre d'entretiens.....	46
2.10.4	Suivi.....	46
2.11	Définitions.....	47
2.11.1	Réfractaire au BCG.....	47
2.11.2	Récidive.....	47
2.11.3	Progression.....	47
2.12	Evaluation statistique.....	48
2.12.1	Stratification Oncotice vs Immucyst.....	48
2.12.2	Types d'analyses.....	48
3	Résultats.....	49
3.1	Comparaison générale de la population.....	49
3.2	Prises en charge oncologiques.....	53
3.2.1	Indications de traitement d'induction seul et/ou raisons d'arrêt.....	53
3.2.2	Contrôle post-induction.....	53
3.2.2.1	Contrôle fibroscopique après traitement d'induction	53
3.2.2.2	Contrôle cytologique après traitement d'induction	54
3.2.2.3	Contrôle histologique après traitement d'induction	55
3.2.2.3.1	Nombre de patients.....	55
3.2.2.3.2	Indications.....	55
3.2.2.3.3	Résultats anatomopathologiques.....	56
3.2.3	Traitement d'entretien.....	58
3.2.3.1	Population	58
3.2.3.2	Indications de la durée de l'entretien et/ou raisons d'arrêt	59
3.2.3.3	Schéma des instillations d'entretien	59
3.2.3.3.1	Entretien de moins d'un an.....	59
3.2.3.3.1.1	Nombre de séances	59
3.2.3.3.1.2	Schéma d'administration	59
3.2.3.3.1.3	Dose	60

3.2.3.3.2	Entretien de plus d'un an.....	60
3.2.3.3.2.1	Nombre de séances	60
3.2.3.3.2.2	Schéma d'administration	61
3.2.3.3.2.3	Dose	61
3.2.3.4	Suivi et prise en charge de l'entretien	61
3.3	Résultats Oncologiques.....	62
3.3.1	Réfractaires au BCG.....	62
3.3.2	Récidive.....	64
3.3.2.1	Globale	64
3.3.2.1.1	Nombre de patients.....	64
3.3.2.1.2	Circonstances diagnostiques.....	65
3.3.2.1.3	Délai de récurrence.....	65
3.3.2.1.4	Anatomopathologie initiale	66
3.3.2.1.5	Traitements reçus.....	67
3.3.2.1.6	Anatomopathologie de la récurrence	68
3.3.2.2	Immucyst vs Oncotice	68
3.3.2.3	Induction seule, entretien de moins d'un an et de plus d'un an	69
3.3.2.4	pTa vs pT1 au stade initial	70
3.3.2.5	CIS vs pas de CIS	71
3.3.2.6	Second-look vs pas de second-look	72
3.3.3	Progression	74
3.3.3.1	Globale	74
3.3.3.1.1	Nombre.....	74
3.3.3.1.2	Circonstances diagnostiques.....	74
3.3.3.1.3	Délai de progression.....	74
3.3.3.1.4	Anatomopathologie initiale.....	75
3.3.3.1.5	Traitements reçus.....	76
3.3.3.1.6	Anatomopathologie de la progression	77
3.3.3.2	Immucyst vs Oncotice	77
3.3.3.3	Induction seule, entretien de moins d'un an et de plus d'un an	77
3.3.4	Survie sans récurrence ni progression.....	78
3.3.5	Traitements de rattrapage.....	79
3.3.5.1	Instillations de rattrapage pour les récurrences	79
3.3.5.1.1	Indications.....	79
3.3.5.1.2	Molécules.....	80
3.3.5.1.3	Nombre de séances.....	81
3.3.5.1.4	Résultats	81
3.3.5.2	Cystectomies	82
3.3.5.2.1	Indications.....	82
3.3.5.2.2	Résultats anatomopathologiques et oncologiques de la cystectomie de rattrapage.....	84
3.3.5.3	Chimiothérapie, indications et résultats	85
3.3.5.4	Patients avec progression	86
3.4	Résumé des résultats oncologiques.....	89
3.5	Comparaison des résultats oncologiques.....	91
4	Tolérance de la BCG-thérapie.....	95
4.1	Types d'effets secondaires.....	95
4.1.1	Traitement d'induction.....	95
4.1.2	Entretien de moins d'un an.....	95
4.1.3	Entretien de plus d'un an.....	96

4.2	Comparaison de la tolérance en fonction de la durée de traitement	96
4.3	Prise en charge des effets secondaires.....	97
4.3.1	Traitement d'induction.....	97
4.3.2	Entretien de moins d'un an.....	97
4.3.3	Entretien de plus d'un an.....	98
4.4	Tolérance au traitement en fonction de la souche.....	98
4.4.1	Traitement d'induction	98
4.4.2	Entretien de moins d'un an.....	100
4.4.3	Entretien de plus d'un an.....	101
4.5	Effets secondaires et efficacité de la BCG-thérapie.....	101
5	Discussion.....	103
5.1	Rappel du contexte	103
5.2	Souches de BCG.....	103
5.3	Induction vs entretien.....	105
5.4	Cystectomie de rattrapage après BCG.....	107
5.5	Sources de biais.....	108
5.6	Tolérance du traitement	112
6	Conclusion.....	115
7	Bibliographie.....	117

1 Introduction

1.1 Epidémiologie

Les tumeurs de vessie représentent un groupe hétérogène de maladies. D'une part, les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle ou TVNIM (pTa, pT1 et le carcinome in situ (CIS)) et d'autre part, les tumeurs de vessie infiltrant le muscle (à partir de pT2). Les registres épidémiologiques qui ont collecté les données n'ont pas toujours considéré les carcinomes in situ et les tumeurs pTa, qui n'infiltrent pas le chorion, dans le recueil de l'incidence et de la mortalité.

Le cancer de la vessie représente le 5ème cancer en incidence en France, avec en 2012, 11965 nouveaux cas estimés, dont 80% chez l'homme. Ils apparaissent après 60 ans dans la majorité des cas.

Les taux d'incidence standardisés sont de 14,7 chez l'homme et de 2,5 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 5,88 (1).

L'incidence de ce cancer chez l'homme diminue depuis le début des années 1990, passant de 17,5 pour 100 000 personnes-années en 1990, à 14,7 en 2012.

Chez la femme, le taux d'incidence était en baisse depuis les années 1980, passant de 2,8 pour 100 000 personnes-années en 1980, à 2,3 en 2000, mais a subi une augmentation de 0,9% par an sur la période 2005-2012 pour atteindre un taux d'incidence à 2,5 pour 100 000 personnes-années en 2012.

Au niveau mondial, l'incidence du cancer de vessie en 2012 est estimée à 429 274, ce qui le place au 11ème rang. Le nombre de décès est quant à lui estimé à 165084 (2).

En France, le cancer de la vessie se situe au 7ème rang des décès avec, en 2012, 4772 décès, dont 75% d'hommes.

La mortalité du cancer de la vessie est en baisse chez l'homme depuis les années 1990 avec une diminution de 1,1% par an en moyenne jusqu'en 2012 avec notamment une baisse de 2,4% par an en moyenne sur la période 2005-2012. Chez la femme, la baisse de mortalité est d'environ 1% par an sur la période 1980-2012.

Soixante-quinze pourcent des patients ont un diagnostic de tumeur de vessie à un stade non infiltrant, ce taux est encore plus élevé chez les patients jeunes (< 40 ans) (3,4). Parmi eux, 70% des patients présentent un stade Ta, 20% un T1 et 10% du carcinome in situ (5).

La prévalence des tumeurs de vessie non infiltrantes (Ta, T1 et CIS) est plus élevée que celle

des tumeurs infiltrantes (T2-T4) en raison d'une mortalité spécifique plus basse et d'un fort taux de récurrence.

Leur prise en charge est stratifiée en fonction de leur présentation initiale, qui présage le risque de récurrence et de progression.

Le suivi de ces tumeurs doit être prolongé. La progression vers une tumeur infiltrante est à l'origine de la mortalité de ces tumeurs. Soixante à 70% des patients récidivent la première année et 10 à 20% auront une progression (6).

A cinq ans, le risque de progression d'une tumeur pTa de bas grade est estimé à 7,1% ; d'une tumeur pTa de haut grade ou multifocale ou pT1 de bas grade à 17,4% et celui d'une tumeur pT1 de haut grade, multifocale ou avec CIS diffus à 41,6% (7).

Le risque de décès à 10 ans par la TVNM varie en fonction du risque de la tumeur. Il est de 4,3% pour une tumeur unique pTa de bas grade, jusqu'à 36% pour les tumeurs pT1 de haut grade ou multifocales, ou en cas de CIS diffus (7).

1.2 Facteurs de risque

Le principal facteur de risque des tumeurs de vessie est le tabac. On considère qu'il est responsable de la moitié des tumeurs de vessie (3).

En comparaison avec un sujet non fumeur, le risque relatif de développer une tumeur de vessie est de 2,22 pour un ancien fumeur et de 4,1 pour un fumeur actif (8). La période de latence avant le développement des tumeurs est estimée à plus de 30 ans. Cela explique l'âge moyen des patients au diagnostic ainsi que les différences épidémiologiques hommes/femmes.

Le deuxième est l'exposition professionnelle. Elle pourrait être incriminée dans la genèse d'une tumeur de vessie dans 2 à 24% des cas selon les séries (9).

Les agents responsables sont principalement les amines aromatiques et les hydrocarbures auxquelles sont exposés les travailleurs du textiles, des peintures, du caoutchouc.

Les recommandations des Sociétés françaises de médecine du travail et de l'Association Française d'urologie sont de pratiquer un dépistage des tumeurs de vessie 20 ans après le début de l'exposition au cancérigène vésical par une cytologie urinaire (6).

Les autres facteurs de risque sont les infections urinaires chroniques, notamment chez le

patient neurologique.

L'administration de cyclophosphamide, une chimiothérapie alkylante, après une période de latence de 6 à 13 ans.

L'antécédent de radiothérapie augmente le risque de tumeur de vessie.

L'exposition à *Schistosoma haematobium*, l'agent de la bilharziose entraîne l'apparition de carcinome épidermoïde de vessie (5).

Des susceptibilités génétiques sont également mises en cause. Certaines mutations favorisent le développement de tumeur de vessie chez les patient fumeurs. Par exemple, le génotype N-acetyltransferase-2 (NAT2) acétylation lente avec délétion de glutathione S-transferase M1 (GSTM1), gènes codant des protéines impliquées dans le métabolisme des amines (10).

La lutte contre les facteurs de risque des tumeurs de vessie ainsi que le dépistage individuel chez les patients exposés font partie intégrante de leur prise en charge.

1.3 Présentation clinique

Le symptôme révélateur d'une tumeur de vessie est le plus souvent l'hématurie macroscopique. Observée chez 85% des patients, son importance est indépendante du stade et du grade tumoral.

Les troubles fonctionnels urinaires irritatifs existent chez 20% des patients. Le carcinome in situ en est souvent responsable.

L'examen clinique associant un examen sus-pubien et les touchers pelviens est normal pour les tumeurs de vessie non infiltrantes (11).

1.4 Prise en charge diagnostique

1.4.1 Fibroscopie vésicale

La fibroscopie permet de visualiser la tumeur de vessie, le nombre, la taille, la localisation, l'aspect macroscopique et la présence de plage érythémateuse évocatrice de carcinome in situ.

1.4.2 Cytologie urinaire

La cytologie urinaire est pratiquée sur des urines mictionnelles de préférence. Elle est réalisée lors du diagnostic initial et régulièrement lors du suivi. Elle a une sensibilité élevée pour la détection des cellules tumorales de haut grade, avec une sensibilité de plus de 90% dans la détection du CIS. Une cytologie négative n'exclue pas la présence d'une tumeur (6).

Devant un besoin d'homogénéiser leur interprétation, une classification mondiale a été publiée en 2015 (12). Elle est présentée en Figure 1.

Groupes cytologiques	Risque de malignité
0. Insatisfaisant / Non-diagnostique < 30 mL d'urine native ou < 20 cellules urothéliales bien préservées et bien visualisées par 10 champs à fort grossissement (1)	< 5 %
1. NHGUC (Négatif pour un carcinome urothélial de haut grade) LGUN (Néoplasie urothéliale de bas grade)	0 - 10 %
2. AUC (Cellules urothéliales atypiques)	8 - 37 %
3. SHGUC (Suspect de carcinome urothélial de haut grade)	50 - 90 %
4. HGUC (Carcinome urothélial de haut grade)	> 90 %
5. Autres tumeurs malignes	> 90 %
1) les spécimens, qui montrent de 10 à 20 cellules bien préservées et bien visualisées par 10HPF, sont considérés comme Satisfaisants, mais limités par une faible cellularité	
NHGUC: negative for high-grade urothelial carcinoma. LGUN: low-grade urothelial neoplasm . AUC: atypical urothelial cells. SHGUC: suspicious for high-grade urothelial carcinoma. HGUC: high grade urothelial carcinoma.	

Figure 1: Classification de Paris de la cytologie urinaire

1.4.3 Imagerie

L'échographie sus-pubienne a une sensibilité de 72 à 95% pour les tumeurs polypôides d'au moins 5 mm mais de seulement 20% pour les tumeurs de moins de 5 mm (13).

L'examen de référence pour le bilan d'extension des tumeurs de vessie est l'uro-tomodensitométrie. Elle apprécie la lésion vésicale, son infiltration, la présence d'adénopathies, évalue le retentissement sur le haut appareil. Le temps tardif, à la recherche d'image de soustraction, est utile au diagnostic de tumeur du haut appareil synchrone.

L'uro-IRM peut être pratiquée en cas de contre-indication à la TDM ou quand elle n'est pas

suffisante à l'évaluation.

1.5 Résection trans-urétrale de vessie

1.5.1 Stadification

La résection trans-urétrale de vessie (RTUV) a un double objectif : diagnostic (positif et du stade) et thérapeutique.

Elle doit être complète et profonde, emportant de la musculature. L'absence de musculature est associée à un risque plus élevé de maladie résiduelle, de récurrence et de sous-stadification (14).

Des biopsies randomisées de la muqueuse sont réalisées en l'absence de tumeur visible quand la cytologie urinaire est positive ou quand il existe une lésion plane érythémateuse suspecte de carcinome in situ.

L'utilisation de la lumino fluorescence vésicale par hexaminolévulinate est indiquée dès la première RTUV, sauf en cas de tumeur unifocale de moins de 3 cm avec une cytologie urinaire normale. Elle améliore la détection des lésions tumorales pTa, pT1 et du CIS (15).

Les tumeurs de vessie sont classées selon la classification TNM, représentée dans le Tableau 1, et selon le grade tumoral, représenté dans la Figure 2.

T (Tumeur)	Tx : tumeur primitive ne pouvant être classée
	T0 : pas de tumeur primitive décelable
	Ta : tumeur papillaire non invasive
	Tis : carcinome in situ "tumeur plane"
	T1 : tumeur envahissant le chorion
	T2 : tumeur envahissant la musculature
	T2a : tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne)
	T2b : tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)
	T3 : tumeur envahissant le tissu péri-vésical
	T3a : envahissement microscopique
	T3b : envahissement macroscopique
	T4 : envahissement d'un organe péri-vésical ou de la paroi
	T4a : prostate, utérus ou vagin
	T4b : paroi pelvienne ou paroi abdominale
N (Adénopathies régionales)	Nx : ganglions non évalués
	N0 : pas de métastase ganglionnaire
	Atteinte des ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou pré-sacrés
	N1 : un seul ganglion atteint
	N2 : plusieurs ganglions atteints
	Atteinte des ganglions de l'iliaque commune
	N3 : un ou plusieurs ganglions
M (Métastases à distance)	M0 : Pas de métastase à distance
	M1 : présence de métastases à distance
Tableau 1 : Classification TNM 2017 des tumeurs de vessie (6)	

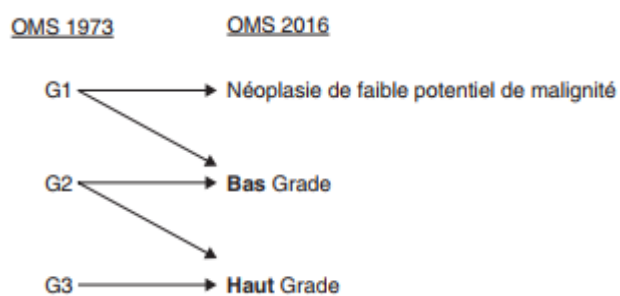


Figure 2: Expression du grade tumoral et correspondance entre les deux classifications

1.5.2 Second-look

Certaines situations imposent la réalisation d'une deuxième RTUV ou « second look ».

Elle est réalisée dans les 2 à 6 semaines.

Les indications sont : une tumeur volumineuse ou multifocale, un doute sur le caractère complet de la résection, un stade pT1, une tumeur de haut grade, ou encore l'absence de muscle vu sur la première résection.

Elle permet une stadification plus précise et diminue le risque de récurrence et de progression (16).

Le nombre de tumeur résiduelle diagnostiquées au second look varie de 25 à 64% selon les séries. La deuxième analyse anatomopathologique aboutit à une sur-stadification dans 9 à 24% des cas (pTa et pT1) (17).

1.5.3 Impact thérapeutique

En combinant les données macroscopiques et anatomopathologiques, les tumeurs de vessie sont ensuite regroupées en 4 groupes en fonction de leur risque de récurrence et de progression (Tableau 2). Cette stratification permet le choix du traitement le plus adapté.

Risque	Critères	Traitement
Faible	Tumeur urothéliale pTa de bas grade, de moins de 3 cm, unifocale, sans antécédent de tumeur de vessie, incluant les tumeurs à faible potentiel de malignité	IPOP
Intermédiaire	Tumeur urothéliale pTa de bas grade qui ne présente aucun des critères de risque élevé ou très élevé	Instillations endovésicales • Mitomycine C ou • BCG-thérapie avec entretien de 1 an
Haut risque	Tumeur urothéliale présentant au moins un des critères suivants : • pT1 • Haut grade (G3) • Présence de CIS	Instillations endovésicales • BCG-thérapie avec entretien de 3 ans La tumeur doit avoir été re-réséquée au moins une fois avec présence de détrusor
Très haut risque	• pT1G3 + CIS * • pT1G3 multifocal* • pT1G3 > 3 cm * • pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire* • pT1 G3 prostatique • pT1 de formes anatomopathologiques agressives	Proposer une cystectomie avec curage * Ces tumeurs peuvent être reclassées à haut risque si la dernière re-réséquation est < pT1 et que le muscle est vu. La cystectomie est alors optionnelle

Tableau 2 : Stratification et traitement des TVNIM, CCAFU 2016-2018

L'objectif de la prise en charge thérapeutique des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle consiste à traiter la tumeur initiale mais aussi à prévenir la récurrence et la progression, tout en conservant la vessie.

Les risques de récurrence et de progression peuvent être prédits avec le score de l'EORTC, représenté dans le Tableau 3. Mais il les surestime (18). Les Tableaux 4 et 5 regroupent les probabilités de récurrence et de progression selon l'EORTC.

Facteur	Score de récurrence	Score de progression
Nombre de tumeurs		
1	0	0
2-7	3	3
> ou = 8	6	3
Taille de la tumeur		
< 3 cm	0	0
> ou = 3 cm	3	3
Récurrence		
Première tumeur	0	0
< ou = 1 récurrence / an	2	2
> 1 récurrence / an	4	2
Stade		
pTa	0	0
pT1	1	4
CIS		
Non	0	0
Oui	1	6
Grade (1973 WHO)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total	0-17	0-23
Tableau 3 : Score de l'EORTC (19)		

Taux de récurrence	Probabilité de récurrence à un an (95 % IC) (%)	Probabilité de récurrence à 5 ans (95 % IC) (%)
0	15 (10 - 19)	31 (24 - 37)
1-4	24 (21 - 26)	46 (42 - 49)
5-9	38 (35 - 41)	62 (58 - 65)
10-17	61 (55 - 67)	78 (73 - 84)

Tableau 4 : Probabilités de récurrence selon le score EORTC (19)

Taux de progression	Probabilité de progression à un an (95% IC) (%)	Probabilité de progression à 5 ans (95 % IC) (%)
0	0,2 (0 - 0,7)	0,8 (0 - 1,7)
2-6	1,0 (0,4 - 1,6)	6 (5 - 8)
7-13	5 (4 - 7)	17 (14 - 20)
14-23	17 (10 - 24)	45 (35 - 55)

Tableau 5 : Probabilités de progression selon le score EORTC (19)

1.6 Les instillations

Les instillations endovésicales de BCG sont le traitement de référence après la RTUV des TVNIM de risque intermédiaire (en alternative à la Mitomycine C) et de haut risque. Elles permettent une réduction significative du risque de récurrence et de progression.

La méta-analyse de Han de 2006 (20) portant sur 25 essais randomisés, montrait une diminution du risque de récurrence en faveur de la BCG thérapie (OR 0.61 ; IC 95 % 0.46-0.80 ; $p < 0.0001$). La BCG thérapie était comparée soit à une résection seule, soit à une chimiothérapie intravésicale. Deux tiers des patients n'avaient pas de traitement d'entretien de BCG thérapie.

La diminution du risque de progression était de 27 % (OR 0,73 ; $p = 0,001$) dans la méta-analyse de Sylverster et al. (21). Les risques de progression étaient de 9,8 % pour les patients recevant du BCG et de 13,8 % dans le groupe contrôle.

1.6.1 Schéma thérapeutique

La BCG-thérapie comprend classiquement un traitement d'« induction » de 6 instillations hebdomadaires, puis un traitement d'« entretien » (6). Il est d'un an pour les tumeurs de risque intermédiaire et de 3 ans pour les tumeurs de haut risque.

Le schéma peut différer selon les équipes. La recommandation actuelle française étant de pratiquer 3 instillations hebdomadaires tous les 3 mois pour l'entretien d'un an et tous les 6 mois pour l'entretien de 3 ans (6).

Ces recommandations sont issues de l'étude de Lamm publiée en 2000 (22) qui montrait une différence significative de survie sans récurrence en faveur des patients traités avec un entretien de trois ans (médiane de 76,8 mois (sans entretien) contre 35,7 mois (avec entretien) ; $p < 0,0001$). Les patients recevaient 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois.

L'intérêt d'un traitement d'entretien a été confirmé par une méta-analyse de l'EORTC (21) qui montrait une réduction significative de 27% du risque de progression quand les patients avaient eu un traitement d'entretien.

Le schéma thérapeutique protocolisé dans le service du CHU de Nantes est détaillé dans les figures ci-dessous (3 et 4).

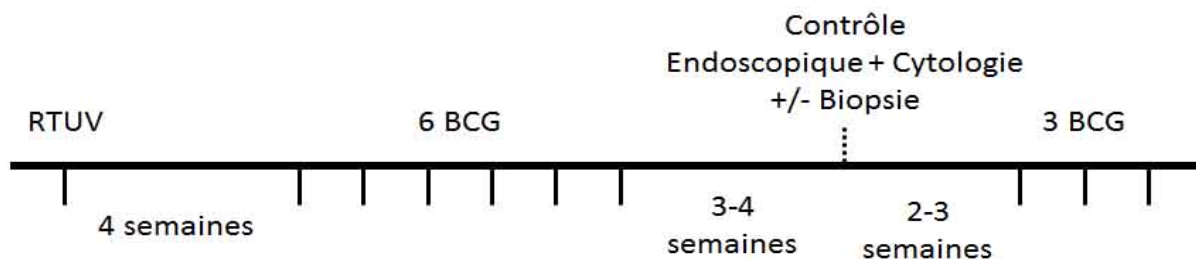


Figure 3: Schéma thérapeutique : traitement d'induction

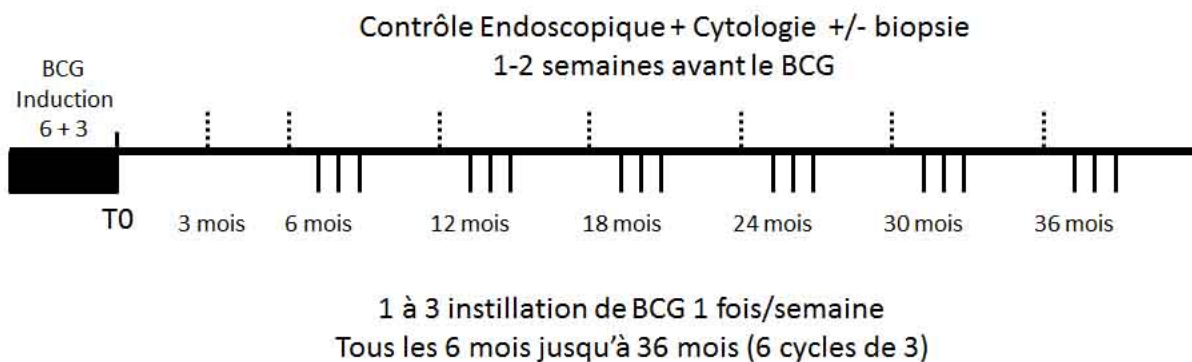


Figure 4: Schéma thérapeutique : traitement d'entretien de trois ans

1.6.2 Bilan pré-thérapeutique et contre-indications

La BCG-thérapie doit être commencée dans un délai de quatre semaines au moins après la dernière résection tumorale afin que la vessie soit cicatrisée.

Les contre-indications au BCG sont le déficit immunitaire inné ou acquis sévère, la tuberculose active, l'antécédent de réaction systémique au BCG, la cystite radique, une infection bactérienne des voies urinaires.

Le bilan pré-thérapeutique comporte : une numération de la formule sanguine, un ionogramme sanguin, un bilan hépatique et une radiographie thoracique de moins de 6 mois.

Avant chaque instillation, le patient doit avoir un examen clinique afin d'éliminer une contre-indication. La tolérance de la cure précédente est recueillie dans le dossier. Un ECBU est réalisé dans l'idéal dans les 2 jours précédents.

1.6.3 Effets secondaires

Les manifestations secondaires au BCG peuvent être locales ou systémiques. Elles entraînent des contre-indications temporaires voire définitives en cas de réaction grave.

Une classification regroupant les effets secondaires (Tableau 6) permet de les différencier selon leur type (caractère général ou loco-régional), leur sévérité et leur durée. Cela permet aussi de stratifier leur prise en charge thérapeutique (Tableau 7).

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

Tableau 6 : Les différentes classes d'effets indésirables (Urofrance)

<u>TRAITEMENT DES EFFETS INDESIRABLES DE CLASSE I</u> <u>La plus part du temps pas de traitement</u> <u>Rarement</u> *Antalgiques non opiacé (paracétamol) *Anticholinergiques (oxybutinine) *Antispasmodiques (phloroglucinol) *Pas d'hospitalisation <u>TRAITEMENT DES EFFETS INDESIRABLES DE CLASSE II</u> <u>Occasionnellement</u> * Antalgiques non opiacé (paracétamol) *Anticholinergiques (oxybutinine) *Antispasmodiques (phloroglucinol) * <u>Vérification de l'absence d'infection urinaire</u> *Pas d'hospitalisation	<u>TRAITEMENT DES EFFETS INDESIRABLES DE CLASSE IIIA (FIEVRE PERSISTANTE)</u> <u>Hospitalisation/ ECBU / ASAT et ALAT / Rx de Thorax</u> * Antalgiques non opiacés (paracétamol / AINS) <u>Si inefficace à 48 heures</u> * AINS + OFLOCET 200mg X2/Jour X2/Jour pdt 7 Jours <u>Si Echec</u> * Arrêt du BCG * Corticoïdes IV 0,5 à 1 mg/kg/Jour + OFLOCET 200mg X2/Jour jusqu'à résolution des signes <u>ou</u> * INH 300 mg/Jour * Ethambutol 1200 mg/Jour * Rifampicine 600 mg/Jour * (+/-) Corticoïdes IV 0,5 à 1 mg/kg/Jour jusqu'à résolution des signes <u>TRAITEMENT DES EFFETS INDESIRABLES DE CLASSE IIIB (CYSTITE PERSISTANTE)</u> <u>Si persistance à J8 → Classe III</u> <u>(instillation suivante)</u> *Pas d'hospitalisation / ECBU *Reporter d'une semaine *AINS + OFLOCET 200mg X2/Jour pdt 7 jours <u>Si inefficace</u> * OFLOCET 200mg X2/Jour + Corticoïdes oral 0,5 à 1 mg/kg/Jour <u>ou</u> * INH 300 mg/Jour * Rifampicine 600 mg/Jour jusqu'à résolution des signes (+/-) Corticoïdes oral 0.5 à 1 mg/kg/Jour <u>Discuter à la disparition des signes</u> →Concessions temporelles? →Reprise du BCG? →Réduction des doses pour les instillations futures (2/3,1/2,1/3,1/10)?	<u>TRAITEMENT DES EFFETS INDESIRABLES DE CLASSE IIIB REGIONAUX</u> <u>Infection des organes génitaux externes ou prostatite symptomatique</u> * <u>Hospitalisation/ ECBU</u> * Arrêt définitif du BCG * INH 300 mg/Jour * Rifampicine 600 mg/Jour (3 mois) * Pas de réponse clinique = chirurgie des OGE <u>Infection rénale</u> * <u>Hospitalisation /ECBU</u> * Arrêt définitif du BCG * INH 300 mg/Jour * Rifampicine 600 mg/Jour (3 mois) * Ethambutol 1200 mg/Jour <u>Réactions articulaires</u> *AINS 48 heures <u>Réaction allergiques <G3</u> *Anti-Histaminiques 48h <u>Si inefficace</u> *INH 300 mg/Jour jusqu'à disparition des signes Arrêt définitif du BCG <u>TRAITEMENT DES EFFETS SECONDAIRES DE CLASSE 4</u> * <u>Hôpitalisation</u> * Arrêt définitif du BCG * INH 300mg/Jour * Rifampicine 600 mg/Jour * Ethambutol 1200 mg/Jour * (+/-) Cortancyl IV 0,5 à 1 mg/kg/Jour
---	---	--

Tableau 7 : Le traitement des différentes classes d'effets indésirables (Urofrance)

L'importance des effets secondaires est souvent responsable d'un arrêt prématuré du traitement. Un patient sur cinq seulement reçoit la totalité des instillations.

La majorité des effets secondaires survient au cours du traitement d'induction ou dans les six premiers mois du traitement d'entretien (61% des effets secondaires locaux et 78% des effets secondaires systémiques) (23).

Afin d'améliorer la tolérance du traitement en limitant les effets secondaires du BCG, il est proposé l'administration d'ofloxacin. La première dose est prise six heures après la première

miction suivant l'instillation. La seconde dix à douze heures après la première prise. L'objectif de la prise décalée étant de ne pas interférer avec la réaction immunitaire induite par le BCG afin de ne pas diminuer son efficacité.

L'étude de Colombel et al. (24) comparant les effets secondaires du BCG en fonction de la prise ou non d'ofloxacine mettait en évidence une diminution significative des effets indésirables de classe supérieure ou égale à II entre les quatrièmes et sixièmes instillations pour les patients recevant l'ofloxacine (94,4 % contre 75,9 % ; $p = 0,013$), de même pour les effets de classe III, pour toutes instillations (75,9 % contre 54,4 % ; $p = 0,019$).

Ils observaient également une meilleure observance du traitement (80,7 % des patients ont effectué toutes les cures dans le groupe avec ofloxacine, contre 65,5 % dans le groupe placebo ($p = 0,092$)).

Pour améliorer la tolérance, le BCG a été étudié au tiers de dose, pour le traitement d'entretien uniquement.

La méta-analyse de Zeng et al (25) publiée en 2015 montre une diminution significative des effets secondaires avec des instillations au tiers de dose ($RR = 0,75$; IC 95% 0,60–0,94; $p = 0,01$). Avec une diminution du risque d'arrêt prématuré du traitement ($RR = 0,49$; IC 95% 0,26–0,91; $p = 0,02$).

1.6.4 Dose

L'immucyst se présente sous la forme de poudre, dans un flacon, à reconstituer dans 50 mL de sérum physiologique 0,9%. La dose classiquement délivrée est de 81 mg soit $1,8$ à $19,2 \times 10^8$ Unités Formant Colonies (UFC). L'Oncotice est lui aussi sous forme de poudre, d'un poids humide de 50 mg, avec de 1 à 8×10^8 UFC par flacon.

Classiquement, la dose est délivrée entièrement. Cependant, pour des raisons de meilleures tolérances, certains patients ont été traités avec des tiers de dose pour le traitement d'entretien, la dose restant pleine pour le traitement d'induction.

1.6.5 Mode d'action

Le mode d'action du BCG est multifactoriel. L'activité anti-tumorale du BCG est liée à des

phénomènes de cytotoxicité développés par l'hôte en réponse au BCG.

Le BCG, qui est une bactérie vivante, adhère à la couche de mucus constituée de glycoaminoglycanes puis à l'urothélium via la fibronectine. Il active ainsi l'immunité innée et est phagocyté par les cellules présentatrices d'antigène. De plus, il pénètre par endocytose dans les cellules urothéliales. Il a alors un effet cytotoxique direct, puis les produits de dégradation du BCG sont présentés par le système HLA. La réponse immunitaire spécifique, via les lymphocyte T, entraîne une production de cytokines urinaires et sanguines. Celles-ci favorisent une réponse immunitaire de type Th1, aboutissant à l'activation de cellules cytotoxiques. Ces dernières sont capables d'induire l'apoptose des cellules tumorales (27).

1.6.6 Historique et différentes souches

La découverte du Bacille de Calmette et Guérin a eu lieu au début du XIXème siècle. Le BCG est une souche de *Mycobacterium bovis* donc la virulence a été atténuée.

Le BCG a été distribuée à partir de 1921 aux laboratoires qui en faisaient la demande, initialement comme vaccin contre la tuberculose. La souche a alors été cultivée dans des milieux de culture différents, conduisant à des adaptations génétiques différentes. Les souches utilisées pour les instillations n'ont pas le même patrimoine génétique et donc pas la même virulence.

On distingue des souches « anciennes » (la japonaise), « intermédiaire » (danoise du Médac) et « récentes » (Tice de l'Oncotice et Connaught de l'Immucyst).

A partir de 1960, les techniques de culture et de production ont été modifiées grâce à la lyophilisation. Le nombre de repiquages, à l'origine des variations génétiques, a été considérablement réduit. Il y a donc une stabilisation du génome de chaque souche.

De nos jours, les contrôles de productions veillent à la stabilité du génome.

Les premières utilisations oncologiques du BCG remontent à l'année 1969, pour la leucémie, puis il a été utilisé pour le mélanome et l'hépatocarcinome. C'est en 1975 qu'il est utilisé pour la première fois en endovésical, par Bloomberg chez le chien, qui montre sa bonne tolérance. Puis chez l'homme par Morales puis Martinez-Pineiro à partir de 1976 pour le traitement des tumeurs de vessie non infiltrantes.

1.6.7 Difficultés d'approvisionnement et restrictions françaises

En 2012, suite à des problèmes industriels (normes de test de stérilité ; détection de levures et moisissures), la production d'Immucyst a été interrompue amenant une situation de pénurie.

D'autres spécialités ont été introduites pour pallier à l'indisponibilité de l'Immucyst, par exemple l'Oncotice, qui a fait l'objet d'une autorisation d'importation à partir d'octobre 2012 jusqu'en 2015 puis de nouveau en 2017. Mais cette souche a elle aussi rencontré des difficultés temporaires d'approvisionnement.

Des recommandations thérapeutiques temporaires ont été éditées en 2014 par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en collaboration avec l'Association Française d'Urologie (AFU), afin d'organiser la continuité des soins dans les meilleures conditions. En dépit de la connaissance que, sans traitement d'entretien, l'efficacité du BCG est fortement diminuée.

Premièrement, dans une situation de pénurie de BCG :

Il s'agissait pour les TVNIM de risque intermédiaire, de ne pas utiliser de BCG et de pratiquer des instillations endovésicales de Mitomycine C, qui demeurerait le traitement de référence. Avec si besoin en seconde intention des instillations d'épirubicine ou éventuellement de doxorubicine.

Pour les TVNIM de risque élevé, il était proposé de réaliser un traitement par BCG limité à six instillations d'induction, sans traitement d'entretien, en l'absence de tout résidu tumoral visualisé à la RTUV de second-look. En cas de tissu tumoral identifié, il était recommandé de proposer une cystectomie totale d'emblée.

Ensuite dans une situation de rupture de stock de BCG :

Pour les TNVIM de risque intermédiaire, les recommandations étaient les mêmes qu'en situation de pénurie.

Pour les TVNIM de risque élevé, la prise en charge dépendait du second-look. En l'absence de résidu tumoral, il était proposé des instillations de Mitomycine C. En présence d'un résidu tumoral, il devait être proposé une cystectomie totale d'emblée.

La distribution de l'Immucyst avait repris progressivement à partir d'octobre 2015. Mais le

laboratoire Sanofi-Pasteur a annoncé un arrêt définitif de la production et de la distribution de cette spécialité au niveau mondial, qui ne sera plus disponible à partir de septembre 2019. En effet, il persiste des difficultés de production qui rendent l'approvisionnement incertain (matière première biologique dont la production est complexe et longue).

Les restrictions d'utilisations ont été levées par l'ANSM en octobre 2017, permettant de nouveau les traitements d'entretien.

1.6.8 Différences moléculaires

Les polymorphismes nucléotidiques des souches Tice et Connaught ont été étudié. Rentsch a montré que la souche de l'Oncotice possède trois polymorphismes spécifiques, l'un concernant le gène SodC, une enzyme impliquée dans la défense contre le stress oxydatif. La mutation entraîne la perte de l'activité enzymatique, ce qui rend le BCG plus susceptible aux défenses immunitaires du patient et le rend potentiellement moins efficace (28).

1.6.9 Différences de capacité à induire une réaction immunitaire

Plusieurs études ont cherché à comparer la production des cytokines en fonction de la souche utilisée. Dans l'étude de Secanella-Fandos (29), la souche Connaught de l'Immucyst induisait des productions d'IL-6 et d'IL-8 respectivement 3,25 et 2,28 fois supérieures à celles induites par la souche de l'Oncotice.

Rentsch s'est intéressé au pourcentage de lymphocyte T CD8+ spécifiques des antigènes du BCG induits par les souches de l'Oncotice et de l'Immucyst. Ils étaient plus élevés pour la souche de l'Immucyst. Tout comme le nombre de lymphocytes T NK au niveau de la paroi vésicale.

1.6.10 Différences d'efficacité clinique

La pénurie d'Immucyst (BCG Connaught, Sanofi-Pasteur) survenue en 2012 et sa substitution par l'Oncotice (BCG Tice, Schering-Plough, Canada) ont amené de nouveau la question de l'équivalence thérapeutique des différentes souches commercialisées.

Il existe peu d'études comparant l'efficacité clinique entre différentes souches de BCG. La plupart des études s'étant intéressées au BCG versus une autre catégorie de traitement endovésical ou bien comparant les schémas d'administration.

1.7 Objectif de notre étude

L'objectif de notre étude a été de comparer l'efficacité et la tolérance des instillations endovésicales de BCG en fonction de la souche (Immucyst ou Oncotice) et en fonction du schéma thérapeutique utilisé (traitement d'induction seul, induction avec entretien de moins d'un an, induction avec entretien de plus d'un an).

2 Matériel et méthode

2.1 Description de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective, bicentrique (services d'urologie du CHU de Nantes et de la Cité Sanitaire de Saint-Nazaire), sur 82 patients, présentant une tumeur de vessie non infiltrant le muscle, traités par instillations endovésicales de BCG.

L'étude a porté sur des patients pris en charge entre juin 2004 et mai 2016, soit une période de 12 ans. Le recueil des données a été clôturé le 1er août 2017.

2.2 Patients

2.2.1 Sexe

Parmi nos 82 patients, 74 (90,2 %) étaient des hommes et 8 (9,8 %) étaient des femmes avec un sexe ratio de 9,25 (Figure 5).

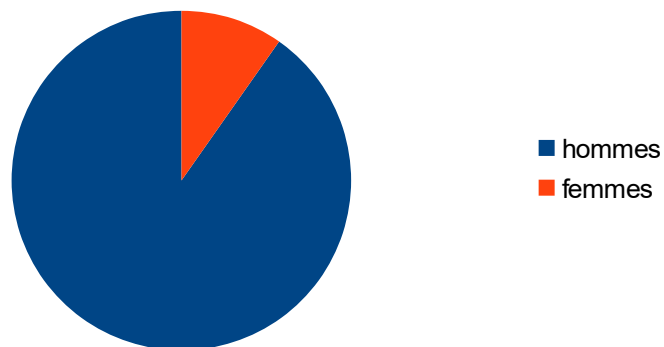


Figure 5: Répartition selon le sexe

2.2.2 Age au diagnostic initial

L'âge moyen au diagnostic de la tumeur de vessie était de 70 ans, avec un écart-type de 9,8 ans. L'âge médian de 71 ans. Les extrêmes 45 et 86 ans (Figure 6).

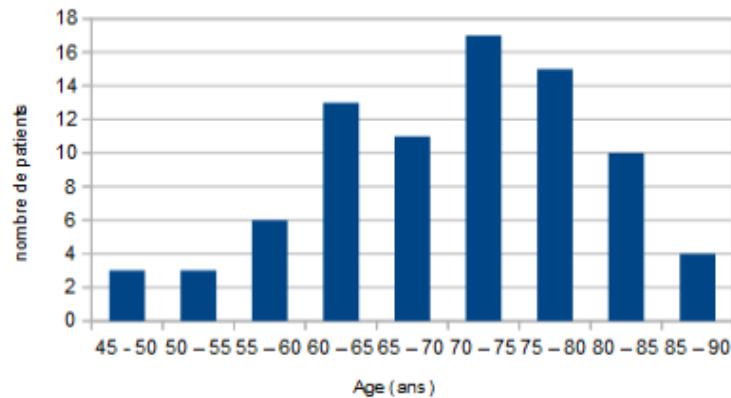


Figure 6: Répartition des patients selon l'âge

2.2.3 Indice de masse corporelle (IMC)

La valeur moyenne de l'IMC était de 25,2 kg/m², avec un écart-type de 4,4 kg/m². L'IMC médian était de 24 kg/m². Les extrêmes 17 et 38 kg/m².

2.2.4 Score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA)

Au moment du diagnostic, les patients avec un score ASA 1 étaient au nombre de 9 (11 %), 49 patients (59,8 %) avaient un ASA 2, 19 (23,2 %) avaient un score ASA 3, 2 (2,4 %) avaient un score ASA 4. La donnée n'a pas pu être recueillie pour 3 (3,6 %) patients.

2.2.5 Tabagisme

Trente-cinq patients (42,7 %) présentaient un tabagisme actif, 22 patients (26,8 %) présentaient un antécédent de tabagisme. Chez 25 patients (30,5 %), il n'était pas mentionné de tabagisme ou non (Figure 7).

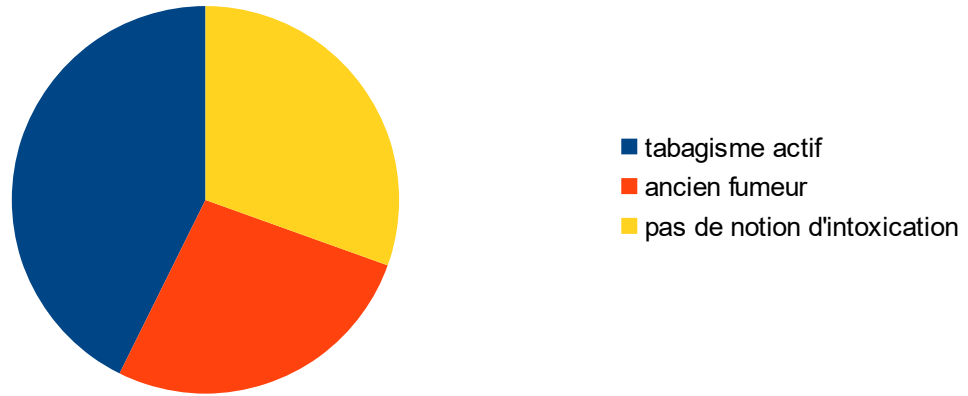


Figure 7: Prévalence du tabagisme

2.2.6 Exposition professionnelle à risque

Une notion d'exposition professionnelle à risque était mentionnée chez 6 patients (7,3 %). Les substances incriminées étaient les solvants de peintures, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les fumées de caoutchouc et l'aluminium.

2.2.7 Radiothérapie pelvienne

Un antécédent de radiothérapie pelvienne était mentionné chez 5 patients (6,1 %). Il s'agissait pour 4 d'entre eux d'une radiothérapie pour adénocarcinome prostatique et pour l'une d'entre eux d'une radiothérapie pelvienne pour carcinome ovarien.

2.2.8 Antécédent de tumeur urothéliale avant celle indiquant l'instillation

Un antécédent de tumeur urothéliale vésicale ne nécessitant pas de traitement complémentaire par instillations endo-vésicales existait chez 7 patients (8,5 %). Il s'agissait de tumeurs urothéliales de stade pTa, de bas grade, sans CIS.

Un antécédent de tumeur urothéliale des voies excrétrices supérieures existait chez 2 patients

qui avaient été pris en charge par néphro-urétérectomie totale unilatérale.

2.3 Circonstances diagnostiques

2.3.1 Hématurie macroscopique

L'hématurie macroscopique a été le mode de révélation de la tumeur de vessie chez 51 patients (62,2 %).

2.3.2 Signes fonctionnels urinaires

Les signes fonctionnels urinaires irritatifs à type de pollakiurie ou d'impériosités ont été le mode de découverte de la tumeur de vessie chez 14 patients (18,3 %).

2.3.3 Surveillance d'une tumeur urothéliale

Six patients (7,3 %) ont eu un diagnostic de tumeur de vessie nécessitant des instillations endovésicales lors du suivi d'une précédente TVNIM ou d'une tumeur de la voie excrétrice. Le diagnostic était fait à chaque fois en fibroscopie.

2.3.4 Autres

Le dépistage de tumeur de vessie chez les patients avec exposition professionnelle a permis le diagnostic chez 2 patients (2,4 %). Il s'agissait pour l'un de la découverte d'une hématurie microscopique sur une bandelette urinaire et pour l'autre d'une fibroscopie vésicale de dépistage.

Chez deux patients (2,4 %), le mode de révélation a été une insuffisance rénale aiguë.

Le diagnostic a été fortuit chez 7 patients (8,5 %).

Il s'agissait :

- de 3 analyses anatomopathologiques sur des produits de résections trans-uréthrales de prostate
- d'une échographie pour douleurs abdominales
- de 2 tomodensitométries abdomino-pelvienne réalisées pour une autre indication (pancréatite aiguë et surveillance de cancer ORL)
- d'une hématurie microscopique sur une bandelette urinaire réalisée pour une autre indication.

La Figure 8 représente les circonstances diagnostiques initiales.

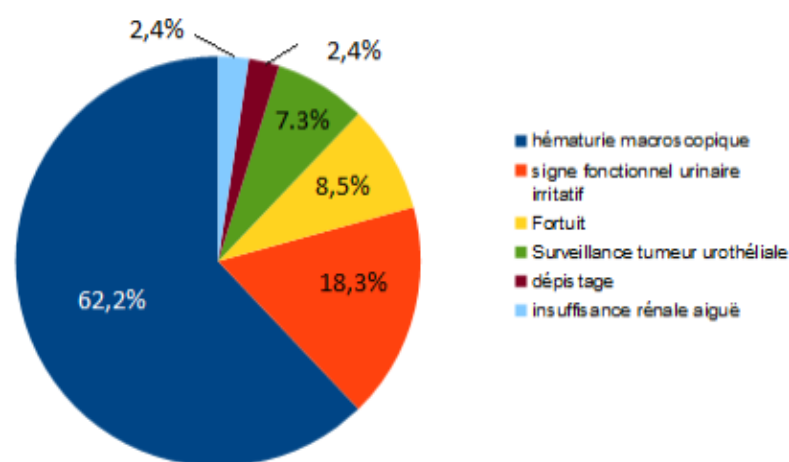


Figure 8: Circonstances diagnostiques

2.4 Cytologie urinaire

Lors de la prise en charge initiale, une cytologie urinaire a été réalisée chez 49 patients (59,8 %).

Il existait une hétérogénéité dans la description des cytologies urinaires entre les patients en raison d'une modification de la classification et donc de l'interprétation au fil des ans.

Elle était normale chez 8 patients (16,3 %). Elle était inflammatoire chez 6 patients (12,2 %). L'aspect était inflammatoire associé à une dysplasie chez 16 patients (32,7 %). Enfin, 19 patients (38,8 %) avaient des cellules urothéliales en dysplasie de haut grade (Figure 9).

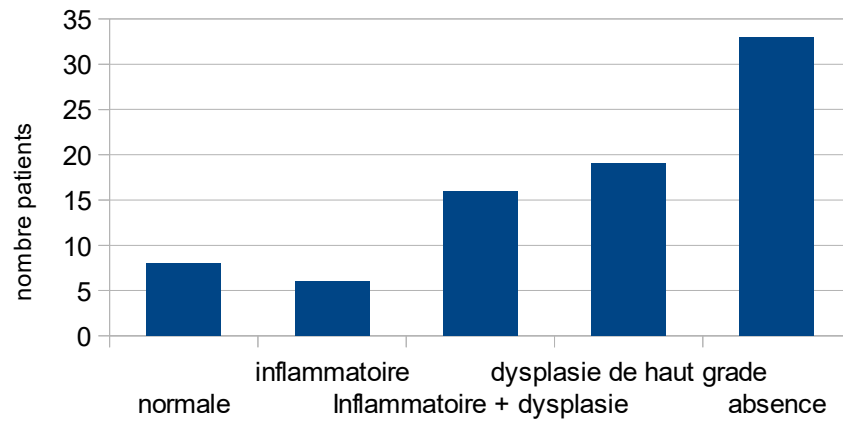


Figure 9: Cytologie urinaire initiale

2.5 Examen endoscopique

2.5.1 Nombre de tumeurs

Le plus souvent, la tumeur était unifocale (27 patients soit 32,9 %). Chez 7 patients (8,5 %), il n'y avait pas de tumeur décrite, soit parce que le diagnostic avait été fait fortuitement sur une anatomopathologie d'une résection trans-urétrale de prostate, soit parce qu'il ne s'agissait que d'une plaque érythémateuse. Chez 2 patients (2,4 %) la donnée n'a pas pu être recueillie (Figure 10).

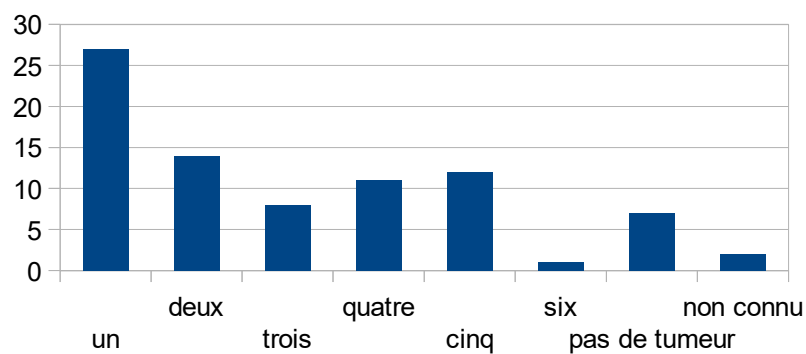


Figure 10: Nombre de tumeur en fibroscopie vésicale

2.5.2 Plaque érythémateuse à distance

Chez 28 patients (34,1 %), il existait des plaques érythémateuses à la cystoscopie. Elles étaient isolées chez 3 patients (3,7 %) et associées à des tumeurs chez 25 patients (30,5 %) (Figure 11).

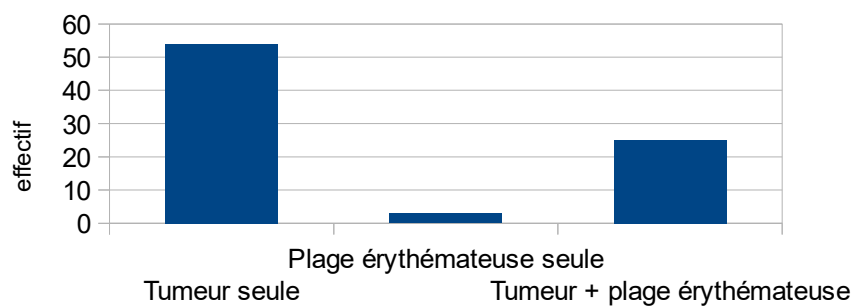


Figure 11: Aspect endoscopique

2.5.3 Taille

La taille des tumeurs n'a pu être recueillie que chez 35 patients (42,7 %). La taille moyenne était de 2,7 cm et la médiane de 3 cm (Figure 12).

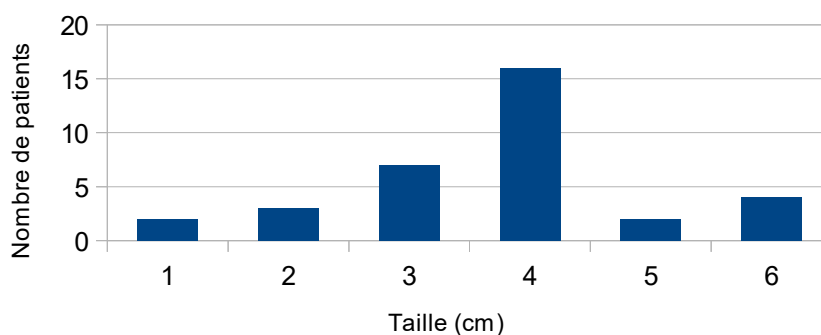


Figure 12: Taille tumorale

2.6 Imagerie

Soixante deux patients (75,6 %) avaient une imagerie par uro-tomodensitométrie lors du

diagnostic initial.

La lésion vésicale était authentifiée chez 32 (51,6 %) des patients ayant eu une imagerie. Elle était toujours décrite comme un épaissement de la paroi. Il était également décrit une infiltration de la graisse péri-vésicale chez 2 patients, avec des résultats anatomopathologiques montrant des carcinomes urothéliaux pT1a et pT1b.

Il existait un retentissement sur le haut appareil urinaire chez 6 patients (9,7 %), qui présentaient une urétéro-hydronephrose uni- ou bilatérale.

Chez aucun patient il n'a été mis en évidence de manière concomitante une tumeur de la voie excrétrice, sous forme d'image lacunaire au temps excrétoire.

2.7 Histologie

2.7.1 Type histologique

L'ensemble des patients présentait un carcinome urothélial.

2.7.2 Stade tumoral

Trente patients (36,6 %) présentaient un stade pTa.

Quarante-cinq patients (54,9 %) présentaient un stade pT1, dont 29 (35,4 %) présentaient un stade pT1a, 7 (8,5 %) un stade pT1b et 9 (11 %) n'avaient pas eu de distinction pT1 a/b.

Sept patients (8,5 %) présentaient un CIS seul.

La musculuse n'a pas été vue chez 2 patients, un pTa et l'autre pT1a.

La Figure 13 représente le stade tumoral initial.

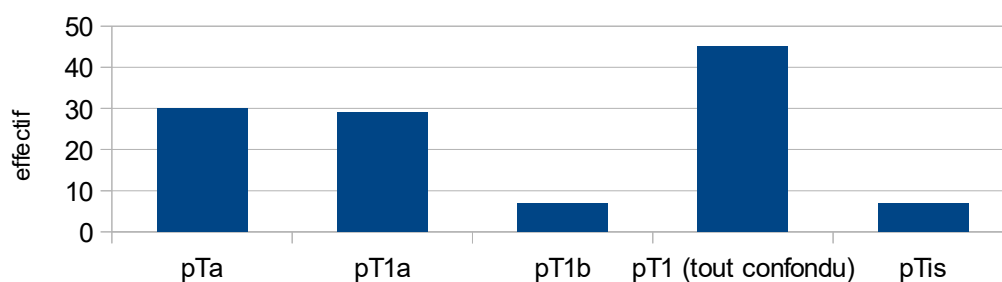


Figure 13: Stade tumoral initial

2.7.3 Grade tumoral

L'analyse anatomopathologique montrait un carcinome urothélial de haut grade chez 64 patients (soit 85,3 %) et un carcinome urothélial de bas grade chez 11 patients (14,7 %).

2.7.4 Présence de CIS

Sept patients (8,5 %) présentaient un CIS seul. Quarante-neuf patients (59,8 %) présentaient un carcinome urothélial associé à un CIS (Figure 14).

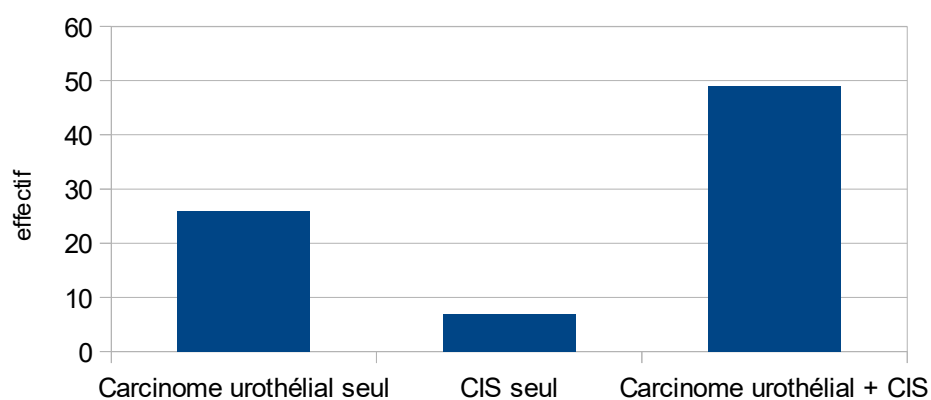


Figure 14: Type histologique et présence de CIS lors de la première résection

Le Tableau 8 présente le résumé du stade et du grade histologique lors de la première résection.

	Nombre	Pourcentage
Stade histologique		
pTa	30	36,6 %
Bas grade	10	12,2 %
+ CIS	8	9,8 %
Haut grade	20	24,4 %
+ CIS	16	19,5 %
pT1	45	54,9 %
Bas grade	1	1,2 %
+ CIS	0	0 %
Haut grade	44	53,7 %
+ CIS	25	30,5 %
CIS seul	7	8,5 %
CIS associé	49	59,8 %
+ pTa	24	29,3 %
+ pT1	25	30,5 %
Grade		
Bas grade	11	14,7 %
Haut grade	64	85,3 %
Tableau 8 : Résumé du stade et du grade histologique lors de la première résection		

2.7.5 Immuno-marquage

2.7.5.1 P 53

La recherche de surexpression de p 53 a été effectuée chez 9 patients (7,3 %). Le seuil de positivité était défini à 10 %, il était atteint chez 5 patients (6,1 %).

2.7.5.2 MIB-1

La recherche de surexpression de MIB-1 a été effectuée chez 14 patients (17 %). Le seuil

de positivité était défini à 20 %, il était atteint chez 12 patients (14,6 %).

2.8 Second-look

2.8.1 Nombre de patients

Une résection trans-urétrale de vessie de "second look" a été réalisée chez 42 patients (51,2 %).

2.8.2 Indications du second look

Parmi les 42 patients ayant eu un second look, 9 (21,4 %) avaient une tumeur de stade pTa, 21 (50 %) de stade pT1a, 5 (11,9 %) de stade pT1b et 7 (16,7 %) de stade pT1 sans distinction a/b, donc 33 (78,6 %) de stade pT1.

Quarante patients (95,2 %) avaient des tumeurs de haut grade. Deux patients (4,8 %) avaient des tumeurs de bas grade, l'un un pT1b et l'autre un pTa.

Parmi les 46 patients avec des tumeurs multifocales, 24 (52,2 %) ont eu un second look et 22 (47,8 %) n'en ont pas eu.

Sur les 22 patients avec une tumeur supérieure ou égale à 3 cm, 18 (81,8 %) ont eu un second look et 4 (18,2 %) n'en ont pas eu.

Un seul des deux patients sans muscle vu a eu un second-look.

Neuf patients de stade pT1a n'ont pas eu de second-look tout comme 2 patients de stade pT1b et un patient de stade pT1 sans distinction a/b. Donc 12 patients (26,7 %) de stade pT1 n'ont pas eu de second-look. Le patient pT1a de haut grade sans muscle vu n'a pas eu de second-look.

Vingt-quatre patients (37,5 %) avec des tumeurs de haut grade n'ont pas eu de second-look.

Les indications sont regroupées dans le Tableau 9.

Indications		Second-look réalisé		Total (n = 82)
		Oui (n = 42)	Non (n = 40)	
Tumeurs multifocales		24 (52,2 %)	22 (47,8 %)	46
Taille > ou = 3 cm		18 (81,8 %)	4 (18,2 %)	22
Stade	pTa	9 (30 %)	21 (70 %)	30
	pT1a	21 (70 %)	9 (30 %)	30
	pT1b	5 (71,4 %)	2 (28,6 %)	7
	Tout pT1	33 (73,3 %)	12 (26,7 %)	45
	CIS seul	0 (0 %)	7 (100 %)	7
Grade	Haut	40 (62,5 %)	24 (37,5 %)	64
	Bas	2 (18,2 %)	9 (81,8 %)	11
Muscle non vu		1 (50 %)	1 (50 %)	2

Tableau 9 : Indications du second-look

2.8.3 Aspect endoscopique

Lors du second-look, 2 patients (4,8 %) ne présentaient pas de tumeur ni de zone érythémateuse suspecte. On visualisait une plaque érythémateuse suspecte chez 19 patients (45,2 %) et une ou plusieurs tumeurs chez 13 patients (31 %). L'aspect était cicatriciel chez 8 patients (19 %) (Figure 15).

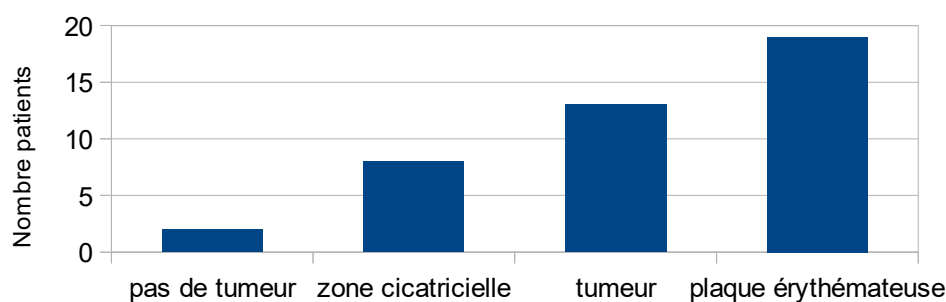


Figure 15: Aspect endoscopique au second-look

2.8.4 Utilisation de la fluorescence

La fluorescence a été utilisée chez 25 patients (59,5 %).

2.8.5 Résultats anatomopathologiques du second-look

2.8.5.1 Histologie

Parmi les 42 patients ayant eu un second-look, 17 (40,5 %) n'avaient pas de tumeur résiduelle (pT0), 4 (9,5 %) avaient un carcinome urothélial seul et 7 (16,7 %) présentaient un carcinome urothélial associé à du CIS.

2.8.5.2 Stade

Sept patients (16,7 %) avaient une tumeur de stade pTa et 4 patients (9,5 %) de stade pT1, sans distinction pT1 a/b (Figure 16).

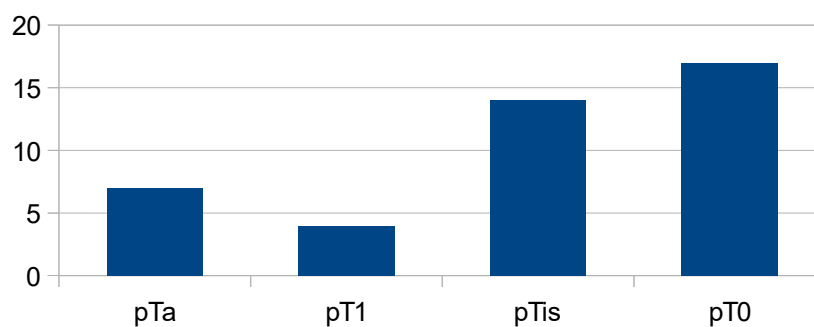


Figure 16: Stade tumoral au second-look

2.8.5.3 Grade

Il était mis en évidence un carcinome urothélial de haut grade chez 7 patients et un carcinome urothélial de bas grade chez 5 patients.

2.8.5.4 Présence de CIS

Quatorze patients (33,3 %) avaient du CIS seul et 7 (16,7 %) présentaient un carcinome urothélial associé à du CIS.

La Figure 17 et le Tableau 10 résument les résultats anatomopathologiques du second-look.

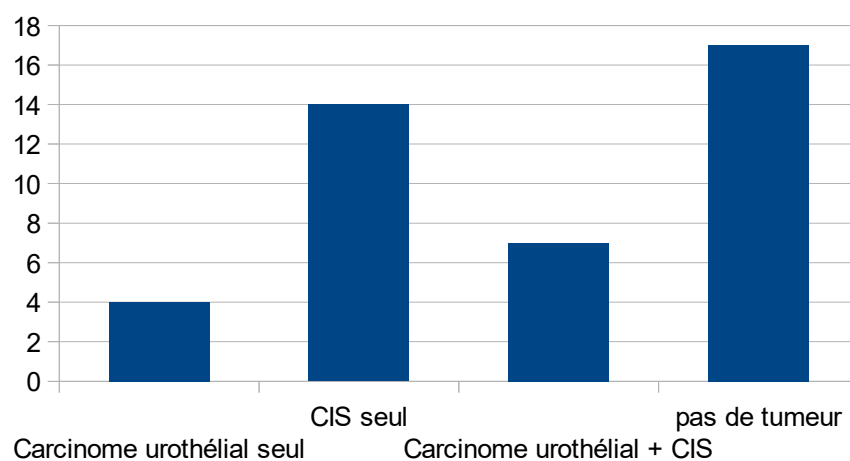


Figure 17: Résultat anatomopathologique du second-look

	Nombre	Pourcentage
Stade histologique		
pT0	17	40,5 %
pTa	7	16,7 %
Bas grade	4	9,5 %
+ CIS	2	4,8 %
Haut grade	3	7,1 %
+ CIS	1	2,4 %
pT1	4	9,5 %
Bas grade	0	0 %
+ CIS	0	0 %
Haut grade	4	9,5 %
+ CIS	4	9,5 %
CIS seul	14	33,3 %
CIS associé	7	16,7 %
+ pTa	3	7,1 %
+ pT1	4	9,5 %
Grade		
Bas grade	4	36,4 %
Haut grade	7	63,6 %
Tableau 10 : Résultats anatomopathologiques du second-look		

Il n'a pas été réalisé de 3ème résection avant les instillations de BCG chez les patients avec tumeur résiduelle car les résections étaient considérées comme complètes par les opérateurs.

2.8.6 Concordance avec la première résection

Chez deux patients (4,8 %), le second-look a permis de mettre en évidence des tumeurs de stade plus avancé qu'à la première résection. Il s'agissait initialement de carcinomes urothéliaux pTa, un de bas grade, l'autre de haut grade, associés à du CIS. Le second-look montrait des carcinomes urothéliaux pT1 de haut grade avec du CIS.

Chez trois patients (7,1 %) il a été mis en évidence du CIS diffus sans qu'il ait été diagnostiqué lors des premières RTUV.

Les concordances sont représentées dans le Tableau 11.

	pT1 à la première RTUV				
	Bas grade sans CIS n = 1	Bas grade + CIS n = 0	Haut grade sans CIS n = 19	Haut grade + CIS n = 25	Total
Second-look effectué	1 (100 %)	0	14 (73,7 %)	18 (72 %)	33 (78,6 %)
Pas de second-look	0 (0 %)	0	5 (26,3 %)	7 (28 %)	12 (21,4 %)
Résultats second-look					
pT0	0	0	9	5	14
pTa	1	0	2	2	5
Bas grade sans CIS	1	0	1	0	2
+ CIS	0	0	0	1	1
Haut grade sans CIS	0	0	1	0	1
+ CIS	0	0	0	1	1
pT1	0	0	1	1	2
Bas grade sans CIS	0	0	0	0	0
+ CIS	0	0	0	0	0
Haut grade sans CIS	0	0	0	0	0
+ CIS	0	0	1	1	2
CIS seul	0	0	2	10	12
Tableau 11 : Anatomopathologie au second-look des pT1					

2.9 Résumé des caractéristiques initiales de la population

Les caractéristiques initiales de l'ensemble de la population sont représentées dans le Tableau 12.

	Total (n = 82)
Age moyen (ans)	70,0 +/- 9,8
Ratio H/F	74 / 8
Hommes	90,2 %
Femmes	9,8 %
IMC moyen	25,2
ASA > 2	21 (25,6 %)
Antécédent de tumeur urothéliale	9 (11,0 %)
Tabagisme	57 (69,5 %)
Radiothérapie pelvienne	5 (6,1 %)
Exposition professionnelle	6 (7,3 %)
Lésion visible en imagerie	32 (39,0 %)
Cytologie urinaire positive pour une dysplasie de haut grade	19 (23,2 %)
Taille > ou = 3 cm	21 (25,6 %)
Multifocalité	46 (56,1 %)
pTa	28 (34,1 %)
pT1	47 (57,3 %)
CIS seul	7 (8,5 %)
CIS associé	46 (56,1 %)
+ pTa	22 (26,8 %)
+ pT1	24 (29,3 %)
Haut grade	65 (79,3 %)
Bas grade	10 (12,2 %)
MIB-1 sur-exprimé	12 (14,6 %)
p 53 sur-exprimé	5 (6,1 %)
Second-look	42 (51,2 %)
Sur-stadification au Second-look	2 (4,8 % de 42)
pT0 au second-look	17 (40,5 % de 42)
CIS seul au second-look	14 (33,3 % de 42)
Tumeur résiduelle au second-look :	11 (26,2 % de 42)
- pT1	4 (9,5 %)
- Haut grade	7 (16,7 %)
Tableau 12 : Caractéristiques initiales de la population globale	

2.10 BCG-thérapie

2.10.1 Type de molécule

Dans notre étude, les patients ont été traités par deux souches différentes de BCG. L'Immucyst du laboratoire Pasteur et l'Oncotice, du laboratoire Schering-Plough.

2.10.2 Nombre d'inductions

Les 82 patients ont eu un traitement d'induction. Trente-sept patients n'ont eu qu'un traitement d'induction, sans traitement d'entretien.

Le traitement d'induction comportait 6 instillations de BCG.

2.10.3 Nombre d'entretiens

Trente-huit patients ont eu un traitement avec un entretien de moins d'un an.

Les schémas thérapeutiques n'ont pas été identiques pour tous les patients. Les patients ayant eu 2 ou 3 séances avaient un schéma de 3 instillations hebdomadaires. Les patients ayant reçu 6 instillations recevaient 3 instillations hebdomadaires tout les 6 mois. Les patients ayant reçu 9 instillations d'entretien recevaient une instillation par mois pendant 3 mois, espacés de un mois.

Sept patients ont eu un traitement avec un entretien de plus d'un an.

Les schémas thérapeutiques n'ont pas été identiques pour tous les patients. Un patient ayant eu 12 séances, un autre 15 et un autre 20 recevaient 2 instillations hebdomadaires tous les 3 mois. Un patient ayant eu 11 séances, deux autres 14 séances et un autre 15 séances recevaient 3 instillations hebdomadaires tous les 6 mois.

2.10.4 Suivi

Les patients ont tous été contrôlés après le traitement d'induction.

Ils ont tous eu une fibroscopie de contrôle. La cytologie urinaire était recueillie si possible.

Un contrôle au bloc opératoire était effectué pour réaliser des analyses

anatomopathologiques en cas de doute en fibroscopie sur une récurrence ou en cas de cytologie urinaire en faveur d'une récurrence.

Ce contrôle était réalisé au 3^{ème} et au 6^{ème} mois.

Ensuite, il était réalisé tous les 6 mois pendant 2 ans puis de manière annuelle pour les patients de risque intermédiaire.

Pour les patients de risque élevé, le contrôle avait lieu tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans.

2.11 Définitions

2.11.1 Réfractaire au BCG

Une tumeur réfractaire à la BCG-thérapie est définie par une TVNIM ou un CIS isolé persistant lors de la première cystoscopie de suivi au 3^{ème} mois (ce délai peut être amené au 6^{ème} mois pour le CIS isolé) ou bien lorsqu'une TVNIM de haut grade est présente lors du suivi pendant le traitement d'entretien.

2.11.2 Récurrence

La récurrence est définie par le diagnostic, au cours du suivi d'une TVNIM, d'une tumeur avec le même grade et le même stade.

Une tumeur est résistante au BCG lorsqu'on assiste à une récurrence de TVNIM de haut risque à la fin du traitement.

2.11.3 Progression

La progression se définit par l'invasion de la musculature, devenant un stade pT2 au moins.

2.12 *Evaluation statistique*

2.12.1 Stratification Oncotice vs Immucyst

Nous avons recueilli les données initiales et du suivi pour 82 patients traités par BCG-thérapie. Nous avons comparé les données de récurrence et de progression en fonction de la souche employée, c'est-à-dire Immucyst ou Oncotice.

2.12.2 Types d'analyses

Les survies sans récurrence et sans progression ont été étudiées à l'aide de la technique de Kaplan-Meier. Les caractéristiques des patients ont été comparées par le test du Chi-2 et le test de Fisher pour les effectifs inférieurs à 5. Nous avons employé le site internet BiostaTGV ainsi que le logiciel GraphPad Prism.

3 Résultats

3.1 Comparaison générale de la population

Parmi les 82 patients, 45 ont été traités par Immucyst (54,9 %) et 37 par Oncotice (45,1 %).

Les caractéristiques initiales des patients en fonction de la souche utilisée sont représentées dans le Tableau 13.

	Immucyst (n = 45)	Oncotice (n = 37)	p
Age moyen (ans)	68,1 +/- 9	72,2 +/- 9,8	0,044
Ratio H/F	40 / 5	34 / 3	0,724
Hommes	88,9 %	91,9 %	
Femmes	11,1 %	8,1 %	
IMC moyen	25,95	24,36	0,082
ASA > 2	13 (28,9 %)	10 (27,0 %)	0,851
Antécédent de tumeur urothéliale	7 (15,6 %)	2 (5,4 %)	0,175
Tabagisme	32 (71,1 %)	25 (67,6 %)	0,728
Radiothérapie pelvienne	3 (6,7 %)	2 (5,4 %)	1
Exposition professionnelle	5 (11,1 %)	1 (2,7 %)	0,215
Lésion visible en imagerie	15 (33,3 %)	18 (48,6 %)	0,159
Cytologie urinaire positive pour une dysplasie de haut grade	9 (20 %)	10 (27,0 %)	0,453
Taille > ou = 3 cm	9 (20 %)	13 (35,1 %)	0,124
Multifocalité	24 (53,3 %)	22 (59,5 %)	0,578
pTa	15 (33,3%)	13 (35,1 %)	0,864
pT1	24 (53,3 %)	23 (62,2 %)	0,421
CIS seul	6 (13,3 %)	1 (2,7 %)	0,121
CIS associé	23 (51,1 %)	23 (62,2 %)	0,316
+ pTa	11 (24,4 %)	11 (29,7 %)	0,591
+ pT1	12 (26,7 %)	12 (32,4 %)	0,568
Haut grade	31 (68,9 %)	34 (91,9 %)	0,011
Bas grade	8 (17,8 %)	2 (5,4 %)	0,105
MIB-1 sur-exprimé	6 (13,3 %)	6 (16,2%)	0,713
p 53 sur-exprimé	4 (8,9 %)	1 (2,7 %)	0,372
Second-look	18 (40,0 %)	24 (64,9 %)	0,025
Sur-stadification au Second-look	1 (5,5 % des 18)	1 (4,2 % des 24)	1
pT0 au second-look	10 (55,6% des 18)	7 (29,2% des 24)	0,085
CIS seul au second-look	5 (27,8 % des 18)	9 (37,5 % des 24)	0,508
Tumeur résiduelle au second-look :	3 (16,7 % des 18)	8 (33,3 % des 24)	0,299
- pT1	2 (11,1 %)	2 (8,3 %)	0,590
- Haut grade	2 (11,1 %)	5 (20,8 %)	0,679
Tableau 13 : Caractéristiques initiales des patients en fonction de la souche de BCG administrée			

Parmi les 82 patients, 37 (45,1 %) ont été traités par d'induction seule (6 séances maximum). Trente-huit (46,3 %) ont eu un traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien de moins d'un an. Sept (8,6 %) ont eu un traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien de plus d'un an.

Leurs caractéristiques sont regroupées dans le Tableau 14.

	Induction seule (n = 37)	Induction + entretien < 1 an (n = 38)	Induction + entretien > 1 an (n = 7)	p
Age moyen (ans)	71,6 +/- 9,0	68,5 +/- 10,5	69,4 +/- 7,6	0,534
Ratio H/F	32 / 5	36 / 2	6 / 1	0,443
Hommes	86,5 %	94,7 %	85,7 %	
Femmes	13,5 %	5,3 %	14,3 %	
IMC moyen	25,03	25,06	27,33	0,524
ASA > 2	10 (27,0 %)	8 (21,1 %)	3 (42,9 %)	0,462
Antécédent tumeur urothéliale	3 (8,1 %)	3 (7,9 %)	3 (42,9 %)	0,019
Tabagisme	24 (64,9 %)	29 (76,3 %)	4 (57,1 %)	0,425
Radiothérapie pelvienne	1 (2,7 %)	2 (5,3%)	2 (28,6 %)	0,031
Exposition professionnelle	3 (8,1 %)	2 (5,3 %)	1 (14,3 %)	0,679
Lésion visible en imagerie	13 (35,1 %)	20 (52,6 %)	0 (0 %)	0,023
Cytologie urinaire : dysplasie de haut grade	8 (21,6 %)	10 (26,3 %)	1 (14,3 %)	0,751
Taille > ou = 3 cm	11 (29,7 %)	10 (26,3%)	0 (0 %)	0,253
Multifocalité	21 (56,8 %)	22 (57,9 %)	3 (42,9 %)	0,758
pTa	12 (32,4 %)	15 (39,5 %)	1 (14,3 %)	0,416
pT1	23 (62,2 %)	20 (52,6 %)	4 (57,1 %)	0,706
CIS seul	2 (5,4 %)	3 (7,9 %)	2 (28,6 %)	0,130
CIS associé	23 (62,2 %)	25 (65,8 %)	4 (57,1 %)	0,887
+ pTa	10 (27,0 %)	11 (29,0 %)	1 (14,3 %)	0,723
+ pT1	13 (35,1 %)	14 (36,8 %)	3 (42,9 %)	0,926
Haut grade	30 (81,1 %)	31 (81,6 %)	4 (57,1 %)	0,319
Bas grade	5 (13,5 %)	4 (10,5 %)	1 (14,3 %)	0,911
MIB-1 surexprimé	5 (13,5 %)	4 (10,5%)	3 (42,9 %)	0,082
p 53	1 (2,7 %)	2 (5,3 %)	2 (28,6 %)	0,031
Second-look	20 (54,1 %)	19 (50 %)	3 (42,9 %)	0,845
Sur-stadification au second- look	0 (0 %)	1 (5,3 % des 19)	1 (33,3 % des 3)	0,041
pT0 au second-look	6 (30 % des 20)	9 (47,4 % des 19)	2 (66,7 % des 3)	0,343
CIS seul au second-look	9 (45 % des 20)	5 (26,3 % des 19)	0 (0 %)	0,207
Tumeur résiduelle :	5 (25 % des 20)	5 (26,3 % des 19)	1 (33,3 % des 3)	0,938
- pT1	1 (5 %)	2 (10,5 %)	1 (33,3 %)	0,291
- Haut grade	2 (10 %)	4 (21,1 %)	1 (33,3 %)	0,051
Tableau 14 : Caractéristiques initiales des patients en fonction du schéma thérapeutique reçu				

3.2 Prises en charge oncologiques

3.2.1 Indications de traitement d'induction seul et/ou raisons d'arrêt

Parmi les 37 patients ayant eu un traitement d'induction seule, 4 (10,8%) ont du arrêter en raison d'effets secondaires. Les 33 autres patients ont eu un traitement d'induction seule en raison des recommandations éditées face à la situation de pénurie de BCG.

3.2.2 Contrôle post-induction

3.2.2.1 Contrôle fibroscopique après traitement d'induction

L'ensemble des patients a eu un contrôle cystoscopique après les 6 cycles du traitement d'induction.

L'aspect de la muqueuse était décrit comme normal chez 45 patients (54,9 %).

La description de l'aspect de la muqueuse vésicale était hétérogène selon le praticien.

Un aspect cicatriciel a été décrit chez un patient (1,2 %). Un aspect suspect de CIS a été décrit chez 4 patients (4,9 %). Une zone microvillositaire a été identifiée chez 2 patients (2,4 %). La muqueuse était d'aspect inflammatoire, sans description de zone érythémateuse suspecte, chez 14 patients (17,1 %). On visualisait des zones érythémateuses chez 12 patients (14,6 %), sans qu'elles soient qualifiées de suspectes. Enfin, il a été mis en évidence des tumeurs papillaires chez 4 patients (4,9%) (Figure 18).

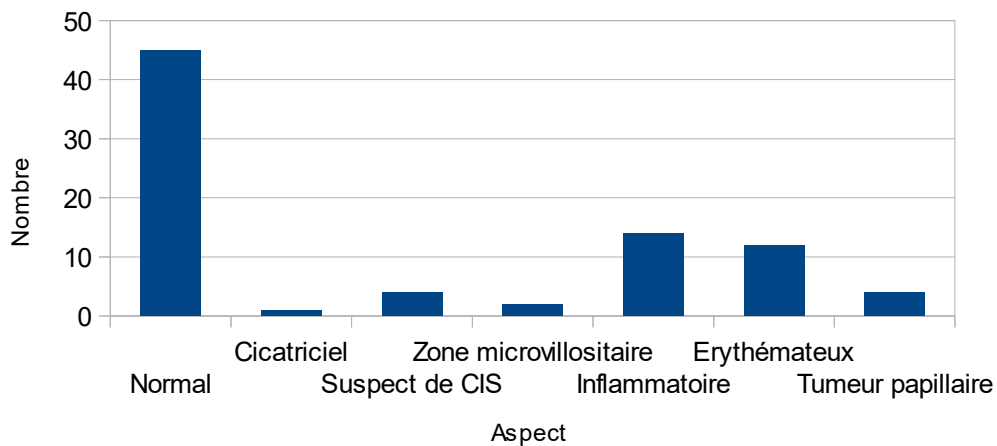


Figure 18: Aspect fibroscopique après traitement d'induction

3.2.2.2 Contrôle cytologique après traitement d'induction

Cinquante-quatre patients (65,9 %) ont eu un contrôle de la cytologie urinaire après le traitement d'induction.

La cytologie urinaire était considérée normale chez 36 patients (66,7 %). Elle était inflammatoire chez 14 patients (25,9 %). Elle montrait des atypies de bas grade chez 4 patients (7,4 %) (Figure 19).

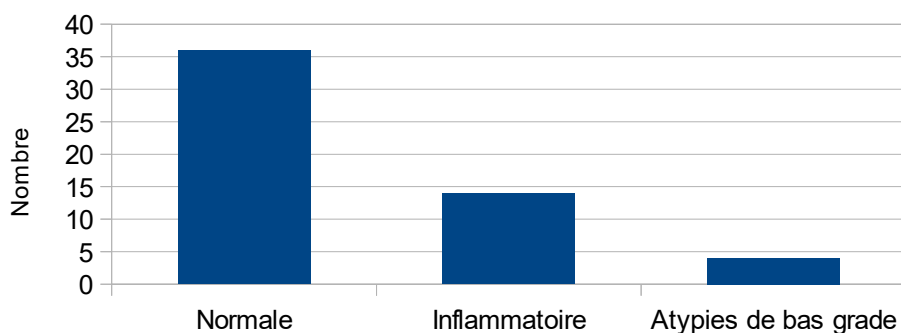


Figure 19: Cytologie urinaire après traitement d'induction

3.2.2.3 Contrôle histologique après traitement d'induction

3.2.2.3.1 Nombre de patients

Trente-quatre patients (41,5 %) ont eu un contrôle histologique après le traitement d'induction.

3.2.2.3.2 Indications

Sur les 82 patients, 56 (68,3 %) présentaient du CIS à la première RTUV et deux (2,4 %) avaient du CIS diagnostiqué au second-look sans qu'il soit présent à la première RTUV. Seulement 26 d'entre eux (45,6 %) ont eu un contrôle anatomopathologique post-induction.

Quatre patients avaient des aspect de tumeurs papillaires en cystoscopie post-induction, ils ont tous eu un contrôle anatomopathologique.

Douze patients avaient un aspect de zone érythémateuse, ils ont tous eu un contrôle anatomopathologique.

Quatorze avaient un aspect de zone inflammatoire, 6 d'entre eux ont eu un contrôle anatomopathologique.

Quatre avaient des lésions suspectes de CIS, ils ont tous eu un contrôle anatomopathologique.

Deux avaient des zones microvillositaires, ils ont tous eu un contrôle anatomopathologique.

Le patient avec un aspect cicatriciel n'a pas eu de contrôle anatomopathologique.

Parmi les 45 patients avec une cystoscopie normale, 6 ont eu un contrôle anatomopathologique pour une autre indication (cytologie urinaire en faveur d'un carcinome).

Quatre patients présentaient une cytologie post-traitement d'induction avec des atypies de bas grade, un a eu un contrôle anatomopathologique.

Quatorze patients avaient une cytologie interprétée comme inflammatoire, 5 ont eu un contrôle anatomopathologique.

Les indications des contrôles histologiques après traitement d'entretien sont regroupées dans le Tableau 15.

Indications	Contrôle anatomopathologique		Total (n = 82)
	Oui (n = 34)	Non (n = 48)	
CIS avant traitement d'induction	26 (46,4 %)	30 (53,6 %)	56
Cystoscopie post-induction	34 (41,4 %)	48 (58,5 %)	82
- tumeur papillaire	4 (100 %)	0 (0 %)	4
- zone érythémateuse	12 (100 %)	0 (0 %)	12
- zone inflammatoire	6 (42,9 %)	8 (57,1 %)	14
- suspecte de CIS	4 (100 %)	0 (0 %)	4
- zone microvillositaire	2 (100 %)	0 (0 %)	2
- cicatricielle	0 (0 %)	1 (100 %)	1
- normale	6 (13,3 %)	39 (86,7 %)	45
Cytologie post-induction	15 (27,8 %)	39 (72,2 %)	54
- normale	9 (25 %)	27 (75 %)	36
- inflammatoire	5 (35,7 %)	9 (64,2 %)	14
- atypies de bas grade	1 (25 %)	3 (75 %)	4
Tableau 15 : Résumé des indications des contrôles histologiques après traitement d'induction			

3.2.2.3.3 Résultats anatomopathologiques

L'analyse anatomopathologique mettait en évidence une muqueuse urothéliale considérée comme normale chez 8 patients (23,5 %).

Chez 12 patients (35,3 %) il a été diagnostiqué des lésions de cystite granulomateuse post-BCG. Chez 7 patients (20,6 %) il a été mis en évidence des remaniements inflammatoires aspécifiques.

Un aspect de dystrophie urothéliale a été décrite chez un patient (2,9 %).

Du CIS était présent chez 2 patients (5,9 %).

Enfin, du carcinome urothélial a été diagnostiqué chez 4 patients (11,8 %). Il s'agissait de deux carcinomes urothéliaux pTa de bas grade, d'un carcinome urothélial pT1a de haut grade et d'un carcinome urothélial pT2 au moins de haut grade (Figure 20).

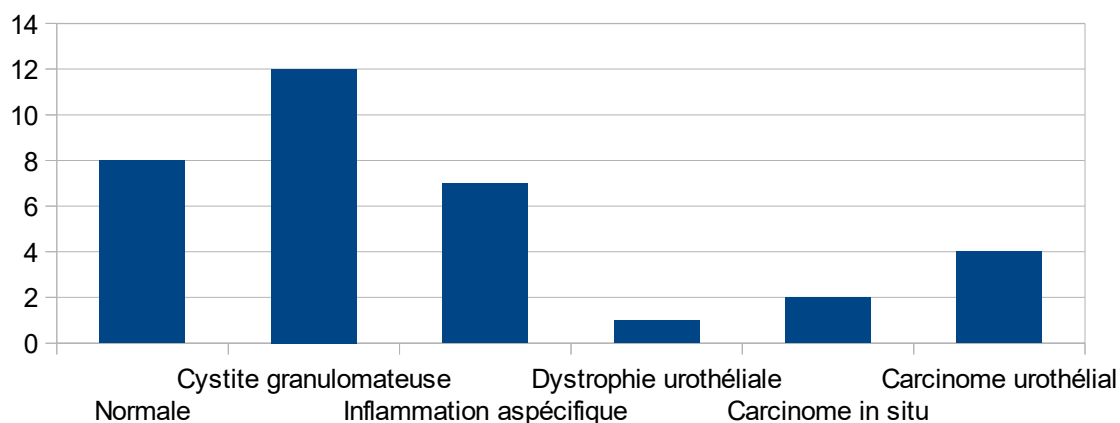


Figure 20: Résultats anatomopathologiques post-induction

Le Tableau 16 représente les résultats histologiques en fonction du résultat de la cytologie urinaire.

Résultats anatomopathologiques	Indication - Cytologie				
	Non réalisée	Inflammatoire	Atypies de bas grade	Normale	Total
Normal	3	1	1	3	8
Cystite granulomateuse	7	3	0	3	13
Inflammation aspécifique	4	0	0	2	6
Dystrophie urothéliale	1	0	0	0	1
Carcinome in situ	1	1	0	0	2
Carcinome urothélial	3	0	0	1	4
Total	19	5	1	9	34

Tableau 16 : Résultats histologiques en fonction de l'indication de contrôle - Cytologie

Le Tableau 17 représente les résultats histologiques en fonction des descriptions endoscopiques.

Résultats anatomo-pathologiques	Indication - Descriptions cystoscopiques							Total
	Normale	Tumeur papillaire	Zone érythémateuse	Zone inflammatoire	Zone suspecte de CIS	Zone micro-villositaire	Cicatricielle	
Normal	3	0	4	0	1	0	0	8
Cystite granulomateuse	3	0	4	4	2	0	0	13
Inflammation aspécifique	0	1	4	0	0	0	1	6
Dystrophie urothéliale	0	0	1	0	0	0	0	1
Carcinome in situ	0	0	0	1	0	1	0	2
Carcinome urothélial	0	3	0	1	0	0	0	4
Total	6	4	13	6	3	1	1	34

Tableau 17 : Résultats histologiques en fonction de l'indication de contrôle - Cystoscopie

3.2.3 Traitement d'entretien

3.2.3.1 Population

Quarante-cinq patients ont eu un traitement d'entretien de BCG. Trente-huit ont eu un entretien de moins d'un an et 7 ont eu un entretien de plus d'un an.

Parmi les 38 patients avec entretien de moins d'un an, 14 ont reçu de l'Oncotice et 24 ont reçu de l'Immucyst.

Pour les 7 patients avec entretien de plus d'un an, tous ont reçu de l'Immucyst (Tableau 18).

Il n'y a eu chez aucun patient d'inversion de souche. Le type de souche utilisé restait le même du traitement d'induction au traitement d'entretien.

	Induction seule (n = 37)	Induction + entretien < 1 an (n = 38)	Induction + entretien > 1 an (n = 7)
Immucyst (n = 45)	14	24	7
Oncotice (n = 37)	23	14	0

Tableau 18 : Répartition des patients selon la souche et selon le schéma thérapeutique

3.2.3.2 Indications de la durée de l'entretien et/ou raisons d'arrêt

Des 45 patients ayant eu un traitement d'entretien, 4 ont dû arrêter définitivement la BCG-thérapie en raison d'effets secondaires. Il s'agissait de 2 patients n'ayant pas dépassé une année d'entretien et de 2 patients ayant dépassé la première année d'entretien.

Les autres raisons qui ont pu conduire à un traitement d'entretien de moins ou de plus d'un an n'ont pas été recueillies, elles n'apparaissent pas dans les dossiers.

3.2.3.3 Schéma des instillations d'entretien

3.2.3.3.1 Entretien de moins d'un an

3.2.3.3.1.1 Nombre de séances

Les patients avec un traitement d'entretien de moins d'un an ont eu en moyenne 3,7 séances en plus du traitement d'induction. Avec des nombres de séances allant de 2 à 9 (Figure 21).

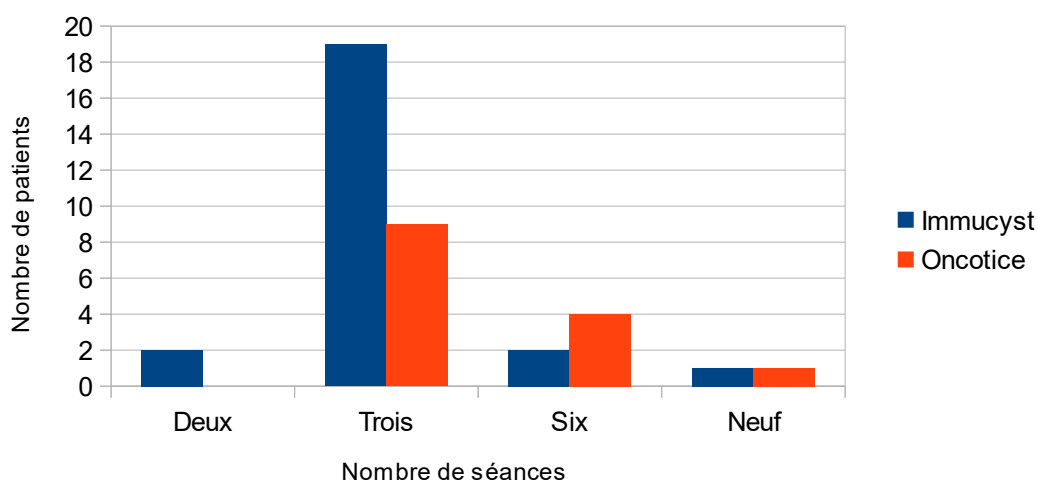


Figure 21: Nombre de séances du traitement d'entretien de moins d'un an pour chaque souche

3.2.3.3.1.2 Schéma d'administration

Les schémas thérapeutiques n'ont pas été identiques pour tous les patients.

Les patients ayant eu 2 ou 3 séances avaient un schéma de 3 instillations hebdomadaires.

Les patients ayant reçu 6 instillations recevaient 3 instillations hebdomadaires tous les 6 mois.

Les patients ayant reçu 9 instillations d'entretien recevaient une instillation par mois pendant 3 mois, espacées de un mois.

3.2.3.3.1.3 Dose

Des 24 patients traités par Immucyst, 18 recevaient des doses pleines et 6 des tiers de dose. Des 6 patients traités par tiers de dose, deux étaient inclus dans le protocole URO-BCG-4. Les doses n'ont pas été réduites en raison de mauvaise tolérance de BCG.

Tous les patients traités par Oncotice ont reçu des doses pleines (Tableau 19).

Dose	Immucyst (n = 24)	Oncotice (n = 14)
Pleine	18	14
Tiers de dose	6	0

Tableau 19 : Quantité de dose de BCG administrée lors du traitement d'entretien de moins d'un an

3.2.3.3.2 Entretien de plus d'un an

3.2.3.3.2.1 Nombre de séances

Les patients avec un traitement d'entretien de plus d'un an ont eu en moyenne 14,4 séances en plus du traitement d'induction. Avec des nombres de séances allant de 11 à 20 (Figure 22).

Tous les patients étaient traités par Immucyst.

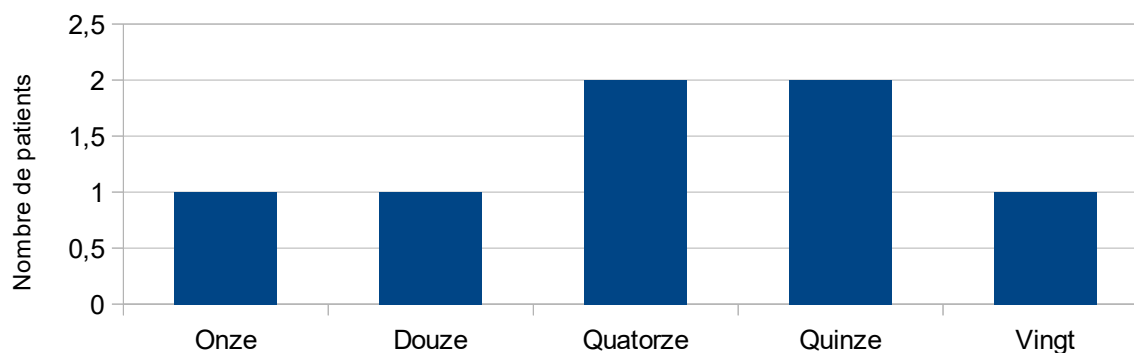


Figure 22: Nombre de séances de BCG pour les patients avec entretien de plus d'un an

3.2.3.3.2.2 Schéma d'administration

Les schémas thérapeutiques n'ont pas été identiques pour tous les patients.

Un patient ayant eu 12 séances, un autre 15 et un autre 20 recevaient 2 instillations hebdomadaires tous les 3 mois.

Un patient ayant eu 11 séances, deux autres 14 séances et un autre 15 séances recevaient 3 instillations hebdomadaires tous les 6 mois.

3.2.3.3.2.3 Dose

Tous les patients ayant eu un traitement d'entretien de plus d'un an ont reçu de l'Immucyst au tiers de la dose. Sur les 7 patients, 6 étaient inclus dans le protocole URO-BCG-4 et un était inclus dans le protocole nantais Cytokines (Tableau 20). Les doses n'ont pas été réduites en raison de mauvaise tolérance du BCG.

Dose	Immucyst (n = 7)
Pleine	0
Tiers de dose	7

Tableau 20 : Quantité de dose de BCG administrée lors du traitement d'entretien de plus d'un an

3.2.3.4 Suivi et prise en charge de l'entretien

Le suivi des tumeurs de vessie dépendait de leur niveau de risque.

Pour les tumeurs de risque intermédiaire, la fibroscopie vésicale et si possible une cytologie urinaire étaient effectuées tous les 6 mois pendant 2 ans, puis de manière annuelle.

Pour les tumeurs de haut risque, le contrôle avait lieu tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans.

Un contrôle au bloc opératoire était effectué pour réaliser des analyses anatomopathologiques en cas de doute en fibroscopie sur une récurrence ou en cas de cytologie urinaire en faveur d'une récurrence.

3.3 Résultats Oncologiques

3.3.1 Réfractaires au BCG

Les quatre patients avec un carcinome urothélial diagnostiqué post induction ainsi que les 2 patients avec du CIS persistant répondent à la définition des tumeurs réfractaires au BCG. Soit 6 patients au total (7,3 %).

Quatre d'entre eux avaient reçu de l'Immucyst et 2 d'entre eux avaient reçu de l'Oncotice.

Leurs caractéristiques initiales et leur prise en charge sont regroupées dans le Tableau 21.

Souche	Anatomo-pathologie 1ère RTUV	Second-look	Anatomo-pathologie second-look	Nombres de séances effectuées	Anatomo-pathologie post-induction	Prise en charge Délai depuis début instillations
Immucyst	pT1a Haut grade sans CIS	Non	/	6	pT1a Haut grade sans CIS	Instillations Amétycine (7 instillations) à 4 mois Puis pelvectomie à 21 mois Suivi à 55 mois sans récidive
	pT1b Haut grade + CIS	Non	/	6	CIS seul	Reprise Immucyst (6 instillations) à 11 mois Cystoprostatectomie à 15 mois Puis perdu de vue
	pT1a Haut grade sans CIS	Oui	pTa Bas grade sans CIS	1 (hématurie récurrente)	pTa Bas grade sans CIS	Instillations Amétycine en raison histologie Suivi à 50 mois sans récidive
	CIS seul	Non	/	6	pT2 Haut grade	Chimiothérapie néoadjuvante à 5 mois Décès cancer poumon à 14 mois
Oncotice	pT1 Haut grade + CIS	Oui	CIS	6	CIS seul	Patient réséqué de nouveau à 4 mois Il ne persistait ni CIS ni tumeur Surveillance jusqu'à 24 mois sans récidive Décès pneumopathie
	pT1a Haut grade sans CIS	Oui	pT0	6	pTa Bas grade sans CIS	Pas de nouvelle instillation car pénurie BCG Surveillance sans récidive jusqu'à 21 mois

Tableau 21 : Caractéristiques des patients réfractaires à la BCG-thérapie

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le groupe Immucyst et le groupe Oncotice sur la probabilité d'être réfractaire à la BCG thérapie ($p = 0,685$).

Il n'y avait pas non plus de différence significative pour la probabilité d'être réfractaire selon que le patient avait eu ou non un second-look.

Dans le groupe Immucyst, il y avait eu significativement moins de second-look que dans le groupe Oncotice ($p = 0,025$) (Tableau 22).

	Immucyst (n = 45)	Oncotice (n = 37)	Total (n = 82)	p
Second-look	18 (40 %)	24 (64,9 %)	42 (51,2 %)	0,025
Pas de second-look	27 (60 %)	13 (35,1 %)	40 (48,8 %)	
Total réfractaires	4 (4,9 %)	2 (2,4 %)	6 (7,3 %)	0,685
Réfractaires Avec second-look	1 (2,2 %)	2 (5,4 %)	3 (3,65 %)	1
Réfractaires Sans second-look	3 (6,7 %)	0 (0%)	3 (3,65 %)	0,538
Non réfractaires Avec second-look	17 (37,8 %)	22 (59,5 %)	39 (47,6 %)	1
Non réfractaires Sans second-look	24 (53,3 %)	13 (35,1 %)	37 (45,1 %)	0,538
Tableau 22 : Comparaison statistique des patients réfractaires ou non, selon la réalisation d'un second-look ou non				

3.3.2 Récidive

Les analyses concernent les récidives et les progressions survenues pendant le suivi, et excluent les patients réfractaires.

3.3.2.1 Globale

3.3.2.1.1 Nombre de patients

Parmi les 76 patients (exclusion des 6 réfractaires), 17 (22,4 %) ont récidivé pendant le suivi.

3.3.2.1.2 Circonstances diagnostiques

La plupart des diagnostics de récurrence ont été faits lors de fibroscopies de surveillance programmées. C'est le cas pour 12 patients (70,6 %).

Deux patients (11,8 %) ont eu un diagnostic de récurrence sur une cytologie urinaire montrant des cellules urothéliales avec des atypies de haut grade.

Deux patients (11,8 %) ont eu un diagnostic de récurrence à l'occasion d'une hématurie macroscopique survenue alors qu'ils étaient toujours en cours de surveillance.

Enfin, un patient a eu un diagnostic de récurrence à l'occasion d'une résection trans-urétrale de prostate (RTUP) chez un patient toujours en cours de surveillance. Il n'y avait pas de tumeur visualisée dans la vessie, le diagnostic avait été fait grâce à l'analyse anatomopathologique (Figure 23).

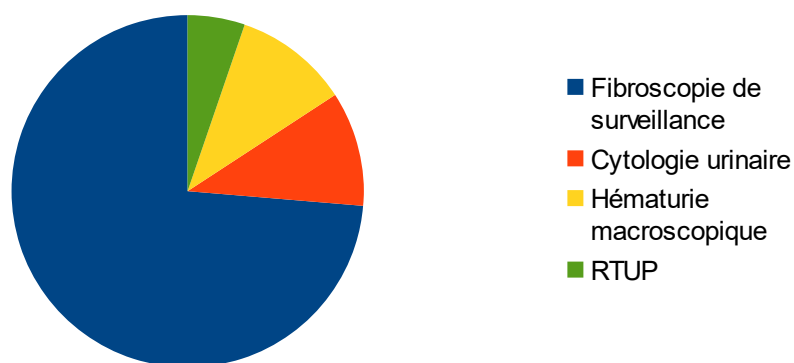


Figure 23: Circonstances diagnostiques de la récurrence

3.3.2.1.3 Délai de récurrence

Le délai de récurrence considéré a été le délai entre le début de la BCG-thérapie et la date du diagnostic de la récurrence. Le plus court était de 7 mois et le plus long de 63,3 mois. Moins de la moitié des patients ayant récidivé, nous ne pouvons pas obtenir de médiane de survie sans récurrence. La survie sans récurrence à 5 ans est de 73,8 %.

La survie sans récurrence de l'ensemble de la population est représentée Figure 24.

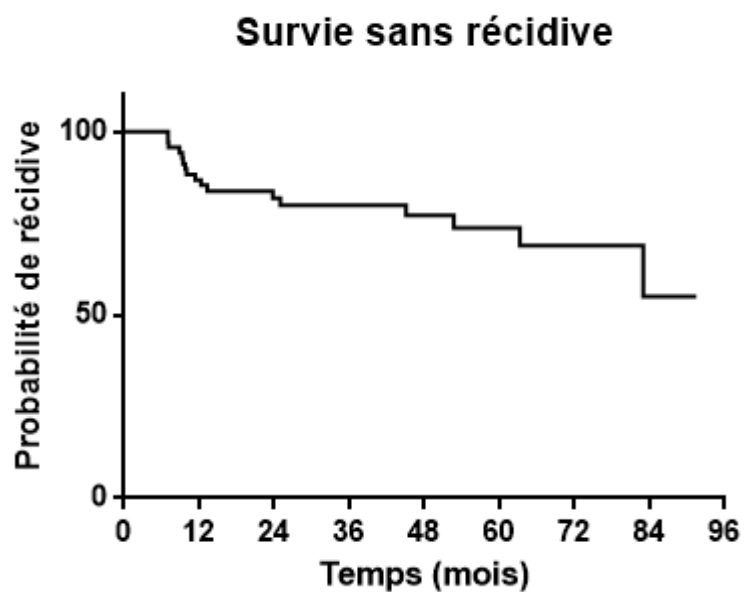


Figure 24: Survie sans récurrence - Population globale

3.3.2.1.4 Anatomopathologie initiale

Les 17 patients ayant récidivé présentaient des carcinomes urothéliaux. Neuf de stade pTa, 8 de stade pT1. Douze patients avaient du CIS associé, 7 à un pTa et 5 à un pT1. Cinq avaient des tumeurs classées de bas grade et 12 de haut grade (Tableau 23).

	Nombre	Pourcentage
Stade histologique		
pTa	9	52,9 %
Bas grade	5	29,4 %
+ CIS	3	17,6 %
Haut grade	4	23,5 %
+ CIS	4	23,5%
pT1	8	47,1 %
Bas grade	0	0 %
+ CIS	0	0%
Haut grade	8	47,1 %
+ CIS	6	35,3 %
CIS seul	0	0 %
CIS associé		
+ pTa	7	41,2%
+ pT1	6	35,3 %
Grade		
Bas grade	5	29,4 %
Haut grade	12	70,6 %
Tableau 23 : Anatomopathologie initiale des patients ayant récidivé		

3.3.2.1.5 Traitements reçus

Parmi les 17 patients ayant récidivé, 3 avaient eu une induction seule par Immucyst et 3 par Oncotice. Huit avaient eu un traitement avec un entretien inférieur à un an par Immucyst et 2 par Oncotice. Un seul patient avait eu un traitement avec un entretien de plus d'un an par Immucyst (Tableau 24).

	Immucyst	Oncotice	Total	p
Induction seule	3	3	6	0,346
Entretien < 1 an	8	2	10	0,268
Entretien > 1 an	1	0	1	1
Total	12	5	17	0,288
Tableau 24 : Traitement initial des patients ayant récidivé				

3.3.2.1.6 Anatomopathologie de la récurrence

L'analyse anatomopathologique lors de la récurrence mettait en évidence pour 7 patients des carcinomes urothéliaux pTa, pour 5 des pT1. Cinq patients avaient un CIS seul. Quatre patients avaient du CIS associé à un pTa et 3 à un pT1. Les tumeurs étaient le plus souvent de haut grade, pour 10 patients, et 2 de bas grade (Tableau 25).

	Nombre	Pourcentage
Stade histologique		
pTa	7	41,2 %
Bas grade	2	11,8 %
+ CIS	0	0 %
Haut grade	5	29,4 %
+ CIS	4	23,5%
pT1	5	29,4 %
Bas grade	0	0 %
+ CIS	0	0 %
Haut grade	5	29,4 %
+ CIS	3	17,6 %
CIS seul	5	29,4 %
CIS associé		
+ pTa	4	23,5%
+ pT1	3	17,6 %
Grade		
Bas grade	2	11,8 %
Haut grade	10	58,8 %

Tableau 25 : Anatomopathologie à la récurrence

3.3.2.2 Immucyst vs Oncotice

Des 17 patients ayant récidivé, 12 (70,6 %) avaient reçu de l'Immucyst et 5 (29,4 %) avaient reçu de l'Oncotice.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur la survie sans récurrence en fonction de la souche de BCG ($p = 0,923$). La survie sans récurrence à 5 ans était de 73,9 % pour les

patients traités par Immucyst et de 78,5 % pour ceux traités par Oncotice.

Les survies sans récidive en fonction de la souche sont représentées Figure 25.

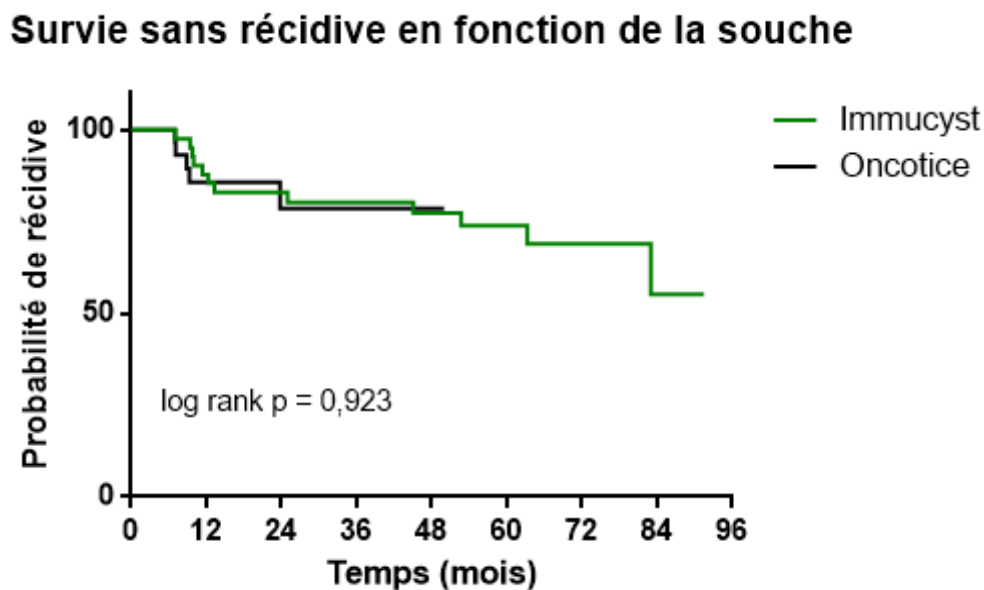


Figure 25: Survie sans récidive en fonction de la souche

3.3.2.3 Induction seule, entretien de moins d'un an et de plus d'un an

Des 17 patients ayant récidivé, 6 (35,3 %) n'avaient eu qu'un traitement d'induction, 10 (58,8 %) avaient eu un traitement avec un entretien de moins d'un an et un seul (5,9 %) avait eu un traitement avec un entretien de plus d'un an.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur la survie sans récidive en fonction du schéma thérapeutique ($p = 0,371$). La survie sans récidive à 5 ans était de 75,8 % pour les patients traités par induction seule, de 68,6 % pour ceux avec entretien de moins d'un an et de 100 % pour ceux avec entretien de plus d'un an.

Les survies sans récidive en fonction du schéma thérapeutique sont représentées Figure 26.

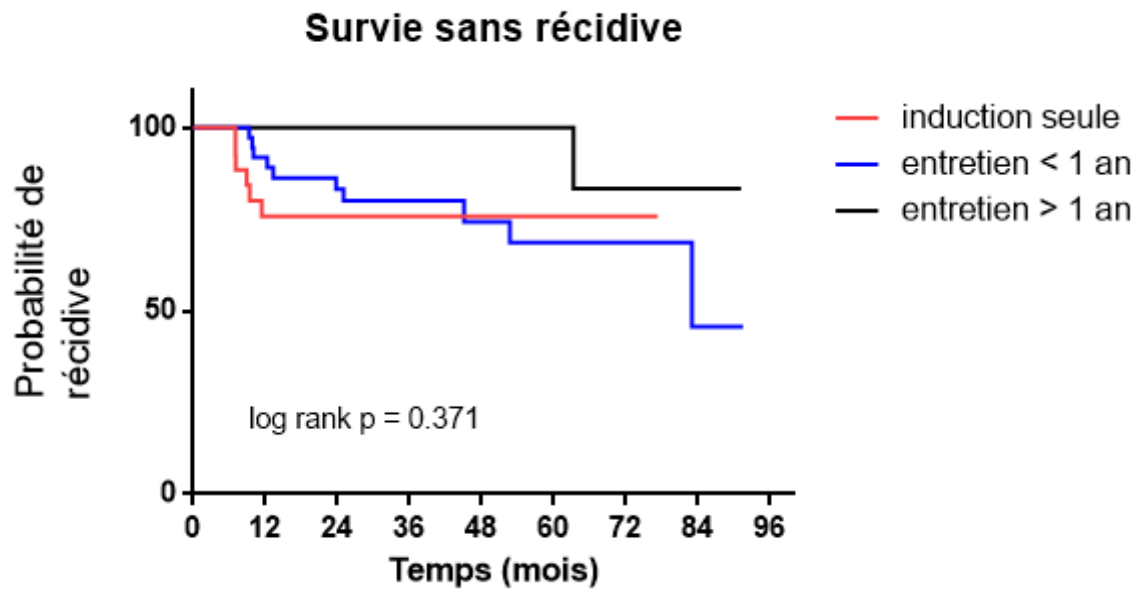


Figure 26: Survie sans récidive en fonction du schéma thérapeutique

3.3.2.4 pTa vs pT1 au stade initial

Parmi les 17 patients ayant récidivé, 9 (52,9 %) étaient de stade pTa initial et 8 (47,1 %) étaient de stade pT1 initial.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur la survie sans récidive en fonction du stade initial ($p = 0,213$). La survie sans récidive à 5 ans était de 53,7 % pour les patients de stade pTa initial et de 82,1 % pour les patients de stade pT1 initial.

Les survies sans récidive en fonction du stade initial sont représentées Figure 27.

Survie sans récurrence en fonction du stade initial

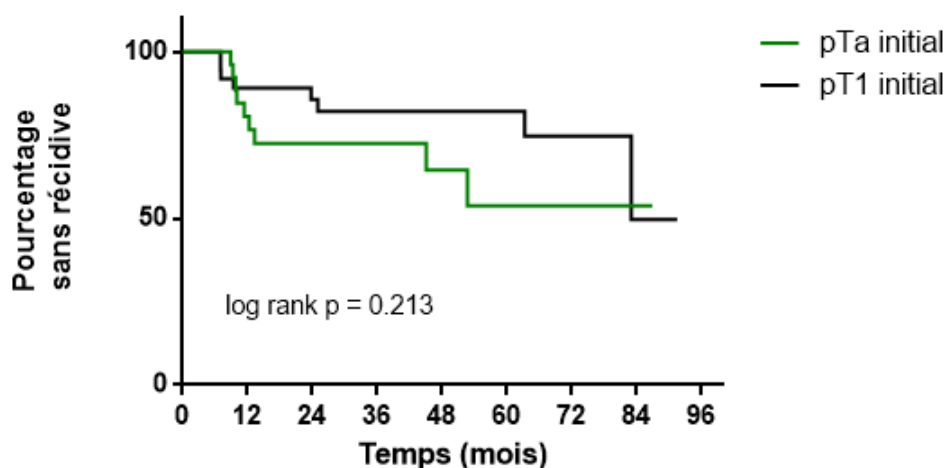


Figure 27: Survie sans récurrence en fonction du stade initial

3.3.2.5 CIS vs pas de CIS

Parmi les 17 patients ayant récidivé, 13 (76,5 %) avaient du CIS initialement et 4 (23,5 %) n'en présentaient pas.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur la survie sans récurrence en fonction de la présence de CIS initiale ($p = 0,784$). La survie sans récurrence à 5 ans était de 75,9 % pour les patients avec du CIS initialement et de 61,9 % pour les patients sans CIS initialement.

Les survies sans récurrence en fonction de la présence de CIS initial sont représentées Figure 28.

Survie sans récurrence en fonction de la présence de CIS initiale

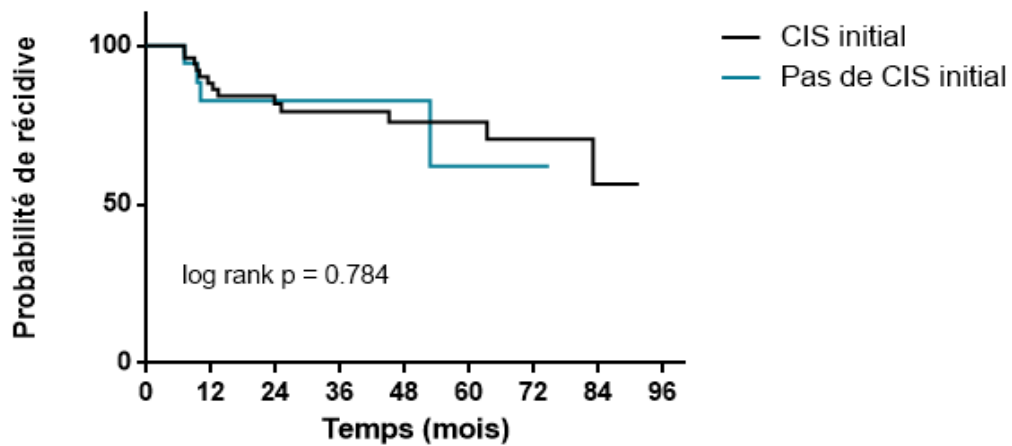


Figure 28: Survie sans récurrence en fonction de la présence de CIS initiale

3.3.2.6 Second-look vs pas de second-look

Parmi les 17 patients ayant récidivé, 9 (52,9 %) n'ont pas eu de second-look et 8 (47,1 %) en ont eu un.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur la survie sans récurrence en fonction de la réalisation d'un second-look ($p = 0,846$).

Les survies sans récurrence en fonction de la réalisation d'un second-look sont représentées Figure 29.

Survie sans récidive en fonction de la réalisation d'un second-look

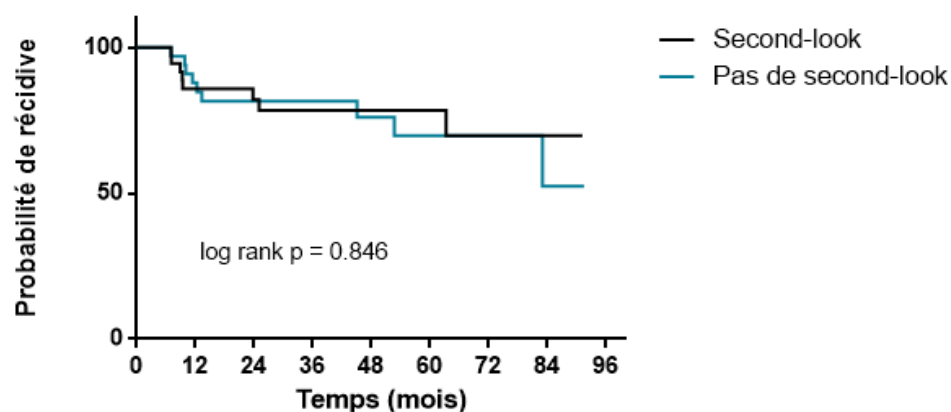


Figure 29: Survie sans récidive en fonction de la réalisation d'un second-look

Parmi les 8 patients ayant eu un second-look, 6 (75 %) étaient pT0 au second-look et 2 (25 %) ne l'étaient pas.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur la survie sans récidive en fonction de l'absence de tumeur résiduelle au second-look ($p = 0,796$). La survie sans récidive à 5 ans était de 80,9 % pour les patients pT0 et de 65,6 % pour les patients non pT0.

Les survies sans récidive en fonction du résultat du second-look sont représentées Figure 30.

Survie sans récidive en fonction du second-look

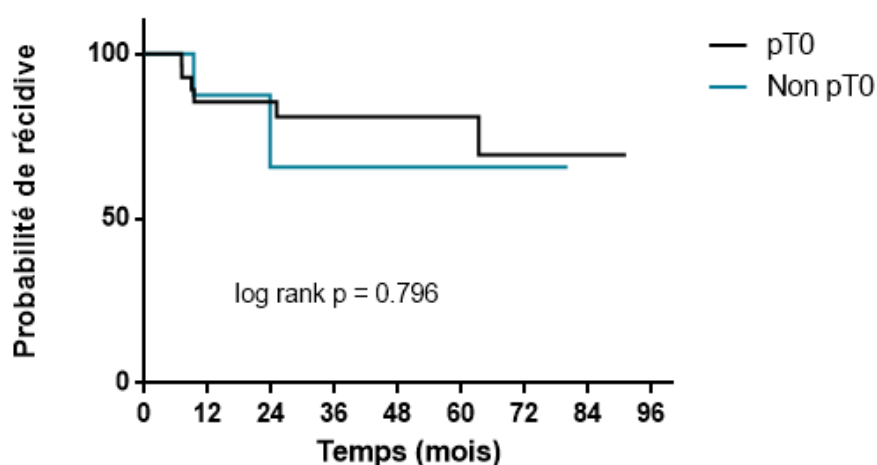


Figure 30: Survie sans récidive en fonction du résultat du second-look

3.3.3 Progression

3.3.3.1 Globale

3.3.3.1.1 Nombre

Parmi les 76 patients étudiés (exclusion des réfractaires), 3 (3,9 %) ont progressé sous la forme d'une tumeur de vessie infiltrante, de stade pT2 au moins en RTUV.

3.3.3.1.2 Circonstances diagnostiques

Les 3 diagnostics de progression ont été portés sur des pièces de RTUV réalisées après visualisation de tumeurs lors des fibroscopies systématiques de surveillance.

3.3.3.1.3 Délai de progression

Le délai de progression considéré a été le délai entre le début de la BCG-thérapie et la date du diagnostic de la progression. Le plus court était de 15,9 mois et le plus long de 47 mois.

La moitié de l'effectif n'ayant pas progressé, nous n'obtenons pas de médiane de survie sans progression. La survie sans progression à 5 ans était de 93,6 %.

La survie sans progression pour la population globale est représentée Figure 31.

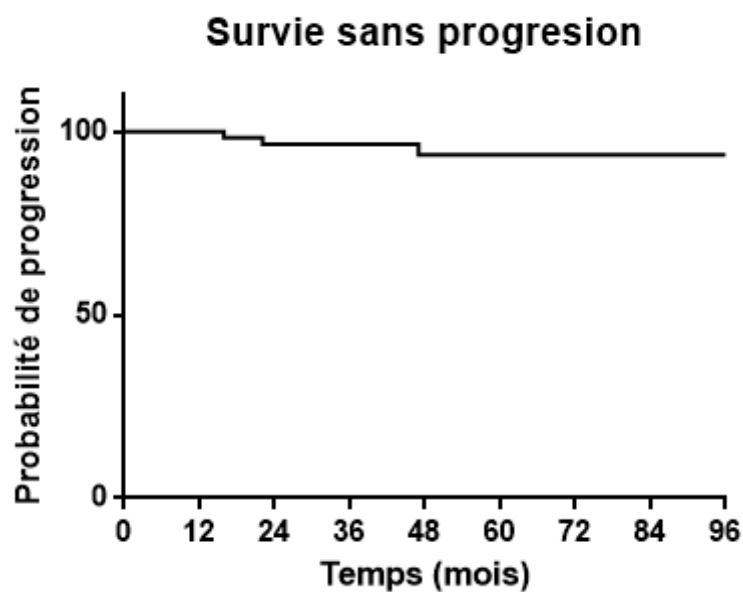


Figure 31: Survie sans progression - Population globale

3.3.3.1.4 Anatomopathologie initiale

Les 3 patients ayant progressé présentaient des carcinomes urothéliaux. Un de stade pTa, 2 de stade pT1. Les 3 patients avaient du CIS associé. Un avait une tumeur de bas grade et 2 de haut grade.

Le Tableau 26 regroupe les résultats anatomopathologiques initiaux des patients ayant progressé.

	Nombre	Pourcentage
Stade histologique		
pTa	1	33,3 %
Bas grade	1	33,3 %
+ CIS	1	33,3 %
Haut grade	0	0 %
+ CIS	0	0 %
pT1	2	66,7 %
Bas grade	0	0 %
+ CIS	0	0 %
Haut grade	2	66,7 %
+ CIS	2	66,7 %
CIS seul	0	0 %
CIS associé		
+ pTa	1	33,3 %
+ pT1	2	66,7 %
Grade		
Bas grade	1	33,3 %
Haut grade	2	66,7 %
Tableau 26 : Anatomopathologie initiale des patients ayant progressé		

3.3.3.1.5 Traitements reçus

Parmi les patients ayant progressé, un avait reçu un traitement par Immucyst avec un entretien de moins d'un an et 2 avaient eu un traitement par Oncotice avec une induction seule (Tableau 27).

	Immucyst	Oncotice	Total
Induction seule	0	2	2
Entretien < 1 an	1	0	1
Entretien > 1 an	0	0	0
Total	1	2	3
Tableau 27 : Traitement initial des patients ayant récidivé			

3.3.3.1.6 Anatomopathologie de la progression

Les analyses anatomopathologiques lors de la progression mettaient en évidence 3 carcinomes urothéliaux de stade pT2. L'un d'entre eux était décrit de haut grade avec des embols vasculaires.

3.3.3.2 Immucyst vs Oncotice

Parmi les patients ayant progressé, un était sous Immucyst et 2 sous Oncotice.

Nous avons mis en évidence une différence statistiquement significative sur la probabilité de progression en fonction de la souche administrée ($p = 0,027$). La survie sans progression à 5 ans était de 96,9 % pour les patients traités par Immucyst et de 87,9 % pour ceux traités par Oncotice.

Les survies sans progression en fonction de la souche sont représentées Figure 32.

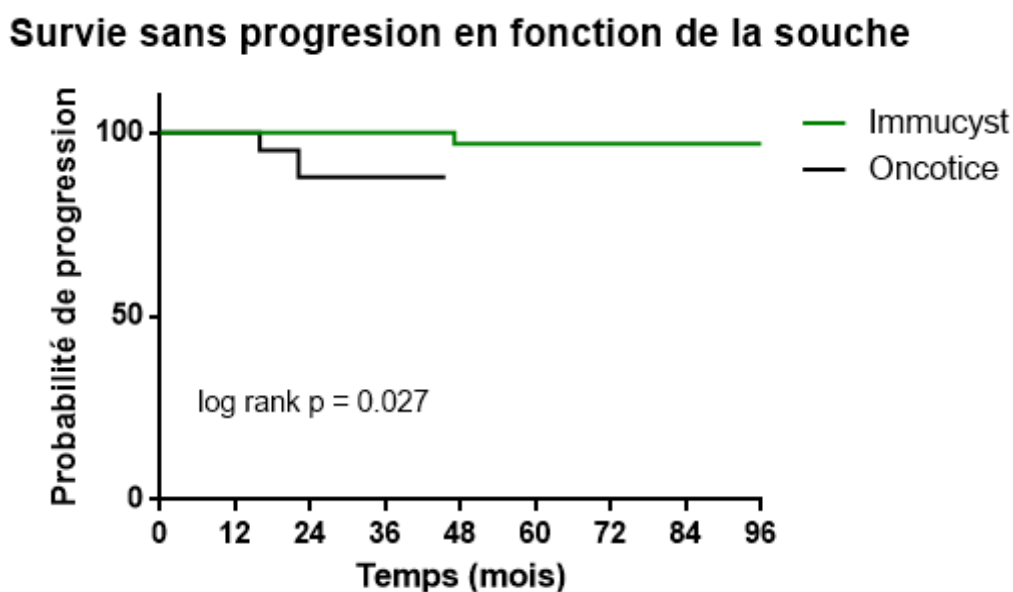


Figure 32: Survie sans progression en fonction de la souche

3.3.3.3 Induction seule, entretien de moins d'un an et de plus d'un an

Deux patients ayant progressé avaient été traité par induction seule. Un avait reçu un traitement avec un entretien de moins d'un an. Aucun des patients ayant progressé n'avait eu de

traitement avec un entretien de plus d'un an.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur la probabilité de progression en fonction du schéma thérapeutique ($p = 0,231$). La survie sans progression à 5 ans était de 86,8 % pour les patients traités par induction seule, de 94,7 % pour ceux traités avec un entretien de moins d'un an et de 100 % pour ceux avec un entretien de plus d'un an.

Les survies sans progression en fonction du schéma thérapeutique sont représentées Figure 33.

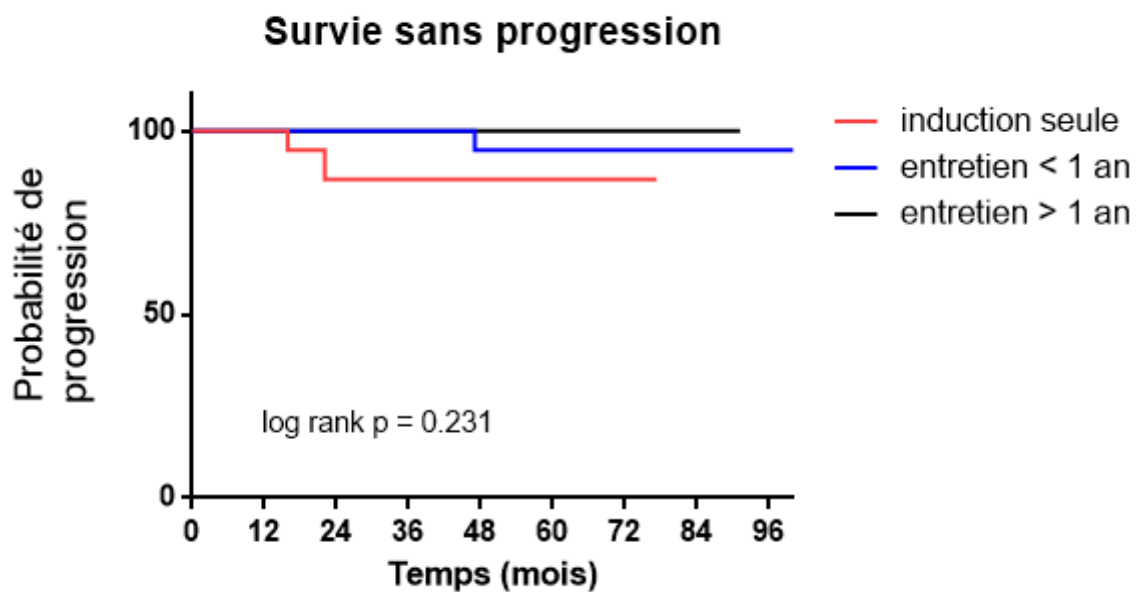


Figure 33: Survie sans progression en fonction du schéma thérapeutique

3.3.4 Survie sans récidive ni progression

Parmi les 76 patients non réfractaires, 17 ont récidivé, 3 ont progressé et 58 n'ont ni récidivé ni progressé. La Figure 34 représente la survie sans récidive ni progression.

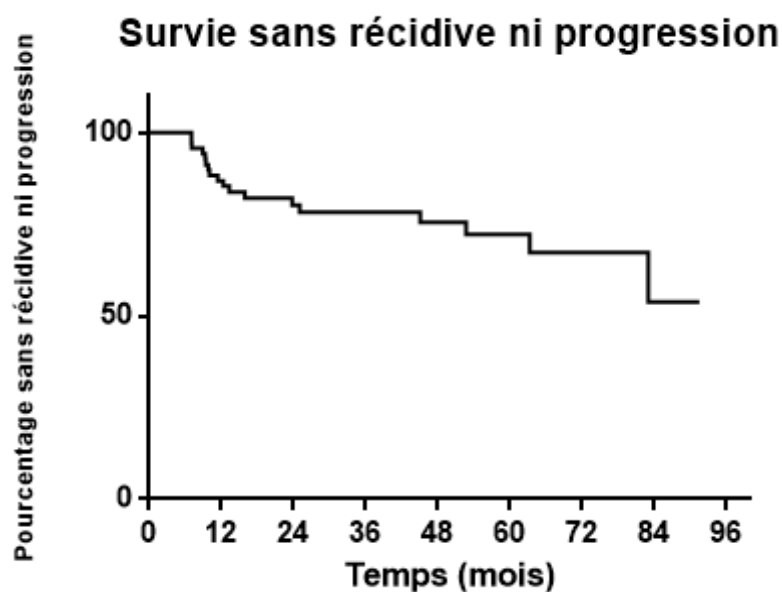


Figure 34: Survie sans récurrence ni progression

3.3.5 Traitements de rattrapage

Les traitements pour les récurrences de TVNIM après BCG-thérapie sont qualifiés de traitement de rattrapage. Ils peuvent être de deux types : conservateur avec résection et reprise d'instillations endovésicales, ou non conservateur avec une cystectomie totale.

3.3.5.1 Instillations de rattrapage pour les récurrences

3.3.5.1.1 Indications

De l'Immucyst a été administré pour deux CIS seul et un carcinome urothélial pTa de haut grade.

De l'Oncotice a été administré pour 3 CIS seul, 2 pTa de haut grade associés à du CIS et 2 pT1 de haut grade.

De l'Amétycine a été administrée pour 2 pTa de bas grade, 1 pTa de haut grade associé à du CIS et un pT1 de haut grade. Pour ce dernier patient, il n'avait pas été proposé de nouvelle instillation de BCG en raison d'une mauvaise tolérance de la première série d'Immucyst.

3.3.5.1.2 Molécules

Les patients ayant reçu de l'Oncotice pour leur première série d'instillations ont tous eu de l'Oncotice pour les premières instillations de rattrapage.

Les patients ayant reçu de l'Immucyst pour leur première série d'instillations ont eu soit de l'Immucyst (3), soit de l'Oncotice (4), soit de l'Amétycine (4) (Tableau 28).

		Première série d'instillations	
		Immucyst	Oncotice
Instillations de rattrapage	Immucyst	3	0
	Oncotice	4	3
	Amétycine	4	0

Tableau 28 : Souches employées à la première série d'instillation et aux instillations de rattrapage

Le Tableau 29 regroupe les résultats anatomopathologiques indiquant une instillation de rattrapage.

	Molécule pour l'instillation de rattrapage			Total (n = 14)
	Immucyst (n = 3)	Oncotice (n = 7)	Amétycine (n = 4)	
Stade histologique				
pTa	1	2	3	6
pT1	0	2	1	3
CIS seul	2	3	0	5
CIS associé				
+ pTa	0	2	1	3
+ pT1	0	0	0	0
Grade				
Bas grade	0	0	2	2
Haut grade	1	4	2	7

Tableau 29 : Résultats anatomopathologiques indiquant une instillation de rattrapage

3.3.5.1.3 Nombre de séances

Les patients traités par Immucyst ont eu en moyenne 7 séances (de 6 à 9). Les patients traités par Oncotice ont eu en moyenne 6,6 séances (de 6 à 9). Les patients traités par Amétycine ont tous eu 8 séances sauf un qui en a un 7 en raison d'une mauvaise tolérance (Tableau 30).

Souche	Nombre de séances	Effectif
Immucyst	6	2
	9	1
Oncotice	6	5
	7	1
	9	1
Amétycine	8	3
	7	1

Tableau 30 : Nombre de séances pour les instillations de rattrapage en fonction de la souche

3.3.5.1.4 Résultats

A la suite des instillations de rattrapage, les patients ont repris un mode de surveillance correspondant aux caractéristiques de leurs tumeurs.

Parmi les 14 patients ayant eu des instillations de rattrapage, 12 ont récidivé. Six avaient reçu de l'Oncotice en rattrapage, 2 de l'Immucyst et 4 de l'Amétycine .

Le délai moyen de récurrence a été de 17,5 mois.

La médiane de récurrence après traitement de rattrapage étaient de 10,8 mois pour Oncotice, 13,2 mois pour Immucyst et 24,1 mois pour l'Amétycine.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les 3 traitements ($p = 0,177$).

Les survies sans récurrence après instillations de rattrapage, en fonction de la molécule utilisée, sont représentées Figure 35.

Survie sans récurrence après instillations de rattrapage

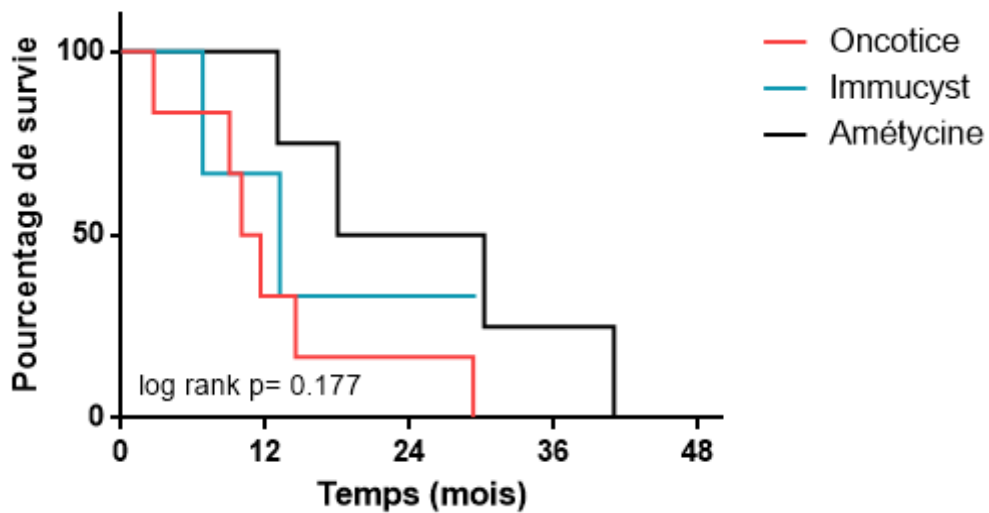


Figure 35: Survie sans récurrence après instillation de rattrapage

3.3.5.2 Cystectomies

3.3.5.2.1 Indications

Parmi les 82 patients étudiés, 8 (9,8 %) ont eu une cystectomie. Il s'agissait de 7 cystoprostatectomies et d'une pelvectomie antérieure.

Il s'agissait de 3 patients ayant progressé en tumeur infiltrant le muscle (pT2). Un patient était réfractaire à la BCG-thérapie. Quatre patients présentaient des récurrences de TVNIM après BCG-thérapie.

Le seul patient ayant eu une cystectomie pour une TVNIM sans instillation de rattrapage présentait un cancer de prostate, ce qui a participé à la décision de chirurgie radicale.

Les caractéristiques des patients sont regroupées dans le Tableau 31.

Patients	Anatomo-pathologie initiale	Première instillation	Diagnostic de récurrence ou progression	Délai (mois)	Cystectomie	Dernier suivi
1	pT1 Haut grade + CIS	Oncotice Induction seule	pT2 en RTUV	15,9	22,2 mois Chimiothérapie néoadjuvante 5 MVAC	50 mois Sans récurrence
2	pTa Bas grade + CIS	Immucyst Entretien < 1 an	pT2 en RTUV Après instillations de rattrapage	47	49 mois	73,8 mois Décès
3	pTa Haut grade + CIS	Immucyst Entretien < 1 an	pT1 Haut grade au fond d'un diverticule en RTUV	45,1	48,8 mois	Perdu de vue
4	pT1 Haut grade + CIS	Immucyst Induction seule	CIS en RTUV Après instillation de rattrapage	9	15 mois	17 mois Sans récurrence
5	pTa Haut grade + CIS	Immucyst Entretien < 1 an	CIS en RTUV Après instillation de rattrapage	13 et 26,5	29 mois	93,5 mois Sans récurrence
6	pT1 Haut grade Sans CIS	Immucyst Induction seule	pT1 Haut grade + CIS Adénocarcinome prostatique	10,4	11,1 mois	40,1 mois Décès par évolution métastatique pulmonaire et ganglionnaire
7	pT1 Haut grade Sans CIS	Immucyst Induction seule	pT1 Haut grade Après instillations de rattrapage	19	21 mois	55,7 mois Sans récurrence
8	pT1 Haut grade + CIS	Oncotice Induction seule	pT2 Haut grade après instillations de rattrapage pour pT1 de Haut grade	22,1	24 mois	26 mois Sans récurrence

Tableau 31 : Résumé du suivi des patients ayant eu une cystectomie

La Figure 36 représente la survie avec conservation vésicale. Huit patients ont eu une cystectomie, 74 n'ont pas eu de cystectomie.

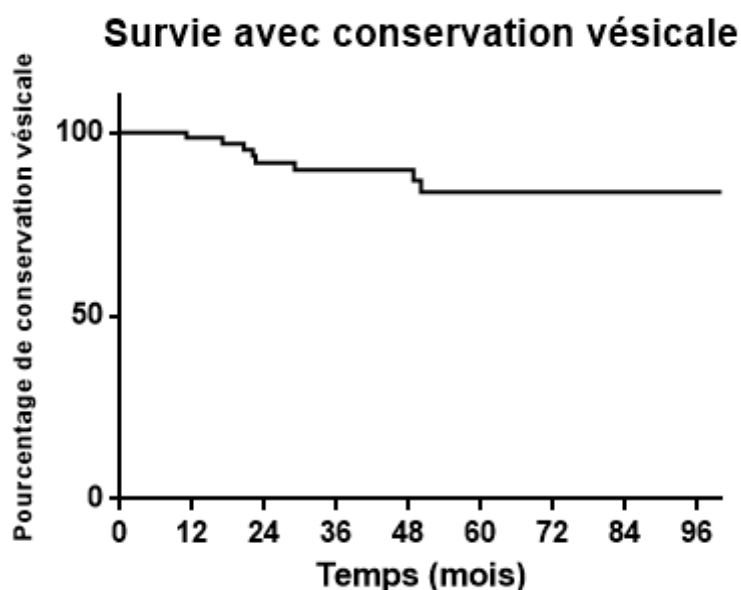


Figure 36: Survie avec conservation vésicale

3.3.5.2.2 Résultats anatomopathologiques et oncologiques de la cystectomie de rattrapage

Des 8 patients ayant eu une cystectomie, 3 n'avaient pas de résidu tumoral et étaient classés pT0N0R0, 3 avaient du CIS seul et étaient classés pTis, deux avaient eu des curages qui étaient négatifs. Un était R1 pour du CIS au niveau d'une recoupe urétérale. Deux présentaient un carcinome urothélial sur la pièce, un pT3b de haut grade avec embols lymphatiques et vasculaire, R0, l'autre de stade pT4NxR1 (au niveau urétéral gauche, urétral et périvésical).

Des patients pT0, un seul avait eu une chimiothérapie néo-adjuvante.

Les résultats anatomopathologiques sont regroupés dans le Tableau 32.

		Nombre
Type histologique	Carcinome urothélial	2
	CIS seul ou pTis	3
Stade	pT0	3
	pT1	0
	pT2	0
	pT3	1
	pT4	1
Grade	Haut	2
	Bas	0
Emboles		2
Marges	R0	6
	R1	2
	R2	0
Statut ganglionnaire	N0	6
	N+	2
Tableau 32 : Résultats anatomopathologiques des cystectomies		

3.3.5.3 Chimiothérapie, indications et résultats

Parmi les 82 patients, 3 (3,7 %) ont reçu une chimiothérapie au cours de leur prise en charge.

Le Tableau 33 résume leurs caractéristiques et leur prise en charge.

Deux patients ont reçu de la chimiothérapie néo-adjuvante. L'un 3 cycles de Cisplatine-Gemzar, l'autre 5 cycles de MVAC. Les deux patients avaient eu des diagnostics de carcinome urothélial pT2 après une RTUV.

Le patient ayant reçu le MVAC a été opéré 6,5 mois après la RTUV diagnostiquant un pT2. L'analyse anatomopathologique de la cystoprostatectomie montrait un pT0N0.

Le patient ayant reçu le Cisplatine-Gemzar n'a pas été opéré de son cancer de vessie en raison du diagnostic d'un cancer bronchique à petites cellules concomitant.

Un patient a reçu une chimiothérapie par Cisplatine-Gemzar à un stade palliatif. Il avait été opéré d'une cystoprostatectomie pour un pT1 de haut grade avec CIS, récidivant, associé à un cancer de prostate. L'analyse anatomopathologique montrait un pTisN0R1 pour du CIS au niveau de la recoupe urétérale droite. Il a récidivé à 28,7 mois de la chirurgie au niveau de l'anastomose

urétéro-iléale droite avec des adénopathies suspectes et des métastases pulmonaires.

Patients	Anatomo-pathologie initiale	Première instillation	Diagnostic de récurrence ou progression	Délai	Chimiothérapie	Dernier suivi
1	pT1 Haut grade + CIS	Oncotice Induction seule	pT2 en RTUV	15,9 mois	Chimiothérapie néoadjuvante 5 MVAC	50 mois Sans récurrence
2	CIS seul	Immucyst Induction seule	pT2 en RTUV	3 mois	Chimiothérapie néoadjuvante 3 Cisplatine- Gemzar	9 mois Décès Cancer poumon concomitant
3	pT1 Haut grade + CIS	Oncotice Induction seule	pT2 en RTUV	22,1 mois	Non connue	25,1 mois

Tableau 33 : Résumé du suivi des patients ayant eu une chimiothérapie

3.3.5.4 Patients avec progression

Parmi les 76 patients (exclusion des réfractaires) 3 ont progressé pendant le suivi. Le Tableau 34 résume leurs caractéristiques et leur prise en charge.

Le patient ayant progressé à 15,9 mois a eu son diagnostic de progression lors de sa surveillance fibroscopique programmée. Il présentait initialement un carcinome urothélial pT1 de haut grade avec du CIS. Au second-look on ne diagnostiquait pas de tumeur ni de CIS. Il avait été traité par 6 instillations d'Oncotice. Le contrôle histologique après son traitement d'induction ne montrait pas de tumeur mais une hyperplasie urothéliale.

L'anatomopathologie de sa RTUV lors de la progression montrait un carcinome urothélial pT2 de haut grade sans CIS.

Il a été pris en charge par chimiothérapie néo-adjuvante (5 cycles de Méthotrexate Vinblastine Doxorubicine et Cisplatine (MVAC)) puis cystoprostatectomie avec curage à 22,5 mois. L'anatomopathologie répondait pT0N0MxR0. Le patient n'avait pas récidivé à 50 mois de suivi.

Le patient ayant progressé à 22,1 mois a eu son diagnostic de progression lors de sa surveillance fibroscopique programmée. Il présentait initialement un carcinome urothélial pT1a de haut grade avec CIS. Au second-look on diagnostiquait des foyers de CIS. Il avait été traité par 6 instillations d'Oncotice. Le contrôle histologique après traitement d'induction ne montrait pas de tumeur mais des remaniements inflammatoires non spécifiques.

Ce patient avait présenté une récurrence sous la forme d'un carcinome urothélial pT1 de haut grade sans CIS à 7,1 mois du BCG ; diagnostiqué lors d'une surveillance fibroscopique programmée. Il avait été traité par une nouvelle série de 6 instillations d'Oncotice. Le contrôle histologique après cette 2ème série d'instillations ne mettait pas en évidence de tumeur mais des remaniements inflammatoires et granulomateux.

L'anatomopathologie de sa RTUV lors de sa progression montrait un carcinome urothélial pT2 de haut grade avec embolies vasculaires, sans CIS.

Il a été pris en charge par cystoprostatectomie sans curage à 24 mois. L'anatomopathologie diagnostiquait un carcinome urothélial infiltrant de haut grade avec nombreux embolies lymphatiques, sans CIS, pT4NxMxR1 (au niveau adipeux péri-vésical, urétéral gauche et urétral). Puis il a reçu une chimiothérapie adjuvante par 4 cycles de Cisplatine-Gemzar. Au contrôle scannographique à 26 mois, le patient n'avait pas progressé.

Le patient ayant progressé à 47 mois a eu son diagnostic de progression lors d'une fibroscopie de contrôle. Il présentait initialement un carcinome urothélial pTa de bas grade avec CIS. Il avait été traité par Immucyst avec un traitement d'induction puis un traitement d'entretien de moins d'un an, 9 séances au total.

Il avait présenté une récurrence sous la forme d'un carcinome urothélial pTa de bas grade sans CIS à 9,8 mois, diagnostiqué à l'occasion d'une résection endo-urétrale de prostate. Il avait été pris en charge par 8 instillations d'Amétycine.

L'anatomopathologie lors de son diagnostic de progression montrait un carcinome urothélial pT2 de haut grade.

Il a été pris en charge par cystoprostatectomie à 49 mois. L'anatomopathologie montrait un carcinome urothélial pT3bNxMxR0. Le patient n'avait pas eu de chimiothérapie. Il a eu une radiothérapie au niveau obturateur en raison d'une récurrence locale. Il est décédé à 73,8 mois d'une cause non connue.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Anatomopathologie initiale	Carcinome urothélial pT1 Haut grade + CIS	Carcinome urothélial pT1a Haut grade + CIS	Carcinome urothélial pTa Bas grade + CIS
Second-look	pT0	CIS en foyers	Non
Molécule	Oncotice	Oncotice	Immucyst Puis Amétycine
Schéma	Induction seule	Induction seule Puis rattrapage à 7,1 mois pour récurrence pT1 de haut grade	Induction Et entretien de moins d'un an Puis rattrapage par Amétycine pour pTa de bas grade à 9,8 mois
Nombre de séances	6	6 puis 6	9 8 Amétycine
Délai de progression (mois)	15,9	22,1	47
Circonstance diagnostique	Surveillance fibroscopique montrant une zone érythémateuse	Surveillance fibroscopique montrant des plaques papillaires	Surveillance fibroscopique montrant une lésion bourgeonnante
Anatomopathologie de la progression	Carcinome urothélial pT2 Haut grade Sans CIS	Carcinome urothélial pT2 Haut grade Sans CIS	Carcinome urothélial pT2 Haut grade
Prise en charge	Chimiothérapie néo- adjuvante par MVAC (5 cycles) Cystoprostatectomie à 22,5 mois pT0N0MxR0	Cystoprostatectomie à 24 mois pT4NxMxR1 Chimiothérapie adjuvante Cisplatine- Gemzar (4 cycles)	Cystoprostatectomie à 49 mois pT3bN0MxR0
Suivi	Pas de récurrence à 50 mois	Pas de progression à 26 mois	Décès à 73,8 mois, cause non connue
Tableau 34 : Caractéristiques des patients ayant progressé			

3.4 Résumé des résultats oncologiques

Nous avons inclus 82 patients dans notre étude. Six étaient réfractaires. Dix-sept ont récidivé et 3 ont progressé. Cinquante-huit n'ont ni récidivé ni progressé. Huit ont eu une cystectomie. Trois ont reçu une chimiothérapie.

Le Tableau 35 résume les résultats oncologiques pour la population totale et en fonction de la souche.

	Total	Immucyst	Oncotice
Population globale	82	45	37
Réfractaires	6	4	2
Récidive	17	12	5
Progression	3	1	2
Instillation de rattrapage	14	11	3
Cystectomie	8	6	2
Chimiothérapie	3	1	2
Décès	2 recueillis	2	0

Tableau 35 : Résumé des résultats oncologiques

La Figure 37 représente la survie sans récidive pour l'ensemble de la population.

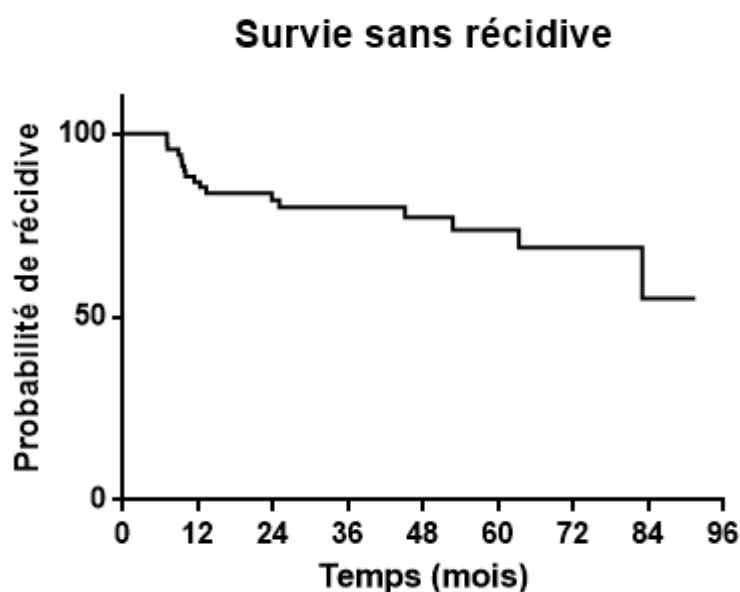


Figure 37: Survie sans récidive - Population globale

La Figure 38 représente la survie sans progression pour l'ensemble de la population.

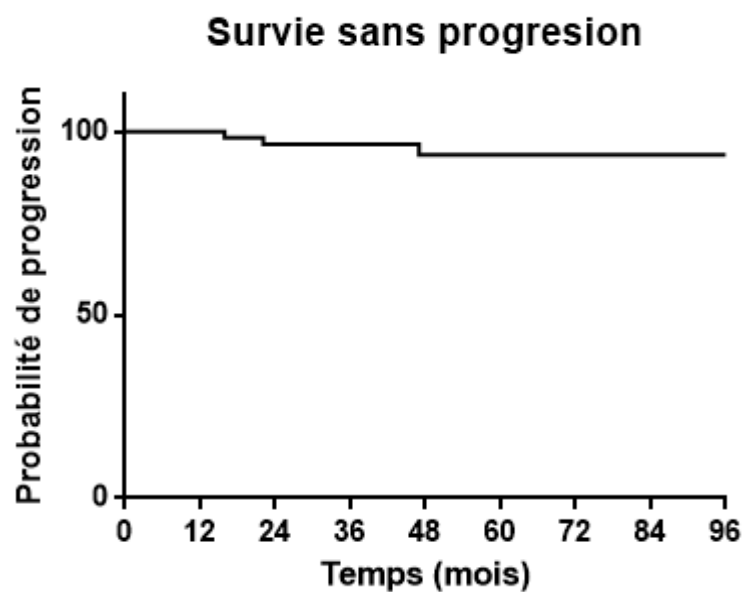


Figure 38: Survie sans progression - Population globale

La Figure 39 représente la survie sans récidive ni progression pour l'ensemble de la population.

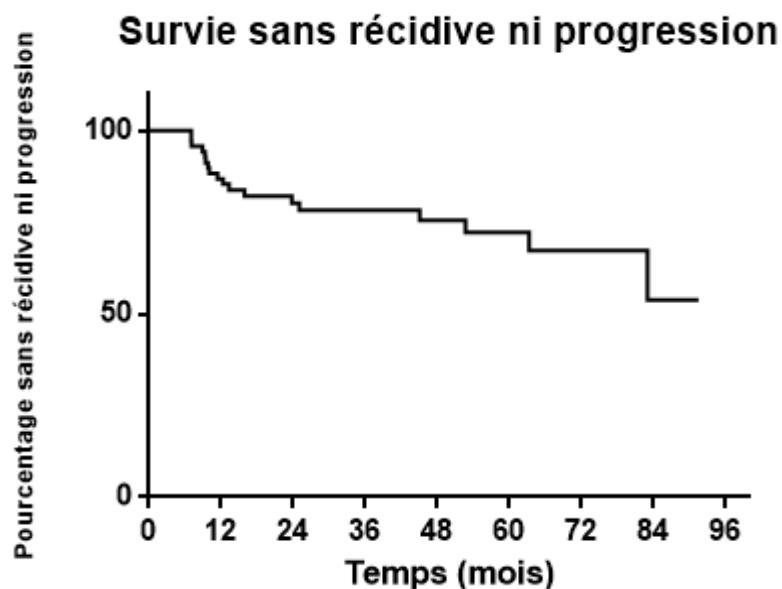


Figure 39: Survie sans récidive ni progression

La Figure 40 représente la survie avec conservation vésicale pour l'ensemble de la population.

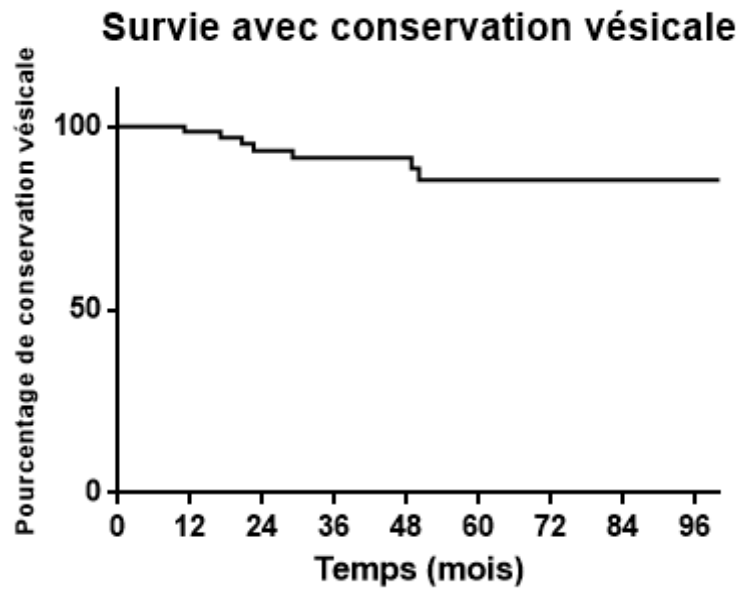


Figure 40: Survie avec conservation vésicale

3.5 Comparaison des résultats oncologiques

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur les résultats oncologiques en fonction de l'anatomopathologie initiale (Tableau 36).

	Pas de récurrence (n = 58)	Réfractaires (n = 6)	Récurrence (n = 17)	Progression (n = 3)	p
Stade histologique					
pTa	19 (32,8 %)	0 (0 %)	9 (52,9 %)	1 (33,3 %)	0,122
pT1	33 (56,9 %)	5 (83,3 %)	8 (47,1 %)	2 (66,7 %)	0,485
CIS seul	6 (9,8 %)	1 (16,7 %)	0 (0 %)	1 (33,3 %)	0,244
CIS associé					
+ pTa	15 (25,9 %)	0 (0 %)	7 (41,2 %)	1 (33,3 %)	0,260
+ pT1	22 (37,9 %)	2 (33,3 %)	6 (35,3 %)	2 (66,7 %)	0,677
Grade					
Bas grade	5 (8,6 %)	0 (0 %)	5 (29,4 %)	1 (33,3 %)	0,073
Haut grade	47 (81,0 %)	5 (83,3 %)	12 (70,6 %)	2 (66,7 %)	0,756
Tableau 36 : Comparaison des résultats oncologiques en fonction de l'anatomopathologie initiale					

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur les résultats oncologiques en fonction du second-look (Tableau 37).

	Pas de récurrence (n = 58)	Réfractaires (n = 6)	Récurrence (n = 17)	Progression (n = 3)	p
Second-look	30 (51,7 %)	3 (50 %)	8 (47,1 %)	2 (66,7 %)	0,937
Sur-stadification au second-look	1 (3,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,931
pT0 au second-look	13 (43,3 %)	1 (33,3 %)	2 (25 %)	1 (50 %)	0,795
CIS seul au second-look	9 (30 %)	1 (33,3 %)	4 (50 %)	1 (50 %)	0,723
CIS					
+ pTa	1 (3,3 %)	0 (0 %)	2 (25 %)	0 (0 %)	0,172
+ pT1	4 (13,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,591
Tumeur résiduelle (sauf CIS) :	8 (26,7 %)	1 (33,3 %)	2 (25 %)	0 (0 %)	0,849
- pT1	4 (13,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,591
- Haut grade	6 (20 %)	0 (0 %)	1 (12,5 %)	0 (0 %)	0,891
Tableau 37 : Comparaison des résultats oncologiques en fonction du second-look					

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur les résultats oncologiques en fonction de la souche utilisée (Tableau 38).

	Immucyst (n = 45)	Oncotice (n = 37)	p
Pas de récurrence (n = 58)	29 (64,4 %)	29 (78,4 %)	0,224
Réfractaires (n = 6)	4 (8,9 %)	2 (5,4 %)	0,685
Récurrence (n = 17)	12 (26,7 %)	5 (13,5 %)	0,178
Progression (n = 3)	1 (2,2 %)	2 (5,4 %)	0,586
Tableau 38 : Comparaison des résultats oncologiques en fonction de la souche de BCG			

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur les résultats oncologiques en fonction du schéma thérapeutique (Tableau 39).

	Induction seule (n = 37)	Entretien < 1 an (n = 38)	Entretien > 1 an (n = 7)	p
Pas de récurrence (n = 58)	24 (64,9 %)	28 (73,7 %)	6 (85,7 %)	0,464
Récurrence (n = 17)	6 (16,3 %)	10 (26,3 %)	1 (14,3 %)	0,507
Progression (n = 3)	2 (5,4 %)	1 (2,6 %)	0 (0 %)	0,705
Tableau 39 : Comparaison des résultats oncologiques en fonction du schéma thérapeutique				

4 Tolérance de la BCG-thérapie

4.1 Types d'effets secondaires

4.1.1 Traitement d'induction

Des effets secondaires en rapport avec le BCG ont été diagnostiqués pour 36 des 82 patients (43,4 %). Ils étaient recueillis dans les dossiers par l'infirmière de consultation pratiquant l'instillation.

Les effets secondaires étaient le plus souvent des signes fonctionnels urinaires irritatifs (brûlures mictionnelles, pollakiurie ou impériosités mictionnelles), pour 26 patients (31,7 %). Ils étaient parfois associés à des infections urinaires.

Un patient a présenté une orchite d'évolution favorable.

Une hématurie macroscopique est survenue chez deux patients.

Des syndromes grippaux ont été diagnostiqués pour 7 patients (8,5 %) sans que leur durée soit systématiquement répertoriée. Ils comprenaient de la fièvre pour 6 patients (7,3 %) et/ou des arthromyalgies chez 3 patients (3,7 %).

Une asthénie persistante a été décrite chez 4 patients (4,9 %).

4.1.2 Entretien de moins d'un an

Des effets secondaires en rapport avec le BCG ont été diagnostiqués pour 7 des 38 patients (18,4 %). Ils étaient recueillis dans les dossiers par l'infirmière de consultation pratiquant l'instillation.

Les effets secondaires étaient le plus souvent des signes fonctionnels urinaires irritatifs (brûlures mictionnelles, pollakiurie ou impériosités mictionnelles), diagnostiqués chez 6 patients (15,8 %). Ils étaient parfois associés à des infections urinaires.

Un patient a présenté une épididymite d'évolution favorable.

Une hématurie macroscopique est survenue chez un patient.

Des syndromes grippaux ont été diagnostiqués pour 2 patients (5,3 %) sans que leur durée soit systématiquement répertoriée. Ils comprenaient de la fièvre pour un patient et/ou des arthromyalgies chez 2 patients (5,3 %).

4.1.3 Entretien de plus d'un an

Des effets secondaires en rapport avec le BCG ont été diagnostiqués pour 4 des 7 patients (57,1 %). Ils étaient recueillis dans les dossiers par l'infirmière de consultation pratiquant l'instillation.

Trois patients ont présenté des signes fonctionnels urinaires irritatifs, associés à des infections urinaires répétées pour deux patients.

Un patient a présenté une hyperthermie pendant une durée inférieure à 24 heures.

4.2 Comparaison de la tolérance en fonction de la durée de traitement

Le Tableau 40 regroupe les effets secondaires observés pour chaque durée de traitement.

En analysant par type d'effet secondaire, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en fonction de la durée du traitement.

En étudiant le nombre total d'effets secondaires. On observe une différence significative entre les durées de traitements avec le moins d'effets secondaires pour les patients avec un entretien de moins d'un an.

	Traitement d'induction (n = 82)	Entretien < 1 an (n = 38)	Entretien > 1 an (n = 7)	p
Signes locaux				
Signes fonctionnels urinaires irritatifs	26 (31,7%)	6 (15,8 %)	3 (42,8 %)	0,125
Hématurie macroscopique	2 (2,4 %)	1 (2,6 %)	0 (0 %)	0,912
Signes régionaux				
Orchite Epididymite	1 (1,2 %)	1 (2,6 %)	0(0 %)	0,797
Signes généraux				
Hyperthermie	6 (7,3 %)	1 (2,6 %)	1 (14,3 %)	0,413
Arthromyalgies	3 (3,7%)	2 (5,3 %)	0 (0 %)	0,786
Asthénie	4 (4,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,322
Total des patients avec effet secondaire	36 (43,9 %)	7 (18,4 %)	4 (57,1 %)	0,014

Tableau 40 : Comparaison du nombre d'effets secondaires en fonction de la durée du traitement

4.3 Prise en charge des effets secondaires

4.3.1 Traitement d'induction

Les effets secondaires de la BCG-thérapie étaient pris en charge selon les recommandations de l'Association Française d'Urologie.

Un patient souffrant d'orchite a été traité par antibiothérapie (Oflocet et antalgiques). Son traitement par BCG n'a pas été arrêté de manière définitive.

Les effets secondaires dus au BCG ont entraîné un décalage du traitement chez 16 patients (19,5 %).

Un arrêt définitif de la BCG thérapie a été nécessaire chez 6 patients (7,3 %).

Un a dû arrêter le traitement pour mauvaise tolérance de signes généraux durant plus de sept jours. Trois ont dû arrêter en raison de mauvaise tolérance de signes fonctionnels urinaires irritatifs récidivants. Deux ont dû arrêter en raison d'une hématurie macroscopique récidivante (l'un avec un contrôle fibroscopique normal, l'autre avec une fibroscopie mettant en évidence des tumeurs de vessie).

4.3.2 Entretien de moins d'un an

Les effets secondaires de la BCG-thérapie étaient pris en charge selon les recommandations de l'Association Française d'Urologie.

Le patient souffrant d'épididymite a été traité par antibiothérapie (Oflocet et antalgiques). Son traitement par BCG a dû être arrêté de manière définitive.

Les effets secondaires dus au BCG ont entraîné un décalage du traitement chez seulement 2 patients (5,3 %), 1 pour des signes fonctionnels urinaires irritatifs invalidants, et un en raison d'une infection urinaire.

Un arrêt définitif de la BCG thérapie a été nécessaire chez 2 patients (53 %), un pour des signes fonctionnels urinaires irritatifs invalidants persistants, et un en raison d'une épididymite.

4.3.3 Entretien de plus d'un an

Les 3 patients ayant présenté des signes fonctionnels urinaires irritatifs, associés à des infections urinaires répétées pour deux patients, ont été traités par antibiothérapie (fluoroquinolone) et par anti-inflammatoires non stéroïdiens puis corticothérapie pour le patient qui n'avait pas d'infection urinaire avérée.

Ces symptômes ont entraîné des décalages thérapeutiques d'une semaine et même un arrêt définitif de la BCG thérapie pour l'un d'entre eux (à la 14ème séance) en raison d'une pollakiurie résistante à la corticothérapie.

Le patient ayant présenté une hyperthermie pendant une durée inférieure à 24 heures a été traité par antalgique et antipyrétique de type paracétamol. Ces symptômes n'ont pas entraîné de décalage thérapeutique.

4.4 Tolérance au traitement en fonction de la souche

4.4.1 Traitement d'induction

Des effets secondaires en rapport avec le BCG ont été recueillis pour 36 des 82 patients (43,4 %). Ils étaient notés dans les dossiers par l'infirmière de consultation pratiquant l'instillation.

Vingt-trois d'entre eux étaient traités par Immucyst et 13 étaient traités par Oncotice. Des effets indésirables ont donc été recueillis chez 51,1 % des patients recevant de l'Immucyst et 35,1 % des patients recevant de l'Oncotice.

Les effets secondaires étaient le plus souvent des signes fonctionnels urinaires irritatifs (brûlures mictionnelles, pollakiurie ou impériosités mictionnelles), diagnostiqués chez 26 patients (31,7 %), 16 sous Immucyst (35,6 %) et 10 sous Oncotice (2,7 %). Ils étaient parfois associés à des infections urinaires.

Un patient traité par Oncotice a présenté une orchite d'évolution favorable.

Une hématurie macroscopique est survenue chez deux patients, tous les deux sous Immucyst.

Des syndromes grippaux ont été diagnostiqués pour 7 patients (8,5 %) sans que leur durée soit systématiquement répertoriée. Ils comprenaient de la fièvre pour 6 patients (7,3 %) et/ou des arthromyalgies chez 3 patients (3,7 %).

Une asthénie persistante a été décrite chez 4 patients (4,9 %), tous recevaient de l'Immucyst.

Ils sont résumés dans le Tableau 41.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur les effets secondaires en fonction de la souche lors du traitement d'induction.

	Immucyst (n = 45)	Oncotice (n = 37)	Total	p
Signes locaux				
Signes fonctionnels urinaires irritatifs	16 (35,6 %)	10 (27,0 %)	26	0,409
Hématurie macroscopique	2 (4,4 %)	0 (0 %)	2	0,497
Signes régionaux				
Orchite	0 (0 %)	1 (2,7 %)	1	0,451
Signes généraux				
Hyperthermie	5 (11,1 %)	1 (2,7 %)	6	0,215
Arthromyalgies	1 (2,2 %)	2 (5,4 %)	3	0,586
Asthénie	4 (4,4 %)	0 (0 %)	4	0,123
Total des patients avec effet secondaire	23 (51,1 %)	13 (35,1 %)	36	0,147
Tableau 41 : Effets secondaires du BCG lors du traitement d'induction				

Un arrêt définitif de la BCG thérapie a été nécessaire chez 6 patients (7,3 %), 5 sous Immucyst (11,1 %) et un sous Oncotice (2,7 %).

Parmi les patients sous Immucyst, un a dû arrêter le traitement pour mauvaise tolérance de signes généraux durant plus de sept jours. Deux ont dû arrêter en raison de mauvaise tolérance de signes fonctionnels urinaires irritatifs récidivants. Deux ont dû arrêter en raison d'une hématurie macroscopique récidivante (l'un avec un contrôle fibroscopique normal, l'autre avec une fibroscopie mettant en évidence des tumeurs de vessie).

Le patient sous Oncotice a dû arrêter définitivement en raison d'une mauvaise tolérance de signes fonctionnels urinaires irritatifs récidivants.

Il n'y avait pas de différence significative sur les raisons d'arrêt de la BCG-thérapie au moment du traitement d'induction, en fonction de la souche (Tableau 42).

Raison d'arrêt	Immucyst	Oncotice	p
Signes généraux invalidants	1 (2,2%)	0 (0 %)	1
Signes fonctionnels urinaires invalidants	2 (4,4 %)	1 (2,9 %)	1
Hématurie macroscopique récidivante	2 (4,4 %)	0 (0 %)	0,498
Total des patients ayant arrêté le traitement	5	1	0,215

Tableau 42 : Comparaison des raisons d'arrêts de la BCG thérapie pendant le traitement d'induction

4.4.2 Entretien de moins d'un an

Des effets secondaires en rapport avec le BCG ont été diagnostiqués pour 7 des 38 patients (18,4 %). Ils étaient recueillis dans les dossiers par l'infirmière de consultation pratiquant l'instillation.

Trois d'entre eux étaient traités par Immucyst et 4 étaient traités par Oncotice. Des effets indésirables ont donc été recueillis chez 12,5 % des patients recevant de l'Immucyst et 28,6 % des patients recevant de l'Oncotice.

Les effets secondaires étaient le plus souvent des signes fonctionnels urinaires irritatifs (brûlures mictionnelles, pollakiurie ou impériosités mictionnelles), diagnostiqués chez 6 patients (15,8 %), 3 sous Immucyst (12,5 %) et 3 sous Oncotice (21,4 %). Ils étaient parfois associés à des infections urinaires.

Un patient traité par Oncotice a présenté une épididymite d'évolution favorable.

Une hématurie macroscopique est survenue chez un patient sous Oncotice.

Des syndromes grippaux ont été diagnostiqués pour 2 patients (5,3 %) sans que leur durée soit systématiquement répertoriée. Ils comprenaient de la fièvre pour un patient et/ou des arthromyalgies chez 2 patients (5,3 %).

Ils sont résumés dans le Tableau 43.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur les effets secondaires en fonction de la souche lors du traitement d'entretien de moins d'un an.

	Immucyst (n = 24)	Oncotice (n = 14)	Total (n = 38)	p
Signes locaux				
Signes fonctionnels urinaires irritatifs	3 (12,5 %)	3 (21,4 %)	6	0,650
Hématurie macroscopique	0 (0 %)	1 (7,1 %)	1	0,368
Signes régionaux				
Epididymite	0 (0 %)	1 (7,1 %)	1	0,368
Signes généraux				
Hyperthermie	1 (4,2 %)	0 (0 %)	1	1
Arthromyalgies	1 (4,2 %)	1 (7,1 %)	2	1
Asthénie	0 (0 %)	0 (0 %)	0	1
Tableau 43 : Effets secondaires du BCG lors du traitement d'entretien de moins d'un an				

4.4.3 Entretien de plus d'un an

Tous les patients ayant été traités par Immucyst, nous n'avons pas comparé la tolérance au traitement d'entretien de plus d'un an en fonction de la souche. Les effets secondaires sont regroupés dans le Tableau 44.

	Immucyst (n = 7)
Signes locaux	
Signes fonctionnels urinaires irritatifs	3 (42,9 %)
Signes généraux	
Hyperthermie	1 (14,3%)
Tableau 44 : Effets secondaires du BCG lors du traitement d'entretien de plus d'un an	

4.5 Effets secondaires et efficacité de la BCG-thérapie

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur les résultats oncologiques en fonction des effets secondaires des patients (Tableau 45).

Effet secondaire	Pas de récurrence (n = 58)	Réfractaires (n = 6)	Récurrence (n = 17)	Progression (n = 3)	p
Zéro déclaré	30 (51,7 %)	3 (50 %)	7 (41,2 %)	3 (100 %)	0,314
Sans retentissement sur le traitement	12 (20,7 %)	1 (16,7 %)	5 (29,4 %)	0 (0 %)	0,668
Entraînant un décalage thérapeutique	9 (15,5 %)	0 (0 %)	4 (23,5 %)	0 (0 %)	0,695
Entraînant un arrêt définitif du traitement	7 (12,1 %)	2 (33,3 %)	1 (5,9 %)	0 (0 %)	0,305
Nombre de séances effectuées (moyenne et écart-type)	9,6 +/- 5,0	5,2 +/- 2,0	9 +/- 3,7	7 +/- 1,7	0,028

Tableau 45 : Comparaison des résultats oncologiques en fonction de la tolérance du traitement

5 Discussion

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur la survie sans récurrence que ce soit en fonction de la souche utilisée ou en fonction de la durée de traitement. En ce qui concerne la survie sans progression, nous avons mis en évidence une différence significative en faveur de l'Immucyst. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en fonction de la durée de traitement.

5.1 Rappel du contexte

Les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle représentent une pathologie fréquente et récidivante. L'intérêt de la BCG thérapie pour les tumeurs de risque intermédiaire et élevé est prouvé.

Les 6 instillations hebdomadaires initialement proposées par Morales étaient empiriques (33). Le schéma d'instillation a évolué en quarante ans. Certains auteurs proposant 8 voire 12 instillations initiales. C'est le schéma proposé par Lamm avec traitement d'entretien qui a montré le plus d'efficacité sur les risques de récurrence et de progression (22).

La souche employée varie selon les pays. Les situations de rupture de stock et les changements de souches qui en ont découlé ont amené à comparer l'efficacité de différentes souches entre elles. De plus, la toxicité du BCG a été à l'origine de multiples essais comparant de nouveaux schémas d'instillations et des instillations avec des réductions de dose.

Dans notre étude, nous avons comparé les délais de récurrence et de progression en fonction de la souche de BCG utilisée. Il s'agissait de l'Immucyst et de l'Oncotice. Nous avons également comparé les délais de récurrence et de progression en fonction du schéma thérapeutique. Certains patients n'ont eu que 6 instillations pour le traitement d'induction, les autres avaient en plus un traitement d'entretien qui était soit inférieur soit supérieur à un an.

5.2 Souches de BCG

En comparant les souches Immucyst et Oncotice, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les délais de récurrence ($p = 0,923$). Mais nous avons mis en évidence une différence significative sur la survie sans progression ($p = 0,027$). Cependant, le nombre d'événements est trop faible pour en tirer une conclusion.

La différence d'efficacité clinique entre différentes souches de BCG a été étudiée dans plusieurs études prospectives randomisées.

Witjes et al. (31) ont comparé de manière rétrospective les souches Oncotice et Immucyst. L'étude a porté sur 2099 patients avec un diagnostic de TVNIM pT1 de haut grade, avec 1142 patients traités par Oncotice et 957 traités par Immucyst. Quand il n'y avait pas de traitement d'entretien, l'Immucyst était plus performant que l'Oncotice pour le délai de la première récurrence (HR = 1,48 ; IC 95 % : 1,20-1,82 ; $p < 0,001$). A contrario, quand un traitement d'entretien était conduit, l'Oncotice était plus performant pour le délai de la première récurrence que l'Immucyst (HR = 0,66 ; IC 95 % : 0,47-0,93 ; $p = 0,019$). En ce qui concerne le délai de progression et la survie globale, il n'y avait pas de différence significative entre les deux souches.

Rentsch et al. (28) ont comparé la survie sans récurrence et la survie sans progression des TVNIM après un traitement d'induction par BCG par Oncotice (60 patients) ou Immucyst (71 patients) sans traitement d'entretien. Il s'agissait d'une étude prospective. Le suivi médian a été respectivement de 47,6 mois et de 51,4 mois. Les deux groupes étaient comparables. A cinq ans, la survie sans récurrence était significativement supérieure pour les patients traités par Immucyst que pour les patients traités par Oncotice (74,0 % vs 48,0 % ; $p = 0,0108$). Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre les survies sans progression à 5 ans (Immucyst 94,1 % vs Oncotice 87,9 % ; $p = 0,3442$).

Sengiku et al. (30) ont comparé le taux de réponse complète et la survie sans récurrence chez des patients traités par la souche Tokyo (66 patients) ou l'Immucyst (63 patients). Il s'agissait d'une étude prospective. Les caractéristiques des patients étaient comparables. Il n'y avait pas de différence significative pour la réponse complète, qui était de 90,3 % pour la souche Tokyo et de 85,0 % pour l'Immucyst. Il n'y avait pas non plus de différence significative pour la survie sans récurrence à deux ans (73,2 % souche Tokyo vs 68,8 % pour l'Immucyst).

Toutefois, ces études n'incluaient pas de traitement d'entretien, ces résultats ne peuvent donc

pas être transposés quand les pratiques comportent un traitement d'entretien.

La méta-analyse de Boehm et al. (32) publiée en 2017 a analysé les études comparant les différentes souches de BCG entre elles ou contre d'autres traitements. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les différentes souches de BCG.

Nos résultats sont concordants avec les données actuelles de la littérature.

5.3 Induction vs entretien

Nous n'avons pas non plus mis en évidence de différence significative en fonction du schéma thérapeutique. Pour le délai de récurrence $p = 0,371$ et pour le délai de progression $p = 0,231$. Néanmoins, l'aspect des courbes de survie sans récurrence tend à montrer de meilleurs résultats dans le groupe avec entretien de plus d'un an.

L'intérêt d'un traitement d'entretien a été confirmé par une méta-analyse de l'EORTC (21) qui montrait une réduction significative de 27% du risque de progression quand les patients avaient eu un traitement d'entretien. L'étude de Lamm publiée en 2000 (22) montrait une différence significative de survie sans récurrence en faveur des patients traités avec un entretien de trois ans (médiane de 76,8 mois contre 35,7 mois).

Ces résultats ont été confirmés dans la méta-analyse de Huang et al. (34) publiée en 2017. Les auteurs ont repris 10 essais randomisés étudiant différents schéma de BCG-thérapie, soit par induction seule versus induction et traitement d'entretien, soit des traitements d'entretien de durées différentes. En comparaison à l'induction seule, le traitement avec entretien réduisait de manière significative le risque de récurrence de 62% (IC 95% : 0.45-0.85) et le risque de progression de 75% (IC 95% : 0.56-1.02) mais de manière non significative.

Ils ne mettaient pas en évidence de différence significative entre l'entretien de 1 an ou 1 an et demi.

La méta-analyse de Quan et al. (39), elle aussi publiée en 2017, retrouvait un bénéfice en faveur d'un traitement d'entretien pour la survie sans récurrence (risque de récurrence pour le traitement sans entretien vs traitement avec entretien : RR 1,33 ; IC 95% 1,17-1,50 ; $p < 0,001$) et pour la

survie sans progression, mais de manière non significative (risque de progression pour le traitement sans entretien vs traitement avec entretien : RR 1,17 ; IC 95% 0,98-1,40 ; $p = 0,08$). Pour la survie spécifique et la survie globale, les résultats n'étaient pas significatifs ($p = 0,72$ et $p = 0,95$ respectivement). Huit études comparant les durées de traitement étaient analysées. Les traitements d'induction comprenaient 6 instillations hebdomadaires et les traitements d'entretien duraient de 2 mois (pour une étude) à 3 ans.

Les résultats non significatifs de notre étude peuvent en partie être attribués à notre effectif limité.

En effet, l'analyse a été faite sur 82 patients, 45 sous Immucyst et 37 sous Oncotice. Les groupes formés en fonction du schéma thérapeutique étaient hétérogènes, avec le groupe "entretien de plus d'un an" qui ne comportait que 7 patients.

Cela est expliqué par les difficultés de tolérance et d'observance de la BCG-thérapie. Le traitement astreint à venir à l'hôpital sur une période de plusieurs mois voire plusieurs années et il est parfois mal toléré. De plus, les périodes de pénuries, avec des recommandations nationales ne permettant plus les traitements d'entretien, ont restreint le nombre de patients pouvant en bénéficier.

Les résultats non significatifs peuvent également être dus au nombre limité d'événements. Le taux de récurrence à 5 ans pour des TVNIM de risque intermédiaire ou élevé est estimé à 41,3% (IC 95% : 39,0-43,7) (35). Le taux de progression à 5 ans pour des TVNIM de risque intermédiaire est estimé à 7,1% et à 19,8% pour les risques élevés (35). Dans notre étude, nous avons au diagnostic initial 34,1 % de stade pTa et 12,2 % de tumeurs de bas grade, qui sont moins à risque de récurrence et de progression.

Notre temps moyen de suivi était de 42,4 mois $\pm$ 27,3 mois soit en moyenne 3,5 $\pm$ 2,3 ans. Nous avons observé un taux de récurrence à 5 ans de 26,2 % toutes tumeurs confondues et un taux de progression de 6,4 %. Notre étude montre donc des taux plus faibles que dans l'étude de l'EORTC de 2015 (35).

De plus, le suivi des patients en fonction de la souche de BCG est inégal. L'Oncotice a été administré à partir d'octobre 2012. Le suivi des patients traités par Oncotice est inférieur à celui des patients traités par Immucyst (suivi moyen respectivement de 21,3 $\pm$ 13,1 mois versus 59,8 $\pm$ 23,8 mois ; $p < 0,01$). On peut en conclure que l'on a pu observer davantage de récurrences et de progressions dans le groupe Immucyst comme le délai de suivi est significativement plus long.

5.4 Cystectomie de rattrapage après BCG

Dans notre étude, 8 patients ont eu une cystectomie. Trois patients avaient des indications formelles sur des tumeurs de vessie infiltrant le muscle. Les cinq autres ont eu des cystectomies pour des tumeurs soit réfractaires au BCG soit récidivantes après des instillations endo-vésicales de rattrapage.

Dans les récidives précoces ou de haut grade, le traitement conservateur n'est pas recommandé (6). Les traitements conservateurs par instillations endo-vésicales sont considérées comme des alternatives possibles en cas de refus ou d'inéligibilité à la chirurgie radicale.

Raj et al. (38) ont comparé les résultats oncologiques de patients avec récidive de tumeurs pT1 après BCG thérapie. Dans la première cohorte de patients pris en charge dans les années 1980 ("historique"), des 307 patients, 85 (28 %) présentaient une récidive en pT1. Ils avaient tous été traités par une nouvelle série de BCG-thérapie. Parmi ces 85 patients, 60 (70,6 %) ont progressé vers un stade infiltrant le muscle et 48 ont eu une cystectomie. Dans la cohorte "contemporaine" de 589 patients, 129 ont récidivé sous la forme d'un pT1. Soixante-cinq (50,4 %) ont eu une cystectomie immédiate. La moitié d'entre eux avaient eu une sur-stadification en pT2 ou plus sur la pièce de cystectomie. Les 64 autres patients ont eu un nouveau cycle de BCG-thérapie. Trente-trois ont progressé vers un stade infiltrant.

A cinq ans de la récidive, le risque de progression était de 71 % (IC 95 % : 61-81) et le risque de décès du cancer de vessie de 48 % (IC 95 % : 39-60 %) dans la cohorte "historique". Alors que dans la cohorte "contemporaine", le risque de progression était de 28 % (IC 95 % : 20-38) et le risque de décès spécifique de 31 % (IC 95 % : 22-42). Mais dans leur étude, le suivi des patients de la cohorte "historique" était bien plus long que la cohorte "contemporaine" (13 ans versus 3 ans) ce qui peut expliquer le plus grand nombre de décès observés.

Haas et al. (40) ne retrouvaient pas dans leur étude de résultats en faveur de la cystectomie dès le diagnostic de récidive. Ils ont comparé de manière rétrospective les résultats oncologiques de 117 patients qui ont eu recours à une cystectomie radicale pour des TVNIM, soit dès la récidive, soit après des instillations endo-vésicales de rattrapage. Il n'y avait pas de différence significative pour la survie globale et la survie spécifique entre les deux groupes ($p = 0,58$ et $p = 0,70$ respectivement). La survie globale à 5 ans était de 80 % dans les deux groupes et la survie spécifique de 85 % dans les deux groupes également.

5.5 Sources de biais

Notre étude a regroupé l'analyse de deux centres. Cela nous a permis d'analyser un plus grand nombre de patients. Cependant, les deux centres sont proches géographiquement et similaires en terme de population.

L'inconvénient du caractère multicentrique, avec au sein de chaque centre différents praticiens, a été l'hétérogénéité des protocoles de BCG-thérapie. La situation de rupture de stock et l'édition de nouvelles recommandations a entraîné une modification des pratiques. Bien que le protocole soit clairement codifié, le schéma d'administration varie selon le praticien, même au sein du même établissement. Nous n'avons pas comparé les résultats en fonction du rythme d'administration car les effectifs étaient petits.

Le rythme de surveillance varie également d'un praticien à l'autre. Normalement codifiés, ils peuvent varier selon les habitudes et l'expérience du praticien.

Les modalités de suivi sont normalement identiques. Les cystoscopies de surveillance étaient réalisées dans les deux centres avec des fibroscopes souples. Les cytologies urinaires étaient recueillies si possibles sur des urines mictionnelles avant la fibroscopie.

Bien que les descriptions endoscopiques étaient hétérogènes d'un praticien à l'autre, avec des description de zone "rouges" ou "inflammatoires" ou encore "suspectes" pouvant être attribuées à un aspect semblable, le diagnostic de récurrence était toujours posé sur le résultat anatomopathologique, une analyse fiable qui limite le risque d'erreur.

Nous avons rencontré des difficultés à analyser les durées de traitement et leurs indications. La durée du traitement d'entretien est normalement fonction de l'analyse anatomopathologique.

Dans notre étude, nous avons recueilli le nombre d'instillations reçues et le rythme des séances. Nous avons choisi de comparer l'entretien selon qu'il était inférieur ou supérieur à un an. Mais les durées d'entretien n'étaient jamais énoncées a priori dans les dossiers.

L'arrêt du traitement en raison d'un effet secondaire grave était répertorié dans les dossiers, mais il n'était pas mentionné les arrêts prématurés en cas de mauvaise observance du patient pour ce traitement administré sur 3 ans.

A cela vient s'ajouter les modifications des indications de la BCG thérapie en situation de

rupture de stock. Certains patients ont reçu en traitement d'induction seule alors qu'ils auraient eu une indication de traitement d'entretien. Cette notion n'était pratiquement jamais précisée dans les dossiers.

Nous avons aussi rencontré une hétérogénéité dans la dose de BCG administrée pour le traitement d'entretien. La dose pleine est normalement administrée. Mais elle est parfois réduite au tiers de dose, soit en raison d'une mauvaise tolérance du traitement, soit en raison de l'inclusion dans un protocole de recherche. Au sein du CHU de Nantes, les patients pouvaient être inclus dans le protocole URO-BCG-4. Il s'agissait pour notre étude de 13 patients traités au tiers de la dose pour le traitement d'entretien.

Nous n'avons pas comparé les patients avec pleine dose versus tiers de dose comme les effectifs étaient petits. Et au sein du groupe entretien de plus d'un an, tous les patients avaient reçu un tiers de la dose. De plus, de nombreuses études concluent à l'absence de différence en terme d'efficacité.

La méta-analyse de Zeng et al. (25) comparant dose pleine et tiers de dose pour le traitement d'entretien ne montrait pas de différence significative entre les risques de récurrence (HR = 1,15; IC 95% 1,00–1,31; $p = 0,05$) et de progression (HR = 1,08; IC 95% 0,83–1,42 ; $p = 0,57$).

L'étude multicentrique URO-BCG-4 ne montre pas de modification dans le risque de récurrence ou de progression lorsque la dose de BCG pour le traitement d'entretien est réduite au tiers comparativement à la dose pleine (26). En terme de tolérance, l'étude URO-BCG-4 obtenait à 3 ans significativement moins d'effets secondaires dans le groupe tiers de dose en comparaison au groupe dose pleine ($p = 0,037$). De plus, il y avait 9,9 % d'effets secondaires majeurs dans le groupe dose pleine contre 3 % dans le groupe tiers de dose ($p = 0,031$).

Cependant, la méta-analyse de Quan et al. (39) mettait en évidence une différence significative sur la survie sans récurrence en faveur de la dose pleine en comparaison à une dose réduite (RR 1,17 ; IC 95 % 1,06-1,30 ; $p = 0,002$). Mais il n'y avait pas de différence significative pour la survie sans progression, ni la survie spécifique et la survie globale (respectivement $p = 0,40$, $p = 0,63$ et $p = 0,85$). Les 9 études analysées comparaient soit des demi doses soit des tiers de dose.

Notre recueil de données à été fait de manière rétrospective. Les données manquantes sur les durées de traitement envisagées, l'observance et la tolérance auraient peut-être été mieux recueillies

de manières prospective.

Le choix de la souche de BCG a été fait en fonction de la souche habituellement prescrite par le praticien et en fonction des disponibilités selon la situation de pénurie ou non. Les patients n'ont pas été randomisés dans le groupe Immucyst ou le groupe Oncotice, l'étude étant rétrospective.

Les caractéristiques des deux groupes ont été comparées. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sauf pour deux caractéristiques.

La première, il y avait plus de tumeur de haut grade dans le groupe Oncotice que dans le groupe Immucyst (91,9 % versus 68,9 % ; $p = 0,011$).

Deuxièmement, les patients du groupe Oncotice ont eu significativement plus de second-look que le groupe Immucyst (64,9 % versus 40,0 % ; $p = 0,025$). Mais il n'y avait pas de différence significative sur les résultats du second-look entre les deux groupes.

Nous avons également comparé les caractéristiques initiales de la population en fonction du schéma thérapeutique reçu. La taille des groupes était hétérogène avec deux groupes de 37 et 38 patients (induction seule et entretien de moins d'un an) et le groupe induction et entretien de plus d'un an ne comportant que 7 patients. Une différence significative a été mise en évidence entre les groupes pour cinq caractéristiques.

Premièrement, il y avait significativement plus d'antécédent de tumeur urothéliale chez les patients recevant un traitement avec un entretien de plus d'un an (induction seule 8,1 % ; entretien de moins d'un an 7,9 % et entretien de plus d'un an 42,9 % ; $p = 0,019$). Mais ces tumeurs étaient de stade pTa et de bas grade.

Deuxièmement, il y avait significativement plus d'antécédent de radiothérapie pelvienne chez les patients avec un entretien de plus d'un an (induction seule 2,7 % ; entretien de moins d'un an 5,3 % et entretien de plus d'un an 28,6 % ; $p = 0,031$).

Cette donnée a son importance. Certains auteurs, comme Rao et al. ont questionné l'impact d'une irradiation pelvienne antérieure (36). Dans leur étude, un long délai entre une radiothérapie pelvienne et le diagnostic puis le traitement d'une tumeur de vessie était associé à un échec de la radiothérapie. Cela peut-être dû aux modifications secondaires à la radiothérapie sur la réponse

immunitaire qui entraînerait une certaine résistance à la BCG thérapie.

Ensuite, il y avait significativement plus de lésions visibles en imagerie dans le groupe avec entretien de moins d'un an que dans le groupe induction seule ou entretien supérieur à un an (induction seule 35,1 % ; entretien de moins d'un an 52,6 % et entretien de plus d'un an 0 % ; $p = 0,023$). Cela laisse penser que les tumeurs initiales étaient plus volumineuses dans le groupe entretien de moins d'un an que dans le groupe induction seule et que dans le groupe entretien de plus d'un an. Bien qu'on ne mette pas en évidence de différence significative sur la taille estimée en cystoscopie (taille supérieure ou égale à 3 cm : induction seule 29,7 % ; entretien de moins d'un an 26,3 % et entretien de plus d'un an 0 % ; $p = 0,253$) mais ces données sont plus aléatoires car il s'agit d'une estimation en endoscopie.

De plus, il y avait significativement plus de sur-expression de p 53 dans le groupe entretien de plus d'un an (induction seule 2,7 % ; entretien de moins d'un an 5,3 % et entretien de plus d'un an 28,6 % ; $p = 0,031$) mais cette recherche ayant été effectuée sur seulement 9 des 82 patients, ce résultats n'a pas de signification globale.

Enfin, il y a eu significativement plus de sur-stadification au second-look dans le groupe entretien de plus d'un an (induction seule 0 % ; entretien de moins d'un an 2,6 % et entretien de plus d'un an 14,3 % ; $p = 0,041$). Mais il n'y avait pas de différence significative mise en évidence sur le nombre de pT0, de CIS seul, et de tumeur résiduelle (pT1, pTa, haut ou bas grade) entre les 3 groupes sur l'analyse anatomopathologique du second-look.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes concernant l'antécédent de tabagisme et sa poursuite, que ce soit en fonction de la souche ($p = 0,728$) ou en fonction du schéma thérapeutique ($p = 0,425$). Cependant la donnée n'était pas toujours actualisée dans les dossiers et n'est donc pas interprétable correctement. Nous n'avons pas comparé l'âge de début de tabac et l'importance de l'intoxication (estimée en paquets/année) étant donné que trop de données étaient manquantes. Pourtant le tabagisme est reconnu comme facteur de risque de tumeurs de vessie et son arrêt pourrait modifier favorablement l'histoire naturelle des tumeurs de vessie (37).

Nous avons choisi pour notre étude d'analyser tous les patients recevant une BCG thérapie,

sans exclure les patients avec une tumeur pTa ou de bas grade.

Si ce n'est un nombre significativement plus élevé de tumeurs de haut grade dans le groupe Oncotice, les différents groupes avaient des caractéristiques anatomopathologiques initiales sans différence significative.

Bien qu'il soit admis que les tumeurs de stade pT1 sont plus à risque de récurrence ou de progression par rapport aux tumeurs pTa, nous n'avons pas mis en évidence de risque plus élevé de récurrence chez les patients pT1 ($p = 0,213$).

Tout comme pour la présence de CIS, qui est assimilée à un risque plus élevé de récurrence et de progression, dans notre étude, la présence de CIS n'était pas corrélée à un taux de récurrence supérieur ($p = 0,784$).

La réalisation d'un second-look, en plus d'une stadification plus précise, permet de réduire les risques de récurrence et de progression (16). Dans notre étude, la survie sans récurrence des patients ayant eu un second-look n'était pas significativement meilleure que pour les patients sans second-look ($p = 0,846$).

De plus, il n'y avait pas de différence significative sur la survie sans récurrence en fonction d'un résultat pT0 ou non pT0 au second-look.

5.6 Tolérance du traitement

Dans notre étude, nous avons observé un plus grand pourcentage d'effets secondaires chez les patients en cours de traitement d'entretien de plus d'un an (57,1 %) puis chez les patients en cours de traitement d'induction (43,9 %). Le plus faible taux d'effets secondaires était observé chez les patients en cours de traitement d'entretien de moins d'un an (18,4 %) ($p = 0,014$).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur le nombre d'effets secondaires en fonction de la souche utilisée (Immucyst 51,1 % vs Oncotice 35,1 % ; $p = 0,147$).

Les comparaisons des effets secondaires en fonction de la souche employée ne mettent pas toujours en évidence des résultats similaires.

Rentsch et al. (28) mettaient en évidence une différence significative sur la survenue d'effets secondaires en fonction de la souche utilisée. Vingt-huit pourcent des 71 patients recevant de l'Immucyst ont eu des effets secondaires contre 42 % des 60 patients recevant de l'Oncotice ($p = 0,09$).

Sengiku et al. (30) n'avaient eux pas mis en évidence de différence significative entre les effets secondaires survenant soit avec la souche Immucyst, soit avec la souche Tokyo. Dans ces deux études, les patients ne recevaient qu'un traitement d'induction.

6 Conclusion

Notre étude ne met pas en évidence de différence significative sur la survie sans récurrence en fonction de la souche employée.

L'analyse de la survie sans progression montre un bénéfice en faveur du traitement par Immucyst. Cependant ce résultat est à prendre avec précaution car seulement 3 patients (3,9 %) ont progressé au cours du suivi.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence sur la survie sans récurrence ni sur la survie sans progression en fonction du schéma thérapeutique mais les résultats tendent vers un bénéfice pour les patients traités avec un entretien de plus d'un an.

7 Bibliographie

1. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* Mars 2015; 136, E359–E386
3. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol.* févr 2013;63(2):234-41.
4. Compérat E, Larré S, Roupert M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch.* mai 2015;466(5):589-94.
5. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology.* déc 2005;66(6):4-34.
6. Rouprêt M, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A, Colin P, Compérat E, Dubosq F, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU: Tumeurs de la vessie. *Prog Urol.* 2016;27:S67–S91.
7. Gattegno B, Chopin D. Histoire Naturelle des tumeurs de vessie. *Prog Urol.* 2001; 11, N°5, 963-990
8. Freedman ND. Association Between Smoking and Risk of Bladder Cancer Among Men and Women. *JAMA.* 17 août 2011;306(7):737.
9. Vineis P, Simonato L. Proportion of Lung and Bladder Cancers in Males Resulting from Occupation: A Systematic Approach. *Arch Environ Health Int J.* févr 1991;46(1):6-15.
10. García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *The Lancet.* août 2005;366(9486):649-59.
11. Gattegno B, Chopin D. Diagnostic des tumeurs de vessie. *Prog Urol.* 2001; 11, N°5, 993-1019
12. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, Kurtycz DFI, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Acta Cytol.* 2016;60(3):185-97.
13. Hafeez S, Huddart R. Advances in bladder cancer imaging. *BMC Med.* 10 avr 2013;11:104.
14. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor Muscle in the First, Apparently Complete Transurethral Resection of Bladder Tumour Specimen Is a Surrogate Marker of Resection Quality, Predicts Risk of Early Recurrence, and Is Dependent on Operator Experience. *Eur Urol.* 1 mai 2010;57(5):843-9.

15. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol.* nov 2013;64(5):846-54.
16. Dobruch J, Borówka A, Herr HW. Clinical Value of Transurethral Second Resection of Bladder Tumor: Systematic Review. *Urology.* oct 2014;84(4):881-5.
17. Gattegno B, Chopin D. Evaluation de l'extension loco-régionale des tumeurs de vessie. *Prog Urol.* 2001; 11, N°5, 1031-1044
18. Xylinas E, Zerbib M, Shariat S. Validation externe des tables de l'EORTC et du score CUETO pour la prédiction de la récurrence et de la progression tumorale des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle. *Prog En Urol.* nov 2013;23(13):1124.
19. Sylvester RJ, Van Der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, et al. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *Eur Urol.* mars 2006;49(3):466-77.
20. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer ? A meta-analysis of randomized trials. *Urology.* juin 2006;67(6):1216-23.
21. Sylvester RJ, Van Der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002;168(5):1964–1970.
22. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000;163(4):1124–1129.
23. Van Der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV, EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol.* oct 2003;44(4):429-34.
24. Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolas L, Rischmann P. The Effect of Ofloxacin on Bacillus Calmette-Guerin Induced Toxicity in Patients With Superficial Bladder Cancer: Results of a Randomized, Prospective, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study. *J Urol.* sept 2006;176(3):935-9.
25. Zeng S, Yu X, Ma C, Zhang Z, Song R, Chen X, et al. Low-Dose Versus Standard Dose of Bacillus Calmette-Guerin in the Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* déc 2015;94(49):e2176.
26. Nouhaud FX, Rigaud J, Saint F, Colombel M, Irani J, Soulie M, et al. Final results of the phase III URO-BCG 4 multicenter study: efficacy and tolerance of one-third dose BCG maintenance in nonmuscle invasive bladder cancer. *Anticancer Drugs.* mars 2017;28(3):335-40.
27. Neuzillet Y, Lebret T. Les vraies contre-indications du BCG dans le traitement des tumeurs de

vessie. Prog Urol. 2010;20:S41–S45.

28. Rentsch CA, Birkhäuser FD, Biot C, Gsponer JR, Bisiaux A, Wetterauer C, et al. Bacillus Calmette-Guérin Strain Differences Have an Impact on Clinical Outcome in Bladder Cancer Immunotherapy. Eur Urol. oct 2014;66(4):677-88.
29. Secanella-Fandos S, Luquin M, Julián E. Connaught and Russian Strains Showed the Highest Direct Antitumor Effects of Different Bacillus Calmette-Guérin Substrains. J Urol. févr 2013;189(2):711-8.
30. Sengiku A, Ito M, Miyazaki Y, Sawazaki H, Takahashi T, Ogura K. A Prospective Comparative Study of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy with the Tokyo or Connaught Strain for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. J Urol. juill 2013;190(1):50-4.
31. Witjes JA, Dalbagni G, Karnes RJ, Shariat S, Joniau S, Palou J, et al. The efficacy of BCG TICE and BCG Connaught in a cohort of 2,099 patients with T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol Semin Orig Investig. nov 2016;34(11):484.e19-484.e25.
32. Boehm BE, Cornell JE, Wang H, Mukherjee N, Oppenheimer JS, Svatek RS. Efficacy of bacillus Calmette-Guérin Strains for Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Urol. mars 2017;Vol. 198, 503-510
33. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol. août 1976;116(2):180-3.
34. Huang Z, Liu H, Wang Y, Zhang C, Xu T. Determining optimal maintenance schedules for adjuvant intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis. Curr Med Res Opin. 3 août 2017;33(8):1379-87.
35. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G, et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta–T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1–3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin. Eur Urol. janv 2016;69(1):60-9.
36. Rao MV, Ellimoottil C, Sondej T, Flanigan RC, Quek ML. Intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy after previous prostate radiotherapy for high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol Semin Orig Investig. août 2013;31(6):857-61.
37. Aveyard P, Adab P, Cheng KK, Wallace DMA, Hey K, Murphy MFG. Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review: Smoking and the prognosis of bladder cancer. BJU Int. 19 juill 2002;90(3):228-39.
38. Raj G, Herr H, Serio A, Donat S, Bochner B, Vickers A, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol. avril 2007;177, 1283-1286
39. Quan Y, Jeong C, Kwak C, Kim H, Ku J. Dose, duration and strain of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer Meta-analysis of randomized clinical trials. Medicine. Août 2017;96:42

40. Haas CR, Barlow LJ, Badalato GM, DeCastro GJ, Benson MC, McKiernan JM. The Timing of Radical Cystectomy for BCG Failure: Comparison of Outcomes and Risk Factors for Prognosis, J Urol. mai 2016. Vol. 193, No. 4S. doi: 10.1016/j.juro.2016.01.087.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Olivier BOUCHOT

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Professeur Jérôme RIGAUD

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse :

**COMPARAISON DE L'EFFICACITÉ DE LA BCG THERAPIE
EN FONCTION DE LA SOUCHE ET DU SCHEMA THERAPEUTIQUE :
ETUDE RETROSPECTIVE SUR 82 PATIENTS**

RESUME

Introduction : Etude comparant les résultats oncologiques de deux souches différentes de BCG pour le traitement des tumeurs de vessie non infiltrantes ainsi que le schéma thérapeutique employé.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, étudiant la survie sans récurrence et la survie sans progression de patients ayant eu une tumeur de vessie non infiltrante pour laquelle étaient indiquées des instillations endo-vésicales de BCG entre juin 2004 et mai 2016.

Résultats : Nous avons analysé 82 patients, 45 sous Immucyst et 37 sous Oncotice. Trente-sept patients n'ont eu qu'un traitement d'induction, 38 ont eu un entretien de moins d'un an, 7 ont eu un entretien de plus d'un an. Le suivi moyen était de 59,8 +/- 23,8 mois pour les patients traités par Immucyst et de 21,3 +/- 13,1 mois pour les patients traités par Oncotice. Dix sept-patients ont récidivé. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur la survie sans récurrence en fonction de la souche ($p=0,923$) ni en fonction du schéma thérapeutique ($p=0,371$). Trois patients ont progressé. Nous avons mis en évidence une différence significative sur la survie sans progression en faveur de l'Immucyst ($p=0,027$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur la survie sans progression en fonction du schéma thérapeutique ($p=0,231$).

Conclusion : La survie sans récurrence est comparable entre les souches d'Immucyst et d'Oncotice. Nous avons mis en évidence une différence significative pour la survie sans progression en faveur de l'Immucyst mais seulement trois patients ont progressé vers une tumeur infiltrante. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en fonction du schéma thérapeutique mais analyses de survie sans récurrence et sans progression tendent à montrer un avantage pour le traitement avec un entretien de plus d'un an.

MOTS-CLES

Tumeurs de vessie non infiltrantes (TVNIM)

BCG-thérapie, Immucyst, Oncotice

Traitement d'induction, Traitement d'entretien

Réfractaire, Récurrence, Progression