

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2017

N° 046

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de CHIRURGIE GENERALE

par

Thomas LOUBERSAC

né le 26/10/1987 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 10 février 2017

**ÉTUDE PROSPECTIVE COMPARATIVE DES TECHNIQUES HEXVIX – NBI –
LUMIERE BLANCHE DANS LE DIAGNOSTIC DES TUMEURS VESICALES AU CHU DE
NANTES DE MAI 2015 A MAI 2016 PORTANT SUR 46 PATIENTS**

Président : Monsieur le Professeur BOUCHOT Olivier

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur RIGAUD Jérôme

Membres du Jury : Monsieur le Professeur LECLAIR Marc-David

Monsieur le Docteur SUPIOT Stéphane

Monsieur le Docteur GLEMAIN Pascal

Table des matières

1. Introduction.....	8
1.1. Préambule.....	8
2. Généralités – Tumeurs vésicales.....	10
2.1. Épidémiologie	10
2.1.1. Diagnostic des tumeurs vésicales	10
2.1.1.1. Paraclinique	10
2.2. Classification des tumeurs de vessie	12
2.2.1. Le CIS (Carcinome In Situ)	12
2.3. Les Tumeurs Vésicales non Infiltrantes du Muscle (TVNIM).....	13
2.3.1. Généralités.....	13
2.3.2. Classification du risque des TVNIM (3)	13
2.3.3. Différents traitements des TVNIM	15
2.3.4. Importance de le RTUV de second-Look	16
2.4. La technologie HEXVIX.....	17
2.4.1. Principes du diagnostic photo dynamique (PDD) ou diagnostic en fluorescence 17	
2.4.2. Histoire	19
2.4.2.1. Historique du photo-diagnostic par fluorescence	19
2.4.2.2. Historique du photo-diagnostic des tumeurs vésicales	19
2.4.3. Principes de la Technologie HEXVIX	21
2.4.4. Matériel	23
2.5. La technologie NBI.....	27
2.5.1. Principe.....	27
2.5.2. Matériel	28
3. Matériels et Méthodes :.....	30

3.1.	Description de l'étude	30
3.2.	Données démographiques	31
3.2.1.	Cohorte NBI-LB-Hexvix*	31
3.2.2.	Cohorte Lumière Blanche-Hexvix*	33
3.3.	Techniques utilisées	34
3.4.	Analyse statistique.....	36
4.	Résultats.....	37
4.1.	Cohorte NBI-LB-HEXVIX	37
4.1.1.	Données endoscopiques et histologique.....	37
4.1.2.	Comparaison des performances diagnostiques cohorte NBI-LB-HEXVIX.....	40
4.1.2.1.	Performance diagnostique NBI, HEXVIX et LB	40
4.1.2.1.1.	Totalité des tumeurs	40
4.1.2.1.2.	Tumeurs papillaires	40
4.1.2.1.3.	Tumeurs planes	41
4.1.2.1.4.	Comparaison statistique des performances diagnostiques	42
4.2.	Cohorte HEXVIX-LB	43
4.2.1.	Données endoscopiques et histologiques	43
4.2.2.	Analyse des performances diagnostiques cohorte HEXVIX-LB	46
4.2.2.1.	Performance diagnostique Lumière Blanche et HEXVIX	46
4.2.2.1.1.	Totalité des tumeurs	46
4.2.2.1.2.	Tumeurs papillaires	47
4.2.2.1.3.	Tumeurs planes	47
5.	Discussion :.....	49
5.1.	Messages importants	49
5.2.	Cohorte NBI-Lumière Blanche-Hexvix*	50
5.3.	Cohorte Lumière Blanche-Hexvix*	56

6. Conclusion	59
7. Bibliographie :	60

1. **Introduction**

1.1. **Préambule**

Les tumeurs de vessie représentent le deuxième type de cancer urologique le plus fréquent en France. On distingue deux grands types de tumeur de vessie sur le plan de la prise en charge : les Tumeurs Vésicales Non Infiltrantes du Muscle (TVNIM) et les Tumeurs Vésicales Infiltrantes du Muscle (TVIM). Pour les TVNIM, il est essentiel de connaître le grade tumoral et d'identifier la présence ou non de CIS, afin de ne pas sous-stadifier ces tumeurs. La prise en charge thérapeutique et la surveillance en dépendent. On sait que les lésions de CIS et les tumeurs de haut grade ont un risque majeur de récurrence et de progression vers une TVIM. Il est donc nécessaire de les détecter pour les traiter précocement. La Résection Trans-Urétrale de Vessie (RTUV) sous lumière blanche peut omettre des tumeurs de haut grade ou des lésions de CIS (1).

La RTUV sous Technologie Hexvix a été mise au point pour déceler les lésions de CIS ou/et de tumeur de haut grade peu ou pas visibles en lumière blanche (2,3). Cette technique présente l'inconvénient d'avoir un coût élevé et des contraintes techniques (*Vordos et al Progrès FMC, 2009, 19, 1, 9-14*).

Une nouvelle technologie appelée NBI (Narrow Band Imaging) a été proposée par OLYMPUS. Celle-ci est moins chère et présente moins de contraintes techniques. Des études montrent des résultats prometteurs, comparés à ceux de la lumière blanche (4). Dans la littérature, il existe peu d'études comparant ces techniques entre elles de manière prospective, lors de la RTUV (5,6).

Nous avons décidé de comparer de manière prospective, au CHU de Nantes, ces trois techniques (Lumière blanche, Hexvix* et NBI) dans le diagnostic des TVNIM ayant une

indication à une RTUV sous Hexvix* afin de déterminer si l'une des techniques est à utiliser en priorité ou si elles sont complémentaires.

Le but de cette étude a été d'évaluer les performances diagnostiques des différents modes de détection des tumeurs de vessie lors de la RTUV (lumière blanche, NBI et Hexvix*) chez les patients ayant une indication de RTUV sous Hexvix*.

2. Généralités – Tumeurs vésicales

2.1.Épidémiologie

Un carcinome vésical est diagnostiqué ou traité dans le monde chez 2,7 millions de personnes chaque année et, dans la majorité des cas, les tumeurs urothéliales apparaissent après 60 ans. En France, cette pathologie avec 11 965 nouveaux cas estimés en 2012, dont 80 % chez l'homme, occupe la 5e place en incidence et le 7 e rang des décès, tous cancers confondus (InVs 2012) et constitue le second cancer urologique après celui de la prostate. (2,3)

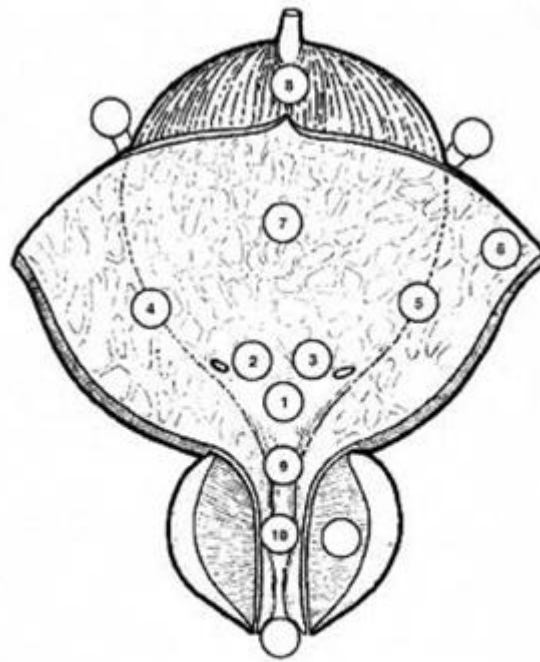
Le carcinome vésical est responsable de 3 % des décès par cancer avec 4500 décès par an. Son incidence est en augmentation d'environ 1 % par an (3).

2.1.1. Diagnostic des tumeurs vésicales

2.1.1.1. Paraclinique

- Endoscopie diagnostique :

- Cette endoscopie est indiquée en cas de suspicion de tumeur vésicale, lorsque l'échographie est négative. Sa sensibilité est alors de 71 % et sa spécificité de 72 % (7).
- La fibroscopie permet de préciser le nombre, la taille, la topographie et l'aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale (figure 1).



- | | |
|----------------------------|------------------------|
| 1 = Trigone | 6 = Anterior wall |
| 2 = Right ureteral orifice | 7 = Posterior wall |
| 3 = Left ureteral orifice | 8 = Dome |
| 4 = Right wall | 9 = Neck |
| 5 = Left wall | 10 = Posterior urethra |

Figure 1

- Résection trans-urétrale de la vessie (RTUV) :

- Le diagnostic de la tumeur de la vessie dépend principalement de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée. La cartographie des lésions est essentielle. Elle précise le nombre de tumeurs, leur topographie par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile).
- La résection doit être si possible **complète et profonde** (présence de faisceaux du détrusor). L'absence de muscle sur les copeaux de résection est associée à un risque significativement plus élevé de maladie résiduelle et de récurrence précoce en cas de tumeur pT1 et/ou de haut grade (8,9)

2.2. Classification des tumeurs de vessie

2.2.1. Le CIS (Carcinome In Situ)

Le CIS est une tumeur limitée à la muqueuse mais qui se distingue de la tumeur Ta par les caractéristiques suivantes : elle est plane (et non papillaire) et toujours de haut-grade. Jusqu'à 42 % des CIS ne sont pas détectés en cystoscopie standard (10) car le CIS est une lésion érythémateuse de la muqueuse et peut être confondu avec des lésions inflammatoires ou une cystite radique. Le CIS en association avec les tumeurs invasives a un mauvais pronostic, avec 45 % à 65 % de taux de mortalité de 5 ans (11).

Le CIS est retrouvé dans 25 % des cas associés à des tumeurs vésicales à haut risque. Il augmente le risque de progression des tumeurs vésicales de 50% (12). C'est un mode de récurrence fréquent des tumeurs vésicales à haut risque ainsi qu'un facteur de risque pronostique indépendant de progression (13).

Les critères pronostiques principaux sont l'importance du CIS, son caractère concomitant à une tumeur vésicale et sa localisation prostatique ou au niveau du bas uretère.

La cytologie est un élément important du diagnostic du CIS en cas de positivité avec une sensibilité allant de 28 à 100%.

On sait que 54% des CIS vont évoluer vers des TVIM en l'absence de traitement (14).

2.3. Les Tumeurs Vésicales non Infiltrantes du Muscle (TVNIM)

2.3.1. Généralités

Il est aujourd'hui recommandé d'utiliser la dénomination TVNIM pour les tumeurs sans infiltration du muscle vésical et TVIM en cas d'infiltration tumorale du détrusor (2).

Les tumeurs de vessie sont dans 75% des cas des TVNIM. Les TVNIM récidives dans 75% des cas avec des récidives précoces fréquentes (15–18).

On considère que 60 à 70 % des patients récidiveront la première année et 10 à 20 % progresseront vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques (3).

2.3.2. Classification du risque des TVNIM (3)

En utilisant les 6 principaux paramètres clinico-pathologiques (grade cellulaire, stade tumoral, taille de la tumeur, délai de récurrence tumorale, présence de CIS concomitant et nombre de tumeurs ou multifocalité), il est possible de calculer la probabilité de récurrence tumorale et de progression musculaire d'une TVNIM selon les tableaux de risque élaborés par l'EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (13) et confère Tableaux 1,2 et 3.

Risque de progression à 5 ans et de décès par tumeur à 10 ans chez des patients ayant une tumeur de vessie n'envahissant pas le muscle, en fonction du risque tumoral [2]		
	Progression à 5 ans	Décès par tumeur à 10 ans
Faible risque	7 %	4 %
Risque intermédiaire	17 %	13 %
Haut risque	42 %	36 %

Tableau 1

Classification des TVNIM en fonction de leur risque de progression [1].	
Groupes à risque	Score de progression
Risque faible	EORTC < 7
Risque intermédiaire	7 ≤ EORTC ≤ 13
Risque élevé	EORTC > 14

Tableau 2

Tableau 3 : Score de l'EORTC pour la prédiction de la récurrence et de la progression des tumeurs de vessie n'envahissant pas le muscle [9]			
	Facteur	Récurrence	Progression
Nombre de tumeurs	Unique	0	0
	2 à 7	3	3
	>7	6	3
Taille de la tumeur	<3 cm	0	0
	≥ 3 cm	3	3
Récurrences	Premier épisode	0	0
	≤ 1 récurrence /an	2	2
	> 1 récurrence /an	4	2
Stade T	Ta	0	0
	T1	1	4
Carcinome in situ	Absence	0	0
	Présence	1	6
Grade	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5
Score total		0-17	0-23

Tableau 3

On différencie de façon classique le risque de progression et de récurrence qui sont calculés à 1 an et 5 ans.

Les tumeurs sont ainsi classifiées de risque faible à élevé (Tableau 4).

Risque	Caractéristiques tumorales
Faible	Premier diagnostic et Ta et bas grade ou LMP (<i>low malignancy potential</i>) (grade 1) et unique et diamètre < 3 cm
Intermédiaire	Ta bas grade ou LMP (grade 1–2) multifocale et/ou récurrente, T1 bas grade (grade 1–2)
Élevé	Haut grade (grade 3) (quel que soit le stade) ou T1 récurrente ou CIS

Tableau 4

2.3.3. Différents traitements des TVNIM

Le traitement des TVNIM dépend du risque tumoral. Un algorithme thérapeutique a été proposé par le CCAFU en 2016 en différenciant les tumeurs de faible risque, de risque intermédiaire et de risque élevé.

Les différentes modalités de traitement vont de la surveillance seule et la RTUV jusqu'à la cystectomie en passant par les instillations endo-vésicales de BCG ou de mitomycine C.

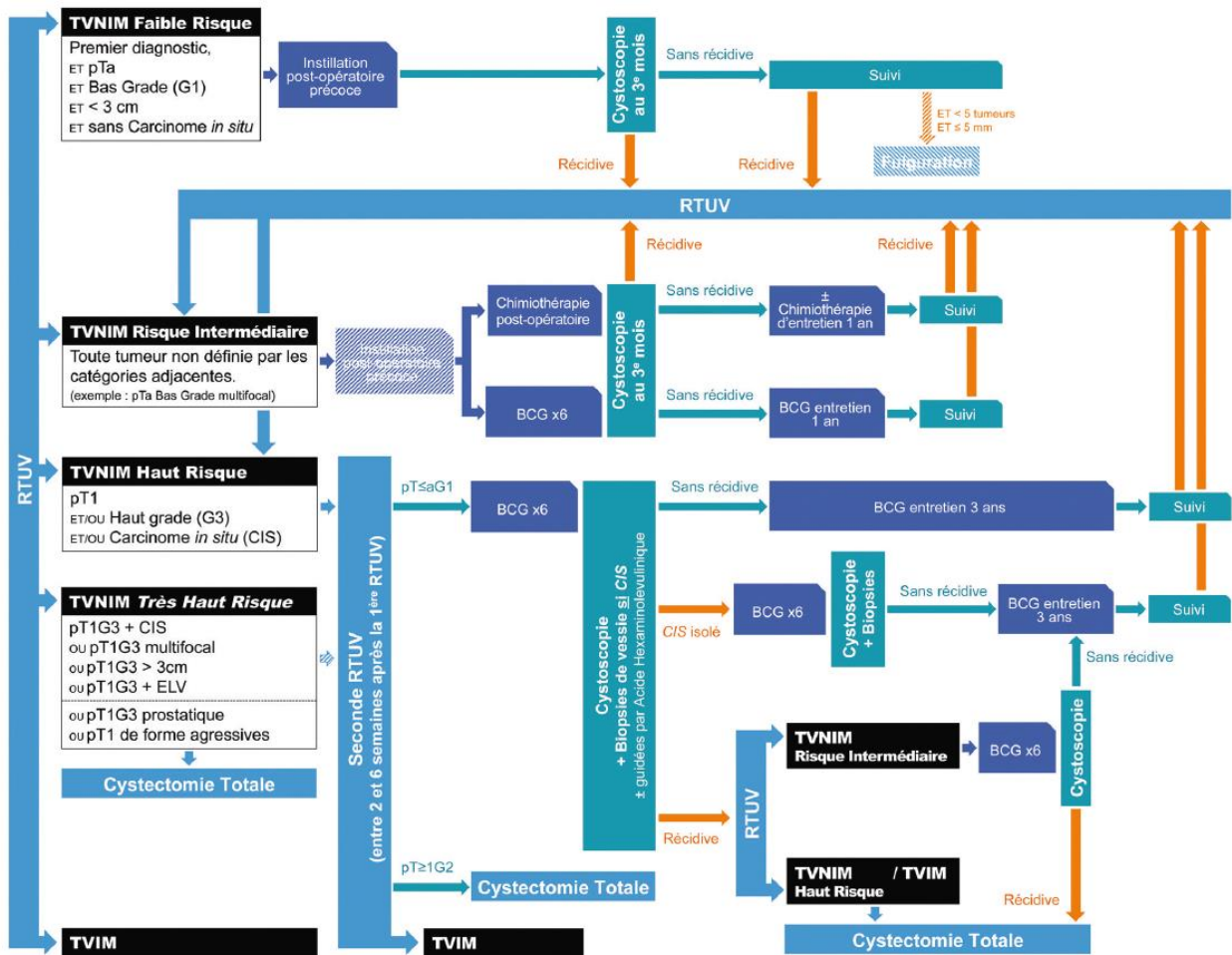


Figure 2

2.3.4. Importance de le RTUV de second-Look

On sait qu'il existe un risque significatif de tumeurs résiduelles après la résection de tumeurs pTa ou pT1 (1). Les tumeurs peuvent être sous-stadifiées lors de la première résection (19,20) alors que le traitement est très différent entre les pT2 et pT1.

Il a été démontré que celle-ci permettait d'augmenter la survie sans récurrence (21) en plus d'améliorer les résultats du traitement par BCG (22) et d'apporter des informations pronostics (23).

- La RTUV de 2nd look est validé dans ces indications dans un délai de 4 à 6 semaines (3) :
 - D'absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale
 - De tumeur de stade T1 et/ou de grade élevé
 - Ou de tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète).

Au total, le staging tumoral est essentiel avec une séparation des TVNIM et des TVIM qui ont des prises en charge radicalement différentes. Pour les TVNIM, la présence de CIS et de lésion de haut-grade sont des facteurs pronostics majeurs. Ils sont aussi des facteurs de risque récidive et de progression vers une TVIM. Le risque est d'omettre les lésions de CIS et/ou de haut grade lors du diagnostic par RTUV sous lumière blanche seule et ainsi de sous-traiter ces tumeurs.

2.4. La technologie HEXVIX

2.4.1. Principes du diagnostic photo dynamique (PDD) ou diagnostic en fluorescence

La photo-détection est basée sur l'interaction de la lumière avec un fluorochrome. Les photons vont entraîner l'excitation électronique des électrons externes du fluorochrome. L'excitation du fluorochrome à une certaine longueur d'onde, peut induire l'émission de fluorescence par émission d'un photon secondaire lors du retour du fluorochrome à son état de base. Le fluorochrome en absorbant la lumière avec une énergie par photon élevé et en renvoyant une énergie par photon plus faible va entraîner une différence de couleur entre la lumière d'excitation et la lumière de fluorescence (24).

- La variabilité de distribution du fluorochrome dans les tissus tumoraux et sains implique une différence dans l'émission de fluorescence. Les fluorochromes peuvent être soit de nature :

- Endogène (molécules impliquées dans l'auto-fluorescence des tissus) tels que les dérivés nicotinamides (NAD, NADH), collagènes, élastines et les dérivés des flavines.
- Exogène après administration de photo-sensibilisateurs ou pro-drogues précurseurs de photo-sensibilisateurs (25).

L'objectif du PDD en urologie est améliorer la détection des tumeurs vésicales non vues en cystoscopie standard (et notamment les lésions de CIS, de dysplasie et les petites tumeurs papillaires) et d'améliorer la qualité de la résection initiale, dans le but de diminuer la récurrence et la progression des tumeurs superficielles de vessie (24).

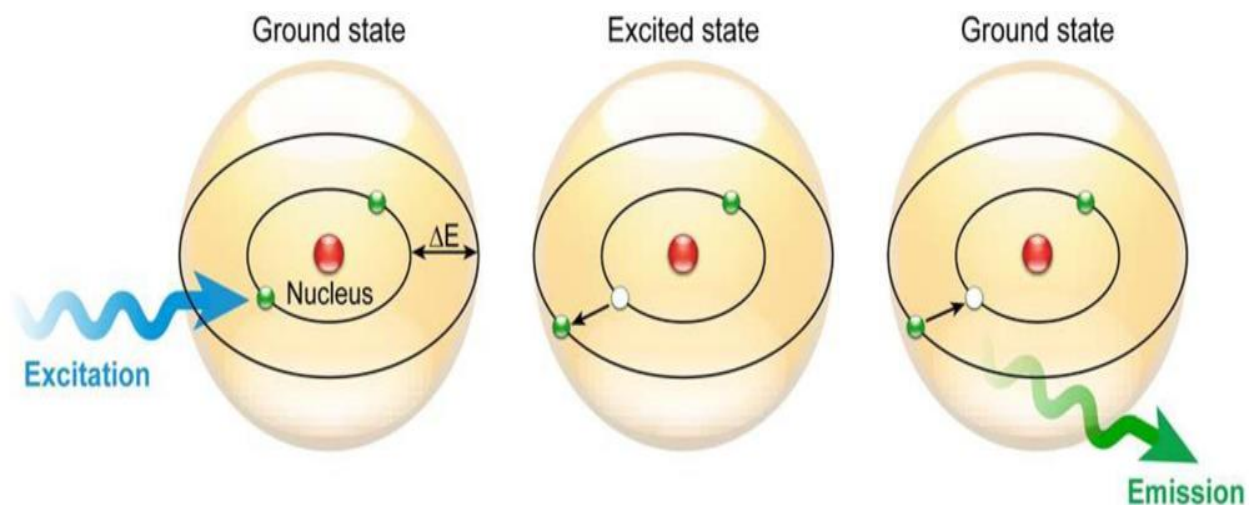


Figure expliquant le mécanisme de fonctionnement du fluorochrome, tiré d'*Advanced Fluorescence Microscopy Techniques—FRAP, FLIP, FLAP, FRET and FLIM* Hellen C. Ishikawa-Ankerhold *Molecules* 2012

2.4.2. Histoire

2.4.2.1. Historique du photo-diagnostic par fluorescence

Les premières observations de la fluorescence des porphyrines à partir des lésions tumorales datent des années 1920 avec Policard qui avait démontré que l'excitation de tumeurs de rats induisait l'émission d'une fluorescence rouge qui correspondait à la fluorescence de porphyrines endogènes. En 1942, les essais précliniques d'Auler et Banzer ont montré l'accumulation de porphyrines au niveau de lésions tumorales et des ganglions lymphatiques après injection intraveineuse d'hématoporphyrine (Hp) chez des rats. En 1948, Figge *et al.* confirment que les porphyrines présentent une affinité sélective pour les tissus tumoraux. L'utilisation de l'Hp dans la détection de tumeurs transplantées chez des souris a été introduite en 1961 par Lipson *et al* (25).

2.4.2.2. Historique du photo-diagnostic des tumeurs vésicales

C'est au début des années 1960 que sont réalisés avec de la tétracycline les premières cystoscopies photo-diagnostic par fluorescence. Une lumière ultra-violette a été utilisée en intra-vésical pour l'excitation de la tétracycline (26). Cette technique est abandonnée dans les années 1970 (24).

En 1975, Kelly propose l'utilisation d'hématoporphyrine pour la détection et le traitement des tumeurs de vessie en mettant en évidence que l'Hp se localise préférentiellement dans les tissus tumoraux par rapport au tissu sain (27). En 1982, Benson montre que l'HpD permet la détection par fluorescence des CIS dans la vessie (28).

Une des premières molécules utilisées pour le diagnostic par fluorescence des tumeurs de vessie est le Photofrin[®] suite aux travaux de Baumgartner et al en 1987 et de Jocham et al, Nseyo et al et Dougherty en 1985. Cette molécule dérivée de l'Hp, entraînait comme principal effet secondaire une photosensibilisation prolongée de la peau aux doses usuelles. L'utilisation de doses plus faibles permettant de s'affranchir des effets secondaires nécessitait une instrumentation complexe (24).

En 1990, des résultats sont publiés concernant une prodrogue, le 5-acide aminolévulinique (5-ALA) qui est un précurseur de la protoporphyrine IX (PpIX). Cette prodrogue a la particularité de traverser préférentiellement les tissus qui ont une kératine anormale (29). La PpIX est une molécule qui se caractérise par des bons rendements quantiques de fluorescence. Le 5-ALA va être utilisé en application clinique à partir de 1992 par instillation intra-vésicale. Ce type d'administration favorise une synthèse de PpIX limitée à la couche urothéliale et plus particulièrement au niveau des tumeurs superficielles (25). Cette technique va supplanter l'utilisation du Photofrin[®] car le 5-ALA permet d'obtenir une meilleure fluorescence que le Photofrin[®] à faible doses (24).

Les principaux défauts du 5-ALA sont qu'il nécessite de fortes concentrations de prodrogue et un temps d'instillation de 2 à 6 h. C'est pour ces raisons que sont développés à partir des années 2000, les esters d'acide aminolévulinique tel que l'hexylester hexaminolevulinate (hALA) (HEXVIX[®]) permettant l'augmentation de la synthèse de la PpIX en diminuant la concentration de prodrogue instillée et le temps d'instillation à 1 h. L'hALA induit une synthèse de PpIX 2 à 4 fois plus importante que le 5-ALA avec des concentrations 20 fois plus faibles (30). Une faible fluorescence est détectée dans les tissus sains ce qui diminue le pourcentage de faux positifs (24).

Une méta-analyse de Mowatt et al a montré que les performances diagnostiques de l'Hexvix* et du 5-ALA étaient comparables (31).

D'autres techniques ont été mises au point pour détecter l'auto-fluorescence dans les tumeurs de vessie pour améliorer la spécificité de la technique par 5-ALA (32) sans que celle-ci s'impose en routine (24).

2.4.3. Principes de la Technologie HEXVIX

Les porphyrines photo actives (PPA) sont des intermédiaires biochimiques de la synthèse intracellulaire de l'hème physiologique et s'accumulent ainsi (principalement sous forme de protoporphyrine IX) de manière sélective dans les cellules tumorales. L'administration de 5-ALA de manière exogène va permettre contourner l'étape cinétiquement limitante de l'hème qui est la synthèse endogène de 5-ALA dans la mitochondrie. Chaque enzyme sera ainsi capable de produire au maximum de ses capacités. Le goulet d'étranglement de l'étape entre la proto-porphyrine IX (PpIX) et la synthèse de l'hème est l'insertion d'un ion ferreux au niveau de l'anneau de porphyrine catalysé par l'enzyme de ferrochelatase. L'apport du 5-ALA exogène va permettre une accumulation intra-cellulaire de PpIX qui est la seule substance fluorescence de la voie de biosynthèse de l'hème(24) (figure 3).

La PpIX s'accumule de manière préférentielle dans les cellules néoplasiques ou fortement proliférantes (33). Les causes seraient une activité réduite des ferrochelatases et une augmentation de l'activité de la porphobilinogène déaminase(34,35).

L'Hexvix* ou l'hexaminolevulinate a une meilleure pénétration dans l'urothélium et permet une concentration plus élevée de PpIX à des concentrations de médicament plus faible que le

Lors de la cystoscopie en mode HEXVIX, une lumière bleue avec un spectre de 380-470 nm est émise permettant d'induire la fluorescence. La lumière émise par la vessie est filtrée à travers un filtre jaune. Il permet de voir le spectre du rouge et de voir plus clairement les lésions fluorescentes (confère figure 4).

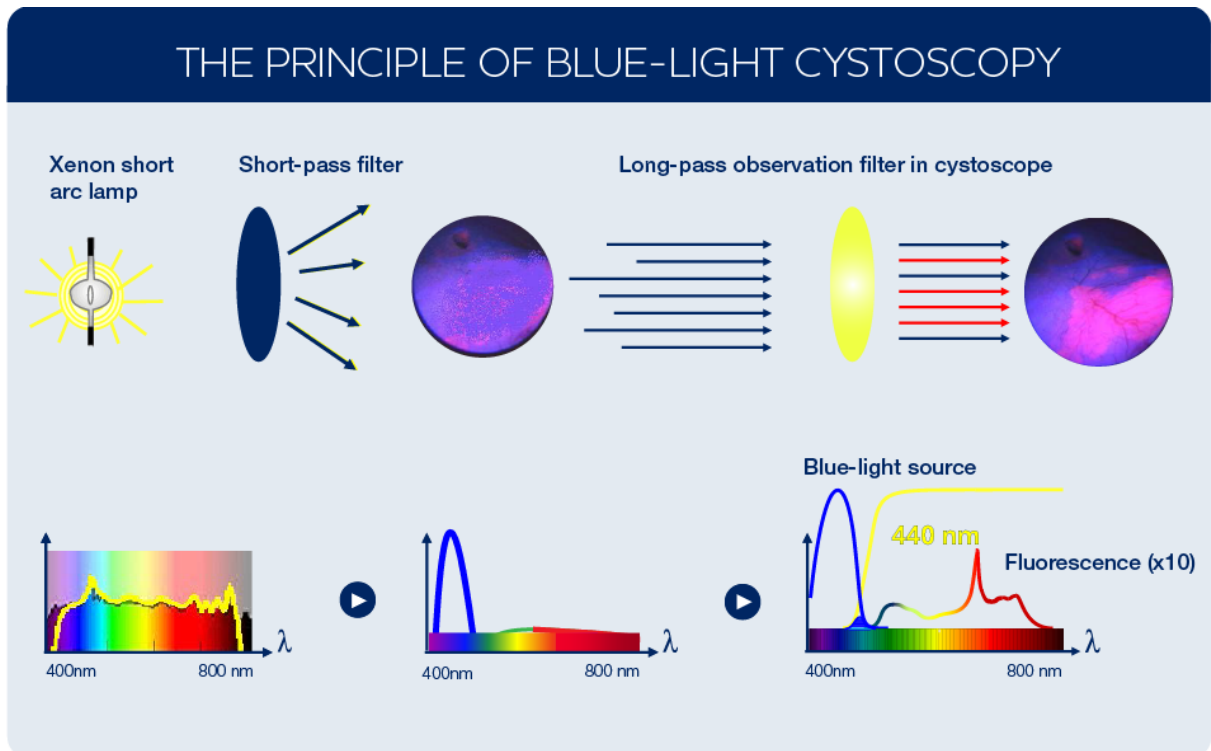


Figure 4 (tirée de [PHOTOCURE ASA](#) 2015)

2.4.4. Matériel

Le produit est sous forme de poudre lyophilisée qui doit être dissoute dans 50 ml de solution tampon avant utilisation. Son administration s'effectue par instillation, au moyen d'un sondage vésical (figure 5). Le produit doit être gardé au moins une heure dans la vessie, afin que les porphyrines photo actives soient suffisamment accumulées. Le patient doit attendre 60 minutes environ avant de vider sa vessie. L'exploration en lumière bleue est mise en route

dans les 60 minutes environ suivant l'évacuation de la vessie. La cystoscopie ne devrait pas être effectuée plus de 3 heures après l'instillation d'Hexvix® dans la vessie. Même si le temps de rétention dans la vessie est significativement inférieur à 1 heure, il faut attendre au moins 1 heure après l'instillation de Hexvix® pour pratiquer l'examen. Le temps de rétention minimum en dessous duquel l'examen n'est pas informatif n'est pas défini.

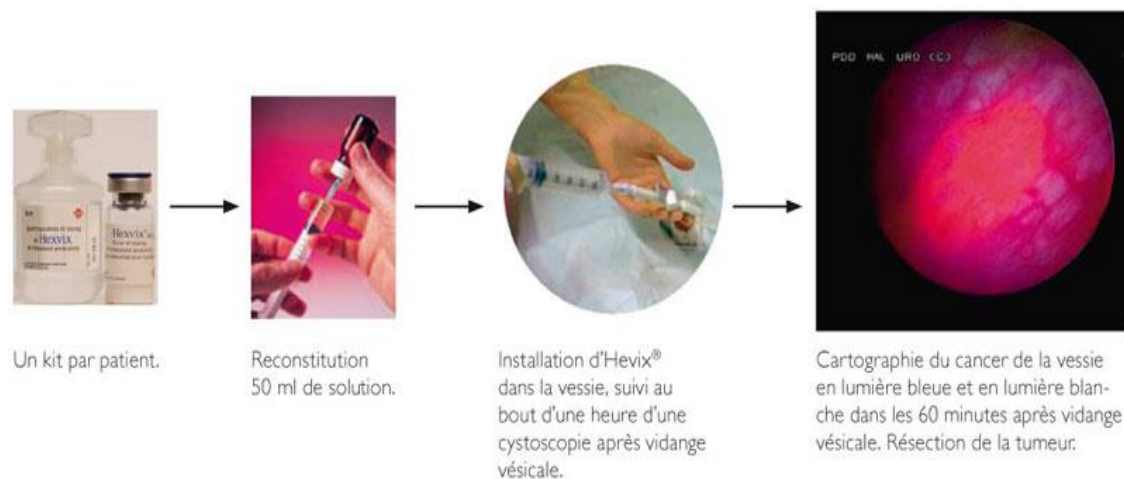


Figure 5

Le matériel utilisé doit permettre l'examen de la vessie à la fois en lumière blanche conventionnelle, et en lumière bleue pour le PDD. Une pédale permet d'inter-changer ces deux modes lumineux. La source lumineuse doit être adaptée au PDD grâce à un filtre intégré au module de la source lumineuse, permettant une excitation lumineuse de 380-470 nm. On utilise un câble de source de lumière. Le cystoscope requiert l'utilisation d'optiques spécifiques comportant un filtre jaune. Ils sont généralement marqués d'un anneau coloré à proximité de l'oculaire. On utilise une caméra qui est spécifique, de haute sensibilité, comportant un mode « fluorescence ». Ces composants sont spécifiques et différents des composants standards de la cystoscopie à la lumière blanche.

Lors de l'examen de la vessie, le col de la vessie apparaît rose rouge et les urines vertes en lumière bleue. La vessie doit être regardée le plus près possible en lumière bleue, et sous un angle de 90° afin d'éviter une fausse « impression » de fluorescence lorsqu'elle est observée de façon tangentielle.

Une des limites de l'Hexvix® est que son utilisation répétée dans le cadre du suivi de patients porteurs d'un cancer de la vessie n'a pas été étudiée. Chez les patients présentant un risque élevé d'inflammation de la vessie, par exemple après traitement par BCG (délai minimum de 2-3 mois après la fin des instillations) ou dans le cas d'une leucocyturie modérée à sévère, l'Hexvix® ne doit pas être utilisé. Il existe un risque accru de fausse fluorescence en cas de résection récente de tumeur de la vessie. L'utilisation de l'Hexvix lors de la fibroscopie diagnostic n'est pas possible en consultation.

Les effets indésirables ne sont pas différents de la cystoscopie standard (spasmes vésicaux (3,8 % des patients), les douleurs vésicales (3,3 % des patients), la dysurie (2,7 % des patients)). (Vordos et al Progrès FMC, 2009, 19, 1, 9-14)

Recommandations : utilisation de la luminofluorescence vésicale par hexaminolévalinate lors de la RTUV lorsque l'équipement est disponible	
Première résection de primodiagnostic	Toutes les tumeurs, sauf en cas de tumeur unifocale, < 3 cm avec cytologie urinaire normale.
Seconde résection de primo-diagnostic	Uniquement lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade et la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire (recherche de CIS).
Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de faible risque	Toutes situations.
Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de risque intermédiaire	Uniquement pour les récurrences de taille < 3 cm et présumées de stade Ta et de bas grade ou G1 (cytologie urinaire négative).
Récidive d'une TVNIM initialement classée comme de haut risque	Uniquement lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade et la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire (recherche de CIS).

Tableau 5

L'utilisation de la fluorescence lors de la RTUV a été modifiée par les recommandations du CCAFU en 2016. Elle est désormais indiquée dès la première résection lors du primo-diagnostic pour toutes les tumeurs sauf les tumeurs unifocales de moins de 3cm avec cytologie urinaire normale. Les autres indications sont résumées dans le tableau 5.

Les principaux inconvénients de l'Hexvix sont la nécessité d'une instillation endo-vésicale, l'impossibilité d'utiliser cette technique en consultation et son coût. L'utilisation de l'Hexvix® coûte environ 450€ à chaque intervention. Malgré cela, Witjess et al ont montré que ce cout est amorti avec la diminution de la récurrence des tumeurs de vessie avec l'utilisation de l'HEXVIX diminuant le cout lié à de nouvelles interventions plus précoces (38,39). Rouprêt et al ont montré que l'utilisation de l'Hexvix* améliorait l'espérance de vie ajusté à la qualité de vie et permettait des économies de santé (39).

Au total, la détection par fluorescence des tumeurs est relativement ancienne mais son utilisation en urologie est arrivée à maturité que très récemment avec l'Hexvix* au cours des années 2000. Le coût unitaire de chaque instillation est élevé (450 euros) mais est amorti par la diminution des récurrences et donc de leurs coûts. Les indications de l'Hexvix sont validées et font l'objet de recommandations claires de la part du CCAFU et de l'EAU.

2.5. La technologie NBI

2.5.1. Principe

NBI est l'acronyme de Narrow Band Imaging ce qui signifie imagerie à bande étroite. Le principe d'utiliser une source de lumière qui filtre la lumière blanche en faisant ressortir deux longueurs d'ondes qui corresponde au bleu (415 nm) et au vert (540 nm). Ces longueurs d'onde correspondent aux longueurs d'onde les plus absorbés par l'hémoglobine (figure 6). Ceci permettrait d'augmenter le contraste entre les capillaires au niveau de la muqueuse et les vaisseaux dans la sous-muqueuse (figure 7) (40). Ainsi les capillaires de la muqueuse apparaissent en marron et/ou noir alors que les vaisseaux de la sous muqueuse apparaissent en cyan. L'amélioration du contraste aiderait à différencier les zones tumorales richement vascularisées de l'urothélium sain(41,42).

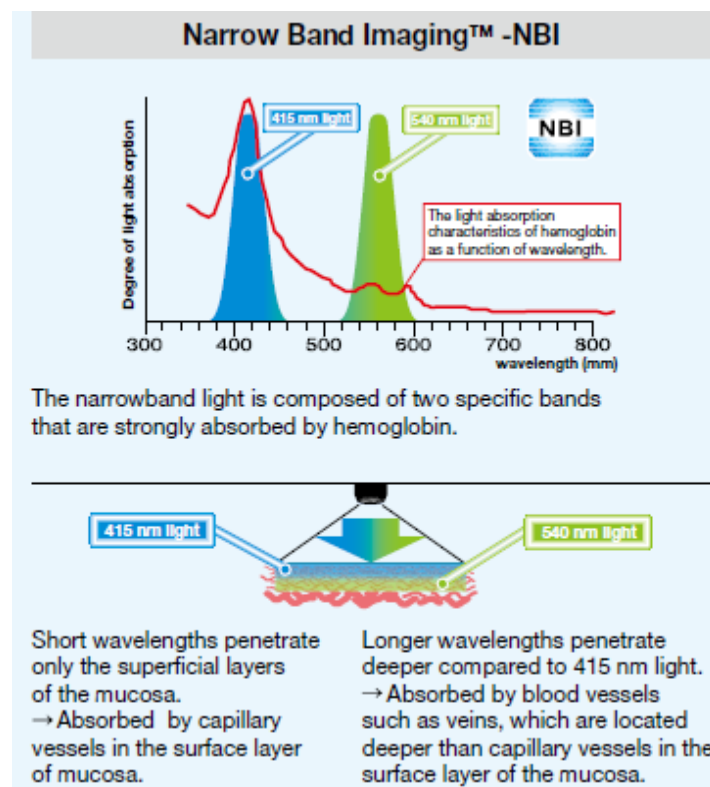
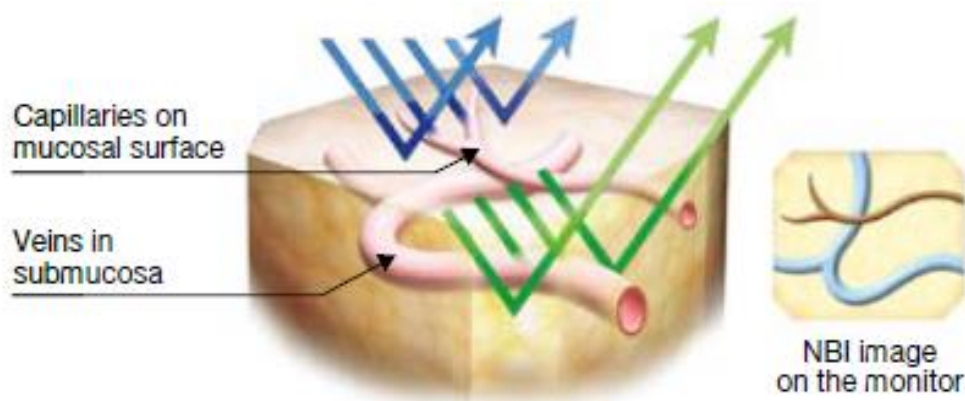


Figure 6 <http://www.olympus-europa.com>)



(Figure 7 (<http://www.olympus-europa.com>))

Les recommandations actuelles de l’EAU en mars 2016, ne recommandent pas l’utilisation du NBI en pratique courante. Certaines études auraient montré que le NBI permettrait d’améliorer la détection des tumeurs de vessie (4,43) . Il semblerait que le taux de récurrence soit diminué pour les tumeurs à faible risque comme l’ont montré Naito et al (44).

2.5.2. Matériel

Cette technologie est développée par Olympus Medical Systems Tokyo, Japan. Elle utilise une colonne vidéo de cystoscopie classique avec une source de lumière permettant de filtrer la lumière blanche. Elle a été utilisée initialement en endoscopie digestive pour la détection des endo-brachy œsophage avec de bons résultats (45).

Cette technologie ne nécessite pas l’instillation de produit exogène ou de préparation particulière. Elle est utilisable en consultation avec un fibroscope souple.

Les effets secondaires sont identiques à la cystoscopie standard.

L'utilisation du NBI en urologie est simple, peu couteuse et est en cours d'évaluation.

3. Matériels et Méthodes :

3.1. Description de l'étude

Nous avons réalisé notre étude sur une période de 12 mois (mai 2015 à mai 2016). Cette étude a été mono-centrique, prospective dans le service d'Urologie du CHU de Nantes. Chaque patient inclus a été opéré d'une RTUV avec indication d'Hexvix* selon les recommandations du CCAFU en 2013 (2).

Les critères d'inclusion des patients étaient : patients âges > 18 ans, critères de résection de tumeur de vessie sous Hexvix* en 2015 (ATCD de tumeurs de Haut Grade /CIS, cytologie urinaire positive sans lésion visible à la cystoscopie)

Les critères d'exclusion : les contre-indications de la RTUV sous Hexvix* (instillations de BCG < 2 mois).

- Notre étude a été effectuée en deux parties :
 - Pour la première partie, nous avons inclus les patients de manière prospective du 1^{er} mai 2015 au 1^{er} novembre 2015. Ces patients correspondent à la cohorte NBI-Lumière Blanche-Hexvix*. Lors de la RTUV, les tumeurs vésicales ont été comparées avec les 3 méthodes diagnostiques (Lumière Blanche (LB), NBI puis Hexvix*). Le mode de résection diagnostique (Lumière Blanche (LB), Hexvix* et NBI) a été laissé à l'appréciation de l'opérateur. Chaque tumeur a été photographiée avec les 3 méthodes diagnostiques en peropératoire pour pouvoir être comparée aux résultats anatomopathologiques. Les interventions ont été pratiquées par cinq chirurgiens urologues différents.

- Pour la seconde partie, les patients ont été inclus de manière prospective du 1^{er} novembre 2015 au 1^{er} mai 2016. Ces patients correspondent à la cohorte Lumière Blanche-Hexvix*. Lors de la RTUV, les tumeurs vésicales ont été comparées avec les 2 méthodes diagnostiques (Lumière Blanche et Hexvix*). Le mode de résection a été laissé à l'appréciation de l'opérateur. Chaque tumeur a été photographiée avec les 2 méthodes diagnostiques en peropératoire pour pouvoir être comparée aux résultats anatomopathologiques. Les interventions ont été pratiquées par huit chirurgiens urologues différents.

3.2. Données démographiques

3.2.1. Cohorte NBI-LB-Hexvix*

Neuf patients ont été inclus dans la cohorte NBI-LB-Hexvix* (confer tableau 6). Elle est composée à 100% d'hommes avec un âge moyen 71 ans. 7 patients sur 9 avaient des comorbidités. Le score ASA moyen a été de 2.1 (cf. classification ASA tableau 7).

Seulement 2 patients avaient un tabagisme actif au moment de l'inclusion, 6 étaient sevrés et 1 patient n'avait jamais fumé. Le nombre moyen de paquets années par patient a été de 37 paquets-années.

Sexe, n (%)	Homme	9	100,00%	
	Femme	0	0,00%	
			Minimum	Maximum
Age moyen en années, n (écart-type)		71	64	82
BMI moyen, n (écart-type)		25	18	31
Comorbidités, n (%)	Oui	7	77,0%	
	Non	2	23,0%	
Diabète	Oui	1	11,00%	
	Non	8	89,00%	
Cardiovasculaire	Oui	5	56,00%	
	Non	4	44,00%	
Hypertension artérielle	Oui	4	44,00%	
	Non	5	56,00%	
Insuffisance rénale	Oui	0	0,00%	
	Non	9	100,00%	
Autres	Oui	5	56,00%	
	Non	4	44,00%	
Score ASA moyen, n (écart-type)		2,1	2	3
Clairance de la créatinine moyenne au MDRD, n(écart-type)		99	60	170
Créatinémie moyenne, n (écart-type)		83	52	112
Tabagisme Actif, n (%)	2	22,00%		
Sevré, n (%)	6	67,00%		
Aucun, n (%)	1	11,00%		
Nombre de paquet années moyen, n (écart-type)		37	0	80
Exposition professionnelle à des carcinogènes vésicaux, n (%)	Oui	0	0,00%	
	Non	9	100,00%	
Antécédent familial de tumeur vésical, n (%)	Oui	0	0,00%	
	Non	9	100,00%	

Données épidémiologiques de la cohorte NBI-LB-Hexvix* Tableau 6

Classification de l'ASA (American Society of Anesthesiologists).

Score	État de santé du patient
ASA1	Patient sain, en bonne santé, c'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique.
ASA2	Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction, par exemple : légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère.
ASA3	Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité, par exemple : angine de poitrine modérée, diabète, hypertension grave, décompensation cardiaque débutante.
ASA4	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital, par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque, etc.).
ASA5	Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 heures, sans intervention chirurgicale.
ASA6	Patient en état de mort cérébrale, candidat potentiel au don d'organes.

Tableau 7

3.2.2. Cohorte Lumière Blanche-Hexvix*

- 37 patients ont été inclus dans la cohorte Lumière Blanche-Hexvix* (tableau 8). Elle est composée de 36 hommes et de 1 femme avec un âge moyen de 70.4 ans. 21 patients sur 37 avaient des comorbidités. 5 patients sur 37 avaient une insuffisance rénale modérée ou sévère soit 13%.
- 9 patients avaient un tabagisme actif, 17 étaient sevrés et 11 patients n'avaient jamais fumé.

Sexe, n (%)	Homme	36	97,3%		
	Femme	1	2,7%		
				Minimum	Maximum
Age moyen en années, n (écart-type)			70,4	48	89
BMI moyen, n (écart-type)			28,3	20	35
Comorbidités, n (%)	Oui	21	56,8%		
	Non	16	43,2%		
Diabète	Oui	6	16,2%		
	Non	31	83,8%		
Cardiovasculaire	Oui	13	35,1%		
	Non	24	64,9%		
Hypertension artérielle	Oui	16	43,2%		
	Non	21	56,8%		
Insuffisance rénale	Oui	5	13,5%		
	Non	32	86,5%		
Autres	Oui	17	45,9%		
	Non	20	54,1%		
Score ASA moyen, n (écart-type)			2,3	1	4
Clairance de la créatinine moyenne au MDRD, n (écart-type)			95,2	15	205
Créatinémie moyenne, n (écart-type)			98,2	40	384
Tabagisme Actif, n (%)		9	24,3%		
Sevré, n (%)		17	45,9%		
Aucun, n (%)		11	29,7%		
Nombre de paquet années moyen, n (écart-type)			24,7	0	60
Exposition professionnelle à des carcinogènes vésicaux, n (%)	Oui	0			
	Non	37	100%		
Antécédent familial de tumeur vésical, n (%)	Oui	0			
	Non	37	100%		

Données épidémiologiques de la cohorte LB-Hexvix* - Tableau 8

3.3. Techniques utilisées

Nous avons réalisé les RTUV à l'anse monopolaire, technique utilisée habituellement au CHU de Nantes.

La colonne de résection qui a été utilisé pour l'examen endoscopique sous lumière blanche et sous lumière Hexvix* est la colonne Richard Wolf* d'urologie du CHU de Nantes.

L'instillation endo-vésicale a été réalisée par une infirmière formée au moins 1 heure avant l'examen endoscopique.

Pour la technologie NBI, nous avons utilisé colonne Olympus* référence CLV-S400 prêtée par le laboratoire Olympus*.

Le Gold standard a été l'examen anatomopathologique réalisé au CHU de Nantes.

Les tumeurs vésicales réséquées ont été soit papillaires (image 1, 2 et 3) soit planes (image 4). Sous NBI, les tumeurs apparaissaient de couleur marron ou/et noire, que ce soit pour les tumeurs papillaires ou planes, par rapport au reste de l'urothélium normal qui apparaissait blanc ou rose. Sous Lumière Blanche, les tumeurs apparaissaient érythémateuses/rouges que ce soit pour les tumeurs papillaires ou planes, par rapport à l'urothélium normal qui apparaissait rose. Sous Hexvix*, les tumeurs apparaissaient roses, que ce soit pour les tumeurs papillaires ou planes, par rapport à l'urothélium normal qui apparaissait bleu.

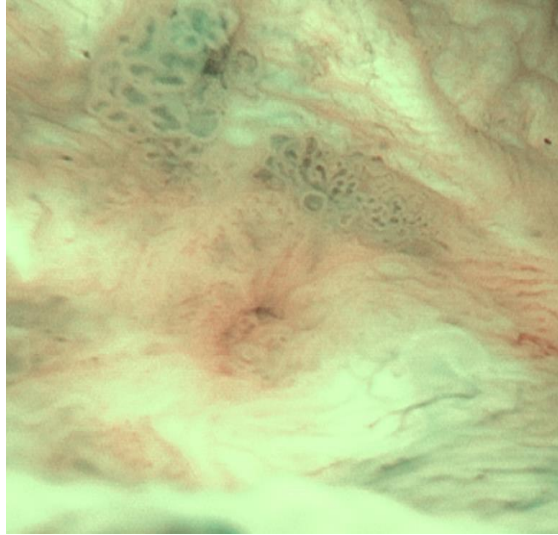


Image 1



Image 2

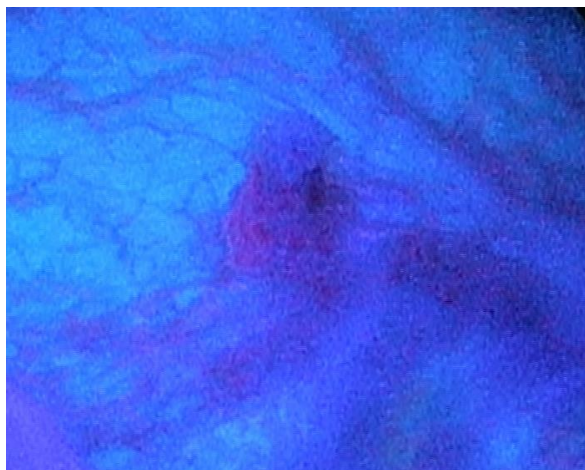
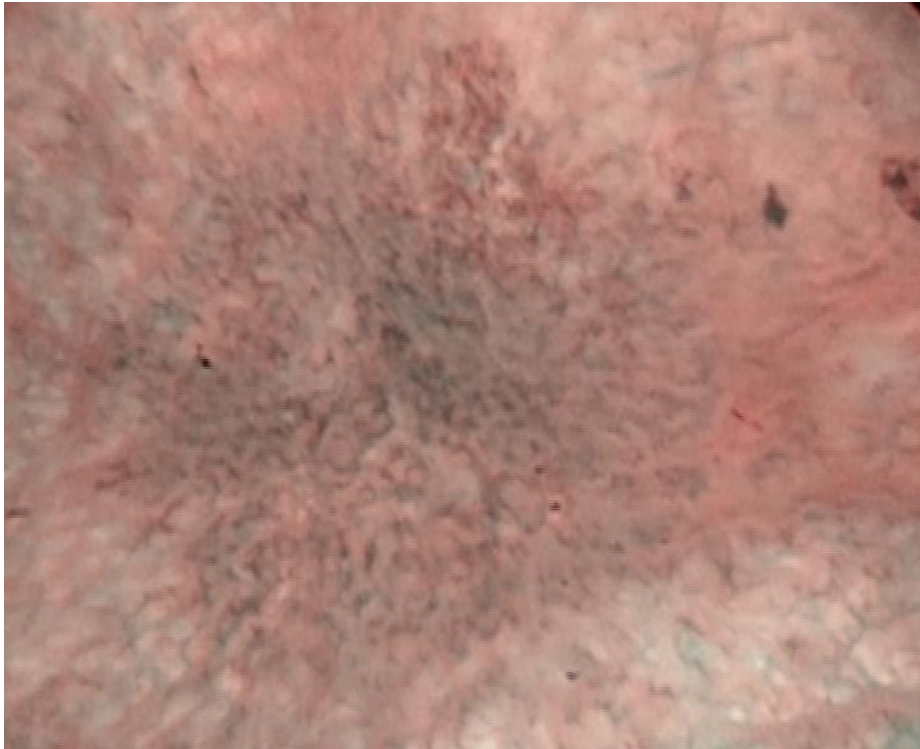


Image 3

Tumeur papillaire pTa bas grade vu sous NBI (image 1), Lumière Blanche (image 2) puis HEXVIX (image 3)



Tumeur plane pTIS vu sous NBI en marron (image 4)

3.4. Analyse statistique

Nous avons réalisé nos statistiques avec le logiciel XSEL STAT ainsi que le site internet BiostaTGV (<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>). Nous avons réalisé la comparaison des données endoscopiques et des résultats histologiques pour chaque lésion réévaluée séparément. Nous avons utilisé un test de Mc NEMAR pour la comparaison des performances diagnostics avec un seuil de significativité $p < 0.05$.

4. Résultats

4.1. Cohorte NBI-LB-HEXVIX

4.1.1. Données endoscopiques et histologique

Dans la première partie de notre étude, nous avons réalisé la résection de 20 tumeurs chez 9 patients différents dont 1 patient réséqué 2 fois. Le mode de découverte de la tumeur initiale a été symptomatique dans 70% des cas (7 /10) avec 40% d'hématurie, 20 % de signes irritatifs et 10% des cas l'association des deux. Les tumeurs ont été réséquées dans 50% des cas dans le cadre d'une surveillance, 40% dans le cadre d'une découverte et pour 10% pour un 2nd look.

Sur les 20 tumeurs réséquées, il y a eu 13 carcinomes urothéliaux, 1 carcinome neuro-endocrine et 6 lésions ont été indemnes de cancer. Il y a eu 9 tumeurs papillaires et 11 tumeurs planes. Les tumeurs ont été multifocales dans 50% des RTUV.

Nous avons eu sur le plan histologique 6 lésions pT0 (30%), 6 lésions tumorales pTa (30%), 1 lésion tumorale pT1 (5%), 6 lésions tumorales pTIS (30%) et 1 lésion tumorale pT2 ou plus (5%). Il y a eu 13 TVNIM et 1 TVIM. On a retrouvé la présence de CIS sur 7 tumeurs (35%) et chez 5 patients (50%).

Données endoscopiques			
Nombre de tumeur		20	
Nombre de patient résequés		9	
Nombre de patient résequés deux fois au cours de cette période		1	
Nombre de procédure chirurgicale		10	
Mode de découverte de la tumeur n (%)	Découverte fortuite	3	30,0%
	Symptomatique :	7	70%
	Hématurie	4	40,0%
	Signes irritatifs	2	20,0%
	Insuffisance rénale	0	0,0%
	Hématurie et signes irritatifs	1	10,0%
	Inconnu	0	0,0%
Statut de la tumeur n (%)	Découverte	5	50,0%
	Surveillance	4	40,0%
	Récidive	0	0,0%
	2nd look	1	10,0%
	Urgence	0	0,0%
	Contrôle post-BCG	0	0,0%
Type de tumeur n (%)	Papillaire	9	45,0%
	Plane	11	55,0%
	Sessile	0	0,0%
Localisation des tumeurs n (%)	Dôme	4	20,0%
	Face latérale gauche	2	10,0%
	Face latérale droite	1	5,0%
	Arrière fond	5	25,0%
	Trigone	6	30,0%
	Col vésical	1	5,0%
	Face antérieur	1	5,0%
	Non précisé	0	0,0%
Multifocalité n (%)	Oui	5	50,0%
	Non	5	50,0%
Antécédents de BCG thérapie	Oui	2	22,2%
	Non	7	77,8%

Données Histologiques			
Type histologique n (%)	Pas de tumeur	6	30,0%
	Carcinome urothéliale	13	65,0%
	Carcinome neuroendocrine	1	5,0%
	Carcinome épidermoïde	0	0,0%
	Pas interprétable	0	0,0%
Cytologie urinaire n (%)	Normale	4	40,0%
	Non faite	2	20,0%
	Non interprétable	1	10,0%
	Dysplasie de bas grade	1	10,0%
	Dysplasie de haut grade	2	20,0%
Stade tumoral anatomopathologique	pT0	6	30,0%
	pTa	6	30,0%
	pT1	1	5,0%
	pTIS	6	30,0%
	pT2 ou plus	1	5,0%
Grade Tumoral	LMP	0	0,0%
	Bas grade	4	57,1%
	Haut grade	3	42,9%
Nombre de tumeurs TVNIM ou TVIM n (%)	TVNIM	13	92,9%
	TVIM	1	7,1%
Présence de CIS chez les patients	Oui	5	50,0%
	Non	5	50,0%

Résultats histologiques et endoscopiques de la cohorte NBI-LB-Hexvix* - Tableau 9

Le risque tumoral (selon la classification EORTC) des tumeurs malignes de vessie retrouvées lors de la RTUV était élevé de 50% des cas, intermédiaire dans 20%, faible dans 20% et nulle dans 10% des cas (tableau 10).

Risque tumoral estimé n (%)	Aucun	1	10,0%
	Faible	2	20,0%
	Intmédiaire	2	20,0%
	Élevé	5	50,0%

Risque tumoral estimé pour les tumeurs de la cohorte NBI-LB-Hexvix * Tableau 10

4.1.2. Comparaison des performances diagnostiques cohorte NBI-LB-HEXVIX

4.1.2.1. Performance diagnostique NBI, HEXVIX et LB

4.1.2.1.1. Totalité des tumeurs

Nous avons retrouvé 13 tumeurs TVNIM (65%) dont 7 lésions CIS (35%) et 1 tumeur TVIM (5%). La sensibilité (Sen) a été de 100% pour la lumière blanche, de 100% pour l'HEXVIX et 71% pour le NBI. Pour la lumière blanche, la spécificité (Spe) a été de 33%, elle était de 20% pour l'HEXVIX et de 33% pour le NBI.

L'exactitude diagnostique pour la totalité des tumeurs a été respectivement de 80%, 60% et 75% pour la lumière blanche, le NBI et l'Hexvix*.

Toutes les lésions tumorales ont été vues sous Lumière Blanche et Hexvix* alors que 3 n'ont pas été vues sous NBI (3/14 soit 21%).

LB		NBI		Hexvix	
Sen L	100%	Sen N	71%	Sen H	100%
Spe L	33%	Spe N	33%	Spe H	20%
VPP L	78%	VPP N	71%	VPP H	74%
VPN L	100%	VPN N	33%	VPN H	100%
Exactitude L	80%	Exactitude N	60%	Exactitude H	75%

Performances diagnostiques globales de la cohorte NBI-LB-Hexvix* - Tableau 11

4.1.2.1.2. Tumeurs papillaires

Nous avons réséqué 9 tumeurs papillaires. Pour les tumeurs papillaires, la spécificité était meilleure en NBI comparée à l'HEXVIX et à la lumière blanche avec respectivement 71%, 0% et 0%. La sensibilité a été supérieure pour l'HEXVIX et la lumière blanche comparée au NBI avec respectivement 100%, 100% et 71%.

L'exactitude diagnostique pour les tumeurs papillaires a été identique pour la lumière blanche, le NBI et l'Hexvix*(78%).

LB		NBI		Hexvix	
Sen L	100%	Sen N	71%	Sen H	100%
Spe L	0%	Spe N	100%	Spe H	0%
VPP L	78%	VPP N	100%	VPP H	78%
VPN L	100%	VPN N	50%	VPN H	100%
Exactitude L	78%	Exactitude N	78%	Exactitude H	78%

Performances diagnostiques pour les tumeurs papillaires de la cohorte NBI-LB-Hexvix*
Tableau 11

4.1.2.1.3. Tumeurs planes

Nous avons réséqué 11 tumeurs planes. Pour les tumeurs planes, la sensibilité et la spécificité étaient meilleures en lumière blanche (100% et 50%) comparées à l'HEXVIX* (100% et 25%) et au NBI (71% et 0%).

L'exactitude diagnostique pour les tumeurs planes a été respectivement de 64%, 45% et 64% pour la lumière blanche, le NBI et l'Hexvix*.

Pour la détection de la présence de CIS chez les patients, la sensibilité a été de 100% pour les trois techniques.

LB		NBI		Hexvix	
Sen L	100%	Sen N	71%	Sen H	100%
Spe L	50%	Spe N	0%	Spe H	25%
VPP L	78%	VPP N	56%	VPP H	70%
VPN L	100,00%	VPN N	0%	VPN H	100%
Exactitude L	64%	Exactitude N	45%	Exactitude H	64%

Performances diagnostiques pour la détection des tumeurs planes de la cohorte
NBI-LB-Hexvix* Tableau 12

4.1.2.1.4. Comparaison statistique des performances diagnostiques

La comparaison des performances diagnostiques n'a pas été possible car les conditions de réalisation d'un test statistique, notamment un test de Mc Nemar, était impossible avec notre effectif de seulement 9 patients. On aurait eu la possibilité un test exact de Fischer mais la fiabilité aurait été tout trop faible.

4.2. Cohorte HEXVIX-LB

4.2.1. Données endoscopiques et histologiques

Dans la deuxième partie de notre étude, nous avons réalisé la résection de 111 tumeurs avec 37 patients réséqués dont 5 patients ayant été opérés 2 fois

Les tumeurs ont été réséqué dans 42.9% des cas dans le cadre d'une surveillance (18/42), 33.3% dans le cadre d'une découverte de la tumeur (14/42), 16.7% pour un 2nd look (7/42) et 7.1% pour une récurrence symptomatique (3/42).

Sur les 111 tumeurs réséquées, il y a eu 47 carcinomes urothéliaux (42.3%), 0 carcinome neuro-endocrine et 64 tumeurs ont été indemnes de cancer (57.7%). Il y a eu 33 tumeurs papillaires (29.7%), 8 tumeurs sessiles (7.2%) et 70 tumeurs planes (63.1%). Les tumeurs ont été multifocales dans 57.1% des RTUV (24/42).

Nous avons eu 64 tumeurs pT0 (57.7%) et 47 lésions tumorales (43.3%) avec 31 tumeurs pTa (27.9%), 4 tumeur pT1 (3.6%), 10 tumeurs pTIS (9%) et 2 tumeur pT2 ou plus (1.8%). Il y a eu 46 TVNIM et 1 TVIM. On a retrouvé la présence de CIS sur 22/111 tumeurs (19.8%) et chez 11/42 patients (26.1%).

Les carcinomes urothéliaux ont été dans leur majorité de haut grade 30/47 (57.4%).

Données Endoscopiques			
Nombre de tumeur réséquée		111	
Nombre de patient réséqués		37	
Nombre de patient réséqués deux fois au cours de cette période		5	
Nombre de procédure chirurgicale		42	
Mode de découvert de la tumeur n (%)	Découverte Fortuite	4	10,8%
	Symptomatique :		
	Signes irritatifs	5	13,5%
	Hématurie	25	67,5%
	Insuffisance rénale	1	2,7%
Statut de la résection n (%)	Hématurie et signes irritatifs	2	5,4%
	Découverte	14	33,3%
	Surveillance	18	42,9%
	Récidive	3	7,1%
Localisation des tumeurs n (%)	2nd look	7	16,7%
	Dôme	13	11,7%
	Face latérale gauche	18	16,2%
	Face latérale droite	18	16,2%
	Arrière fond	34	30,6%
	Trigone	9	8,1%
	Col vésical	5	4,5%
	Face antérieur	6	5,4%
	Non précisée	8	7,2%
Type de tumeur n (%)	Papillaire	33	29,7%
	Plane	70	63,1%
	Sessile	8	7,2%
Multifocalité n (%)	Oui	24	57,1%
	Non	18	42,9%
Antécédents de BCG thérapie	Oui	14	33,3%
	Non	28	66,7%

Données histologiques			
Stade tumoral anatomopathologique n (%)	pT0	64	57,7%
	pTa	31	27,9%
	pTIS	10	9,0%
	pT1	4	3,6%
	pT2 ou plus	2	1,8%
Grade Tumoral n (%)	LMP	2	4,3%
	Bas grade	15	29,8%
	Haut grade	30	57,4%
Type histologique n (%)	Pas de tumeur	64	57,7%
	Carcinome urothélial	47	42,3%
	Carcinome neuroendocrine	0	0,0%
Cytologie urinaire n (%)	Normale	24	57,1%
	Non faite	5	11,9%
	Non interprétable	5	11,9%
	Dysplasie de bas grade	2	4,8%
	Dysplasie de haut grade	6	14,3%
Nombre de tumeurs TVNIM ou TVIM n (%)	TVNIM	46	97,9%
	TVIM	1	2,1%
Présence de CIS chez les patients n (%)	Oui	11	26,1%
	Non	31	73,8%

Données histologiques et endoscopiques de la cohorte LB-Hexvix*- Tableau 12

Le risque tumoral (selon la classification EORTC) des tumeurs malignes de vessie retrouvées lors de la RTUV était élevé pour 25 patients (59.5%), intermédiaire pour 4 patients (9.55%), faible pour 8 patients (19%) et nulle chez 5 patients (11.9%).

Risque tumoral estimé n (%)	Aucun	5	11,9%
	Faible	8	19,0%
	Intermédiaire	4	9,5%
	Élevé	25	59,5%

Risque tumoral estimé pour la cohorte LB-Hexvix*- Tableau 13

4.2.2. Analyse des performances diagnostiques cohorte HEXVIX-LB

4.2.2.1. Performance diagnostique Lumière Blanche et HEXVIX

4.2.2.1.1. Totalité des tumeurs

Lumière blanche		Hexvix		p
Sen L	79%	Sen H	94%	0,039
Spe L	38%	Spe H	13%	0,006
VPP L	48%	VPP H	44%	NS
VPN L	71%	VPN H	73%	NS
Exactitude L	55%	Exactitude H	47%	

NS : Non significatif soit $p > 0.05$

Performances diagnostiques pour la détection de la globalité des tumeurs de la cohorte LB-Hexvix* Tableau 14

Pour la comparaison lésion tumorale / lésion non tumorale, la sensibilité a été de 79% pour la lumière blanche et de 94% pour l'Hexvix* avec une différence statistiquement significative ($p=0,039$). La spécificité a été de 38% pour la lumière blanche, et de 13% pour l'Hexvix* avec une différence statistiquement significative ($p=0,006$).

L'exactitude diagnostique pour la totalité des tumeurs a été respectivement de 55% et 47% pour la lumière blanche et l'Hexvix*.

La technologie Hexvix* a permis de détecter 12 lésions tumorales (12/47 ; 25.5%), 10 planes (10/25 ; 40%) et 2 papillaires (2/22 ; 9%), qui n'ont pas été vu en Lumière Blanche. La Lumière Blanche a permis de détection 2 lésions tumorales (3/47 ;6.3%), 2 planes (2/25 ;8%) et 1 papillaire (1/22 ; 4.5%), qui n'ont pas été vu sous Hexvix*.

Concernant les lésions de haut grade, l'Hexvix* a permis de détecter 8 lésions supplémentaires par rapport à la lumière blanche (8/30 ; 26,6%). La Lumière Blanche a permis de détecter 2 lésions de haut grade supplémentaires par rapport à l'Hexvix* (2/30 ; 6,7%).

La cytologie urinaire a retrouvé chez 6 patients une dysplasie de haut grade. La lumière blanche a permis de détecter des lésions de haut grade chez 100% de ces patients (6/6) et l'Hexvix* chez 83,3% de ces patients (5/6).

4.2.2.1.2. Tumeurs papillaires

Lumière blanche		Hexvix		p
Sen L	91%	Sen H	96%	1
Spe L	40%	Spe H	20%	0.61
VPP L	78%	VPP H	73%	NS
VPN L	67%	VPN H	67%	NS
Exactitude L	76%	Exactitude H	67%	

Performances diagnostiques pour la détection des tumeurs papillaires de la cohorte LB-Hexvix* - Tableau 15

Nous avons réévalué 33 tumeurs papillaires dont 22 lésions tumorales (66%).

Pour l'analyse uniquement des lésions papillaires, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 91% et 40% en lumière blanche, de 96% et 20% pour l'Hexvix* (p= 1 et p= 0.61).

L'exactitude diagnostique pour les tumeurs papillaires a été respectivement de 76% et 67% pour la lumière blanche et l'Hexvix*.

4.2.2.1.3. Tumeurs planes

Lumière blanche		Hexvix*		p
Sen L	52%	Sen H	92%	0,0433
Spe L	39%	Spe H	11%	0,010
VPP L	33%	VPP H	31%	NS
VPN L	58%	VPN H	75%	NS
Exactitude L	44%	Exactitude H	36%	

Performances diagnostiques pour la détection des tumeurs planes de la cohorte LB-Hexvix*- Tableau 16

Nous avons réévalué 78 lésions planes dont 25 lésions tumorales (32%)

Pour l'analyse uniquement des lésions planes, la sensibilité a été de 52% pour la lumière blanche et de 92% pour l'Hexvix* avec une différence statistiquement significative ($p=0.0433$). La spécificité a été de 39% en lumière blanche et de 11% pour l'Hexvix* avec une différence statistiquement significative ($p=0.010$).

L'Hexvix* a permis de détecter la présence de CIS qui n'a pas été vue avec la Lumière Blanche chez 8 patients (8/22 ; 36%). La Lumière Blanche a permis de détecter la présence de CIS qui n'a pas été vue avec l'Hexvix* chez 1 patient (1/22 ; 4.5%)

L'exactitude diagnostique pour les tumeurs planes et sessiles a été respectivement de 44% et 36% pour la lumière blanche et l'Hexvix*.

5. Discussion :

5.1. Messages importants

Le staging tumoral est essentiel avec une séparation des TVNIM et des TVIM qui ont des prises en charge radicalement différentes. Pour les TVNIM, la présence de CIS et de lésion de haut-grade sont des facteurs pronostics majeurs. Ils sont aussi des facteurs de risque récidive et de progression vers une TVIM. Le risque est d'omettre les lésions de CIS et/ou de haut grade lors du diagnostic par RTUV sous lumière blanche seule et ainsi de sous-traiter ces tumeurs.

La détection par fluorescence des tumeurs est relativement ancienne mais son utilisation en urologie est arrivée à maturité que très récemment avec l'Hexvix* au cours des années 2000. Le cout unitaire de chaque instillation est élevé (450 euros) mais est amorti par la diminution des récidives et donc de leurs couts. Les indications de l'Hexvix sont validées et font l'objet de recommandations claires de la part du CCAFU et de l'EAU.

L'utilisation du NBI en urologie est simple, peu couteuse et est en cours d'évaluation.

Dans notre étude, nous avons mis en évidence dans la cohorte NBI-LB-Hexvix* des performances diagnostiques supérieures pour la Lumière Blanche et l'Hexvix* par rapport au NBI. La technologie NBI a omis des tumeurs vues sous lumière blanche et sous Hexvix* (3/14 soit 21%).

Dans notre étude, nous avons mis en évidence dans la cohorte LB-Hexvix* une sensibilité supérieure de l'Hexvix* pour la détection des lésions tumorales, particulièrement pour les lésions planes, par rapport à la Lumière Blanche. La technologie Hexvix *a permis de détecter un nombre élevé de lésions tumorales de haut grade non vues sous Lumière Blanche (8/30 soit 26,7%). L'Hexvix* apparaît dans notre étude comme une technique complémentaire à la Lumière Blanche pour la détection des lésions tumorales particulièrement pour les lésions planes, de haut grade et suspecte de CIS.

5.2. Cohorte NBI-Lumière Blanche-Hexvix*

Les trois questions que nous nous sommes posées avant de débiter cette étude sont : La technologie NBI est-elle complémentaire de la lumière Blanche ? La technologie NBI est-elle complémentaire de l'Hexvix*? La technologie NBI peut-elle remplacer l'Hexvix* ?

Dans notre étude, les valeurs diagnostiques des trois techniques ont été dans l'ensemble moins bonnes que celles de la littérature hormis pour la sensibilité de la Lumière Blanche et de l'Hexvix*. Dans la méta-analyse de Zheng et al. (4) comparant les performances diagnostiques du NBI et de la lumière blanche pour la sensibilité et la spécificité, elles ont été respectivement de 94,3% (95% Intervalle de confiance (IC) 91,4- 96,4) et 84,8% (95% IC 80,3 –88,5), 84,7% (95% IC 81,2 –87,8) et 87,0% (95% IC 83,1 – 90,3). Dans cette même analyse, la sensibilité et de la spécificité du NBI pour la détection des tumeurs CIS ont été de 92,7% (95% CI 0.878 –0.960), 76,8% (95% CI 0.730 –0.802). La sensibilité pour la détection des tumeurs CIS a été de 100% dans notre étude pour le NBI. Dans notre étude, les

performances diagnostiques de la lumière blanche et du NBI pour la sensibilité et la spécificité ont été respectivement 100% et 71%, 33% et 33%. Le NBI n'a pas vu 3 lésions tumorales qui ont été visibles en lumière blanche et sous Hexvix*. Il n'a pas été possible de réaliser de test statistique pour comparer les performances diagnostiques des trois techniques à cause d'effectif insuffisant.

Patel et al, ont réalisé une méta-analyse en 2011 comparant les performances diagnostiques du photo-diagnostique (l'Hexvix* principalement en Europe) et la lumière blanche avec respectivement une sensibilité supérieure à 92% pour l'Hexvix* contre 71% pour la lumière blanche mais une spécificité en faveur de la lumière blanche à 72% contre 57% pour l'Hexvix*(46).

Les raisons qui peuvent expliquer ces différences sont liées aux limites de notre étude, notamment le faible nombre de patient que vous avons inclus (9 patients). La raison principale est la durée de prêt de seulement 6 mois de la technologie NBI par la société Olympus*.

Concernant des performances diagnostiques moindres dans notre étude pour la technologie NBI par rapport aux deux autres, on peut penser qu'elles peuvent être expliquées par l'absence de formation préalable à l'utilisation du NBI au bloc opératoire des chirurgiens. Ceci peut être remis en question par les articles de Herr et al (47) et de Bryan et al (48) qui n'ont pas montré de différence significative entre les nouveaux utilisateurs et les utilisateurs expérimentés du NBI pour la détection des lésions tumorales lors de la RTUV. Une colonne vidéo avait été prêtée dans les 6 mois précédents notre étude pour les fibroscopies en

consultation. A l'inverse, l'utilisation de l'Hexvix* est une pratique courante au CHU de Nantes depuis plusieurs années.

Il y eu probablement un biais d'observation lié au grand nombre d'opérateurs par rapport au nombre d'interventions. Pour cette étude, cinq chirurgiens urologues différents ont participé avec un nombre moyen de 1,2 interventions par opérateur. Il aurait été probablement plus intéressant de centraliser ces interventions sur un ou deux opérateurs. Cependant Herr et al ont publié une étude sur la variabilité inter-opérateur ne montrant pas de différence entre les chirurgiens pour la détection de tumeurs planes et/ou CIS avec la technologie NBI (47).

Dans notre étude, l'examen vésical était réalisé successivement en lumière blanche puis en NBI et enfin en Hexvix*. On peut penser qu'un biais de type procédure surajouté a été présent, même si Shen et al ont trouvé des performances diagnostiques supérieures pour le NBI par rapport à Lumière Blanche quel que soit l'ordre d'utilisation des deux techniques (49). Lors de chaque cas de cystoscopie, les procédures ont été réalisées dans le même ordre pouvant induire un potentiel 2nd look ou même 3^{ème} look. Mais dans notre étude les sensibilités ont été supérieures pour la lumière blanche et l'Hexvix* (100% et 100%) par rapport au NBI (71%) alors que la lumière blanche était utilisée en première lors de la cystoscopie puis le NBI et enfin l'Hexvix*.

Une autre limite de notre étude est la difficulté à l'utilisation de manière concomitante des trois techniques en peropératoire. Il n'est pas possible, sur les colonnes actuelles, de passer de

la lumière blanche au NBI et à l'Hexvix* avec la même colonne vidéo. Il a donc été nécessaire de changer de caméra à plusieurs reprises en peropérateur.

Notre étude est originale car elle compare trois technologies de manière concomitante (NBI, Lumière Blanche et Hexvix*) avec 9 patients inclus. Seules deux équipes ont déjà publié à ce sujet avec un référencement Pub-Med* à notre connaissance et d'après Drejer et al (6) (mots clés : « Photodynamic Diagnosis », « Narrow Band Imaging » et « Bladder Cancer »). L'équipe japonaise de Naya et al a réalisé une étude similaire avec l'utilisation orale du 5-ALA (50) à la place de l'Hexvix. Dans cette étude, l'utilisation du 5-ALA était supérieure par rapport au NBI pour la sensibilité et inférieure pour la spécificité avec respectivement 91% contre 62,5% et 82,7% contre 87,9% sans différence statistiquement significative à cause d'un trop faible nombre de patient inclus (10 patients) (5). La seconde étude est celle de Drejer et al, publiée en 2016 qui est multicentrique utilisant l'Hexvix et portant sur 136 patients avec 482 biopsies sur des tumeurs planes. Dans celle-ci, les auteurs ont trouvé des sensibilités et spécificités comparables pour le NBI et l'Hexvix* par rapport à la Lumière Blanche avec une différence statistiquement significative (NBI : 95.7%, Hexvix*: 95.7% vs. LB : 65.2%, $p < 0.05$) mais pas de différence significative pour la spécificité (NBI : 52.0%, Hexvix*: 48.0% et LB: 56.8%) (6).

Au regard de ces études, on peut se poser cette question : est-ce que les modifications des performances diagnostiques sont corrélées avec une modification des risques de progression et de récurrence ?

Dans notre étude, nous n'avons pas réalisé de comparaison des risques de progression et de récurrence entre les trois techniques diagnostiques car notre recul sur les données était insuffisant. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) a publié en 2016 une étude multicentrique comparant l'utilisation du NBI et de la lumière blanche lors de la RTUV en s'intéressant aux taux de récurrence à 1 an. Cette étude de 965 patients, n'a pas retrouvé de différence pour le taux de récurrence à 1 an entre le NBI et la lumière blanche 27.1% et 25.4% respectivement ($p=0.585$ en analyse en intention de traiter (ITT)). Dans l'analyse en sous-groupe, Naito et al retrouvent que les tumeurs avec un faible risque tumorale, ont un taux de récurrence à 12 mois supérieur pour la Lumière Blanche par rapport au NBI (27.3% vs 5.6% ; $p = 0.002$, analyse en ITT avec 15 patients versus 3 patients et un risque relatif 0,0204 IC95% : 0,0063-0,664) (44). Deux critiques peuvent être énoncées. Premièrement, ces résultats sont issues d'une analyse en sous-groupe. Deuxièmement, on peut se poser la question de l'intérêt clinique de diminuer le taux de récurrence des tumeurs de faible risque qui ont par nature un faible risque de récurrence (selon l'EORTC 15% à 1an et 30% à 5ans).

A contrario les méta-analyses de Kang et al et Lee et al ont trouvé un bénéfice clinique à l'utilisation du NBI par rapport à la lumière Blanche. Kang et al, retrouvent des taux de récurrence de la RTUV sous NBI à 3 mois (Risque Relatif (RR) : 0,39; IC 95%, 0,26-0,60; $p < 0.0001$), 1 an (RR: 0,52; IC 95%, 0,40-0,67; $p < 0.00001$) et 2 ans (RR: 0,60; IC 95% , 0,42-0,85; $p = 0.004$) comparé à la RTUV sous lumière blanche (51,52).

Lee et al, en 2015, ont réalisé une méta-analyse comparant le 5-ALA, l'Hexvix*, le NBI et la lumière Blanche. Cette méta-analyse comprend 6 études comparant le 5-ALA versus Lumière Blanche, 5 études comparant l'Hexvix* versus Lumière Blanche et 4 études comparant le NBI

versus la Lumière Blanche. La figure ci-dessous résume les données de la méta-analyse avec des taux de récurrence plus faibles pour le 5-ALA (0,25 ; IC 95% :0,15-0,42), l'Hexvix* (0,54 ; IC 95% :0,34-0,75) et le NBI (0,48 ; IC 95% :0,28-0,8) par rapport à la Lumière Blanche sans différence significative entre le 5-ALA et le NBI ou l'Hexvix et le NBI. Une différence significative a été retrouvée avec un taux de récurrence du 5-ALA inférieur à l'Hexvix* (0,48 ; IC 95% :0,26-0,95). Les taux de progression entre les 4 techniques ne diffèrent pas de façon significative (52).

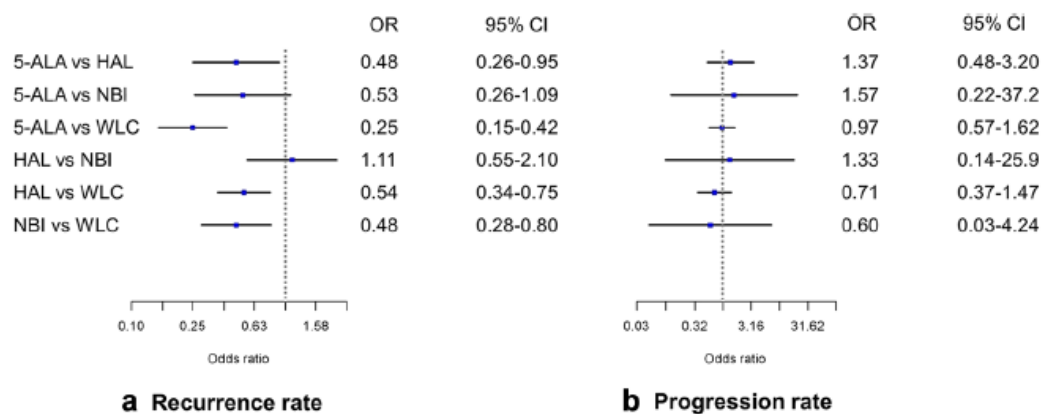


Figure 8

Au regard de notre étude et des données de la littérature, il est difficile de répondre aux 3 questions que nous nous sommes posées. Il existe trop peu de données et des études discordantes pour, à notre avis, utiliser la technologie NBI de manière systématique avec la lumière blanche et l'Hexvix*. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude de haut niveau de preuve permettant de prouver l'équivalence ou la non-infériorité du NBI par rapport à l'Hexvix pour la détection des lésions tumorales de la vessie. Il est nécessaire de réaliser d'autres études pour préciser la place du NBI lors de la RTUV.

Dans notre étude, au regard des performances diagnostiques des trois techniques de la cohorte Lumière Blanche-NBI-Hexvix* en faveur de la lumière blanche et de l'Hexvix*, nous avons décidé de compléter par une étude comparative sur six mois de ces deux techniques.

5.3. Cohorte Lumière Blanche-Hexvix*

L'utilisation de l'Hexvix* date de plus de 10 ans. Les études comparant la lumière blanche et l'Hexvix* ont été nombreuses depuis celle de Jichlinski et al en 2003 (53). Dans leur étude, Fradet et al ont été les premiers à montrer à l'intérêt de l'utilisation de l'Hexvix* dans la détection de lésion de CIS dans le cancer de la vessie dans une étude de phase 3 (54). Actuellement les recommandations internationales et nationales sont en faveur d'une utilisation de l'Hexvix* pour améliorer la détection de tumeurs vésicales notamment planes et suspectes de CIS.

L'un des intérêts de notre étude a été de comparer nos résultats par rapport aux données de la littérature. Cette démarche s'inclut dans une évaluation de nos pratiques.

Notre étude confirme les performances diagnostiques supérieures, retrouvées dans la littérature, de l'Hexvix par rapport à la Lumière Blanche. La sensibilité dans la détection des lésions tumorales a été de 79% pour la lumière blanche et de 94% pour l'Hexvix* avec une différence statistiquement significative ($p=0,039$). L'Hexvix a détecté 12 lésions tumorales supplémentaires (25.5%) par rapport à la lumière blanche dont 8 lésions de haut grade (26.6%). La présence de CIS a été mise en évidence chez 8 patients supplémentaires (33%)

avec l'Hexvix par rapport à la Lumière Blanche. Ces résultats sont proches de Burger et al, qui avaient trouvé que l'Hexvix* améliorait la détection des lésions pTa de 14,7% ($p < 0,001$) et des lésions CIS de 40,8% ($p < 0,001$) par rapport à la Lumière Blanche (15). Dans notre étude, nous avons mis en évidence que l'Hexvix* améliorait de façon significative la détection des tumeurs planes par rapport à la lumière blanche (92% versus 52% avec $p = 0,0433$). Mais nous n'avons pas trouvé de différence significative pour la détection des tumeurs papillaires entre les deux techniques avec respectivement pour l'Hexvix* et la lumière blanche, 96% et 91% avec $p = 1$.

Rink et al, trouvent dans leur méta-analyse une amélioration avec l'Hexvix* de la détection des lésions papillaires (7–29%) et planes suspectes de CIS (25-30%) par rapport à la lumière Blanche (55).

D'après la méta-analyse de Yuan et al, ils retrouvent une diminution du taux de récurrence à 1 an (RR : 0,69 ; $p < 0,00001$) et à 2 ans (RR : 0,65 ; $p = 0,0004$) mais pas de diminution de la progression avec l'utilisation de l'Hexvix par rapport à la Lumière Blanche(56). Dans leur méta-analyse comprenant 2949 patients, Mowatt et al retrouvent une sensibilité supérieure pour la photothérapie dynamique (Hexvix et 5-ALA) par rapport à la lumière blanche (92 %, IC 95%, 80-100 %) versus (71 %, IC 95%, 49-93 %) mais une spécificité plus faible (57%, IC 95%, 36-79%) versus (72%, IC 95% 47-96 %). Ces chiffres sont proches de ceux de notre étude hormis pour la spécificité qui a été de 13% pour l'Hexvix et de 38% pour la lumière Blanche avec une différence statistiquement significative ($p = 0,006$). Des biopsies ont donc été probablement réalisées par excès dans notre étude, liées à des inflammations post-RTUV ou post-BCG comme cela a déjà été décrit par Ray et al (56). Même si dans notre étude les

performances diagnostiques de l'Hexvix* entre les patients ayant un antécédent de traitement par BCG (35 tumeurs réévaluées /111) et ceux qui n'en ont jamais reçu (76/111) sont semblables pour la spécificité avec respectivement 13% et 12,2%.

La détection de la présence de CIS est essentielle également dans les tumeurs infiltrantes de vessie comme l'ont montré Giacalone et al. Dans leur étude sur le traitement conservateur des tumeurs infiltrantes de vessie (association de la RTUV, de la chimiothérapie et de la radiothérapie), la présence de CIS est associée à une diminution de la survie globale (RR: 1,56 ; 95% IC: 1,17–2,08) et de la survie sans progression (RR: 1,50 ; 95% IC: 1,03–2,17) (58). L'Hexvix* peut permettre détecter présence de lésions CIS supplémentaires et ainsi de mieux sélectionner les patients éligibles à un traitement conservateur.

Les limites de notre étude sont le caractère mono-centrique, le faible nombre de patients et la présence de nombreuses études existantes sur le sujet.

6. Conclusion

Notre étude nous a permis de comparer les performances diagnostiques de la technologie NBI lors de la RTUV par rapport à la lumière Blanche et l'Hexvix et de montrer la supériorité de ces deux derniers vis-à-vis du NBI. Nos résultats sont limités par nos faibles effectifs. Il serait intéressant de poursuivre cette étude pour en augmenter la puissance statistique.

Notre étude nous a également permis d'évaluer nos performances quant à l'utilisation de l'Hexvix* avec des résultats conformes aux données de la littérature témoignant d'une maîtrise de la technique. L'Hexvix* a vu ces indications s'élargir depuis les recommandations CCAFU 2016 sur les tumeurs vésicales. Il était donc intéressant d'évaluer la qualité de nos pratiques pour les améliorer.

7. **Bibliographie :**

1. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*. 2002 May;41(5):523–31.
2. Pfister C, Rouprêt M, Neuzillet Y, Larré S, Pignot G, Quintens H, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Tumeurs de la vessie. *Prog En Urol*. 2013;23:S105–S125.
3. Rouprêt M, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A, Colin P, Compérat E, Dubosq F, et al. [CCAFU french national guidelines 2016-2018 on bladder cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2016 Nov;27 Suppl 1:S67–91.
4. Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis: *NARROW BAND IMAGING DIAGNOSIS OF BLADDER CANCER*. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11b):E680–7.
5. Naya Y, Oishi M, Yamada Y, Ueda T, Fujihara A, Nakanishi H, et al. Initial experience of combined use of photodynamic diagnosis and narrow band imaging for detection of flat urothelial lesion. *Int J Clin Oncol*. 2015 Jun;20(3):593–7.
6. Drejer D, Béji S, Oezeke R, Nielsen AM, Høyer S, Bjerklund Johansen TE, et al. Comparison of White Light, Photodynamic Diagnosis, and Narrow-band Imaging in Detection of Carcinoma In Situ or Flat Dysplasia at Transurethral Resection of the Bladder: the DaBlaCa-8 Study. *Urology* [Internet]. 2016 Nov [cited 2016 Dec 26]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429516309050>
7. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TRL, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2010 Jan;14(4):1–331, iii–iv.
8. Denzinger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology*. 2007 Apr;69(4):675–9.
9. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, Edinburgh Uro-Oncology Group. 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*. 2010 May;57(5):843–9.

10. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):90–107.

11. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Montironi R. Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer. *J Clin Pathol*. 2002 Sep;55(9):641–7.

12. Donat SM. Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2003 Nov;30(4):765–76.

13. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux 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*. 2006 Mar;49(3):466-465-477.

14. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BWG, Compérat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013 Oct;64(4):639–53.

15. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):234–41.

16. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, Liaw J, Durán V, et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014 Aug;23(8):1529–38.

17. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C, Levi F. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol*. 2011 Jul;60(1):1–15.

18. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2014 Jul;66(1):59–73.

19. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int*. 2008 Nov;102(9 Pt B):1242–6.

20. Rigaud J, Karam G, Braud G, Glemain P, Buzelin J-M, Bouchot O. [T1 bladder tumors: value of a second endoscopic resection]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2002 Feb;12(1):27–30.

21. Grimm M-O, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*. 2003 Aug;170(2 Pt 1):433–7.
22. Sfakianos JP, Kim PH, Hakimi AA, Herr HW. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol*. 2014 Feb;191(2):341–5.
23. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, Cronin A, Bochner B, Donat SM, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol*. 2009 Dec;56(6):903–10.
24. Jocham D, Stepp H, Waidelich R. Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *Eur Urol*. 2008 Jun;53(6):1138–48.
25. Berrahmoune S. Étude des mécanismes régissant l'efficacité photodynamique sélective de l'Héxylaminolévulinate-Protoporphyrine IX dans le traitement du cancer de la vessie. Application dans le cadre de la prévention de ses récurrences. [Internet]. Université Henri Poincaré-Nancy I; 2009 [cited 2015 Dec 10]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00375927/>
26. Whitmore WF, Bush IM, Esquivel E. TETRACYCLINE ULTRAVIOLET FLUORESCENCE IN BLADDER CARCINOMA. *Cancer*. 1964 Dec;17:1528–32.
27. Kelly JF. Haematoporphyrins in the diagnosis and treatment of carcinoma of the bladder. *Proc R Soc Med*. 1975 Aug;68(8):527–8.
28. Benson RC, Farrow GM, Kinsey JH, Cortese DA, Zincke H, Utz DC. Detection and localization of In situ carcinoma of the bladder with hematoporphyrin derivative. *Mayo Clin Proc*. 1982 Sep;57(9):548–55.
29. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B*. 1990 Jun;6(1–2):143–8.
30. Marti A, Jichlinski P, Lange N, Ballini J-P, Guillou L, Leisinger HJ, et al. Comparison of aminolevulinic acid and hexylester aminolevulinate induced protoporphyrin IX distribution in human bladder cancer. *J Urol*. 2003 Aug;170(2 Pt 1):428–32.
31. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011 Jan;27(01):3–10.

32. Frimberger D, Zaak D, Stepp H, Knüchel R, Baumgartner R, Schneede P, et al. Autofluorescence imaging to optimize 5-ALA-induced fluorescence endoscopy of bladder carcinoma. *Urology*. 2001 Sep;58(3):372–5.
33. Batlle AM. Porphyrins, porphyrias, cancer and photodynamic therapy--a model for carcinogenesis. *J Photochem Photobiol B*. 1993 Sep;20(1):5–22.
34. Fukuda H, Casas A, Batlle A. Aminolevulinic Acid: From Its Unique Biological Function to Its Star Role in Photodynamic Therapy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005 Feb;37(2):272–6.
35. Greenbaum L, Katcoff DJ, Dou H, Gozlan Y, Malik Z. A porphobilinogen deaminase (PBGD) Ran-binding protein interaction is implicated in nuclear trafficking of PBGD in differentiating glioma cells. *Oncogene*. 2003 Aug 14;22(34):5221–8.
36. Fotinos N, Campo MA, Popowycz F, Gurny R, Lange N. 5-Aminolevulinic Acid Derivatives in Photomedicine: Characteristics, Application and Perspectives. *Photochem Photobiol*. 2006;82(4):994.
37. Döring F, Walter J, Will J, Föcking M, Boll M, Amasheh S, et al. Delta-aminolevulinic acid transport by intestinal and renal peptide transporters and its physiological and clinical implications. *J Clin Invest*. 1998 Jun 15;101(12):2761–7.
38. Witjes JA, Babjuk M, Gontero P, Jacqmin D, Karl A, Kruck S, et al. Clinical and Cost Effectiveness of Hexaminolevulinate-guided Blue-light Cystoscopy: Evidence Review and Updated Expert Recommendations. *Eur Urol*. 2014 Nov;66(5):863–71.
39. Rouprêt M, Malavaud B, Molinier L, Leleu H, Blachier M, Marteau F. [Cost-effectiveness of transurethral resection of the bladder with blue light in patients with non muscle invasive bladder cancer in France]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2015 Apr;25(5):256–64.
40. Bryan RT, Billingham LJ, Wallace DMA. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJU Int*. 2008 Mar;101(6):702–6.
41. Liu J-J, Droller MJ, Liao JC. New Optical Imaging Technologies for Bladder Cancer: Considerations and Perspectives. *J Urol*. 2012 Aug;188(2):361–8.
42. Cauberg ECC, de Bruin DM, Faber DJ, van Leeuwen TG, de la Rosette JJMCH, de Reijke TM. A New Generation of Optical Diagnostics for Bladder Cancer: Technology, Diagnostic Accuracy, and Future Applications. *Eur Urol*. 2009 Aug;56(2):287–97.

43. Cauberg ECC, Kloen S, Visser M, de la Rosette JJMCH, Babjuk M, Soukup V, et al. Narrow Band Imaging Cystoscopy Improves the Detection of Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Urology*. 2010 Sep;76(3):658–63.
44. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun Y-H, Valiquette L, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol [Internet]*. 2016 Apr [cited 2016 May 30]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283816300318>
45. Mannath J, Subramanian V, Hawkey C, Ragnath K. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2010 May;42(05):351–9.
46. Patel P, Bryan RT, Wallace DMA. Emerging Endoscopic and Photodynamic Techniques for Bladder Cancer Detection and Surveillance. *Sci World J*. 2011;11:2550–8.
47. Herr H, Donat M, Dalbagni G, Taylor J. Narrow-band imaging cystoscopy to evaluate bladder tumours - individual surgeon variability: SURGEON VARIABILITY IN NBI CYSTOSCOPY TO EVALUATE BLADDER TUMOURS. *BJU Int*. 2009 Dec 11;106(1):53–5.
48. Bryan RT, Shah ZH, Collins SI, Wallace DMA. Narrow-Band Imaging Flexible Cystoscopy: A New User's Experience. *J Endourol*. 2010 Aug;24(8):1339–43.
49. Shen Y-J, Zhu Y-P, Ye D-W, Yao X-D, Zhang S-L, Dai B, et al. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of primary non-muscle invasive bladder cancer: a “second look” matters? *Int Urol Nephrol*. 2012 Apr;44(2):451–7.
50. Inoue K, Fukuhara H, Shimamoto T, Kamada M, Iiyama T, Miyamura M, et al. Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer. *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):1062–74.
51. Kang W, Cui Z, Chen Q, Zhang D, Zhang H, Jin X. Narrow band imaging-assisted transurethral resection reduces the recurrence risk of non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget [Internet]*. 2015 Jul 18 [cited 2016 Dec 31]; Available from: <http://www.oncotarget.com/abstract/13054>
52. Lee JY, Cho KS, Kang DH, Jung HD, Kwon JK, Oh CK, et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection

for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Jan 21];15(1). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/15/566>

53. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmström P-U, Jocham D, Brennhovd B, et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer--a multicenter study. *J Urol*. 2003 Jul;170(1):226–9.

54. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, Lerner S, Cookson M, Albala D, et al. A Comparison of Hexaminolevulinate Fluorescence Cystoscopy and White Light Cystoscopy for the Detection of Carcinoma In Situ in Patients With Bladder Cancer: A Phase III, Multicenter Study. *J Urol*. 2007 Jul;178(1):68–73.

55. Rink M, Babjuk M, Catto JWF, Jichlinski P, Shariat SF, Stenzl A, et al. Hexyl Aminolevulinate–Guided Fluorescence Cystoscopy in the Diagnosis and Follow-up of Patients with Non–Muscle-invasive Bladder Cancer: A Critical Review of the Current Literature. *Eur Urol*. 2013 Oct;64(4):624–38.

56. Yuan H, Qiu J, Liu L, Zheng S, Yang L, Liu Z, et al. Therapeutic outcome of fluorescence cystoscopy guided transurethral resection in patients with non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 2013;8(9):e74142.

57. Ray ER, Chatterton K, Khan MS, Chandra A, Thomas K, Dasgupta P, et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guérin. *BJU Int*. 2010 Mar;105(6):789–94.

58. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, Niemierko A, Drumm M, Heney NM, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 Jan 15]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283816309241>

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

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

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

NOM : LOUBERSAC

PRENOM : THOMAS

Titre de Thèse : ÉTUDE PROSPECTIVE COMPARATIVE DES TECHNIQUES HEXVIX – NBI – LUMIERE BLANCHE DANS LE DIAGNOSTIC DES TUMEURS VESICALES AU CHU DE NANTES DE MAI 2015 A MAI 2016 PORTANT SUR 46 PATIENTS

-Introduction : La détection des lésions tumorales lors de résection trans-urétrale de vessie est essentielle et l'utilisation de la lumière blanche (LB) seule peut omettre des lésions. La technologie Hexvix* est utilisée en complément dans des indications précises. La technologie NBI est récente et en cours d'évaluation.

-Matériel et Méthode : Nous avons réalisé étude prospective mono-centrique au CHU de Nantes de mai 2015 à mai 2016 portant sur 46 patients. Nous avons comparé les performances diagnostiques du NBI, de la LB et de l'Hexvix* sur les 6 premiers mois puis la LB et l'Hexvix* sur les 6 derniers mois.

-Résultats : Dans la cohorte NBI-LB-Hexvix*, 20 lésions (9 lésions planes et 11 lésions papillaires) ont été analysées chez les 9 patients. Le diagnostic histologique a été : 6 cas de lésions non tumorale (30%), 6 cas de pTa-pT1 (30%), 7 cas de Carcinome in situ (35%) et 1 cas de pT2 (5%). Pour la comparaison lésion tumorale / lésion non tumorale, la sensibilité (SEN) a été de 100% pour la LB, de 100% pour l'Hexvix* et 71% pour le NBI. La spécificité (SPE) a été de 33% pour la LB, de 20% pour l'Hexvix* et de 33% pour le NBI. Dans la cohorte LB-Hexvix*, 111 lésions (78 lésions planes et 33 lésions papillaires) ont été analysées chez les 37 patients. Le diagnostic histologique a été : 64 tumeurs pT0 (57.7%) et 47 lésions tumorales (43.3%) avec 31 tumeurs pTa (27.9%), 4 tumeur pT1 (3.6%), 10 tumeurs pTIS (9%) et 2 tumeur pT2 ou plus (1.8%) Pour la comparaison lésion tumorale / lésion non tumorale, la SEN a été de 79% pour la LB et de 94% pour l'Hexvix* avec une différence statistiquement significative ($p=0,039$). La SPE a été de 38% pour la LB, et de 13% pour l'Hexvix* ($p=0,006$). Pour l'analyse uniquement des lésions planes, la SEN a été de 52% pour la LB et de 92% pour l'Hexvix* avec une différence statistiquement significative ($p= 0.0433$). L'Hexvix a permis de détecter 12 lésions tumorales supplémentaires dont 8 lésions tumorales de haut grade par rapport à la LB.

Conclusion : La technologie NBI a des performances diagnostiques inférieurs à la LB et à l'Hexvix*. L'Hexvix* est complémentaire de la LB pour détecter des lésions tumorales supplémentaires particulièrement les lésions planes, de haut grade et suspecte de CIS.

MOTS-CLES : Narrow Band Imaging, Photodynamic diagnosis, Hexvix, Non-muscle invasive bladder cancer, Carcinoma in situ