

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014-2015

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 23 avril 2015 à Poitiers
par Mr Simon BERNARDEAU

« Evaluation de la Mitomycine C en instillation pré opératoire immédiate (IPOI) des résections endoscopiques des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle comparée à l'instillation post-opératoire précoce (IPOP). Conception et mise en place d'une étude prospective, multicentrique, randomisée. »

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Bertrand Doré

Membres : Monsieur le Professeur Jacques Irani
Monsieur le Professeur Jean Pierre Richer
Monsieur le Docteur Olivier Celhay

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jacques Irani

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014-2015

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 23 avril 2015 à Poitiers
par Mr Simon BERNARDEAU

« Evaluation de la Mitomycine C en instillation pré opératoire immédiate (IPOI) des résections endoscopiques des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle comparée à l'instillation post-opératoire précoce (IPOP). Conception et mise en place d'une étude prospective, multicentrique, randomisée. »

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Bertrand Doré

Membres : Monsieur le Professeur Jacques Irani
Monsieur le Professeur Jean Pierre Richer
Monsieur le Docteur Olivier Celhay

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jacques Irani



Le Doyen,

Année universitaire 2014 - 2015

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie – radiothérapie (**en disponibilité 1 an à compter de janvier 2014**)
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
12. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
13. DROUOT Xavier, physiologie
14. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
15. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
16. FAURE Jean-Pierre, anatomie
17. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
18. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
19. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
20. GILBERT Brigitte, génétique
21. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
22. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
23. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
24. GUILLET Gérard, dermatologie
25. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
26. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
27. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
28. HERPIN Daniel, cardiologie
29. HOUETO Jean-Luc, neurologie
30. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
31. IRANI Jacques, urologie
32. JABER Mohamed, cytologie et histologie
33. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
34. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
35. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
36. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement 2 ans à compter de janvier 2014**)
37. KITZIS Alain, biologie cellulaire
38. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
39. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
40. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
41. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
42. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
43. MACCHI Laurent, hématologie
44. MARECHAUD Richard, médecine interne
45. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
46. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
47. MIGEOT Virginie, santé publique
48. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
49. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
50. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
51. NEAU Jean-Philippe, neurologie
52. ORIOT Denis, pédiatrie
53. PACCALIN Marc, gériatrie
54. PAQUEREAU Joël, physiologie
55. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
56. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
57. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
58. POURRAT Olivier, médecine interne
59. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
60. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
61. RICHER Jean-Pierre, anatomie
62. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, oncologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maitres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGEON Remy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maitres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECO-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A notre maitre et président de jury,
Monsieur le Professeur Bertrand Doré,
Professeur émérite en Urologie, chirurgien urologue

Vous m'avez accueilli en urologie, et je vous en remercie.
Vous avez su me transmettre votre curiosité, votre dynamisme, votre expérience, votre rigueur, et surtout, votre amour de cette discipline.
Vous me faites l'honneur de présider ce jury.
Puissiez-vous trouver dans ce travail le témoignage de ma gratitude et de mon admiration.

A notre maitre et directeur de thèse,
Monsieur le Professeur Jacques Irani,
Professeur en Urologie, chirurgien urologue

C'est un honneur et un privilège de travailler à vos côtés chaque jour. Votre rigueur intellectuelle est un exemple.
Vous me faites confiance pour réaliser ce travail, et j'espère en être à la hauteur.
Cette thèse n'est qu'une étape.
Veuillez trouver en ce travail l'expression de ma gratitude et de mon admiration.

A notre maitre,
Monsieur le Professeur Jean-Pierre Richer
Professeur en Anatomie, chirurgien viscéral

Depuis ma première année de médecine vous guidez mes pas au travers de l'anatomie, puis de la chirurgie.
Vos connaissances de l'anatomie, de la chirurgie, votre empathie, votre dévouement envers vos patients, votre humanité, sont pour moi une source d'inspiration.
Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury,
Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon admiration.

A Monsieur le Docteur Olivier Celhay,
Chirurgien urologue

J'essaie, non sans difficulté parfois, de suivre ton chemin. Tu es pour moi un chirurgien exemplaire, tant par ta rigueur intellectuelle et technique, que par l'écoute de tes patients.
Tu me fais l'honneur d'être membre de ce jury, reçois ici le témoignage de mon amitié sincère.

Au Docteur Baptiste Tisserand, chirurgien urologue
Je ne me destinai pas à l'urologie, et j'ai croisé ton bistouri
« Ce n'est pas toi qui choisis l'urologie, c'est l'urologie qui te choisit ».

Aux Docteurs Vincent Estrade et Didier Bon, chirurgiens urologues

Vous m'avez accompagné dans mes premiers pas d'interne, m'avez appris les bases de l'urologie, je ne l'oublierai pas. Le mot compagnonnage prend tout son sens à vos côtés.

Au Docteur Alexis Puichaud, chirurgien urologue

Tu as été un facteur déterminant dans mon choix de l'urologie. Un week-end d'astreinte fait de PMO, greffes, tennis et bière, pauvre en sommeil, mais dans la bonne humeur! J'ai su ce jour là ce que je voulais faire!

Au Docteur Pierre Pillot, chirurgien urologue

Quel plaisir de travailler à tes côtés!

Ta rigueur, ton abnégation, et ta volonté de bien faire sont pour moi exemple.

Aux Docteurs Thomas Charles & Elodie Verdier, chirurgiens urologues

Merci de me faire confiance, c'est un plaisir de travailler à vos côtés.

Aux Docteurs Benjamin Roussel & Charalambos Charalambous, chirurgiens viscéraux

Un semestre passé à la vitesse de l'éclair, plein de Hartmann, péritonites, « vésicules de m**** », Pechoooooossss, PLB, matchs de foot,.....que du bonheur ! J'espère que vous êtes heureux dans vos nouvelles vies.

Aux Professeurs Bataille, Rigoard, aux Docteurs Listrat et Blanc, neurochirurgiens,

Le grand saut en 2^{ème} semestre ! Ces 6 mois resteront à jamais gravé dans ma mémoire.

Vous m'avez appris à repousser mes limites, physiques, intellectuelles, j'espère avoir été à la hauteur. J'ai longtemps cru au fond de moi devoir revenir vers vous, mais j'ai finalement choisi une autre voie.

Au Professeur Jean-Louis Kraimps, aux Docteurs Gauzolino, David, Barussaud, Goia, Cancel, Ngo, Muller, Bahuet, chirurgiens viscéraux et orthopédistes,

Pour m'avoir guidé dans mes premiers pas de chirurgien.

Aux équipes paramédicales et aux secrétaires du service d'Urologie du CHU de Poitiers : à

Flo pour manager tous ces chirurgiens parfois caractériels avec tendresse, à Anne-Claire, Christophe, infirmiers, aux IBODE, et Anne, Mélanie, Carol, et Sophie, secrétaires.

A mes collègues, de belles rencontres qui font les joies de l'internat : Olivier, Aurélie, Mélanie, Alex, PO, FX, PY, Georges, Saytha, Maman Racha, déjà grands.... Charles, Gaël, Guillaume, Clément, Alex, Chris et Damien, bon courage pour la suite !

A mes amis :

Pylum, Papaouch, Maxoo: une amitié fidèle et sincère qui dure depuis maintenant plus de 10 ans ! Votre gentillesse, votre humour, votre humanité, votre culture, et surtout votre connerie, m'impressionnent un peu plus chaque jour... Vous êtes exceptionnels ! Je suis très fier de votre réussite personnelle et professionnelle.

A Marine, Mathias, Yohann, mamie Nouvier, Elise, Antoine : quelle chance j'ai eu de croiser votre chemin lors de ce premier semestre à Angoulême !

A Angeline, « Odeline fion fion du bois pour la mère nicolas » : ta folie n'a d'égal que ta gentillesse !

A Lolo Delbastos : parce que l'orthopédie c'est une histoire de gitans !

A Maxence : personne ne t'égaleras jamais lors de nos biblios de 7h du mat' !

A Julie, le petit poussin allemand !

A ma famille :

A mes parents, je n'ai jamais su vous remercier. Puissé-je vous apporter par mes réalisations professionnelles et personnelles le juste retour de votre amour.

A Camille, ma sœur, je ne sais pas te le dire, mais peut-être te l'écrire, je t'aime et suis fier de toi.

A mes grands-parents.

A la team Flausse, Alma, Arthur et Antonin. Dès les premiers instants, je me suis senti à l'aise à vos côtés. Votre amour de l'autre, votre facilité à l'exprimer, votre gentillesse, et votre petit grain de folie me fascinent ! Ne changez pas !

A Patrice, ce gout pour l'aventure et la liberté, qui montre que tout est possible ! à quand la prochaine nav' ?

A Françoise, tu m'as toujours aidé, conseillé, rassuré, et aimé...

A Roxane, sans toi la vie n'aurait de sens. Je suis tellement fier de toi... Merci d'être à mes côtés.

Table des matières

1. Généralités :	11
1.1 Epidémiologie :	11
1.2 Facteurs de risque :	11
1.3 Anatomopathologie :	12
1.4 Notions de Progression et de Récidive:	17
1.5 Diagnostic :	19
1.5.1 Examen clinique :	19
1.5.2 Examens complémentaires biologiques et morphologiques :	19
1.5.3 Cytologie urinaire :	20
1.5.4 Cystoscopie :	20
1.6 Traitement chirurgical : la résection transurethrale de vessie (RTUV) :	21
1.6.1 Technique chirurgicale :	21
1.6.2 Complications chirurgicales:	23
1.6.2.1 La complication hémorragique :	23
1.6.2.2 La complication traumatique :	23
1.6.2.3 La complication infectieuse :	23
1.7 Les instillations endovésicales :	24
1.7.1 TVNIM de faible risque :	24
1.7.2 TVNIM de risque intermédiaire :	24
1.7.3 TVNIM à haut risque :	25
1.8 Surveillance carcinologique des TVNIM :	27
1.8.1 TVNIM de faible risque :	27
1.8.2 TVNIM de risque intermédiaire :	27
1.8.3 TVNIM à haut risque :	27
1.9 La Mitomycine C :	27
1.9.1 Mécanisme d'action de la MMC :	28
1.10 Problématique :	28
1.11 Instillation post-opératoire précoce : rationnel scientifique :	29
2. Matériels et méthodes :	31
2.1 Mise en place de l'étude IPOI-IPOP :	31
2.1.1 Objectifs de l'étude :	31
2.1.2 Conception de la recherche	32
2.1.2.1 Caractéristiques de l'étude :	32
2.1.2.2 Sélection et exclusion des sujets :	32
2.1.2.3 Durée de participation :	33
2.1.2.4 Déroulement de l'étude :	33
2.1.2.5 Design de l'étude :	36
2.1.2.6 Protocole d'administration du produit – Pharmacologie	37
2.2 Démarches de mise en place de l'étude IPOI-IPOP :	38
2.2.1 Titre de l'étude IPOI-IPOP :	38
2.2.2 Responsables de l'étude :	38
2.2.3 Démarches et autorisations :	38
2.2.4 Budget:	39
2.2.5 Financement et assurance :	39
2.2.6 Sécurité et réglementation de l'étude	40
2.2.6.1 Paramètres d'évaluation de la sécurité	40
2.2.6.2 Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité	40
2.2.6.3 Procédure et notification des événements indésirables	40
Définitions	40
2.2.6.4 Rôle de l'investigateur	41
Notification des événements indésirables graves	41

Informations à transmettre au promoteur-----	42
Modalités de notification au promoteur-----	42
Délai de notification au promoteur-----	42
2.2.6.5 Spécificités du protocole -----	42
2.2.6.6 Rôle du promoteur -----	42
Analyse des événements indésirables graves-----	43
Cotation de l'imputabilité-----	43
Déclaration des effets indésirables graves inattendus-----	43
2.2.6.7 Comité de Surveillance -----	43
3. Résultats :-----	45
3.1 Données épidémiologiques :-----	45
3.2 Données anatomopathologiques :-----	46
3.3 Données liées à l'acte opératoire :-----	48
3.4 Données sur la récurrence :-----	48
4. Discussion :-----	50
4.1 Synthèse de l'étude à ce jour :-----	50
4.2 Interprétation des résultats : orientations, limites et perspectives.-----	51
4.3 Impact médico-économique de l'IPOP dans les TVNIM :-----	52
4.4 Impact de l'IPOP sur la récurrence :-----	53
5. Conclusion :-----	55
6. Bibliographie :-----	56
Annexe 1 : Ordonnance de commande du produit à la Pharmacie -----	60
Annexe 2 : Lettre d'Information au Patient -----	61
Annexe 3 : Formulaire de Consentement Eclairé du Patient -----	64
Annexe 4 : Notice d'Information de l'Utilisation de la Mitomycine C -----	65
Annexe 5 : Budget prévisionnel du protocole IPOI-IPOP-----	66
SERMENT-----	68

ABREVIATIONS :

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AFU : Association Française d'Urologie
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARC : Attachée de Recherche Clinique
AUA : American Urology Association
BCG : Bacille de Calmette & Guerin
CCAFU : Comité de Cancérologie de l'AFU
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIS : Carcinome in Situ
CPP : Comité de Protection des Personnes
E-CRF : Electronic Case Report Form
EAU : European Association of Urology
ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines
EMDA : Electromotiv Drug Administration
EORTC : European Organisation of Research and Treatment of Cancer
EVI : Evènement Indésirable
EVIG : Evènement Indésirable Grave
ICH : International Conference of Harmonisation
IPOI : Instillation Pré Opératoire Immédiate
IPOP : Instillation Post Opératoire Précoce
LMP : Low Malignancy Potential
MMC : Mitomycine C
NAT : N-Acétyl Transférase
NFS : Numération Formule Sanguine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RTUV : Résection Trans Urethrale de Vessie
TEC : Technicien d'Etude Clinique
TURP : Trans Urethral Prostate
TVIM : Tumeur de Vessie Infiltrant le Muscle
TVNIM : Tumeur de Vessie N'Infiltrant pas le Muscle
UICC : Union Internationale Contre le Cancer

1. Généralités :

1.1 Epidémiologie :

Un carcinome vésical est diagnostiqué ou traité dans le monde chez 2,7 millions de personnes chaque année (1). Il est le **7^{ème} cancer** le plus fréquent chez l'homme et le **17^{ème}** chez la femme, à travers le monde. Il existe une variabilité épidémiologique forte entre les pays occidentaux (forte prévalence) et les autres, notamment l'Asie (2). En effet, il représente dans ces pays (Amérique du Nord et Europe occidentale) respectivement les **4^{ème}** et **9^{ème}** cancer le plus fréquent chez l'homme et la femme, le sex ratio étant de 4:1.

Dans la majorité des cas, les tumeurs urothéliales apparaissent après 60 ans (1).

En France, le cancer de vessie est le **5^{ème}** cancer le plus fréquent, et il occupe le **7^{ème} rang des décès tous cancers confondus** (données de l'Institut National de Veille Sanitaire 2012). Il constitue donc le second cancer urologique après la prostate, et son incidence actuelle est en augmentation en France, avec environ **12 000 nouveaux cas diagnostiqués par an**, mais sa mortalité reste stable.

En conséquence, la prise en charge de ce cancer constitue une priorité en terme de santé publique (3).

1.2 Facteurs de risque :

Le tabagisme et l'exposition professionnelle à des carcinogènes urinaires ont depuis longtemps montré leur lien avec l'augmentation du risque de cancer de vessie (4).

Le tabagisme est le premier facteur de risque du cancer de vessie. Il est impliqué dans près de 50% d'entre eux. Le risque est multiplié par 3 chez les patients fumeurs par rapport aux non-fumeurs, corrélé à la durée et à l'intensité de l'exposition (5).

L'exposition professionnelle est également connue depuis de nombreuses années, décrite par Rhen en 1895, qui avait publié à l'époque une série de 3 cas de cancers de vessie chez des ouvriers travaillant dans l'industrie des colorants (contenant

de l'aniline)(6). Les amines aromatiques, les nitrosamines, les hydrocarbures polycycliques retrouvés dans l'industrie du textile, du cuir, des colorants ou du pétrole sont les principaux agents pathogènes.

5 à 25% des cancers de vessie seraient dus à une exposition professionnelle, mais ceux-ci restent actuellement sous-déclarés, et par conséquent sous-évalués (7).

Par ailleurs, il est maintenant sûr que certaines prédispositions génétiques jouent un rôle dans la survenue d'un cancer de vessie, avec une sensibilité accrue lors d'une exposition aux autres facteurs de risque (3). En effet, certains gènes impliqués dans le métabolisme de substances exogènes, notamment au niveau de l'enzyme N-Acétyltransférase, présente un polymorphisme responsable de variabilité quant à sa vitesse d'action. Il a été démontré qu'un individu présentant un profil dit « acétyleur lent » présente un excès de risque de cancer de vessie. Ce risque est par ailleurs accru en cas d'association avec le phénotype cytochrome P450 IA2 (CYP1A2) (8).

Enfin, l'inflammation vésicale chronique (sondes à demeure, bilharziose, calcul), certaines chimiothérapies comme le cyclophosphamide et l'irradiation pelvienne sont des facteurs de risque identifiés.

1.3 Anatomopathologie :

90% des tumeurs de vessie sont des **carcinomes urothéliaux**. Ils sont développés à partir de l'urothélium vésical qui est l'épithélium de revêtement des voies excrétrices urinaires.

Les autres types les plus représentés sont :

- Carcinomes épidermoïdes (surtout développés en cas de bilharziose), 6%.
- Adénocarcinomes, 2%.
- Carcinomes neuro-endocrines à petites cellules.

Enfin, les autres entités histopathologiques sont les tumeurs rares comme les sarcomes et lymphomes, et les tumeurs secondaires (envahissement local de lésions primitives pelviennes).

Il convient aujourd'hui de différencier deux types de tumeurs de vessie dans les carcinomes urothéliaux, les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM), et les tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM). Les TVNIM et TVIM sont issues de la nouvelle nomenclature définie par le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie de 2008. Elles remplacent les tumeurs superficielles de vessie (9).

Les TVNIM représentent 75 à 85% des tumeurs vésicales au moment du diagnostic, selon les séries. Le mode d'évolution le plus fréquent des TVNIM est la récurrence locale (intra vésicale). 60 à 70% des patients récidiveront la première année, après traitement, et environ 10% progresseront vers des TVIM ou des formes métastatiques (10).

Les TVNIM sont constituées des tumeurs :

- **Ta** (infiltration de l'urothélium)
- **T1a** (infiltration du chorion superficiel)
- **T1b** (infiltration du chorion profond par invasion de la muscularis

mucosae). L'invasion de la muscularis mucosae dans les tumeurs T1b serait un élément pronostique péjoratif pour la survie sans progression, la survie spécifique et la survie globale dans cette pathologie comparativement aux tumeurs T1a (11).

Le Carcinome in Situ est une entité particulière, puisque plane, agressive, composée de nombreuses atypies nucléolaires, d'architecture anarchique. Non traitée, il évolue systématiquement vers une infiltration pariétale. Il est donc, de facto, considéré comme une lésion à risque élevé.

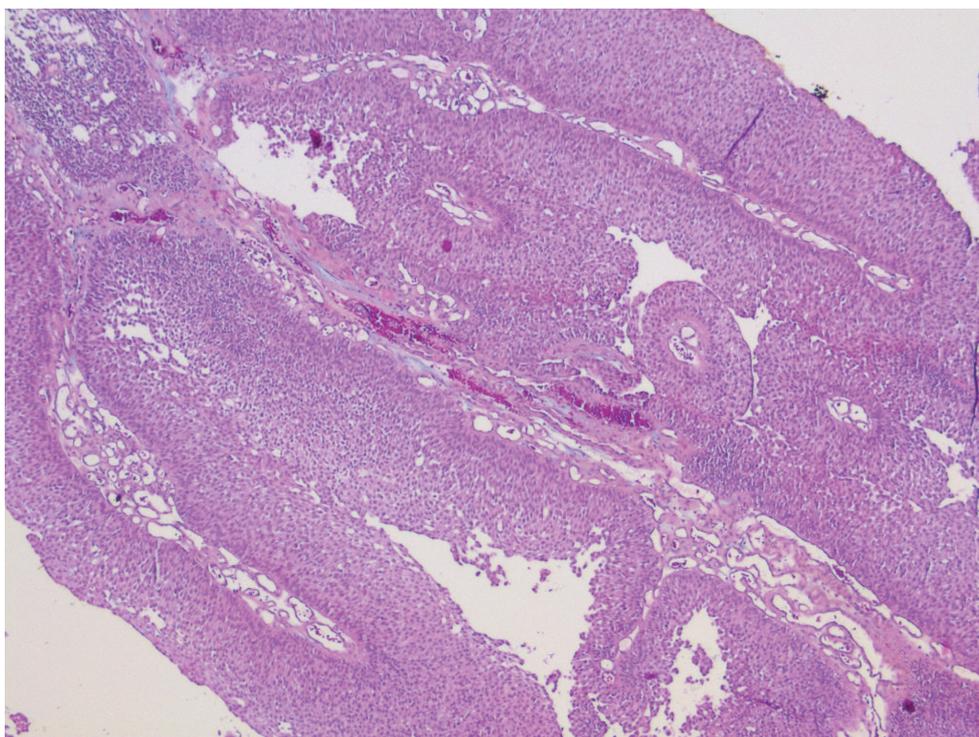


Figure 1 : TVNIM pTa Bas Grade. Microscopie optique x5. Respect de la membrane basale et du chorion (Service d'anatomie et cytologie pathologiques – CHU de Poitiers)

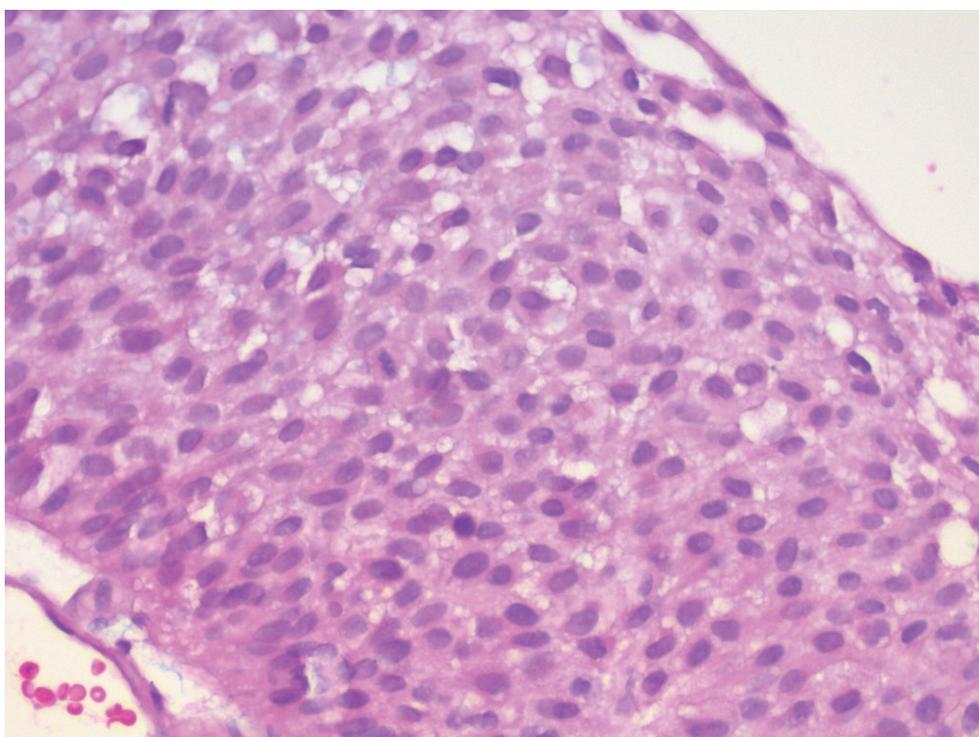


Figure 2 : TVNIM pTa Bas Grade. Microscopie optique x40. Mitoses cellulaires (Service d'anatomie et cytologie pathologiques – CHU de Poitiers)

Les TVIM, qui ne feront pas l'objet d'une description précise ici, puisque leur analyse ne constitue pas le but de ce travail, sont constituées des tumeurs T2a (envahissement du muscle superficiel), T2b (envahissement du muscle profond), T3a et b (envahissement micro et macroscopique du tissu périvésical), T4a et b (envahissement des parois du vagin, de l'utérus ou de la prostate ; ou des parois abdominale ou pelvienne).

Le diagnostic de TVNIM impose l'examen de la totalité des copeaux de résection, et sur la présence de muscle vésical sain sur les copeaux. Le grade cellulaire et le stade tumoral sont les deux critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure. La référence actuelle pour le grading des tumeurs est la classification de l'OMS 2004, associée à la classification TNM de l' Union Internationale Contre le Cancer.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a créé en 1973 une classification internationale. Elle définissait initialement trois grades, de différenciation cellulaire : bien différencié (G1), moyennement différencié (G2) et peu différencié (G3). La caractérisation de la tumeur se faisait en prenant en compte le contingent cellulaire dont le grade était le plus élevé. Ces trois grades évaluaient un risque de récurrence et de progression.

En 2004, l'OMS a proposé une réactualisation de sa classification. Le nombre d'items est plus important. Elle majore la proportion de carcinomes de haut grade par rapport à la classification de l'OMS de 1973 (12), avec certains grades 2 classés en carcinomes de haut grade.

T: Primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Noninvasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : "flat tumour"
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
	T2a Tumour invades superficial muscle (inner half)
	T2b Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue
	T3a Microscopically
	T3b Macroscopically (extravesical mass)
T4	Tumour invades any of the following: prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
	T4a Tumour invades prostate, uterus, or vagina
	T4b Tumour invades pelvic wall or abdominal wall
N: Lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	Metastasis in multiple lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	Metastasis in a common iliac lymph node(s)
M: Distant metastasis	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Figure 3 : EAU guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial cancer of the Bladder: Update 2013(10)

1973 WHO grading
Urothelial papilloma
Grade 1: (G1) Well differentiated
Grade 2: (G2) Moderately differentiated
Grade 3: (G3) Poorly differentiated
2004 WHO grading
Flat lesions
Hyperplasia (flat lesion without atypia or papillary)
Reactive atypia (flat lesion with atypia)
Atypia of unknown significance
Urothelial dysplasia
Urothelial carcinoma <i>in situ</i>
Papillary lesions
Urothelial papilloma (which is a completely benign lesion)
Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential
Low-grade papillary urothelial carcinoma
High-grade papillary urothelial carcinoma
WHO = World Health Organisation.

Figure 4 : EAU guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial cancer of the Bladder: Update 2013(10)

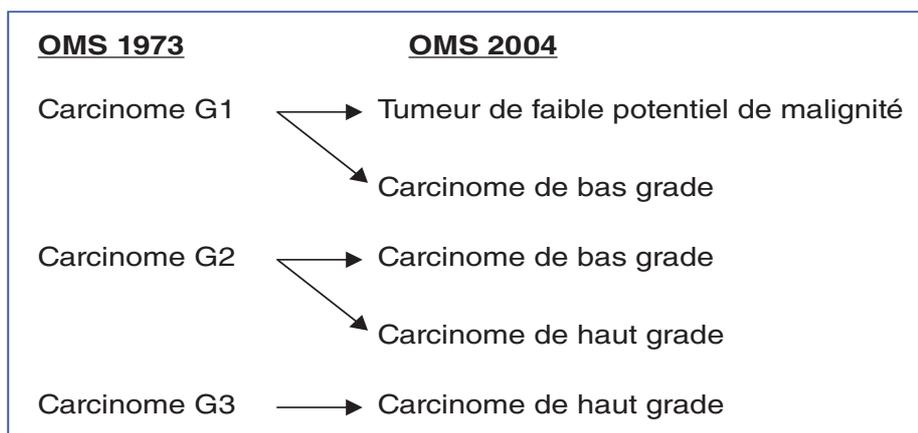


Figure 5 : modification de la classification de l'OMS 1973-2004

1.4 Notions de Progression et de Récidive:

L'évolution la plus fréquente des TVNIM est la **récidive**. Dans la littérature, les taux de récidive varient de **15 à 70%**, avec une grande disparité selon les études, du fait d'inclusions de patients avec des types histopathologiques différents (pTa & pT1 par exemple). D'autre part, la probabilité de progression à 5 ans est de 7 à 40% (13).

Pour optimiser les prises en charge de ces tumeurs, les sociétés savantes, et notamment l' European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), ont créé trois groupes, correspondant chacun à un risque plus ou moins élevé de récidive et de progression. De ces groupes sont nées des tables, permettant aux urologues de prédire précisément le risque de récidive et/ou de progression. Ces tables sont composées de six facteurs : nombre et taille tumorale, existence d'une récidive précoce, stade et grade tumoral, présence de carcinome in situ (14).

- Risque faible :
 - pTa unique, bas grade ou LMP (low malignancy potential), diamètre < 3 cm.
 - absence de récidive tumorale.
- Risque intermédiaire :
 - pTa bas grade ou LMP multifocal et/ou récidivante.
 - pT1 bas grade (grade 1-2 OMS).
- Risque élevé :
 - pTa haut grade (grades 2-3 et 3).

- pT1 haut grade (grade 2-3 et 3) ou T1 récidivante.
- Carcinome in Situ (CIS).

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumors		
Single	0	0
2 to 7	3	3
≥8	6	3
Tumor size		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤1 rec/yr	2	2
>1 rec/yr	4	2
T category		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total score	0-17	0-23

Recurrence score	Prob recurrence 1 year (95% CI)	Prob recurrence 5 years (95% CI)
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%)
Progression score	Prob progression 1 year (95% CI)	Prob progression 5 years (95% CI)
0	0.2% (0%, 0.7%)	0.8% (0%, 1.7%)
2-6	1.0% (.4%, 1.6%)	6% (5%, 8%)
7-13	5% (4%, 7%)	17% (14%, 20%)
14-23	17% (10%, 24%)	45% (35%, 55%)

Figures 6 et 7 : Tables éditées par l'EORTC (14)

1.5 Diagnostic :

1.5.1 Examen clinique :

Le principal signe clinique inaugural d'une tumeur de vessie est **l'hématurie macroscopique**, le plus souvent terminale.

On retrouve également parfois, des troubles urinaires du bas appareil de type **irritatifs**, dominés par la pollakiurie, les impériosités mictionnelles ou les brûlures urinaires. Ces symptômes sont retrouvés dans 20% des cas, et ne sont donc pas à négliger (15).

Il convient par ailleurs de réaliser systématiquement des touchers pelviens à la recherche d'une extension locale aux organes adjacents.

Certains signes généraux s'y associent en cas de stade avancé de la tumeur, comme l'anorexie ou l'asthénie.

1.5.2 Examens complémentaires biologiques et morphologiques :

- Echographie vésicale :

Par voie sus-pubienne, elle a une sensibilité de 61 à 84% pour les tumeurs de type polypoïde supérieures à 5 mm. En revanche, une échographie normale n'élimine pas le diagnostic.

D'autre part, une échographie rénale permet d'évaluer l'intégrité du haut appareil, et de rechercher une éventuelle dilatation urétéro-pyelocalicielle en rapport avec une obstruction urétérale par la tumeur.

- Tomodensitométrie Abdomino-Pelvienne sans et avec injection, temps artériel portal et tardif :

Le scanner permet de caractériser le haut appareil urinaire : il évalue le parenchyme rénal (néphrogramme), la vascularisation rénale, et recherche au temps tardif, une image lacunaire endoluminale sur les voies excrétrices ou la vessie évoquant une tumeur urothéliale.

1.5.3 Cytologie urinaire :

Il s'agit d'un des examens de **référence** dans les diagnostics de tumeur de vessie, ainsi que pour la surveillance.

Sa sensibilité est élevée (> 90%) dans la détection des cellules tumorales de haut grade (notamment les lésions de type Carcinome in Situ); elle est en revanche faible pour les tumeurs de bas grade. Sa négativité n'exclut pas la présence d'une tumeur.

1.5.4 Cystoscopie :

Elle doit être réalisée systématiquement en cas de suspicion de tumeur de vessie. Elle est réalisée sous anesthésie locale, en consultation, en présence d'un examen cytobactériologique des urines (ECBU) stérile, par un opérateur entraîné.

Elle caractérise avec précision les lésions visualisées (taille, aspect macroscopique), leur nombre, leur localisation.

Dans certaines situations, on peut surseoir à la cystoscopie, notamment lorsqu'un examen d'imagerie montre une lésion évidente, et opter directement pour un traitement chirurgical.

1.6 Traitement chirurgical : la résection transurethrale de vessie (RTUV) :

La résection endoscopique des tumeurs de vessie est une technique ancienne, décrite pour la première fois par Edwin Beer en 1910. Initialement, il décrivait une fulguration des lésions papillaires à l'aide d'un courant monopolaire et d'une irrigation par de l'eau stérile. En 1931, Stern et McCarthy amélioraient la technique en créant une anse de résection. Depuis la technique n'a que peu changé. Cependant l'arrivée du courant bipolaire dans les années 2000 a réduit les complications de l'intervention. En effet, la technique d'hémostase étant meilleure, les hémorragies per et post opératoires se sont réduites. Par ailleurs, le changement du liquide d'irrigation vésicale de type glycolle 1,5% par du sérum physiologique, permis par le courant bipolaire, a écarté le TURP (TransUrethral Resection of Prostate) syndrome, caractérisé par une hyponatrémie profonde secondaire à une réabsorption du glycolle par l'organisme.

1.6.1 Technique chirurgicale :

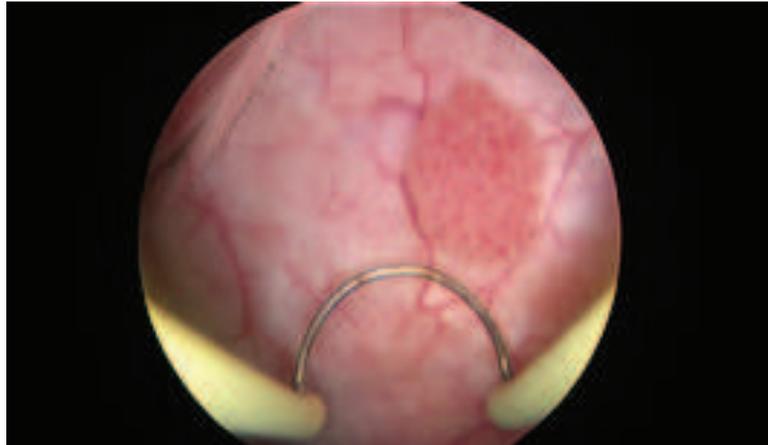
Le patient est installé en position « de la taille », les jambes fléchies placées sur des jambières. L'intervention se déroule sous anesthésie générale ou rachi-anesthésie. Les touchers pelviens sont réalisés systématiquement pour apprécier l'extension tumorale. Une cytologie urinaire peut être réalisée durant la chirurgie, si elle n'a pas été réalisée avant. Le chirurgien réalise ensuite une exploration complète de la vessie au cystoscope rigide, de manière à réaliser une cartographie précise des lésions.

Notons que la technique peut être complétée par une exploration à l'aide d'hexaminolevulinate, pour augmenter la sensibilité de détection des lésions. Elle est actuellement indiquée en cas de cytologie urinaire de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie, ou d'antécédents de tumeurs à haut risque T1G3 et/ou CIS.

La résection comporte une **exérèse complète** de la **partie exophytique** de la tumeur, ainsi que du **lit tumoral**, avec le muscle vésical sous-jacent, pour ne pas sous-évaluer le stade tumoral. Enfin, la **muqueuse adjacente** à la lésion est également emportée, car

elle peut être le siège d'atypies cellulaires. L'ensemble des copeaux réséqués est envoyé en anatomopathologie pour analyse.

Une fois la résection complète, l'hémostase doit être effectuée le plus soigneusement possible. Elle concerne les lits de résection et leurs berges. Un drainage vésical est laissé pendant 24 à 72 heures, associé à un lavage vésical.



Figures 8 et 9 : Tumeurs vésicales d'aspect macroscopique papillaire, faisant évoquer une TVNIM en endoscopie

1.6.2 Complications chirurgicales:

Elles sont principalement de trois types : traumatique, hémorragique, infectieuse.

1.6.2.1 La complication hémorragique :

Elle représente environ 2,5% des RTUV (16). C'est la cause la plus fréquente de reprise chirurgicale. Une transfusion est nécessaire dans 2,3 à 7% des cas (17). Le lavage vésical post opératoire permet de limiter le risque de caillotage vésical en cas de saignement. Un décaillotage manuel peut être effectué au lit du patient. En cas d'échec, une réintervention est nécessaire.

1.6.2.2 La complication traumatique :

La perforation vésicale peut-être sous ou intra péritonéale. Elle peut être repérée endoscopiquement par une difficulté à obtenir une vessie en réplétion, ou bien par la visualisation de la graisse périvésicale ou d'intestin grêle. On peut également observer une distension abdominale par accumulation du liquide d'irrigation dans l'abdomen. Le taux de perforation détecté en per opératoire varie de 1 à 4%, mais ce taux est probablement sous estimé (16) (18).

En cas de perforation extra péritonéale, un drainage vésical prolongé de quelques jours permet une cicatrisation complète de la vessie et est souvent sans conséquence pour le patient. Les perforations intra péritonéales sont plus rares, mais nécessitent une réparation vésicale chirurgicale, avec un abord par laparotomie ou coelioscopie (19).

1.6.2.3 La complication infectieuse :

On note une grande disparité selon les séries, de 2 à 39% (20). Le geste chirurgical doit être réalisé sous couvert d'un ECBU stérile, ou en cas de positivité de celui-ci, sous antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme. Les recommandations françaises du sous-comité d'infectiologie de l'AFU sont strictes, une antibioprophylaxie pré opératoire par céphalosporine de seconde génération doit être réalisée (21).

1.7 Les instillations endovésicales :

En fonction du risque de récurrence et de progression, les instillations adjuvantes endovésicales peuvent être indiquées. Elles sont de deux types : **chimiothérapie** « Mitomycine C - MMC», et **immunothérapie** « BCG thérapie – Bacille de Calmette et Guérin».

1.7.1 TVNIM de faible risque :

Une instillation post-opératoire précoce (**IPOP**) de Mitomycine C est **recommandée**. Mais comme nous le verrons plus tard au cours de ce travail, elle n'est que peu réalisée en pratique par les urologues, compte tenu de contre-indications fréquentes et multiples, ainsi que des difficultés de logistique et d'organisation.

Pourtant, l'IPOP a montré son efficacité dans la diminution du risque de récurrence des TVNIM de faible risque (22).

1.7.2 TVNIM de risque intermédiaire :

L'IPOP doit être réalisée en l'absence de contre-indications.

Dans un second temps, un **traitement adjuvant par instillations endovésicales** est recommandé.

Un traitement d'induction et d'entretien par mitomycine C doit être envisagé. La mitomycine C réduit le risque de récurrence, mais pas de progression. Seule la BCG-thérapie avec traitement d'induction puis d'entretien réduit le risque de progression vers un envahissement musculaire (23). La BCG-thérapie peut donc être discutée en cas de risque intermédiaire. Il a été montré dans certains essais que la BCG-thérapie est supérieure à la chimiothérapie dans le traitement des TVNIM de risque intermédiaire en terme de survie sans récurrence, de survie globale et spécifique. Mais, la BCG-thérapie reste controversée dans le traitement des TVNIM de risque intermédiaire, du fait d'une toxicité importante et d'une mauvaise tolérance clinique dans le temps.

Il convient donc, en premier lieu, dans les risques intermédiaires, de réaliser une chimiothérapie d'induction puis d'entretien, puis, seulement en cas d'échec, de recourir à l'immunothérapie.

Le schéma actuel comporte 6-8 instillations hebdomadaires puis 1 instillation par mois pendant un an.

Le groupe des TVNIM de risque intermédiaire constitue un groupe hétérogène où le risque individuel de récurrence et de progression doit être évalué de manière à déterminer la meilleure prise en charge.

1.7.3 TVNIM à haut risque :

Une **RTUV dite de « second look »**, doit systématiquement être réalisée dans les 4 à 6 semaines suivant le diagnostic. Elle a pour but de compléter la première résection. En effet, le traitement par **immunothérapie** est la règle, mais n'a d'effet qu'en cas de résection complète, excepté pour le carcinome in situ.

La BCG thérapie comporte un traitement d'induction de 6 instillations hebdomadaires de BCG suivi de 3 instillations hebdomadaires après un arrêt de 6 semaines (schéma 6+3). Le traitement d'induction peut être associé à un traitement dit d'entretien, comportant selon les recommandations actuelles 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 et 36 mois (protocole de Lamm).

Les effets secondaires du BCG sont nombreux, avec une tolérance variable selon les patients :

- Locaux/irritatifs : pollakiurie, dysurie, hématurie, fuites.
- Régionaux : douleurs pelviennes, prostatite, épидидymite, orchite, abcès.
- Généraux : fièvre > 38,5°C, asthénie, syndrome grippal, arthralgies, rash cutané et autres signes allergiques.

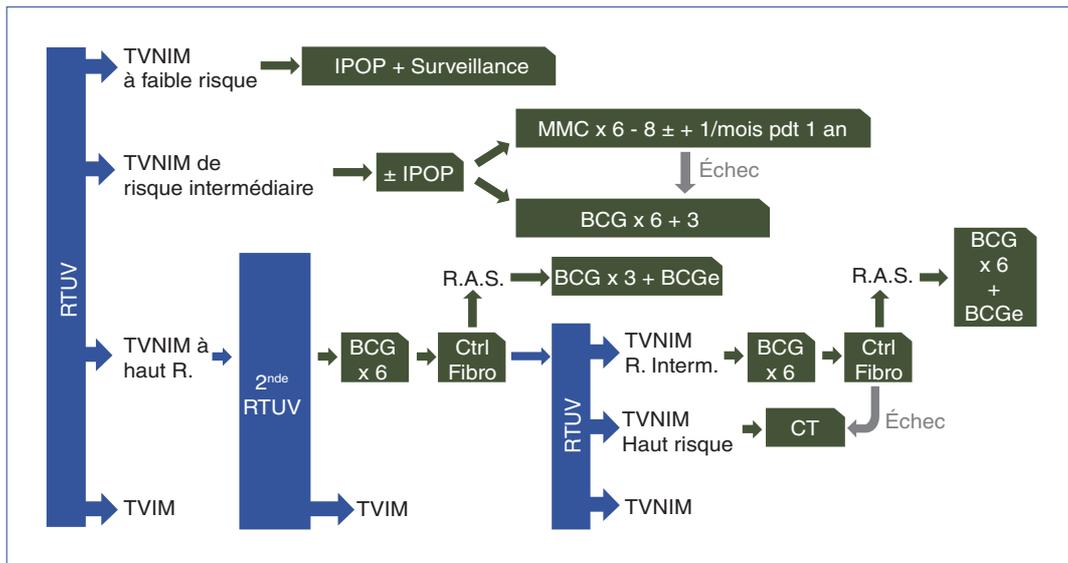


Figure 10 : Algorithme décisionnel dans les TVNIM : tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle ; TVIM : Tumeur de vessie infiltrant le muscle ; IPOP : instillation post opératoire précoce ; MMC : instillation endovésicale de mitomycine C ; BCG : instillation endovésicale de BCG ; BCGe : traitement d'entretien ; Ctrl fibro : contrôle fibroscopique ; CT : cystectomie totale ; RAS : rien à signaler ; haut R : haut risque ; R interm : risque intermédiaire (15)

1.8 Surveillance carcinologique des TVNIM :

La surveillance est basée sur les recommandations des sociétés savantes nationales et internationales, l'Association Française d'Urologie & l'European Association of Urology. Elle est **modulée en fonction du risque du patient**.

1.8.1 TVNIM de faible risque :

Une cystoscopie doit être réalisée aux 3^{ème} et 12^{ème} mois après la chirurgie, puis annuellement pendant 10 ans. La surveillance sera réalisée à vie en cas de persistance de l'intoxication tabagique.

1.8.2 TVNIM de risque intermédiaire :

La cystoscopie est réalisée aux 3^{ème}, 6^{ème}, 12^{ème} mois, puis annuellement pendant 15 ans (à vie en cas de persistance de l'intoxication tabagique).

Une cytologie urinaire sera associée à la cystoscopie.

Par ailleurs, une TDM abdomino-pelvienne avec temps excrétoire sera réalisée tous les 2 ans, ainsi qu'en cas de cytologie positive ou de symptôme en faveur d'une atteinte des voies excrétrices supérieures.

1.8.3 TVNIM à haut risque :

La cystoscopie est réalisée aux 3^{ème}, 6^{ème}, 9^{ème} et 12^{ème} mois, puis tous les 6 mois la 2^{ème} année, et annuellement à vie. La cytologie urinaire suit le même rythme de surveillance. La fréquence de réalisation de la TDM abdomino-pelvienne est la même que pour les TVNIM de risque intermédiaire.

1.9 La Mitomycine C :

Les instillations endovésicales visent à réduire le risque de récurrence par greffe de cellules tumorales circulantes libérées lors de la résection. Ce mode de greffe tumorale a

été initialement mis en évidence par Soloway sur modèle animal (24,25). L'efficacité du traitement serait liée à la précocité de l'instillation post opératoire, qui détruirait les cellules circulantes avant la greffe sur l'urothélium.

1.9.1 Mécanisme d'action de la MMC :

Il s'agit d'un antibiotique cytostatique naturel de la famille de alkylants, obtenu par filtrat de culture d'une actinobactérie (Gram positif), *Streptomyces caespitosus*.

La MMC inhibe la synthèse d'ADN secondaire à une liaison croisée avec l'adénine. Cette inhibition aboutit à une forme anionique de la molécule par réduction enzymatique.

Cette réaction engendre un stress cellulaire, qui par la production de radicaux libres, provoque une rupture de la molécule d'ADN associée à une altération des lipides membranaires, et donc une lyse cellulaire (26).

L'action de la MMC est concentration- et temps-dépendante. Il convient de limiter le passage systémique du produit. La modalité d'administration est une instillation endovésicale d'une dilution de 40 mg de produit dans un volume de 20 ml de sérum physiologique. L'exposition vésicale à la MMC doit être de 1 à 2 heures, et l'instillation doit être effectuée dans les 24 heures suivant le geste chirurgical.

1.10 Problématique :

Actuellement, la prise en charge des TVNIM est sujette à controverse et fait débat. Les recommandations des sociétés savantes française (Association Française d'Urologie) et internationales (American Urology Association et European Association of Urology) sont claires, et basées sur de nombreuses études scientifiques :

- L'Instillation post opératoire (IPOP) doit être, en l'absence de contre-indications, réalisée **systematiquement** après une résection trans urethrale de vessie (RTUV), quelque soit le risque de récurrence ou de progression (faible, intermédiaire ou élevé)(27)(28).

Depuis quelques années, l'observance des urologues concernant ces recommandations fait défaut. En effet, ces instillations endovésicales de chimiothérapie sont soumises à différentes contre-indications, constatées en per opératoire : une résection trop profonde, trop étendue ou hémorragique.

1.11 Instillation post-opératoire précoce : rationnel scientifique :

La pertinence scientifique sur laquelle repose notre étude est mise en valeur par un article publié dans *The Lancet Oncology* par l'équipe italienne de Savino di Stasi & Al. en 2011 (29).

Il s'agissait d'un essai multicentrique randomisé, contrôlé, réalisé dans 3 centres italiens de 1994 à 2003. Les patients éligibles étaient porteurs d'une TVNIM primitive de type pTa et pT1 de bas grade (risques faible ou intermédiaire). 398 patients ont été randomisés en 3 groupes :

- traitement chirurgical seul : RTUV, n=124.
- RTUV + instillation pré opératoire de Mitomycine C (40 mg), associée à une hyperthermie intravésicale induite par le système d'exploitation Synergo® (Electromotive Drug Administration), n=124.
- RTUV + instillation post opératoire de Mitomycine C dans les 6 heures (40 mg), n=126.

Les critères de jugement principal de l'étude étaient le taux de récurrence et la survie sans récurrence dans chaque bras.

Les auteurs ont montré une diminution du taux de récurrence (44% dans le groupe « instillation pré-opératoire + EMDA » versus 70% dans le groupe « instillation post-opératoire » et 74% dans le groupe « RTUV seule »), ainsi qu'un allongement de la survie sans récurrence. En effet, la survie sans récurrence dans le groupe « instillation pré opératoire + EMDA » était de 52 mois en moyenne, contre 16 mois pour le groupe « instillation post-opératoire » et 12 mois pour le groupe « RTUV seule ».

La technologie d'hyperthermie intravésicale, industrialisée par le dispositif Synergo SB-TS : 101-1, est composée d'une sonde, combinant un générateur micro-ondes 915 MHz et de multiples capteurs de température, associée à un dispositif informatisé de régulation. La solution d'instillation est en circulation permanente au sein d'un dispositif de refroidissement de sorte que seules les micro-ondes sont à l'origine de l'élévation de la température pariétale et que la température urethrale est maîtrisée. La tolérance du produit était excellente, avec quelques rares cas d'effets secondaires à caractère

principalement irritatifs (comme décrits précédemment) spontanément résolutifs dans le temps.

Mais cette étude ne permettait pas de savoir si le bénéfice des patients était dû à l'instillation pré opératoire de chimiothérapie, ou bien à l'association instillation pré opératoire + hyperthermie vésicale, dû à l'absence d'un bras « de contrôle » RTUV + instillation préopératoire seule.

Les problèmes majeurs de l'outil EMDA, prometteur, sont son coût et sa disponibilité (actuellement indisponible en France en dehors d'essais cliniques).

L'EMDA est encore considérée comme une technique expérimentale par l'EAU, et n'est pas intégrée dans ses recommandations sur la prise en charge des TVNIM du fait d'un nombre d'essais randomisés trop faible.

A ce jour, il n'existe pas d'études publiées comparant les instillations pré- et post-opératoires de Mitomycine C dans les TVNIM.

L'étude IPOI-IPOP constitue donc une étude pilote, sur une cohorte de petite taille, comparant les instillations pré et post opératoires de Mitomycine C, dans le but d'optimiser la prise en charge des TVNIM de risque faible ou intermédiaire.

2. Matériels et méthodes :

2.1 *Mise en place de l'étude IPOI-IPOP* :

2.1.1 Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer **l'efficacité** de l'instillation de Mitomycine C (MMC) préopératoire immédiate (IPOI) à une résection transurétrale de vessie (RTUV), pour les tumeurs de vessie d'aspect papillaire (TVNIM).

Les objectifs secondaires sont:

- L'évaluation de la Mitomycine C à 3 mois et 1 an en fonction des bras.
- L'évaluation de l'efficacité de la Mitomycine C en fonction des bras selon les facteurs pronostiques reconnus de récurrence.
- L'évaluation de la faisabilité de l'IPOI comparée à l'IPOP.
- L'évaluation de la tolérance de l'IPOI comparée à l'IPOP.

Le critère d'évaluation principal est le **délai avant récurrence de la maladie**.

Les critères d'évaluation secondaires sont :

- La proportion de récurrences à 3 mois en fonction des bras.
- La proportion de récurrences à 1 an en fonction des bras.
- Le pourcentage de patients n'ayant pas pu avoir l'instillation.
- L'évaluation de la tolérance à 1 mois utilisant le questionnaire Bladder Cancer Index (version française validée : BC-Fr).
- Stratification à l'analyse en fonction des caractéristiques de la tumeur à l'inclusion :
 - Poids de résection
 - Nombre
 - Stade
 - Caractère primaire ou récurrent

2.1.2 Conception de la recherche

2.1.2.1 Caractéristiques de l'étude :

Il s'agit d'une **étude multicentrique, prospective, randomisée et descriptive**. Cette étude pilote porte sur 54 patients, nombre nécessaire pour mettre en évidence une différence significative entre les deux techniques.

Les centres hospitaliers universitaires associés à l'étude sont les: CHU de Reims, CHU de Rouen, CHU d'Angers, CHU de Nantes, CHU de la Pitié-Salpêtrière et du Kremlin-Bicêtre de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.

2.1.2.2 Sélection et exclusion des sujets :

Critères d'inclusion : Les patients doivent présenter tous les critères suivants pour être éligibles :

- Âge > 18 ans.
- Tumeur vésicale primitive ou récidivante d'aspect endoscopique papillaire.
- Cytologie avant la RTUV ne montrant pas de cellules carcinomateuses ni de haut grade.
- Une ou deux tumeurs de vessie.
- Sujet libre, sans tutelle ou curatelle ni subordination.
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale.
- Consentement éclairé et signé par le patient après information claire et loyale sur l'étude.

Critères d'exclusion :

- Âge < 18 ans.
- Allergie à la Mitomycine.
- Sondage traumatique.
- Tumeur du haut appareil.
- Envahissement urethral.
- Antécédent de tumeur vésicale infiltrant le muscle et/ou de tumeur n'infiltrant pas le muscle Ta/T1 de haut grade.

- Tumeur présentant un aspect nodulaire ou papillo-nodulaire.
- Tumeur réalisant une papillomatose.
- Urocytogramme pré-opératoire en faveur d'une tumeur de haut grade.
- Traitement contre indiquant la résection transurethrale de vessie.
- Participation contemporaine à une autre étude de recherche clinique.
- Patients non affiliés à un régime de sécurité sociale.
- Femmes enceinte ou allaitantes, en âge de procréer ne disposant pas d'une contraception efficace.

2.1.2.3 Durée de participation :

La durée de participation pour chaque patient inclus est de **12 mois**, à partir de la date d'inclusion, et le suivi (fréquence des cystoscopies de contrôle) est conforme aux recommandations de l'Association Française d'Urologie et de l' European Association of Urology.

2.1.2.4 Déroulement de l'étude :

Les patients suivent le parcours de soin classique recommandé par les sociétés savantes.

- Visite de pré-inclusion V0 :

Lors d'une consultation d'urologie, après vérification des critères d'inclusion et de non inclusion, l'investigateur présente l'étude : modalités, risques, bénéfices attendus individuel et collectif. Une cystoscopie diagnostique avec réalisation d'une cytologie urinaire sont réalisées. Un interrogatoire médical (données démographiques, antécédents médicaux et chirurgicaux, traitements en cours) et un examen clinique complet sont réalisés. Le formulaire de consentement et une lettre d'information sont remis au patient.

Un délai de réflexion d'environ un mois est laissé au patient avant l'inclusion. Ce temps correspond au délai de programmation de la chirurgie, comprenant consultation

d'anesthésie et examens paracliniques, conformes aux pratiques cliniques habituelles relatives au bilan pré opératoire.

- Visite d'inclusion V1 :

V1 correspond à la visite pré opératoire dans le service d'urologie la veille de l'intervention. Après vérification ultime des critères d'éligibilité, le consentement signé est recueilli et consigné dans le dossier médical. Le bilan complémentaire prescrit en consultation V0 est vérifié. (cf annexes 2 & 3)

- Randomisation :

On procède à la randomisation la veille de l'intervention afin de définir la stratégie d'instillation de la Mitomycine C.

Soit en groupe « IPOI » : instillation de Mitomycine C en pré opératoire une heure avant la RTUV.

Soit en groupe « IPOP » : instillation de Mitomycine C en post-opératoire dans si possible les 6 heures suivant la chirurgie, au plus tard dans les 24 heures.

La randomisation des patients s'effectue par l'intermédiaire d'un site Internet dédié à l'essai, accessible aux investigateurs par un identifiant et mot de passe personnel.

Nota Bene : La liste de randomisation est réalisée par la statisticienne de l'étude, le Dr Stéphanie Ragot. Le tirage au sort est équilibré par bloc et par centre.

- Suivi des patients :

Les visites de suivi sont composées de V2- 1 mois (évaluation de la tolérance du traitement), V3- 3 mois après la V1, V4- 6 mois après la V1, V5- 12 mois après la V1.

Ce suivi est celui recommandé par l'Association française d'Urologie.

A chaque visite, sont effectués :

- Un examen clinique.
- Des examens paracliniques : NFS, créatininémie.
- Une cystoscopie diagnostique sous anesthésie locale avec ECBU pré opératoire négatif, et cytologie urinaire (sauf pour la visite de tolérance V2).

- Une analyse anatomopathologique.
- Le recueil des évènements indésirables spontanément rapportés et/ou une notification de la survenue de pathologies intercurrentes ou de la modification des traitements associés.
- Un contact téléphonique est réalisé si le patient ne se présente pas à ses différentes visites de suivi.

2.1.2.5 Design de l'étude :

Actions	Pré Sélection	V ₁ Inclusion	V ₂ 1 mois après V ₁ : évaluation tolérance du traitement	V ₃ 3 mois après V ₁	V ₄ 6 mois après V ₁	V ₅ 12 mois après V ₁
Critères Inclusion/ Non inclusion	X	X				
Information patient		X				
Consentement éclairé		X				
Antécédents	X	X				
Examen clinique	X	X	X	X	X	X
Examen paraclinique		X	X	X	X	X
Cystoscopie				X	X	X
Anatomopathologie		X		X	X	X
Randomisation		X				
EvI/EvIG		X	X	X	X	X
Traitements concomitants		X		X	X	X
Contacts téléphoniques*			X	X	X	X

**Si les patients ne se présentent pas aux visites*

2.1.2.6 Protocole d'administration du produit – Pharmacologie

Le médicament utilisé dans cette étude est un médicament ayant l'AMM dans la résection des tumeurs de la vessie.

Mitomycine C AMETYCINE® commercialisée par Sanofi-Aventis
Poudre pour solution pour irrigation vésicale à 40 mg : 1 g de poudre en flacon de 50 ml + dispositif d'administration séparé Physion + seringue stérile de 50 ml.
Composition : principe actif : 40 mg de mitomycine C, excipient : chlorure de sodium.

La préparation des solutions injectables est réalisée par un personnel spécialisé et dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule.

La manipulation se fait avec le matériel approprié : manches longues, gants à usage unique stériles, calot, masque de protection, lunettes de protection, champ de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets.

Instillation de 40 ml de produit : 40 ml de solvant pour 40 mg de produit à une concentration de 1 mg/ml (solvant : chlorure de sodium 0,9%) (cf annexe 4).

Concernant la commande de la Mitomycine C à la pharmacie centrale, elle est effectuée sur une ordonnance spécialisée dédiée au protocole (cf annexe 1), la veille de l'intervention après randomisation. Le produit est ensuite délivré dans le service d'Urologie le jour de l'intervention.

La gestion des stocks, le réapprovisionnement et la dispensation des traitements sont effectués par la pharmacie centrale, dans l'Unité de reconstitution des anticancéreux, de chaque centre participant.

Les kits de traitements sont retournés dès la fin du traitement du patient à la pharmacie de leur établissement par le service prenant en charge le patient.

Aucun produit n'est détruit dans le service.

2.2 Démarches de mise en place de l'étude IPOI-IPOP :

2.2.1 Titre de l'étude IPOI-IPOP :

« Evaluation de la Mitomycine C en instillation pré opératoire immédiate (IPOI) des résections endoscopiques des tumeurs de vessie comparée à l'instillation post-opératoire précoce (IPOP). Etude prospective, multicentrique, randomisée. »

2.2.2 Responsables de l'étude :

Les principaux responsables de l'étude sont :

- Le Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers en tant que promoteur.
- Monsieur le Professeur Jacques Irani, service de Chirurgie Urologie du CHU de Poitiers, investigateur principal.
- Madame le Docteur Stéphanie Ragot, centre d'investigation clinique du CHU de Poitiers, méthodologiste référente.
- Madame le Docteur Isabelle Princet, service de pharmacie du CHU de Poitiers, pharmacienne référente.
- Simon Bernardeau, interne de chirurgie urologique, coordonnateur de l'étude.
- Céline Leger, ARC, Direction de Recherche Clinique, CHU de Poitiers.

2.2.3 Démarches et autorisations :

Le protocole IPOI-IPOP a été soumis à l'autorisation de l'Agence Nationale de Sûreté du Médicament (ANSM), **autorisation obtenue le 03/05/2013** sous le numéro 121517A-12. Plusieurs modifications du protocole initial ont été nécessaires, soumises à relecture par un comité d'experts de l'ANSM.

Le Comité de Protection des Personnes (CPP) Ouest III a émis un **avis favorable** le 30/11/2012, renouvelé une première fois le 22/01/2014 pour une demande de prolongation suite à un retard d'inclusion des patients, et une seconde fois en janvier 2015.

2.2.4 Budget:

Le budget de l'étude représente une enveloppe globale de **38 596,00 €**.

Cette somme est répartie en 3 types de dépenses :

- Dépenses générales et hôtelières : frais de papeterie/impressions, fournitures de bureau, transports personnels des visites des centres associés. Ces dépenses sont prises en charge par l'association G.E.T.M.U.R.
- Dépenses de personnel : ces frais correspondent principalement au temps T.E.C, ainsi qu'à la rémunération de l'Attachée de Recherche Clinique dédiée à l'étude : logistique, mise en place, monitoring.
- Dépenses médicales : frais de remboursement de la Mitomycine C des centres associés (prix unitaire par flacon : 94€), étiquetage, forfait pharmaceutique par centre.

Le budget de l'étude a été volontairement surestimé. En réalité, les frais seront moindres, car les inclusions concerneront moins de centres que prévus initialement.

Cf annexe 5.

2.2.5 Financement et assurance :

Une demande de subvention a été faite auprès de la Fondation de l'Avenir en 2012. La Fondation a émis un avis favorable, et a versé au promoteur une subvention de 10 000 € (étude retenue sous la référence ET2-664).

Par ailleurs, le projet a été présenté par Simon Bernardeau au conseil scientifique du Fonds de Recherche de l'Association Française d'Urologie, qui lors de son conseil du second semestre 2013, a retenu une subvention de 20 000€.

L'ensemble des subventions s'élève donc à 30 000€. S'ajoutent à ces 30 000€, 9 700€ de l'association du service d'urologie du CHU Poitiers correspondants aux excédents budgétaires d'études antérieures menées par le service.

Le Promoteur souscrit pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant impliqué dans la réalisation de l'étude. Il assure également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout

intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

2.2.6 Sécurité et réglementation de l'étude

2.2.6.1 Paramètres d'évaluation de la sécurité

La tolérance clinique au cours de l'essai est objectivée par l'analyse des événements indésirables et/ou intercurrents survenant au cours de l'essai et qui sont systématiquement reportés sur le cahier d'observation.

En cas d'EvIG, ils sont déclarés au promoteur de l'étude.

2.2.6.2 Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité

Les événements indésirables sont évalués au cours de la conduite de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

Il est demandé à chaque investigateur de noter : la gravité de l'événement, le type d'événement, l'intensité, la relation avec les médicaments étudiés (improbable, probable, non évaluable), la date de survenue, la durée, le traitement.

2.2.6.3 Procédure et notification des événements indésirables

Définitions

- **Événement indésirable (EVI)** : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au(x) médicament(s) expérimental (aux) sur le(s)quel(s) porte cette recherche.
- **Événement indésirable grave (EvIG)** : la gravité est définie par l'une des constatations suivantes :
 - décès

- mise en jeu du pronostic vital (menace vitale immédiate, au moment de l'événement, et ce, indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative)
 - incapacité ou handicap important ou durable
 - hospitalisation
 - prolongation d'hospitalisation
 - malformation/anomalie congénitale
 - événement potentiellement grave (événement clinique indésirable ou résultat de laboratoire à caractère grave ou considéré comme tel par l'investigateur)
- **Effet indésirable (EI)** : toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.
 - **Effet indésirable grave (EIG)** : événement indésirable grave imputable à un médicament expérimental.
 - **Effet indésirable inattendu** : effet indésirable dont la nature, la sévérité, l'intensité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le résumé des caractéristiques pour un médicament expérimental autorisé ou, dans le cas d'un médicament non autorisé, dans la brochure de l'investigateur.
 - **Imputabilité** : relation entre l'EvI et le traitement de l'étude. L'EvI lié au médicament expérimental deviendra un EI. Les facteurs à prendre en compte pour la détermination de l'imputabilité sont :
 - la chronologie des événements,
 - la disparition de l'EvI lors de l'arrêt du (des) médicament(s) et/ou la réapparition en cas de ré-administration,
 - la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des médicaments,
 - la notion d'antécédent d'événement similaire lors de l'administration du médicament ou d'un médicament de la même classe,
 - l'existence d'une autre étiologie.
 - **Intensité** : l'intensité des EvI est évaluée par l'investigateur.

2.2.6.4 Rôle de l'investigateur

Notification des événements indésirables graves

Informations à transmettre au promoteur

Chaque EvIG est décrit sur le formulaire à cet effet en essayant d'être le plus exhaustif possible.

Modalités de notification au promoteur

Tout EvIG, quelle que soit sa relation de causalité avec le(s) traitement(s) de l'essai ou la recherche (à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole comme ne nécessitant pas une déclaration immédiate), doit être déclaré.

Délai de notification au promoteur

Tout EvIG doit impérativement être déclaré dans les **24 heures** de sa survenue (ou dès que le médecin investigateur en a connaissance) au promoteur de l'étude.

La déclaration initiale peut être suivie de compléments d'informations pertinentes dans les **8 jours** en cas d'événement fatal ou menaçant le pronostic vital et dans les **15 jours** dans les autres cas.

2.2.6.5 Spécificités du protocole

Evènements indésirables attendus

Ce sont les évènements liés :

- au produit pharmacologique : Mitomycine C
- à la RTUV :
 - infections urinaires post-opératoires
 - hématuries
 - perforation vésicale
 - infections
- à l'anesthésie générale

2.2.6.6 Rôle du promoteur

Analyse des événements indésirables graves

Le promoteur doit évaluer :

- la causalité des EvIG : tous les événements indésirables, pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité avec la Mitomycine C peut être raisonnablement envisagée.
- leur caractère attendu ou inattendu en s'aidant du document de référence (RCP)

Cotation de l'imputabilité

Conformément aux recommandations de l'International Conference of Harmonisation (ICH) sur la gestion des événements indésirables dans les essais cliniques - ICH E2B(R3), version du 12 mai 2005 - une évaluation de l'imputabilité est réalisée pour tout EvIG déclaré.

Déclaration des effets indésirables graves inattendus

Le promoteur déclare tous les effets indésirables graves et inattendus (EIGI) à Eudravigilance (base de données de pharmacovigilance Européenne), à l'ANSM, au CPP et aux investigateurs. La déclaration réglementaire est faite dans un délai maximum de :

- **7 jours** calendaires pour les effets indésirables graves inattendus fatals ou menaçant le pronostic vital. Dans ces cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de **8 jours**.
- **15 jours** calendaires pour tous les autres effets graves inattendus. De même des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de **8 jours**.

2.2.6.7 Comité de Surveillance

Il est composé de 3 membres indépendants,

Dr Alberto BOSSI, radiothérapeute, Institut Gustave Roussy

Dr Stéphane GUERIF, radiothérapeute, CHU Poitiers

Pr Gaelle FROMONT-HANKARD, anatomo-pathologiste, CHU Poitiers

Le comité de surveillance est un comité consultatif chargé de donner un avis au promoteur et à l'investigateur principal de l'étude sur la sécurité d'un essai clinique. A cet effet, il examine l'ensemble des problèmes pouvant apparaître dans l'essai, notamment scientifiques, éthiques et de tolérance, susceptibles de modifier le rapport bénéfice/risque.

Suite à cet examen, il transmet par écrit ses recommandations au promoteur et à l'investigateur coordonnateur. Ces recommandations peuvent concerner notamment la poursuite, la modification ou l'arrêt de l'essai.

Le Comité de Surveillance réalise une analyse des données de tolérance issues des 10 premiers patients inclus par ce comité après réalisation de la visite de suivi à 1 mois du 10^{ième} patient inclus.

3. Résultats :

Les inclusions de ce travail sont en cours, et devraient durer encore six mois à un an. Nous présenterons donc dans la partie « Résultats » seulement les caractéristiques démographiques de la population étudiée, ainsi que les résultats anatomopathologiques des différentes chirurgies. Le suivi des patients durant un an, la durée totale initiale de l'étude prévue était de trois ans (inclusions + suivis). Celle-ci se prolongera finalement du fait de retards d'inclusions pour différentes raisons citées dans la partie « Discussion : synthèse de l'étude à ce jour ».

Cette analyse ne constitue pas une analyse intermédiaire au sens propre statistique, celle-ci n'ayant pas été prévue initialement dans le design de l'étude. En effet, son intérêt serait nul du fait d'un effectif trop faible et d'une durée de suivi trop courte. Il s'agit d'une analyse statique de l'export des données acquises par le biais de l'e-CRF de l'étude le 21 février 2015, demandée par amendement auprès de la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Poitiers dans le cadre de la réalisation de cette thèse. Par conséquent, chaque patient de l'étude n'en est pas à la même étape de son suivi, raison pour laquelle le nombre « n » de patients varie en fonction de la variable analysée.

3.1 Données épidémiologiques :

A ce jour, **3 centres** sont ouverts aux inclusions : le CHU de Poitiers depuis février 2014 (la première inclusion a eu lieu le 17 février 2014), les CHU de Reims (aucun patient n'est pour l'instant inclus dans ce centre) et du Kremlin Bicêtre depuis janvier 2015.

De février 2014 à février 2015, **28 patients** ont été inclus dans l'étude, aux CHU de Poitiers et du Kremlin Bicêtre (AP-HP). Les premières inclusions ont eu lieu récemment au Kremlin Bicêtre le 16 février 2015.

15 patients ont été randomisés dans le bras IPOI, et 13 dans le bras IPOP.

22 patients sont des hommes et 6 des femmes.

24 patients sont des fumeurs ou anciens fumeurs. On retrouvait 2 expositions professionnelles à des amines aromatiques, toutes les 2 randomisées dans le bras IPOP.

12 patients présentaient au moment de l'inclusion des récurrences de TVNIM, dont la répartition est homogène entre les 2 groupes, 10 pTa de bas grade et 2 pT1 de bas grade, traitées auparavant par chirurgie seule (RTUV) ou chirurgie associée à un traitement d'induction de Mitomycine C. Il n'avait été mis en évidence aucune cytologie urinaire suspecte lors des cystoscopies diagnostiques.

DONNEES CLINIQUES	IPOI	IPOP
NOMBRE (n=)	15	13
SEXE M/F (n, %)	11 (73,33%)/4 (26,67%)	11 (84,61%)/2 (15,38%)
AGE (années) moyenne + écart-type	65 +/- 15,99	72 +/- 10,68
TABAGISME (n, %)	15	13
actif	3 (20%)	2 (15,38%)
ancien	11 (73,33%)	9 (69,23%)
non fumeur	1 (6,67%)	2 (15,38%)
EXPOSITION PROFESSIONNELLE (n, %)	0	2 (15,38%)
TVNIM primitive/récidive (n, %)	9 (60%)/6 (40%)	7 (53,84%)/6 (46,15%)
COMORBIDITES	12	12
pathologies cardiovasculaires	4 (26,67%)	6 (46,15%)
diabète	3 (20%)	2 (15,38%)
traitements anticoagulants/antiagrégants plaquettaires	5 (33,33%)	4 (30,76%)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des 2 groupes IPOI & IPOP

3.2 Données anatomopathologiques :

Sur les 26 résultats anatomopathologiques disponibles lors de l'extraction de données (les 27 et 28^{ème} patients de l'étude, inclus à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre ayant bénéficié d'une RTUV quelques jours avant l'extraction de données, les diagnostics anatomopathologiques définitifs des pièces de RTUV n'étaient pas disponibles) :

- **17 sont des TVNIM pTa de bas grade**
- **1 TVNIM pT1 de bas grade**
- 1 pTis de haut grade
- 1 pTa de haut grade

- 6 RTUV n'ont pas permis de mettre en évidence de lésions (RTUV dites « blanches »), il n'y avait donc pas de données anatomopathologiques disponibles.

Concernant les 2 patients où des lésions de haut grade ont été retrouvées (pT1 et carcinome in situ), les modalités thérapeutiques ont été modifiées et adaptées (RTUV second look et BCG thérapie d'induction +/- d'entretien). Toutefois, ces patients seront inclus dans l'analyse en intention de traiter.

RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES RTUV	Bas grade	Haut grade	Absence de données
pTa (n, %)	17 (65,38%)	0	
pT1 (n, %)	1 (3,84%)	1 (3,84%)	
pTis (n, %)	0	1 (3,84%)	
TOTAL (n, %)	18 (69,23%)	2 (7,69%)	6 (23,07%)

Tableau 2 : résultats anatomopathologiques des RTUV

	IPOI		IPOP	
	Bas grade	Haut grade	Bas grade	Haut grade
pTa (n, %)	9 (34,62%)	0	8 (30,77%)	0
pT1 (n, %)	1 (3,84%)	0	0	1 (3,84%)
pTis (n, %)	0	0	0	1 (3,84%)

Tableau 3 : analyse des résultats anatomopathologiques par bras

3.3 Données liées à l'acte opératoire :

Il y a eu **deux complications** liées à l'acte chirurgical, ayant nécessité une déclaration en Evènement Indésirable Grave (EvIG) : une perforation vésicale sous péritonéale per opératoire, et une rétention aiguë d'urines post opératoire, traitées dans les deux cas par un drainage vésical de quelques jours, sans prolongation d'hospitalisation.

Lors de la consultation de contrôle à 1 mois - V2 -, dédiée à l'évaluation de la tolérance du traitement, aucun événement notable n'est à relever.

En effet, sur les 28 patients revus à ce jour à V2, **la tolérance est excellente**. 2 patients du bras IPOP ont décrit des épisodes d'hématuries post opératoire 10-15 jours après l'intervention, correspondant à une chute d'escarre, et n'ayant pas nécessité de prise en charge particulière. Un patient a présenté une prostatite aiguë à Escherichia Coli traitée par une antibiothérapie adaptée, une patiente du groupe IPOI a présenté une pollakiurie diurne spontanément résolutive (bilan paraclinique négatif).

	IPOI	IPOP
Effets indésirables V2		
Hématurie (n, %)	0	2 (7,14%)
Pollakiurie (n, %)	1 (3,57%)	0
Brûlures mictionnelles (n, %)	0	1 (3,57%)
Dysurie (n, %)	0	0

Tableau 4 : analyse de la tolérance du traitement par bras

3.4 Données sur la récurrence :

Sur les 28 malades initialement randomisés, 3 ont bénéficié d'un changement d'option thérapeutique (lésions de haut grade), un patient est décédé, un autre patient a été perdu de vue (suivi en Angleterre).

Au moment de l'export des données, les informations concernant les cystoscopies de contrôle à 3 mois sont disponibles pour 12 patients dans le bras IPOI et 10 patients dans le bras IPOP, et à 6 mois pour 10 patients dans chaque bras.

Un patient a récidivé à 3 mois dans le groupe IPOP sur le mode pTa bas grade. A 6 mois, 2 patients du groupe IPOI et un patient du groupe IPOP ont récidivé sur le mode pTa ou pT1 bas grade.

RECIDIVE	IPOI	IPOP
cystoscopie à 3 mois (n, %)	0 sur 12 malades	1 (10%) sur 10 patients
cystoscopie à 6 mois (n, %)	2 (20%) sur 10 patients	1 (10%) sur 10 patients

Tableau 5 : analyse de la récurrence à 3 et 6 mois par bras

4. Discussion :

4.1 *Synthèse de l'étude à ce jour* :

La rédaction d'un protocole de recherche, aussi exhaustive et précise soit-elle, est toujours soumise à modification pour s'adapter à des exigences pragmatiques. A ce jour, les inclusions ont démarré dans plusieurs centres, elles sont même en avance sur la courbe d'inclusion théorique, mais un retard important a été pris au départ, pour différentes raisons :

- L'autorisation de l'ANSM: Lorsque le projet a été soumis pour avis, le comité d'évaluation du projet a, en première intention, émis un avis défavorable. Ce comité n'étant pas dirigé par des experts en cancérologie urologique, il y a eu une confusion concernant les différents types de tumeurs de vessie (infiltrantes ou non), et leurs traitements. Il nous était en effet reproché une prise en charge trop longue et inadaptée chez les patients inclus dans le protocole, et donc une perte de chance pour les malades. D'autre part, nous n'avions pas prévu initialement de Comité de Surveillance dans l'étude, règle qu'a souhaitée nous imposer l'ANSM et à laquelle nous ne pouvions nous soustraire.

Après un rapport détaillé sur les différents cancers de vessie et leurs prises en charge, ainsi que plusieurs modifications du protocole dont la création d'un Comité de Surveillance pluridisciplinaire, l'ANSM a émis un avis favorable le 03 mai 2013 (première demande effectuée en novembre 2012).

- Le Comité de Protection des Personnes (CPP) : le projet a été soumis au CPP de l'OUEST III en novembre 2012, avec un accord immédiat. Mais, du fait de retards dont l'obtention de l'autorisation de l'ANSM, notre projet a dû être reconduit 3 fois, à ce jour, pour une prolongation de durée.

- La disponibilité de la Mitomycine : Depuis le 30 juillet 2014, la spécialité Ametycine® (Mitomycine C) 10 mg poudre, produite par les laboratoires Sanofi Aventis France, fait l'objet d'un rappel de lot après un contrôle Qualité sur la chaîne de production, par mesure de précaution, suite à l'identification d'une particule visible lors

d'un contrôle avant libération. Aujourd'hui, le produit est donc en rupture de stock nationale. Au sein du CHU de Poitiers, les inclusions ont pu être poursuivies en raison d'un stock de produit dédié à l'étude présent sur le site de l'hôpital. En revanche, les ouvertures des autres centres ont du être décalées en raison de l'absence de flacons disponibles.

Suite à cette rupture de stock, le laboratoire ProStrakan, en accord avec l'ANSM, met à disposition à titre exceptionnel et transitoire, depuis décembre 2014, une spécialité comparable, Mitomycin-C Kyowa®, 10 mg, initialement destinée au marché britannique. Le mode de préparation de cette spécialité est identique.

Un amendement a été fait et validé auprès du CPP Ouest III le 12 janvier 2015.

4.2 Interprétation des résultats : orientations, limites et perspectives.

Au moment de l'extraction de données pour la réalisation de ce travail, la moitié de l'effectif est incluse. En revanche, **la durée de suivi est relativement faible**, puisqu'elle n'est que de 6 mois au maximum et ce pour 20 malades, même si l'on sait que la majorité des TVNIM récidive dans la première année. **Ces premiers résultats doivent donc être interprétés avec la plus grande réserve.**

Toutefois, certaines orientations se dégagent :

- La première information à souligner est que la **tolérance de l'IPOI est tout à fait satisfaisante**, puisque qu'on ne dénote qu'un patient évoquant une pollakiurie diurne spontanément résolutive au cours de la consultation V2 dans le bras IPOI. Il n'a pas été retrouvé d'hématurie (chute d'escarre) ou de dysurie post opératoire.

- La seconde information que l'on peut extraire, est que **le taux de récurrence à 6 mois du groupe IPOI est identique au groupe référence IPOP**. Ces résultats sont évidemment ininterprétables d'un point de vue statistique, mais peuvent laisser penser que l'IPOI n'est probablement pas inférieure à l'IPOP, raison pour laquelle il convient de poursuivre ce travail à son terme.

- Enfin, on met en évidence une absence de résultats dans 6 cas, avec des RTUV dites « blanches ». Les RTUV « blanches » ne retrouvaient pas de lésions macroscopiques. Par conséquent, il n'y a pas eu d'analyse anatomopathologique. Par

rapport à l'effectif, le nombre de RTUV « blanches » est relativement important (21,42%). Les cystoscopies diagnostiques sont réalisées, pour le CHU de Poitiers, en Unité de Chirurgie Ambulatoire, par les internes du service d'Urologie. Certaines lésions étant difficilement caractérisables en début d'expérience (assimilées à des tumeurs papillaires), il existe des erreurs diagnostiques par défaut d'expérience entraînant ces RTUV « blanches ». L'analyse en intention de traiter permettra d'éviter les biais potentiels mais ceci constitue une source de diminution de la puissance de l'étude.

4.3 Impact médico-économique de l'IPOP dans les TVNIM :

La prise en charge des TVNIM est un **problème de santé publique majeur**, en raison de leur fréquence, mais également du fait de leur coût. Elles sont en effet considérées comme l'une des pathologies les plus coûteuses en cancérologie (30). Chaque récurrence représente un coût médico-économique important : hospitalisation, chirurgie, anesthésie, personnel, matériel, produits pharmaceutiques,...

A l'heure où l'économie de santé est au cœur de l'actualité, il apparaît important d'optimiser la prise en charge des patients porteurs de TVNIM, à moindre coût. Dans la pratique habituelle des urologues, un des arguments avancé pour la non réalisation de l'instillation en systématique est son coût (31). Cet impact économique a principalement été étudié en Amérique du Nord, jamais en France. L'équipe de Feifer & Al. (Canada) (31) a mis en évidence une économie de 148\$ par patient dans une population ayant bénéficié, pour une TVNIM, d'une RTUV + IPOP, sur un suivi de 5 ans, par rapport à une population ayant eu RTUV seule. Ce calcul comprenait le prix des cystoscopies de contrôle, des analyses, des consultations, et des prises en charge forfaitaires hospitalières des éventuelles récurrences. Cette étude corroborait les résultats de l'étude de Messing & Al. (32), qui estimait sur une période de 3 ans de suivi, dans le cadre d'une RTUV + IPOP pour une TVNIM, une économie par patient de 538 à 690 \$ USD, soit 19,8 – 24,8 millions de \$ USD sur une population générale par an.

Plus récemment, Lee & Al. (33), équipe américaine, a étudié une population de 1010 TVNIM sur une durée de 2 ans. Ils évaluaient le coût individuel de chaque patient, en comparant 2 groupes, RTUV et RTUV + IPOP. Ils ont montré une réduction du coût individuel de plus de 3500\$ USD par patient sur 2 an, soit, sur la population générale, une économie d'environ 30 millions de \$ USD. Ces données sont confirmées par une

revue de la littérature publiée par l'équipe de Svatek en 2014, qui précisait que la prise en charge des TVNIM représentait un surcoût important pour le système de santé nord américain, en raison des rythmes de surveillance et des différentes RTUV lors des récidives(34).

Malgré les différences socio économiques des systèmes de santé américain et français, ces études permettent de supposer que l'IPOP n'engendre pas de surcoût majeur dans la prise en charge des TVNIM, et montrent qu'une étude médico-économique française rigoureuse sur le plan méthodologique et adaptée à notre système de santé serait nécessaire.

4.4 Impact de l'IPOP sur la récurrence :

Comme nous l'avons vu précédemment, le principal mode évolutif des TVNIM de risques faible et intermédiaire est la récurrence.

L'impact médico-économique de cette pathologie est donc très important et il est fondamental d'essayer de limiter ce risque de récurrence.

Depuis de nombreuses années, les instillations post-opératoires sont étudiées. Différents produits ont été testés : Mitomycine C, Gemcitabine, Epirubicine, Thiotepa. De nombreux essais contrôlés, randomisés ont été publiés.

En 2004, Sylvester & Al. réalisaient la première méta-analyse concernant l'IPOP dans les TVNIM pTa pT1 bas grade (35). Cette méta-analyse regroupait 7 essais, 1476 patients, avec un recul médian de 3,4 ans. Ils ont mis en évidence des taux de récurrence respectifs de 48,4% et 36,7% dans les groupes RTUV et RTUV + instillation endovésicale. Il n'avait pas été mis en évidence de différence entre la Mitomycine C, la Gemcitabine et l'Epirubicine. Les effets secondaires étaient faibles et concernaient moins de 10% des patients (toxicité mineure : dysurie, hématurie, pollakiurie).

Cette méta-analyse a été réactualisée par l'équipe de Perlis en 2013 (36). 13 essais et 2548 patients ont été analysés. Cette mise à jour a montré une prolongation de la survie sans récurrence de 38% plus longue dans les groupes ayant bénéficié d'une IPOP. Une analyse stratifiée retrouvait ce résultat dans les groupes à bas et hauts risques. Par ailleurs, la récurrence précoce dans l'année suivant la RTUV était diminuée de 12%.

Certains détracteurs de l'IPOP soutiennent que son efficacité n'a été démontrée que dans la récurrence des TVNIM primitives inférieures à 5 mm, uni ou bifocales, soit les tumeurs à faible risque (37). Par ailleurs, leur thèse précise qu'un nombre important de patients randomisés présente des TVNIM de type haut grade ou l'absence de lésions (28% dans la méta analyse de Sylvester,(35)), entraînant un biais de recrutement important. Les patients ayant des lésions de types risques intermédiaire et haut risque nécessitant un traitement d'induction, plus ou moins d'entretien, par Mitomycine C ou BCG thérapie, il est selon eux difficile dans ces populations de conclure quant à l'efficacité de l'IPOP (38).

Toutefois, la randomisation ne peut s'effectuer qu'avant le diagnostic anatomopathologique. Il y aura donc toujours une proportion de patients avec des TVNIM de risque intermédiaire, haut, ou des TVIM retrouvées.

Au sein de la littérature cancérologique urologique, l'intérêt de l'IPOP est une des données les plus étudiées. Il n'a jamais été montré la preuve de son inutilité dans des essais randomisés de grande ampleur ou au sein d'analyses de sous groupes.

Par conséquent, pourquoi l'observance des urologues de tous horizons est-elle mauvaise, et va à l'encontre des recommandations des sociétés savantes ?

Un des premiers éléments de réponse est le nombre de contre-indications : résection trop étendue, trop profonde, ou hémostasie non satisfaisante en fin de procédure. Cela limite le nombre d'instillations réalisables.

D'autre part, l'IPOP nécessite une logistique et une organisation complexes. En effet, l'IPOP obéit à des règles médico-légales d'utilisation et de protection, autour d'une équipe médicale et paramédicale organisée et expérimentée.

Une enquête a été réalisée par Descazeaud & Al. sous l'égide du CCAFU en 2009 (39), auprès de 156 urologues français, pour connaître leurs pratiques d'instillations (Mitomycine C, BCG, IPOP, traitements d'induction et d'entretien). L'IPOP était réalisée, lorsqu'elle était indiquée, dans moins de 30% des cas de faible risque, et dans moins de 50% des cas de risques intermédiaire et haut. Moins de 30% des urologues réalisaient une alcalinisation urinaire pré opératoire et contrôlaient le pH urinaire.

Ces contraintes opératoires, organisationnelles, expliquent le caractère insuffisant de réalisation des IPOP.

5. Conclusion :

Les TVNIM constituent une véritable problématique en cancérologie urologique. Les contraintes engendrées par leur mode évolutif ne sont toujours pas résolues. L'IPOP apparaît, à ce jour encore, comme l'une des solutions pour limiter, ou tout au moins retarder la récurrence tumorale.

De part ses contraintes logistiques, économiques, per opératoires, elle n'est que peu utilisée par les chirurgiens urologues.

Cette étude, prospective multicentrique, randomisée, vise à **optimiser la prise en charge des TVNIM**, en annulant les contraintes d'une instillation post opératoire. **Si les résultats de cette étude sont concluants, elle ouvrira la voie à une éventuelle modification de la prise en charge de cette pathologie.** L'IPOI constituerait alors la pratique standard. Ceci ne pourrait être considéré **qu'après confirmation par une étude de phase III.**

6. Bibliographie :

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* 2012; 62: 10.
2. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 2010; 127: 2893.
3. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *European Urology* 2013; 63: 234.
4. Burch JD, Rohan TE, Howe GR et al. Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: a case-control study. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 1989; 44: 622.
5. Brennan P, Bogillot O, Cordier S et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 2000; 86: 289.
6. Rehn L. Blasengeschwuelste bei Fuchsin-Arbeiten. *Arch Klin Chir* 1895: 588-600.
7. (France) I de veille sanitaire, Imbernon E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. Institut de veille sanitaire, 2003.
8. Marcus PM, Vineis P, Rothman N. NAT2 slow acetylation and bladder cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies conducted in the general population. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 115.
9. Irani J, Bernardini S, Davin J-L et al. Les « tumeurs superficielles de vessie » n'existent plus. *Progrès en Urologie* 2008; 18: 204.
10. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *European urology* 2013; 64: 639.
11. Rouprêt M, Seisen T, Compérat E et al. Prognostic Interest in Discriminating Muscularis Mucosa Invasion (T1a vs T1b) in Nonmuscle Invasive Bladder Carcinoma: French National Multicenter Study with Central Pathology Review. *The Journal of Urology* 2013; 189: 2069.
12. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005; 66: 90.
13. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *European Journal of Cancer* 1995; 31: 1840.
14. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W 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. *European Urology* 2006; 49: 466.
15. Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Tumeurs de la vessie. *Progrès en Urologie* 2013; 23: S103.
 16. Collado A, Chéchile GE, Salvador J, Vicente J. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *The Journal of Urology* 2000; 164: 1529.
 17. Nieder AM, Meinbach DS, Kim SS, Soloway MS. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. *The Journal of Urology* 2005; 174: 2307.
 18. Pycha A, Lodde M, Lusuardi L et al. Teaching transurethral resection of the bladder: still a challenge? *Urology* 2003; 62: 46.
 19. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU international* 2008; 102: 1242.
 20. Traxer O, Pasqui F, Gattegno B, Pearle MS. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours. *BJU international* 2004; 94: 492.
 21. Bruyère F, Sotto A, Escaravage L et al. [Recommendations of the Infectious Disease Committee of the French Association of Urology (AFU): antibiotic prophylaxis for urological procedures]. *Progrès En Urologie: Journal De l'Association Française D'urologie Et De La Société Française D'urologie* 2010; 20: 101.
 22. Au JL, Badalament RA, Wientjes MG et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2001; 93: 597.
 23. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE et al. An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Long-Term Outcome of Randomised Studies Comparing Intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *European Urology* 2009; 56: 247.
 24. Soloway MS, Masters S. IMPLANTATION OF TRANSITIONAL TUMOR-CELLS ON THE CAUTERIZED MURINE UROTHELIAL SURFACE. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research. AMER ASSOC CANCER RESEARCH 615 CHESTNUT ST, 17TH FLOOR, PHILADELPHIA, PA 19106-4404 USA, 1979: 256.
 25. Weldon TE, Soloway MS. Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. *Urology* 1975; 5: 824.
 26. Bonnal J-L. [Practical impact of pharmacologic and clinical data on early post-operative instillation of mitomycin C]. *Progrès En Urologie: Journal De l'Association Française D'urologie Et De La Société Française D'urologie* 2002; 12: 118.
 27. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *European urology* 2013; 64: 639.

28. Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Tumeurs de la vessie. *Progrès en Urologie* 2013; 23: S103.
29. Di Stasi SM, Valenti M, Verri C et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2011; 12: 871.
30. Messing EM. Why should we increase public awareness of bladder cancer, and how can we do it? *Nature Clinical Practice. Urology* 2008; 5: 117.
31. Feifer A, Xie X, Brophy JM, Segal R, Kassouf W. Contemporary Cost Analysis of Single Instillation of Mitomycin After Transurethral Resection of Bladder Tumor in a Universal Health Care System. *Urology* 2010; 76: 652.
32. Madeb R, Golijanin D, Noyes K et al. Treatment of nonmuscle invading bladder cancer: do physicians in the United States practice evidence based medicine? *Cancer* 2009; 115: 2660.
33. Lee CT, Barocas D, Globe DR et al. Economic and humanistic consequences of preventable bladder tumor recurrences in nonmuscle invasive bladder cancer cases. *The Journal of Urology* 2012; 188: 2114.
34. Svatek RS, Hollenbeck BK, Holmäng S et al. The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease. *European Urology* 2014; 66: 253.
35. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Van der meijden apm. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage ta t1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *The Journal of Urology* 2004; 171: 2186.
36. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. Immediate Post-Transurethral Resection of Bladder Tumor Intravesical Chemotherapy Prevents Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Recurrences: An Updated Meta-analysis on 2548 Patients and Quality-of-Evidence Review. *European Urology* 2013; 64: 421.
37. Gudjónsson S, Adell L, Merdasa F et al. Should All Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Receive Early Intravesical Chemotherapy after Transurethral Resection? The Results of a Prospective Randomised Multicentre Study. *European Urology* 2009; 55: 773.
38. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *The Journal of Urology* 1996; 155: 1233.
39. Descazeaud A, Mignard J-P, Davin J-L, Irani J. Traitement par instillations vésicales de BCG et mitomycine C dans les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle : enquête de pratique de l'Afu auprès des urologues français. *Progrès en Urologie* 2009; 19: 624.

Annexe 1 : Ordonnance de commande du produit à la Pharmacie

	
PROTOCOLE IPOI-IPOP MMC - UROLOGIE	
ORDONNANCE Mitomycine C AMETYCINE® 40 mg inj. pour irrigation vésicale	
Prescripteur (senior)	Patient
Nom :	Nom :
Service :	Prénom :
UF :	Date de naissance :
Téléphone :	Poids :
	Taille :
Prescription	
<input type="checkbox"/> 1 seringue d'AMETYCINE* 40 mg dans 40 ml d'eppi. en <input type="checkbox"/> IPOI en une administration unique en <input type="checkbox"/> IPOP en une administration unique	
Date prévue d'instillation vésicale : ___ / ___ / ___	
Date de la prescription :	Signature :
<input checked="" type="checkbox"/> Faxer la prescription à l'URC au 44 663 Merci de confirmer la date d'injection au 42 769 Les seringues non utilisées doivent être rapportées à l'URC	
Partie réservée à l'URC	
Faxer cette ordonnance à l'unité des essais cliniques au 44 669 pour dispensation du flacon. Après préparation, redonner cette ordonnance ainsi que la fiche de fabrication et la boîte d'Amétycine* à l'unité des essais cliniques. Jeter le flacon d'Amétycine* vide.	
Partie réservée à l'Unité des Essais Cliniques	
Amétycine 40 mg lot : _____	
Péremption : _____	
Nom du pharmacien :	Date :

systématique en pré opératoire d'une résection trans urétrale de vessie, car non soumise aux contres indications habituelles actuellement.

Risques et Inconforts

La résection trans urétrale de vessie est une intervention réalisée fréquemment par des chirurgiens entraînés. Le risque de complications de cette intervention est faible : l'hémorragie qui est la complication la plus fréquente peu survenir dans 1 à 13% des cas. Par ailleurs, la perforation vésicale, beaucoup plus rare, est retrouvée dans 0,9 à 5% des cas. Enfin, il existe les risques inhérents à une anesthésie générale, habituels et connus.

Sur le plan pharmacologique, la Mitomycine C comporte certains effets secondaires, rares et transitoires : principalement des signes fonctionnels urinaires comme l'envie fréquente d'aller uriner ou la présence de sang dans les urines, ou encore des brûlures mictionnelles. Des complications plus graves sont exceptionnelles : cystite calcifiante, nécrose de la vessie ou de certaines parties de la verge pouvant entraîner des séquelles urogénitales.

Participation volontaire

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire et durera 12 mois.

Vous êtes libre de refuser d'y participer ainsi que de mettre un terme à votre participation à l'étude à n'importe quel moment, sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait et sans que cela n'entraîne de conséquences sur la qualité des soins qui vous seront prodigués. Dans ce cas, vous devez informer le médecin investigateur de votre décision.

Dans le cas où vous retirez votre consentement, nous effectuerons un traitement informatique de vos données personnelles sauf opposition écrite de votre part.

Durant l'étude, vous serez averti(e) par votre médecin investigateur, si des faits nouveaux pouvaient affecter votre volonté de participer à l'étude.

Les Autorités de Santé, votre médecin investigateur ou le promoteur peuvent décider de mettre un terme à votre participation à l'étude à n'importe quel moment sans votre consentement préalable. Si cela devait se produire, vous en serez averti et les raisons vous seraient expliquées.

Votre médecin traitant pourra être averti par courrier de votre participation à l'étude si vous le désirez.

Obtention d'informations complémentaires

Si vous le souhaitez, le **Professeur Jacques IRANI et Simon BERNARDEAU** (Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers - Service de Chirurgie urologique- 2 rue de la Milétrie-86021 POITIERS Cedex-) que vous pourrez joindre au numéro de téléphone suivant : **05.49.44.12 61**, pourront répondre à tout moment à toutes vos questions concernant l'étude **IPOI vs IPOP**.

A l'issue de l'étude, et à votre demande, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux de la recherche mais également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Confidentialité des données

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Poitiers et le Dr vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

A cette fin, les données médicales recueillies, y compris tout questionnaire et les données relatives à vos habitudes de vie vous concernant, ainsi que des données relatives à votre vie sexuelle, seront transmises au Promoteur de la recherche

Ces données seront identifiées par vos initiales et un numéro de code. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises et étrangères.

Le personnel impliqué dans l'étude est soumis au secret professionnel, tout comme votre médecin traitant.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Cadre Réglementaire

Cette recherche est conforme, aux articles L.1121-1 à L1126-7 du code de la Santé Publique relatifs aux recherches biomédicales et à la loi « informatique et liberté » du 06 janvier 1978 modifiée (textes disponibles sur le site <http://www.legifrance.gouv.fr>)

Assurance

Un contrat d'assurance n° 131467 a été souscrit par le promoteur de l'essai, le CHU de Poitiers, auprès de la compagnie d'assurance SHAM, pour couvrir les risques liés à cette recherche. Cette assurance couvre la responsabilité du promoteur en tant que promoteur d'une recherche biomédicale et celle de tout autre intervenant, en accord avec l'article L 1121-7 du Code de la Santé Publique. Cependant, seules les personnes bénéficiant d'un régime de sécurité sociale ou d'un régime assimilé seront autorisées à participer à cette étude.

Avis favorable CPP

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, le Comité de Protection des Personnes de Ouest III (CPP Ouest III) a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le 23/01/2014.

Autorisation ANSM

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) a étudié ce projet de recherche et a émis une autorisation à sa réalisation le 03/05/2013.

Après avoir lu ce document et posé à votre médecin toutes les questions que vous souhaitez.

Si vous acceptez de participer à cette étude, merci de compléter et de signer le formulaire de recueil de consentement.
Vous conserverez cette note d'information.

Annexe 4 : Notice d'Information de l'Utilisation de la Mitomycine C

Note d'information pour l'utilisation du dispositif Uro-Line avec la spécialité Mitomycin C 40 mg Kyowa

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Mode d'emploi du dispositif d'administration endovésicale pour Mitomycin C 40 mg Kyowa : dispositif médical stérile à usage unique pour administration endovésicale en circuit fermé de Mitomycin C 40 mg Kyowa, poudre pour solution pour irrigation vésicale.

Le dispositif d'administration pour Mitomycin C 40 mg Kyowa est conçu pour être utilisé uniquement avec Mitomycin C 40 mg Kyowa, poudre pour irrigation vésicale.

Les solvants autorisés sont l'eau pour préparations injectables ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

A. Instructions d'utilisation

a) Pour le patient

15 jours avant l'instillation de Mitomycin C 40 mg Kyowa, un examen bactériologique des urines a dû être pratiqué.

La veille de l'instillation de Mitomycin C 40 mg Kyowa :

- Alcalinisation des urines pour obtention d'un pH urinaire compris entre 6 et 10 au moment de l'instillation,
- Restriction hydrique 6 heures avant l'instillation,
- Vérification du pH urinaire et de l'absence de sang dans les urines.

b) Pour le personnel soignant

Le jour de l'instillation de Mitomycin C Kyowa, il convient de prévoir :

- Une sonde vésicale béquillée,
- Du solvant (eau pli ou NaCl 0,9%),
- Une aiguille pour prélever le solvant,
- Mettre une blouse à manches longues et poignets serrés, afin d'éviter toute projection de solution sur la peau.
- Porter également un masque chirurgical à usage unique et des lunettes enveloppantes, mettre des gants à usage unique après lavage aseptique des mains.



EN CAS DE PROJECTION :

Sur la peau : lavage abondant à l'eau puis au savon doux et rinçage abondant au bicarbonate de sodium à 8,4 %.

Sur l'œil : lavage immédiat à l'eau du robinet pendant au moins 5 mn ou avec une solution ophtalmologique de rinçage oculaire.

Sur des surfaces inertes : lavage à l'hypochlorite de sodium à 5% (eau de Javel) ou permanganate de potassium à 1 %.

ÉLIMINATION DES DÉCHETS :

Pour tout déchet (incluant notamment le flacon de Mitomycin C 40 mg Kyowa et la seringue utilisés), il est nécessaire de prévoir des contenueurs et sacs de collecte des déchets destinés à cet usage. L'élimination des déchets contaminés se fera ensuite par incinération.

B. Modalités de reconstitution

1. Rassemblez le flacon de poudre de Mitomycin C 40 mg Kyowa, le sachet contenant le dispositif d'administration et une seringue stérile, à usage unique, pour irrigation vésicale à embout Luer Lock.

Les solvants autorisés sont l'eau pour préparations injectables ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Le volume de reconstitution préconisé est de 40 ml de solvant pour 40 mg de produit (concentration finale: 1 mg/ml).

Remplissez la seringue avec 40 ml de solution stérile de NaCl à 0,9% ou d'eau pour préparations injectables.

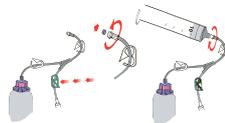


2. Sortez le dispositif d'administration du sachet.

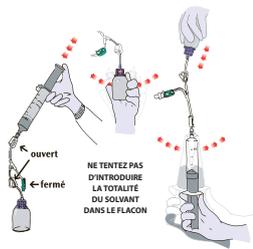
3. Otez le bouchon «flip off» du flacon de poudre de Mitomycin C Kyowa 40 mg, désinfectez le bouchon avec de l'alcool à 70° puis percez-le avec le connecteur de couleur MAUVE du dispositif d'administration. Poussez jusqu'à entendre un «clic».



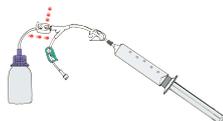
4. Assurez-vous que le CLAMP VERT du système d'administration est FERMÉ. Dévissez le bouchon du connecteur Luer du dispositif d'administration situé à l'autre extrémité et connectez-y la seringue remplie.



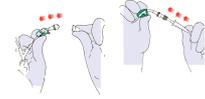
5. Assurez-vous que les deux CLAMPS BLANCS sont OUVERTS. Introduisez doucement dans le flacon 10 ml de solvant de la seringue ; agitez délicatement le flacon pour dissoudre la poudre de façon homogène dans le solvant jusqu'à obtention d'une solution limpide; faites ensuite passer la solution ainsi obtenue du flacon vers la seringue puis agitez la seringue délicatement. Répétez cette opération deux ou trois fois (introduction de 10 ml dans le flacon, agitation et réintroduction dans la seringue), afin d'assurer la dissolution complète de la poudre dans la seringue (volume total = 40 ml).



6. Lorsque toute la solution est dans la seringue, faites glisser le clamp BLANC (celui qui se trouve du côté du flacon) au plus près possible de la jonction en «Y» et fermez-le.



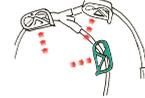
7. Otez le bouchon du cathéter (extrémité qui porte le clamp VERT) en tirant dessus afin de connecter le dispositif d'administration à la sonde endo-vésicale. Si nécessaire, utilisez l'adaptateur pour sonde fourni avec le dispositif d'administration.



8. Ouvrez le clamp VERT.



9. Instillez la solution conformément aux recommandations en vigueur (voir «modalités d'instillation de Mitomycin C 40 mg Kyowa»).



10. Assurez-vous que tous les clapets sont FERMÉS avant d'éliminer le dispositif d'administration, la seringue vide et le flacon vide dans le container à déchets.

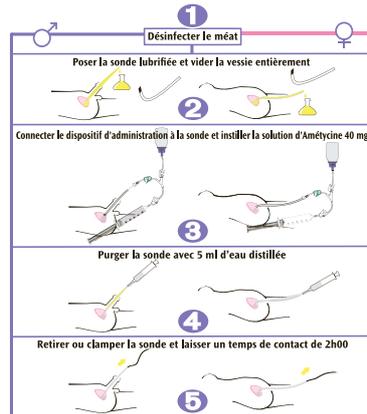


La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

En cas de projection et pour l'élimination des déchets : Se reporter aux consignes figurant en fin de rubrique A. Instructions d'utilisation.

C. Modalités d'instillation de Mitomycin C 40 mg Kyowa

a. Avant chaque instillation:



b. Après chaque instillation:

Chacune des mictions (écoulement d'urine) survenant durant les 6 heures qui suivent l'instillation doit être effectuée en respectant scrupuleusement les conditions ci-dessous:

Afin d'avoir le temps nécessaire pour neutraliser la mitomycine C, il faut:

- AVANT chacune des mictions, ajouter 200 ml d'eau de Javel prête à l'emploi (9°chl, soit 2,6 % de chlore actif) dans les toilettes du lieu d'administration,
- Puis uriner en position assise dans les toilettes du lieu d'administration de la mitomycine C,
- Puis actionner la chasse d'eau après avoir attendu quelques instants (environ 30 secondes).

Cette manipulation sera effectuée pour chacune des mictions survenant durant les 6 heures qui suivent l'instillation. Cette adjonction devra respecter les règles d'utilisation de l'eau de Javel et en particulier ne pas faire de mélange avec un produit acide.

Il est recommandé de boire abondamment pendant les 48 heures suivant chaque instillation et, particulièrement au décours de l'instillation de façon à assurer des urines précoces et abondantes. Il est également recommandé de pratiquer les instillations le matin, afin de favoriser l'élimination.

Comme pour tout cytotoxique, la préparation et la manipulation de ce produit nécessitent un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement, dans les conditions de sécurité requises du patient.

En plus des précautions usuelles pour préserver la stérilité des préparations injectables, il faut:

- Mettre une blouse à manches longues et poignets serrés, afin d'éviter toute projection de solution sur la peau,
- Porter également un masque chirurgical à usage unique et des lunettes enveloppantes
- Mettre des gants à usage unique après lavage aseptique des mains,
- Préparer la solution sur un champ de travail,
- Éliminer tout matériel ayant servi à la préparation de la solution (seringues, compresses, champs, flacon) dans un conteneur réservé à cet effet,
- Détruire les déchets toxiques,
- Manipuler les excréta (les urines) avec précaution.

Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être doivent éviter la manipulation des cytotoxiques.

COMPLÉMENT D'INFORMATION AU VERSO

Annexe 5 : Budget prévisionnel du protocole IPOI-IPOP

Y:\IPOI vs IPOP-Med-S.Bernardeau\F-DOSSIER DRC\1 BUDGET/Financements\GRILLE FINANCEMENT
IPOI vs IPOP 21 février 2014 validée JI et VF

DEPENSES HOTELIERES ET GENERALES	
Assurance SHAM - pris en charge par le promoteur	0,00 €
Papeterie et impression	500,00 €
Fournitures de bureau (constitution des classeurs de l'étude)	500,00 €
Archivage	0,00 €
Transport des patients	0,00 €
Transport personnel Frais de mission ARC 5 visites par centre associé (remboursement sur la base tarif SNCF pour transport - forfait repas 15,25 €)	pris en charge par l'association du service
DEPENSES DE PERSONNEL	
Vigilance	pris en charge par le promoteur
Gestion administrative et financière	pris en charge par le promoteur
ARC réglementaire (7 jours de travail pour obtentions des autorisation) : 1715 €	pris en charge par le promoteur
ARC monitoring (30%) pendant 30 mois (cout annuel 40000 €) 3 mois pour rédaction du CRF, organisation logistique de l'étude et mises en places dans les centres - 24 mois d'étude (Monitoring niveau intermédiaire dans les centres : 1 à 2 visites par centre par an) - 3 mois pour clôture des centres	30 000,00 €
TEC Remplissage des données du CRF électronique (1 journée par dossier) soit 54 jours de saisie (231 € par jour) - vu avec le Pr IRANI : pas de temps TEC pour les centre associés	0,00 €
DEPENSES MEDICALES	
Pharmacie	
Remboursement de la mitomycine aux centres associés (injection au moment de l'intervention) 94 € par patient	5 076,00 €
Forfait pharmaceutique (150 € par centre)	900,00 €
Forfait étiquetage, reconstitution, dispensation (30 € par patient)	1 620,00 €
TOTAL	38 596,00 €

Financement

Reliquat ATB-BP	3500
Reliquat JJ alpha	2900
Reliquat BP20-12	3400
Fondation Avenir	10000
AFU	20000
	39700

Jenou 16.10.14.

15/10/2014

RESUME

Objectifs:

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) constituent un problème de santé publique, en raison de leur fréquence et de leur coût. Actuellement, selon les recommandations de toutes les sociétés savantes, l'instillation post opératoire précoce (IPOP) doit être, en l'absence de contre-indications, systématiquement réalisée après une résection trans uréthrale de vessie (RTUV), quelque soit le risque de récurrence ou de progression. En pratique, l'IPOP n'est que peu réalisée par les urologues en raison de contre-indications chirurgicales (résection trop étendue, trop profonde ou hémorragique), et de difficultés logistiques et organisationnelles. L'étude IPOI-IPOP a pour buts l'évaluation de la faisabilité, de l'efficacité et de la tolérance de l'IPOI par rapport à l'IPOP dans les TVNIM.

Matériels & méthodes :

L'étude IPOI-IPOP est une étude prospective multicentrique randomisée. 54 patients seront inclus dans l'étude.

Après randomisation, les patients reçoivent une instillation de Mitomycine C endovésicale 40 mg 1h avant l'intervention (bras IPOI + RTUV) ou dans les 6h après l'intervention (bras RTUV + IPOP). Les modalités de suivi de chaque patient sont celles recommandées par l'Association Française d'Urologie (AFU). Une visite de tolérance est effectuée à 1 mois. Une cystoscopie est réalisée à 3, 6 et 12 mois.

Le critère d'évaluation principal est la survie sans récurrence.

Résultats :

A ce jour, 28 patients ont été inclus dans 3 centres différents (Poitiers, Rouen, AP-HP Kremlin-Bicêtre). 17 patients présentaient des TVNIM pTa bas grade, 1 pT1bas grade, 1 pTa haut grade, et 6 RTUV « blanches ».

A 6 mois, 2 patients ont récidivé dans chaque groupe (sur le mode pTa ou pT1 bas grade).

Concernant la tolérance du traitement, 2 patients du bras IPOP ont présenté une hématurie macroscopique dans les 15 jours suivants la chirurgie, et 1 patient du groupe IPOI a présenté une pollakiurie diurne spontanément résolutive.

Ces résultats ne constituent pas une analyse intermédiaire, mais 2 orientations semblent se dégager : le taux de récurrence est identique dans les 2 groupes à 6 mois, et la tolérance de l'IPOI est satisfaisante.

Conclusion :

Ces données, encourageantes, invitent à poursuivre cette étude pilote à son terme. Si les résultats sont concluants, elle ouvrira la voie à une modification de la prise en charge de cette pathologie. L'IPOI constituerait alors la pratique standard. Ceci ne pourrait être considéré qu'après confirmation par une étude de phase III.

Mots-clés : tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle, résection trans-urétrale de vessie, Mitomycine C, instillation pré et post opératoire, récurrence



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Objectifs:

Les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) constituent un problème de santé publique, en raison de leur fréquence et de leur coût. Actuellement, selon les recommandations de toutes les sociétés savantes, l'instillation post opératoire précoce (IPOP) doit être, en l'absence de contre-indications, systématiquement réalisée après une résection trans uréthrale de vessie (RTUV), quelque soit le risque de récurrence ou de progression. En pratique, l'IPOP n'est que peu réalisée par les urologues en raison de contre-indications chirurgicales (résection trop étendue, trop profonde ou hémorragique), et de difficultés logistiques et organisationnelles. L'étude IPOI-IPOP a pour buts l'évaluation de la faisabilité, de l'efficacité et de la tolérance de l'IPOI par rapport à l'IPOP dans les TVNIM.

Matériels & méthodes :

L'étude IPOI-IPOP est une étude prospective multicentrique randomisée. 54 patients seront inclus dans l'étude.

Après randomisation, les patients reçoivent une instillation de Mitomycine C endovésicale 40 mg 1h avant l'intervention (bras IPOI + RTUV) ou dans les 6h après l'intervention (bras RTUV + IPOP). Les modalités de suivi de chaque patient sont celles recommandées par l'Association Française d'Urologie (AFU). Une visite de tolérance est effectuée à 1 mois. Une cystoscopie est réalisée à 3, 6 et 12 mois.

Le critère d'évaluation principal est la survie sans récurrence.

Résultats :

A ce jour, 28 patients ont été inclus dans 3 centres différents (Poitiers, Rouen, AP-HP Kremlin-Bicêtre). 17 patients présentaient des TVNIM pTa bas grade, 1 pT1bas grade, 1 pTa haut grade, et 6 RTUV « blanches ».

A 6 mois, 2 patients ont récidivé dans chaque groupe (sur le mode pTa ou pT1 bas grade).

Concernant la tolérance du traitement, 2 patients du bras IPOP ont présenté une hématurie macroscopique dans les 15 jours suivants la chirurgie, et 1 patient du groupe IPOI a présenté une pollakiurie diurne spontanément résolutive.

Ces résultats ne constituent pas une analyse intermédiaire, mais 2 orientations semblent se dégager : le taux de récurrence est identique dans les 2 groupes à 6 mois, et la tolérance de l'IPOI est satisfaisante.

Conclusion :

Ces données, encourageantes, invitent à poursuivre cette étude pilote à son terme. Si les résultats sont concluants, elle ouvrira la voie à une modification de la prise en charge de cette pathologie. L'IPOI constituerait alors la pratique standard. Ceci ne pourrait être considéré qu'après confirmation par une étude de phase III.

Mots-clés : tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle, résection trans-urétrale de vessie, Mitomycine C, instillation pré et post opératoire, récurrence

