

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2019-2020

### **THESE**

**POUR LE DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 17/04/2020 à Poitiers  
par **Madame Julie Breton**

**Evaluation de l'instillation pré-opératoire immédiate (IPOI) de Mitomycine C comparée à l'instillation post-opératoire précoce (IPOP) dans les tumeurs de la vessie: résultats et perspectives d'une étude de phase II randomisée multicentrique.**

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur le Professeur Jacques IRANI

**Membres** : Monsieur le Professeur Jean-Pierre RICHER

Monsieur le Professeur Fabrice SCHNEIDER

Monsieur le Docteur Simon BERNARDEAU

Monsieur le Docteur Maxime VALLÉE

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Simon BERNARDEAU

*Le Doyen,*

Année universitaire 2019 - 2020

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE****Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- BOULETI Claire, cardiologie (**absente jusqu'au début mars 2020**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, oncologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités**

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe

#### **Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

#### **Maitres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann

#### **Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié

#### **Professeurs émérites**

- ALLAL Joseph, thérapeutique (08/2020)
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (08/2020)
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

#### **Professeurs et Maitres de Conférences honoraires**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## REMERCIEMENTS :

### **A mon Président de jury,**

*Monsieur le Professeur Jacques Irani,  
Professeur en Urologie, chirurgien urologue*

J'ai débuté mon internat trop tard pour être l'une de vos élèves. A travers ce travail, j'ai le privilège de bénéficier de votre enseignement, de vos connaissances et de votre rigueur intellectuelle.

Je suis honorée de présenter le fruit de ce travail et vous me faites l'honneur de présider cette thèse,

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon admiration.

### **A mon directeur de Thèse,**

*Monsieur le Docteur Simon Bernardeau,  
Chirurgien Urologue*

« On ne choisit pas l'Urologie, c'est elle qui nous choisit »

Je suis très heureuse d'avoir croisé tes pas de jeune assistant, tu étais si enthousiaste et passionné ! Je suis admirative du chirurgien que tu es: ta vivacité intellectuelle te pousse à innover et à te dépasser, jour après jour.

Je suis honorée que tu m'aies confié ce travail, ton travail, j'espère en être à la hauteur.

Sois assuré, de ma profonde gratitude, de mon respect et de ma sincère amitié.

### **Aux membres de mon jury,**

*Monsieur le Professeur Jean-Pierre Richer,  
Professeur en Anatomie, chirurgien viscéral et digestif,*

Vous avez guidé mes pas de jeune interne à la découverte de la chirurgie digestive.

Votre rigueur chirurgicale, votre humanité auprès de vos patients et vos connaissances anatomiques m'accompagnent chaque jour.

Vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury,

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

*Monsieur le Professeur Fabrice Schneider,  
Professeur en Chirurgie vasculaire, chirurgien vasculaire*

J'ai eu le privilège de découvrir l'univers de la chirurgie vasculaire à vos côtés.

Votre savoir dans ce domaine et votre engagement auprès de vos internes, saupoudrés de votre énergie démesurée, forcent l'admiration.

C'est un réel honneur de vous compter parmi les membres de mon jury,

Soyez assuré de ma sincère admiration et de mon profond respect.

*Monsieur le Docteur Maxime Vallée,  
Chirurgien urologue*

Tu es exigeant, passionné, inépuisable et pédagogue: travailler à tes côtés m'a beaucoup appris. Je suis admirative de cette flamme qui t'anime jour après jour. Je te remercie pour les batailles que tu as déjà menées, et pour celles à venir. C'est un honneur que tu aies accepté d'être membre de ce jury, Sois assuré de mon admiration et de mon amitié.

## **Aux chirurgiens et médecins,**

*A l'équipe d'Urologie du CHU de Poitiers,*

Au Docteur Pierre Pillot, pour ta rigueur intellectuelle et ton humanité. Sois assuré de mon admiration, tu es pour moi un chirurgien exemplaire.

Au Docteur Pierre-Olivier Delpech, pour ton énergie et ta bienveillance.

Au Docteur Thomas Charles, pour ton enseignement.

Au Docteur Olivier Celhay, pour tes qualités de chirurgien et ta compagnie!

Aux CCA-Assistants, Les docteurs Maxence Sarradin, Alexandre Vallat et Clément Biscans: c'était un plaisir de travailler à vos côtés, merci de votre amitié.

*A l'équipe d'Urologie de l'hôpital de Saintes,*

Au Docteur Damien Emeriau, pour ta générosité sans limites, tes talents de chirurgien, et ton affection. Les mots sont bien faibles. Ma reconnaissance est immense, tu le sais.

Aux Docteurs Guillaume Hugues (Merci encore pour tout), Aurélien Forgues, Emmanuel Rudelle, Fayçal Yassine, et Hubert Mignot: ces 6 mois à vos côtés ont été merveilleux, vous m'avez beaucoup appris, merci mille fois.

*A l'équipe d'Urologie de l'hôpital de La Rochelle,*

Aux Docteurs Frédéric Ouaki, Christophe Pires, Raphael Briffaux et Alexis Puichaud: c'était un plaisir d'apprendre l'urologie à vos côtés, et dans une équipe soudée comme la vôtre. Ne changez rien!

*A l'équipe de chirurgie viscérale de l'hôpital de La Rochelle,*

Aux docteurs Alexandre Smirnoff, Hélène Gibelin, Valérie Roncheau et Pierre-Yves Lefant: C'est un plaisir d'opérer à vos côtés chaque jour.

*A l'équipe de chirurgie Orthopédique de l'hôpital d'Angoulême:*

Aux docteurs Charles Mahieu, Alain Müller (Le seul, l'unique et son « pépette et tartampion »), Paul Lebris, Franck Bahuet pour ce semestre haut en couleurs et en clous gamma !

*A l'équipe de Néphrologie du CHU de Poitiers,*

C'était un plaisir de travailler main dans la main avec vous tous.

*Aux équipes d'Anesthésie du CHU de Poitiers et de La Rochelle,*

A tous ces docteurs qui ont rythmé mes journées au bloc opératoire (et mes nuits au BU!), et sans lesquels on ne ferait pas grand chose. Vous avez toute ma reconnaissance !

## **A mes ami(e)s,**

*À Marie Gouze & Anne Ribéreau-Gayon,*

Vous avez toujours été là. Depuis le lycée, en passant par nos années de fac et encore aujourd'hui, alors que tant de kilomètres nous séparent. Vous êtes mes deux piliers, ma raison quand je perds la tête, les premières à partager mes joies et mes peines ! J'espère vous garder près de mon coeur encore longtemps.

*A Eléonore Chary,*

Ma pipoune, quelle joie de t'avoir rencontrée à l'aube de notre internat! Ton amitié a illuminé ces 4 dernières années: nos voyages colorés, nos soirées déchaînées, notre passion commune pour la chirurgie et nos casse-têtes quotidiens !! Merci pour ton soutien sans failles, il nous reste encore tant de voyages à faire et tant de choses à découvrir !

*A Rose Jeantet,*

Je suis ravie de t'avoir découverte. Merci pour ta gentillesse inégalable, ta bienveillance et ta douceur. J'espère que l'avenir nous réserve des joies, du soleil, du vent, du bonheur! Tu le mérites tant.

*A Nicolas Pointet & Antoine Julienne,*

Merci de votre amitié les gars, de votre soutien et de vos câlins quand j'en ai eu besoin !

*A Brice Bergougnoux & Hélène Marescassier,*

Merci à tous les deux, vous avez égayé mes années d'internat!

*A Pierre Etienne & Fanny Sourdrilles,*

Vous êtes un concentré d'amour et de gentillesse, ne changez rien !

*A tous mes co-internes d'Urologie,*

Damien-Hermann-Thillou, Héloïse Couscous, Humphrey #pHR, Cyp notre scout préféré, Ma petite Nabilou d'amour, Caro et Stessy ! Et aussi Marion Duvoux, parce qu'elle est géniale et urologue (même si elle refuse de l'avouer)!

*A Yohann Rebollar,*

Mon unique coloc' ! Merci de m'avoir accueilli sous ton toit et merci de ta gentillesse.

*Aux internes et anciens internes,*

Laura Garnier, Chloée Mimbimi, Charlotte Bezard, David Lippmann (doudou), Gael Guian, Anne-Emmanuelle Gaufichon, Gat'Bourg, Oudom Tean, Elsa Oriot, Paul Warthmann, Paul Pastré, Emmanuel Hoarau, Estelle Ben-Brahim, Edouard Paulus, Pierre-Quentin Carbillet, Clément Souffes (& Sarah), Anne-Cécile Roulet, Lucie Salle

*A tous ceux que j'ai oublié ...*

## **A ma famille,**

*A Maili,*

Tu as bercé mon enfance avec tes histoires de famille, tes gâteaux aux pommes, tes jeux de cartes, tes rires et tes grimaces d'enfant. Tu nous as appris une valeur essentielle: le partage. J'admire ton sens aigu de la famille, et ce, envers et contre tout.

*Aux « Breton »,*

Cette famille de scientifiques !

Pour nos vacances à Villars, et nos après-midis baignés de soleil sur la plage de Claouey.

*A Dominique, Arnaud, Florentin, Nicolas et Loïc,*

*A Vincent & Marie-Jo, Sarah (Ma brune), et Charles.*

*A ma mamie Sylvette & à mon papi Jean,*

Vous avez toujours été plein de tendresse et d'attentions à mon égard.

Je vous remercie de m'avoir transmis le goût de la lecture dans mon enfance, nous partageons cette passion aujourd'hui.

*A Philippe & Stéphanie,*

Pour votre chaleureuse présence et vos encouragements depuis tant d'années

*A mon frère Paul,*

Parce que sans toi cette thèse n'aurait pas de bibliographie!

Pour toutes ces années passées ensemble, tu étais toujours là quand je tournais la tête, tu étais mon ombre. Je t'aime.

*A ma soeur Elise,*

Quel ouragan inlassablement déclenché par la rencontre de nos deux caractères! Je suis fier de l'artiste que tu deviens, mélodieuse et fracassante. Je ne le dis jamais, mais je t'aime si fort.

*A mes parents,*

Pour votre soutien indéfectible pendant ces longues années d'étude.

Vous m'avez appris à marcher, à lire et à conduire, à aimer la nature et à la protéger, à travailler dur mais aussi à jouir de la vie et ce qu'elle nous offre.

J'admire les parents que vous êtes, j'espère pouvoir donner autant d'amour et de confiance à mes enfants, un jour.

*A Pierre-Yves,*

Pour ta tendresse, ton soutien et tes encouragements.

Que mon sourire te rappelle, chaque jour, combien je suis heureuse à tes côtés.

## LISTE DES ABREVIATIONS :

ADN = Acide DésoxyriboNucléique

AFU = Association Française d'Urologie

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM = Agence Nationale de la Sécurité du Médicament

ARC = Attaché de Recherche Clinique

ATCD = Antécédents

BCG = Bacille de Calmette et Guérin

BCI-Fr = Bladder Cancer Index version française

CCAFU = Comité de Cancérologie de l'AFU

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

CIS = Carcinome In Situ

CPP = Comité de Protection des Personnes

EAU = European Association of Urology

ECBU Examen Cytobactériologique des Urines

EMDA = Electromotiv Drug Administration

EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer

EvI = Événement Indésirable

EvIG = Événement Indésirable Grave

GLOBOCAN = Global Cancer Observatory

HEXVIX = Hexyl Aminolévulinate

HIVEC = Hyperthermic Intravesical ChemoTherapy

HR = Hazard Ratio

ICH = International Conference of Harmonisation

IMC = Indice de Masse Corporelle

IPOI = Instillation Pré-Opératoire Immédiate

IPOP = Instillation Post-Opératoire précoce

MMC = Mitomycine C

NADPH = Nicotinamide Adénine Dinucléotide PHosphate

Lymphocytes NK = Natural Killer

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

RITE = Radio-frequency Thermochemotherapy Effect

RTUV = Résection Trans-Urétrale Vésicale

TDM = Tomodensitométrie

Classification TNM = Tumor, Node, Metastase

TVNIM = Tumeur de la Vessie N'Infiltrant pas le Muscle

TVIM = Tumeur de la Vessie Infiltrant le Muscle

USD = United States Dollar

## TABLE DES MATIÈRES :

1. <b><u>Introduction:</u></b> .....	13
<u>1.1 Les tumeurs de la vessie:</u> .....	13
<u>1.1.1 Epidémiologie</u> .....	13
<u>1.1.2 Anatomopathologie</u> .....	14
<u>1.1.3 Classification pronostique</u> .....	18
<u>1.1.4 Traitements adjuvants</u> .....	22
<u>1.1.5 Surveillance</u> .....	24
<u>1.2 La Mitomycine C:</u> .....	24
<u>1.2.1 Historique et Mécanisme d'action</u> .....	24
<u>1.2.2 L'IPOP en théorie</u> .....	27
<u>1.2.3 L'IPOP en pratique, en France</u> .....	28
<u>1.3 L'étude IPOI-IPOP:</u> .....	29
<u>1.3.1 Rationnel scientifique</u> .....	29
<u>1.3.2 Hyperthermie vésicale et EMDA</u> .....	30
<u>1.3.3 Le concept de l'instillation préopératoire immédiate (IPOI)</u> .....	33
2. <b><u>Matériel et Méthodes:</u></b> .....	35
<u>2.1 Démarches pour la mise en place de l'étude:</u> .....	35
<u>2.1.1 Les acteurs</u> .....	35
<u>2.1.2 Autorisations et Financements</u> .....	36
<u>2.1.3 La sécurité</u> .....	36
<u>2.2 La conception de l'étude IPOI-IPOP:</u> .....	38
<u>2.2.1 Caractéristiques de l'étude</u> .....	38
<u>2.2.2 Procédure</u> .....	40
<u>2.2.3 Analyse statistique</u> .....	43
3. <b><u>Résultats:</u></b> .....	44
<u>3.1 Le diagramme des flux:</u> .....	44
<u>3.2 Les caractéristiques des patients:</u> .....	44
<u>3.3 Les critères de jugement:</u> .....	48
<u>3.3.1 L'efficacité</u> .....	48
<u>3.3.2 La tolérance</u> .....	50
<u>3.3.3 La faisabilité</u> .....	50

4. <b>Discussion:</b> .....	51
4.1 <u>Synthèse:</u> .....	51
4.2 <u>Les points négatifs:</u> .....	51
4.2.1 <u>Les résultats anatomopathologiques</u> .....	51
4.2.2 <u>Le nombre de patients</u> .....	52
4.2.3 <u>L'efficacité</u> .....	53
4.2.4 <u>En pratique ...</u> .....	55
4.3 <u>Les points positifs:</u> .....	56
4.3.1 <u>La tolérance</u> .....	56
4.3.2 <u>La faisabilité</u> .....	56
4.3.3 <u>Intérêt médico-économique</u> .....	57
4.3.4 <u>En pratique ...</u> .....	58
4.4 <u>Perspectives:</u> .....	59
4.4.1 <u>Vers une étude de phase III</u> .....	59
4.4.2 <u>La pénurie</u> .....	60
5. <b>Conclusion:</b> .....	63
6. <b>Bibliographie:</b> .....	64
7. <b>Résumé:</b> .....	68

## **1.INTRODUCTION.**

### **1.1 Les tumeurs de la vessie.**

#### **1.1.1 Epidémiologie.**

D'après le GLOBOCAN (Global Cancer Observatory), 549 393 nouveaux cas de cancer de la vessie ont été recensés dans le monde en 2018. La mortalité était de 199 922 décès la même année (1).

En France, le cancer de la vessie se situe à la 4<sup>ème</sup> place en terme d'incidence chez l'homme, et à la 16<sup>ème</sup> place chez la femme (Données de l'Institut national du Cancer en 2011). En 2018, l'incidence du cancer de la vessie est de **13 074 nouveaux cas**, dont 81 % chez l'homme. L'augmentation de l'incidence sur les 20 dernières années (+51% chez l'homme, et +45% chez la femme), est essentiellement due à l'évolution démographique du pays (augmentation de la population et du vieillissement). Quant à la mortalité, on a recensé **5 335 décès** dont 77 % chez l'homme, en 2018 (2).

Malgré une distinction établie entre les TVNIM (stade pTa, pT1) et les TVIM (à partir du stade pT2), il existe encore une grande variabilité des pratiques d'enregistrement des tumeurs de vessie en épidémiologie, et seules les tumeurs infiltrantes au sens anatomopathologique du terme (stade supérieur ou égal à pT1) ont été incluses dans l'analyse de l'incidence et de la mortalité en 2018. Il existe donc **un biais d'interprétation des données sur le cancer de la vessie**, en fonction des pays et des méthodes utilisées.

Dans l'étude de S. Plouvier & Al. (3), l'incidence des tumeurs de vessie en 2011 et 2012, dans la région de Lille, a été analysée selon l'histologie. Sur 510 tumeurs, 23% étaient des TVNIM de faible risque, 30,8 % des TVNIM de risque intermédiaire et 17,4 % des TVNIM à haut risque, soit un total de 71,2% de TVNIM (tous risques confondus).

Ces données ont confirmé la tendance observée en France au moment du diagnostic d'un cancer de la vessie: en moyenne, il s'agit d'une **TVNIM dans 80% des cas** et d'une TVIM dans 20% des cas.

Il existe une **probable sous-estimation du nombre de TVNIM de stade pTa** (risque faible et intermédiaire) car celles-ci ne sont pas comptabilisées dans les registres nationaux, bien qu'elles représentent la majorité (> 50%) des tumeurs au moment du diagnostic. Leur prise en charge constitue, d'autant plus, une priorité en terme de santé publique.

### 1.1.2 Anatomopathologie.

Parmi par les tumeurs vésicales:

- 90% sont des **carcinomes urothéliaux**, avec l'existence de variants histologiques dans 15% des cas.
- 5% sont des carcinomes épidermoïdes (atteignant 75% dans les zones d'endémie de la Bilharziose).
- moins de 2% sont des adénocarcinomes vésicaux primitifs.
- enfin 0,5 à 1 % sont des tumeurs neuro-endocrines primitives.

Les autres formes histologiques sont rares: sarcomes, lymphomes, localisations secondaires de tumeurs primitives pelviennes (par envahissement local).

On différencie deux catégories au sein des carcinomes urothéliaux, selon qu'ils envahissent ou non le muscle détroisor:

- les TVNIM (Tumeurs Vésicales N'Infiltrant pas le Muscle)
- les TVIM (Tumeurs Vésicales Infiltrant le Muscle).

Cette définition a fait l'objet d'un débat au comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie en 2008: il s'agissait d'accorder la pratique clinique et thérapeutique des urologues, aux résultats de l'analyse des anatomopathologistes (4).

Aujourd'hui la classification TNM 2017 fait référence pour définir **le stade tumoral**, critère fondamental pour la prise en charge ultérieure (Figure 3). Ainsi, **les TVNIM** sont constituées des tumeurs vésicales aux stades:

- **pTa** = infiltration de l'urothélium seul.
- **pT1** = infiltration de la lamina propria, avec deux sous-types: **pT1a** (infiltration du chorion superficiel) et **pT1b** (infiltration du chorion profond avec la *muscularis mucosae*) (5).

Le stade **pTis** définit une tumeur plane, sans infiltration du chorion: le carcinome in situ (CIS). Il appartient au groupe des TVNIM mais c'est une tumeur agressive qui présente un risque élevé de progression.

**Les TVIM** sont constituées des tumeurs vésicales à partir du stade pT2 (envahissement de la musculuse) et au delà. La pièce de cystectomie est nécessaire pour conclure quant aux stades pT3 (envahissement du tissu péri-vésical) et pT4 (envahissement des organes adjacents).

**Tableau 1** Classification TNM des tumeurs de la vessie.

Stade T	Description	Dénomination
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration de la lamina propria	TVNIM
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration - carcinome in situ	
pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration de la lamina propria mais sans infiltration du muscle	
pT2	Tumeur envahissant la musculuse	TVIM
pT2a	Tumeur envahissant la musculuse superficielle (moitié interne)	
pT2b	Tumeur envahissant la musculuse profonde (moitié externe)	
pT3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical	
pT3a	Atteinte microscopique	
pT3b	Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)	
pT4	Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes: prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale	
T4a	Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus	
T4b	Paroi pelvienne ou paroi abdominale	

N : ganglions lymphatiques régionaux ; Nx : renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux ; N0 : pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux ; N1 : atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré) ; N2 : atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré) ; N3 : atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s) ; M : métastases à distance ; M0 : absence de métastase à distance ; M1 : métastase(s) à distance.

Figure 3: Classification TNM 2017 (6).

L'autre critère fondamental dans la classification des carcinomes urothéliaux est le **grade cellulaire**. En 1973, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a créé une classification définissant 3 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 et permettait de prédire l'agressivité de la tumeur (intérêt pronostique).

La référence actuelle pour le grading est la classification OMS 2016 qui permet de faire la distinction entre les tumeurs de bas grade ou de haut grade (6). La correspondance entre la classification de 1973 et celle de 2016 a entraîné une majoration du nombre de haut grade (7), par l'intégration de certains Grade 2 (Figure 4).

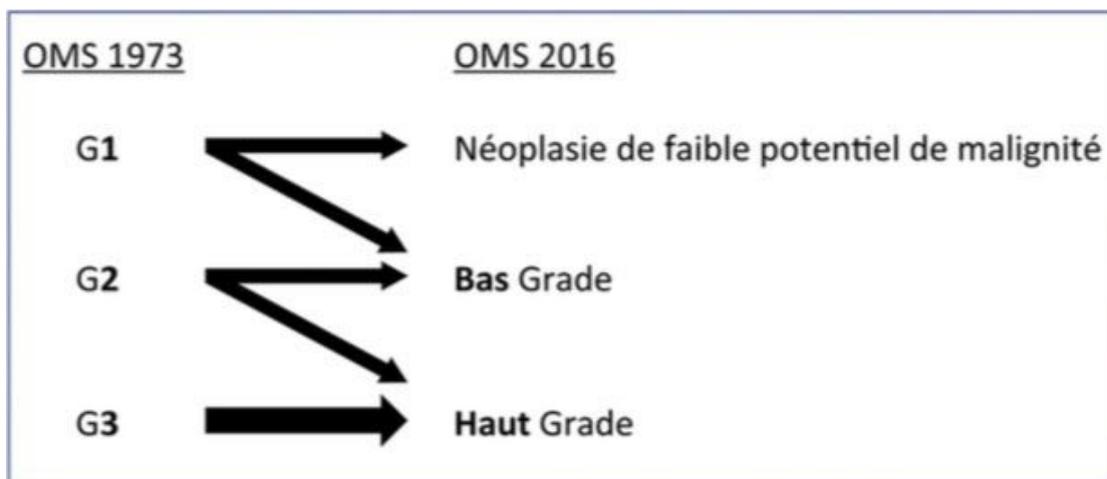


Figure 4: Correspondance des grades tumoraux entre les classifications OMS de 1973 et de 2016.

### 1.1.3 Classification pronostique.

L'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a mis au point des tables (8), permettant de calculer les risques de **récidive** et de **progression** d'une tumeur vésicale. Les critères définis par l'EORTC sont les suivants (Figure 5):

- Nombre de tumeurs
- Taille de la tumeur
- Tumeur primitive ou récidivante
- délai avant récidive (< ou > à 1 an)
- Stade tumoral pTa ou pT1
- CIS associé
- Grade tumoral.

Ces critères permettent le calcul d'un score global, auquel correspond un risque de récidive et un risque de progression (Figure 6).

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumours		
Single	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
Tumour diameter		
< 3 cm	0	0
≥ 3	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤ 1 recurrence/year	2	2
> 1 recurrence/year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
Concurrent CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
<b>Total Score</b>	<b>0-17</b>	<b>0-23</b>

Figure 5: Tables EORTC utilisées pour le calcul des risques de récurrence et de progression, Guidelines EAU (9).

Recurrence score	Probability of recurrence at 1 year		Probability of recurrence at 5 years	
	%	(95% CI)	%	(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	Probability of progression at 1 year		Probability of progression at 5 years	
	%	(95% CI)	%	(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)

Figure 6: Prédiction des risques de récurrence et de progression de la maladie selon le score total, Guidelines EAU (9).

Leur utilisation est peu adaptée à la pratique courante et elles sur-évaluent le risque de progression. Le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) a donc proposé une **stratification en 3 groupes selon le risque** (avec un sous groupe comprenant le très haut risque) (6):

- Tumeurs de **faible risque** :

- ◆ pTa de bas grade
- ◆ < 3 cm
- ◆ unifocale
- ◆ sans antécédent de tumeur de vessie
- ◆ incluant les tumeurs à faible potentiel de malignité.

- Tumeurs de **risque intermédiaire** :

- ◆ pTa de bas grade
- ◆ qui ne présentent aucun des critères de haut ou très haut risque.

- Tumeurs de **haut risque** = présentant au moins 1 des critères suivants :

- ◆ pT1
- ◆ Haut grade (G3)
- ◆ Présence de CIS

- Tumeurs de très haut risque :
  - ◆ pT1 G3 + CIS
  - ◆ pT1 G3 multi-focal
  - ◆ pT1 G3 > 3 cm
  - ◆ pT1 G3 + envahissement lymphovasculaire
  - ◆ pT1 G3 de l'urètre prostatique
  - ◆ pT1 de formes anatomopathologiques agressives

Selon le groupe à risque, une stratégie thérapeutique est recommandée:

IPOP pour le faible risque, instillations adjuvantes de Mitomycine C ou BCG thérapie pour les groupes de risque intermédiaire et haut risque, cystectomie radicale avec curage pour les groupes de très haut risque (Figure 7).

Risque	Critères	Traitement
Faible	Tumeur urothéliale pTa de bas grade, de moins de 3 cm, unifocale, sans antécédent de tumeur de vessie, incluant les tumeurs à faible potentiel de malignité	IPOP
Intermédiaire	Tumeur urothéliale pTa de bas grade qui ne présentent aucun des critères de haut ou très haut risque	Instillations endovésicales Mitomycine C ou BCG-thérapie avec entretien d'un an
Haut risque	Tumeur urothéliale présentant au moins un des critères suivants : pT1 Haut grade (G3) Présence de CIS	Instillations endovésicales BCG-thérapie avec entretien de 3 ans La tumeur doit avoir été re-réséquée au moins une fois avec présence de détrusor.
Très haut risque	pT1G3 + CIS <sup>a</sup> pT1G3 multifocal <sup>a</sup> pT1G3 > 3cm <sup>a</sup> pT1G3 + envahissement lympho-vasculaire <sup>a</sup> pT1 G3 de l'urètre prostatique pT1 de formes anatomopathologiques aggressive	Proposer une cystectomie avec curage

<sup>a</sup> Ces tumeurs peuvent être reclassées à haut risque si la dernière re-résection est < pT1 et que le muscle est vu. La cystectomie est alors optionnelle.

**Figure 7:** Stratification et traitements des TVNIM selon le CCAFU (6).

**Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons uniquement aux TVNIM des groupes 'faible risque' et 'risque intermédiaire' :**

Grâce aux tables EORTC, on peut estimer le taux de récurrence des TVNIM de faible risque de 15 à 24% à 1 an et 31 à 46% à 5 ans. Le taux de progression est faible 0,2 à 1% à 1 an et 0,8 à 6% à 5 ans.

Concernant les TVNIM de risque intermédiaire, le taux de récurrence est de 24 à 38% à 1 an et 46 et 62% à 5 ans. Le taux de progression est faible 1 à 5% à 1 an et 6 à 17% à 5 ans (9).

La gravité des TVNIM à ce stade est liée au **risque élevé de récurrence** et non au risque de progression vers une tumeur infiltrante. Ces chiffres mettent en lumière tout l'enjeu de la prise en charge des TVNIM de faible risque et de risque intermédiaire: **limiter la récurrence tumorale**, réduire la morbidité et le coût médico-économique de ces anciennes "tumeurs superficielles de la vessie".

**1.1.4 Traitements adjuvants.**

Après la résection d'une tumeur vésicale, des traitements endo-vésicaux adjuvants sont recommandés pour limiter la récurrence tumorale des TVNIM de risque faible et intermédiaire. Une résection tumorale incomplète est le principal facteur d'échec de ces thérapies intra-vésicales.

#### ◆ L'instillation post-opératoire précoce (IPOP) de Mitomycine C:

Elle est recommandée dans les 24h qui suivent une première RTUV (en l'absence d'hématurie et/ou de perforation vésicale) et en présence des critères macroscopiques suivants (5):

- maximum 7 tumeurs, < 3 cm, supposée(s) pTa de grade inférieur ou égal à 2 ou pT1 de grade 1.
- cytologie urinaire négative
- tumeur unique de taille supérieure ou égale à 3 cm et supposée pTa de grade inférieur ou égal à 2 ou pT1 de grade 1.

Ils sont visualisés lors de la cystoscopie ou de la RTUV et permettent de traiter **supposément** les TVNIM des groupes faible risque et risque intermédiaire (10).

#### ◆ Instillations endo-vésicales de Mitomycine C:

Elles sont recommandées pour les TVNIM de risque intermédiaire, selon un schéma de 8 instillations hebdomadaires. Il peut être réalisé un traitement d'entretien ensuite, c'est à dire la réalisation d'une instillation mensuelle pendant 1 an (6).

**Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons aux modalités de réalisation de l'IPOP, à la recherche d'une nouvelle alternative.**

### 1.1.5 Surveillance.

Le suivi des TVNIM diffère selon le groupe à risque. La surveillance associe la réalisation d'une fibroscopie vésicale sous anesthésie locale, avec l'analyse des cytologies urinaires (recherche de cellules tumorales de haut grade).

Concernant les TVNIM de risque faible: cystoscopie à 3 mois, à 12 mois puis annuelle pendant 5 ans, sans réalisation de cytologies urinaires (risque de progression quasiment nul) (6).

Concernant les TVNIM de risque intermédiaire: cystoscopie à 3 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois pendant 5 ans, puis annuelle pendant 10 ans. Des cytologies urinaires doivent être réalisées systématiquement, lors de chaque cystoscopie.

La réalisation d'une Uro-TDM est laissée à l'appréciation de l'urologue: selon l'histoire du patient, le résultat des cytologies urinaires et la symptomatologie urologique (6).

## 1.2 La Mitomycine C.

### 1.2.1. Historique et mécanisme d'action.

La mitomycine C (MMC) est un antibiotique cytostatique de la classe des alkylants issue de la culture de *Streptomyces caespitosus* (*Streptomyces* est une bactérie filamenteuses Gram-positif non pathogène appartenant à l'ordre des Actinomycètes) (Figure 8).

Les premières études in vitro ont été réalisées par Hata et al. à l'institut Kitasato au Japon en 1955 (11), et les premières études cliniques (tumeurs solides, pathologies hématologiques) datent de 1957. L'utilisation de la MMC, pour son large spectre anti-néoplasique, a été officiellement autorisée en 1963 au Japon et s'est étendue au reste du monde, dans les années 80.



Figure 8: Bactérie du genre Streptomyces: abondant mycélium aérien, et chaînes de spores.

Son mécanisme d'action est une inhibition de la synthèse d'ADN (par une liaison croisée avec l'adénine) entraînant la production de radicaux libres, provoquant une rupture de la molécule d'ADN, et donc une lyse cellulaire (12).

Dans le domaine de l'urologie, et des instillations endo-vésicales, les cibles de la Mitomycine C sont:

- les cellules tumorales, intra-murales, persistantes sur le site de résection
- les cellules tumorales circulantes libérées dans la vessie lors de la résection, pouvant secondairement se greffer sur une portion saine de l'urothélium
- les cellules tumorales intra-murales, en cours de développement, sur un autre site que celui de la RTUV (13).

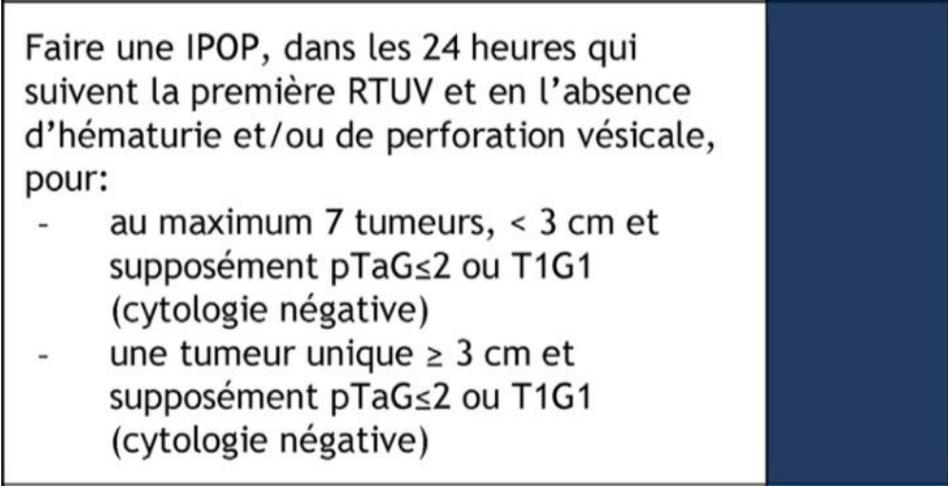
Son action est temps- et concentration-dépendante: il faut exposer le tissu vésical à de fortes concentrations (40 mg dans 40 ml soit 1 mg/ml), pendant une durée suffisante (1 à 2 heure(s)) pour obtenir une efficacité. En association, il est recommandé:

- Une réduction de la diurèse 8 heures avant l'instillation, pour maintenir une concentration urinaire stable de MMC et limiter la dilution par les urines.
- Une alcalinisation des urines (pH>6) en amont de l'instillation, pour limiter la dégradation non-enzymatique de la MMC et favoriser son activation enzymatique par la Cytochrome P450 réductase, et la NADPH oxydo-réductase.

Bien qu'elle ait un faible poids moléculaire limitant en théorie son passage systémique, les taux sériques de MMC sont corrélés aux concentrations urinaires ainsi qu'à la taille et à la profondeur de la RTUV (14).

### 1.2.2 L'IPOP en théorie.

Son intérêt a été largement débattu ces 20 dernières années (15) (16), mais aujourd'hui l'instillation postopératoire précoce (IPOP) de MMC est recommandée (6). C'est "**une option thérapeutique**" pour l'urologue pratiquant la RTUV: il doit respecter les contre-indications (hématurie et perforation vésicale) et évaluer la balance bénéfice-risque pour son patient (risque de nécrose vésicale). Elle est idéalement réalisée **dans les 2 premières heures** ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV.



Faire une IPOP, dans les 24 heures qui suivent la première RTUV et en l'absence d'hématurie et/ou de perforation vésicale, pour:

- au maximum 7 tumeurs, < 3 cm et supposément pTaG $\leq$ 2 ou T1G1 (cytologie négative)
- une tumeur unique  $\geq$  3 cm et supposément pTaG $\leq$ 2 ou T1G1 (cytologie négative)

Figure 9: Recommandations du CCAFU 2018-2020 concernant l'IPOP (niveau de preuve élevé - grade A)

Ces critères d'éligibilité ont été définis par une méta-analyse publiée en 2016 (17), sur les données de 2278 patients. Dans cette population et dans ces conditions, on observe **une baisse de 35% du risque de récurrence à 1 an** et une baisse de 14% à 5 ans.

### 1.2.3 L'IPOP en pratique.

En réalité, **l'IPOP est très peu pratiquée** par les urologues. En 2009, une enquête de Descazeaud & Al (18), montrait que l'IPOP était réalisée dans **26% des cas pour les TVNIM de risque faible**. En 2014, une nouvelle enquête observationnelle des pratiques françaises par Neuzillet & Al. (19), montrait que l'IPOP était réalisée seulement **dans 11% des cas après une première RTUV**.

Les obstacles à la réalisation de l'IPOP, rencontrés par les urologues français, étaient les suivants:

- Les **modalités de préparation et de prescription** de la MMC (logiciel spécifique de prescription des cytotoxiques, préparation à la pharmacie centrale, anticipation des commandes, formation du personnel... )
- La **connaissance hétérogène** des indications d'IPOP recommandées par les sociétés savantes
- La **crainte de survenue d'effets indésirables sévères** (cystite chimique, nécrose vésicale)

**Cette thèse présente les résultats de la recherche d'une alternative à l'IPOP, qui permettrait de s'affranchir d'une partie de ces obstacles.**

### 1.3 L'étude IPOI-IPOP:

#### 1.3.1 Rationnel scientifique

La pertinence scientifique, sur laquelle repose notre étude, est appuyée par un article publié dans *The Lancet Oncology* par l'équipe de Savino di Stasi & Al. en 2011 (20). Dans un essai contrôlé, randomisé, multicentrique, 398 patients porteurs d'une TVNIM de risque faible ou intermédiaire, ont été répartis en 3 groupes:

- RTUV seule (n=124)
- Instillation pré-opératoire de Mitomycine C avec un procédé physique de type EMDA ( Electromotive Drug Administration) + RTUV (n=124)
- RTUV + IPOP dans les 6 heures (n=126)

L'EMDA est contre-indiqué dans les 24 heures suivant la RTUV car le cathéter utilisé peut être responsable de lésions supplémentaires sur un tissu vésical fragilisé par la résection. Afin de s'affranchir de cette contre-indication, **l'instillation de Mitomycine C associée à l'EMDA était réalisée en pré-opératoire, 1 heure avant la RTUV, sur un tissu vésical encore intègre.**

Les critères de jugement principaux de l'étude étaient: le taux de récurrence et la survie sans récurrence, dans chaque groupe.

Après un suivi de 86 mois, seulement 36% des patients du groupe “RTUV seule” n’avaient pas récidivé contre 41% des patients du groupe “IPOP” et 62% des patients du groupe “instillation pré-opératoire + EMDA”. La survie sans récurrence était supérieure dans le groupe “instillation pré-opératoire +EMDA ” (52 mois) en comparaison avec les groupes “RTUV + IPOP” (16 mois) et “RTUV seule” (12 mois).

L’instillation pré-opératoire de MMC associée à un procédé physique type EMDA semblait supérieure en termes d’efficacité, mais en l’absence de bras contrôle “instillation pré-opératoire seule”, il était impossible de conclure. **La différence observée est-elle due au protocole d’instillation pré-opératoire ou au dispositif EMDA?**

### 1.3.2 Hyperthermie intravésicale et EMDA

Les instillations passives de MMC réduisent de façon significative le risque de récurrence, mais se heurtent à des limites. De nouvelles techniques permettant une meilleure absorption de la MMC par le tissu vésical ont été inventées et sont actuellement à l’étude avec de bons résultats. On distingue les procédés d’hyperthermie intravésicale d’un côté, et **les procédés physiques type EMDA** de l’autre.

#### **\* L’hyperthermie intra-vésicale:**

Les mécanismes d’action de l’hyperthermie sont multiples. Elle inhiberait la néo-angiogenèse tumorale, augmenterait la porosité de la membrane des cellules tumorales (augmentant ainsi les concentrations intracellulaire de MMC) mais elle

aurait aussi des effets directs sur l'ADN (rupture des brins, altération des mécanismes de transcription, de réplication et de division cellulaire). Il est suggéré que l'hyperthermie stimulerait aussi une réponse immunitaire spécifique et anti-tumorale (cellules dendritiques, cellules T et lymphocytes NK). Ces effets combinés entraîneraient une mort naturelle des cellules tumorales par apoptose (21).

Il existe, aujourd'hui, différentes techniques pour obtenir une hyperthermie intra-vésicale:

- par la délivrance de micro-ondes: une antenne émettrice de radio-fréquence est incorporée à l'extrémité d'une sonde vésicale: c'est le système Radiofrequency-Induced Thermochemotherapy Effect (RITE) commercialisé sous le nom Synergo®.
- par chaleur conductrice: la chimiothérapie est chauffée à l'extérieur du patient (environ 42°C) puis instillée à l'aide d'une pompe, permettant de baigner la paroi vésicale sans refroidissement de la MMC. C'est le système HIVEC (Hyperthermic IntraVesical Chemotherapy) commercialisé sous le nom de Combat BRS system® (22).

**\* Le procédé EMDA:**

Un générateur délivre un courant électrique entre deux électrodes: l'une est intégrée au cathéter placé en intravésical et l'autre est cutanée, placée au niveau abdominal. Ce procédé améliorerait la pénétration de la MMC dans le tissu vésical par iontophorèse lors de l'instillation endovésicale (23).

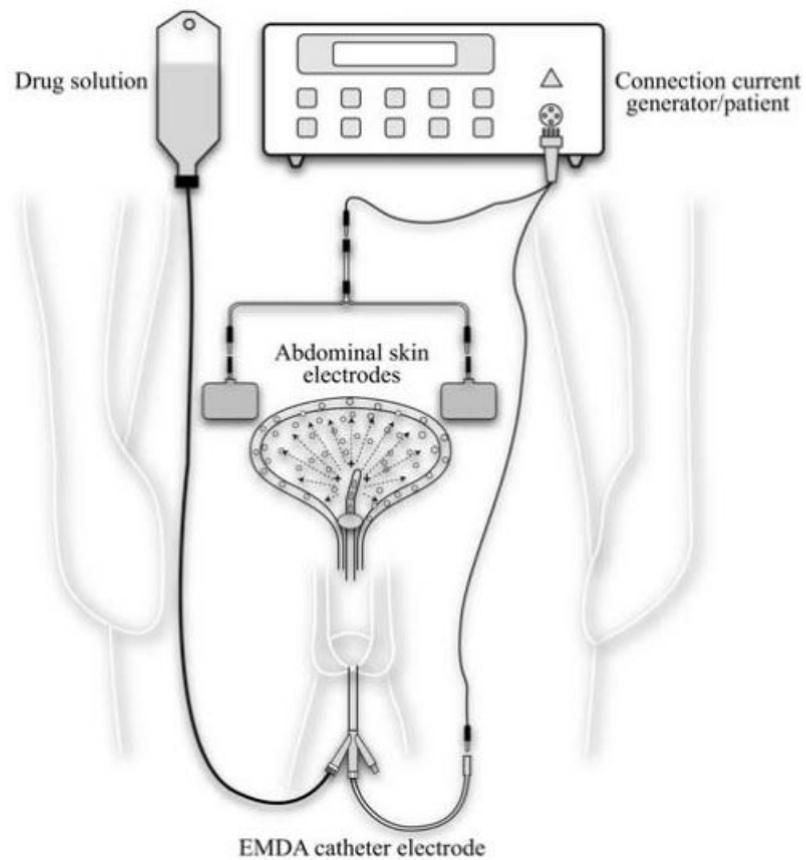


Figure 10: Système EMDA lors d'une instillation endo vésicale.

Les techniques d'hyperthermie RITE et HIVEC sont utilisées dans des pays européens (Grande- Bretagne, Allemagne, Espagne et Pays-Bas) mais peu en France, et les centres ne participent pas aux études multicentriques européennes (22). L'équipement (autorisations, financements) et la logistique nécessaires sont un frein au développement et à l'utilisation en pratique courante de ces différents procédés.

Néanmoins, leur utilisation tend à se généraliser grâce aux résultats d'études randomisées (24) (25) et lorsqu'ils sont disponibles, ils sont aujourd'hui recommandés par le CCAFU pour:

- les TVNIM de risque intermédiaire (niveau de preuve 2) après échec de la MMC et du BCG
- les TVNIM de haut risque en l'absence de disponibilité du BCG ou d'intolérance lorsqu'un traitement conservateur est retenu (niveau de preuve 4).

Ces dispositifs ne sont ni recommandés en association à l'IPOP pour les TVNIM de faible risque et de risque intermédiaire, ni en première intention en association aux instillations adjuvantes de MMC ou de BCG.

Le procédé EMDA expérimenté par l'équipe de Savino Di Stasi & Al. ne fait pas partie des recommandations en France.

### 1.3.3 Le concept de l'instillation pré-opératoire immédiate (IPOI)

Au vu des résultats de l'équipe de Savino di Stasi & Al., et le dispositif EMDA n'étant pas disponible en France en pratique courante, nous avons réalisé **une administration simple de MMC** (sans association à un système physique type EMDA ou hyperthermie) en **pré-opératoire immédiat (IPOI)**, et nous l'avons comparée au standard actuel: **l'IPOP**.

**Cette étude IPOI-IPOP constituait un essai pilote**, développé selon 3 axes: s'assurer de l'efficacité d'une IPOI sans hyperthermie, vérifier la bonne tolérance, et montrer une meilleure faisabilité.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'**efficacité** de l'instillation de MMC pré-opératoire immédiate (IPOI) à une RTUV comparée à l'IPOP, pour les tumeurs de vessie d'aspect papillaire (TVNIM).

Les objectifs secondaires étaient:

- L'évaluation de l'efficacité de l'IPOI comparée à l'IPOP, à 3 mois et à 12 mois
- L'évaluation de la **faisabilité** de l'IPOI comparée à l'IPOP.
- L'évaluation de la **tolérance** de l'IPOI comparée à l'IPOP.

## 2. MATERIELS ET METHODES:

### 2.1 Démarches pour la mise en place de l'étude.

#### 2.1.1 Les acteurs.

L'étude s'intitulait "**Instillation pré-opératoire immédiate (IPOI) de Mitomycine C comparée à l'instillation post-opératoire précoce (IPOP) dans les tumeurs de la vessie. Etude de phase 2 randomisée**". Les responsables de cette étude étaient :

- Le CHU de Poitiers, en tant que promoteur.
- Monsieur le Professeur Jacques Irani, service d'Urologie du CHU de Poitiers, investigateur principal.
- Madame la Professeur 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.
- Monsieur le Docteur Simon Bernardeau, praticien hospitalier en chirurgie urologique, coordonnateur de l'étude.
- Céline Leger, attachée de recherche clinique (ARC), Direction de Recherche Clinique, CHU de Poitiers.

### 2.1.2 Autorisations et financements.

Le protocole IPOI-IPOP a obtenu l'autorisation de l'**ANSM** le 03/05/2013 sous le numéro 121517A-12. Plusieurs modifications du protocole initial ont été nécessaires et elles ont été relues par un comité d'experts. **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.

Le budget de l'étude représentait une enveloppe globale de **38 596,00 €**, volontairement surestimé. La Fondation de l'avenir a versé au promoteur une subvention de 10 000 € (étude retenue sous la référence ET2-664), les Fonds de Recherche de l'Association Française d'Urologie ont versé une subvention de 20 000€ lors du second semestre 2013 (travail présenté par le Dr Simon Bernardeau), et l'association du service d'urologie du CHU Poitiers a versé 9 700€ supplémentaires (correspondant aux excédents budgétaires d'études antérieures menées par le service) (26).

### 2.1.3 Sécurité.

La tolérance clinique a été mesurée par l'analyse des évènements indésirables (Evl) et/ou intercurrents survenant au cours de l'essai: ils ont été systématiquement reportés sur le cahier d'observation.

Les évènements indésirables graves (EvlG) étaient déclarés au promoteur de l'étude dans les 24 heures suivant leur survenue, quelle que soit leur relation de causalité avec le(s) traitement(s) de l'essai.

Les Evl attendus étaient:

- liés au produit pharmacologique : c'est-à-dire la Mitomycine C.
- liés à la RTUV: infection urinaire post-opératoire, hématurie, perforation vésicale.
- liés à l'anesthésie générale.

Pour chaque Evl rapporté, le promoteur devait évaluer **la causalité** (avec l'essai en cours), **le caractère attendu ou inattendu** et coter **l'imputabilité** (conformément aux recommandations de l'International Conference of Harmonisation (ICH) sur la gestion des évènements indésirables dans les essais cliniques - ICH E2B(R3), version du 12 mai 2005).

Le promoteur déclarait ensuite tous **les évènements indésirables graves et inattendus** à l'Eudravigilance (base de données de pharmacovigilance Européenne), à l'ANSM, au CPP et aux investigateurs.

**Un comité de surveillance consultatif**, composé de 3 membres indépendants (Dr Alberto BOSSI radiothérapeute à Institut Gustave Roussy, Dr Stéphane GUERIF radiothérapeute au CHU Poitiers et le Pr Gaëlle FROMONT-HANKARD anatomopathologiste au CHU Poitiers), donnait son avis au promoteur et à l'investigateur principal de l'étude sur la sécurité de l'essai clinique.

Il a examiné l'ensemble des problèmes scientifiques, éthiques et de tolérance, et a réalisé une analyse des données de tolérance issues des 10 premiers patients inclus (après réalisation de la visite de suivi à 1 mois, du 10<sup>ème</sup> patient inclus).

Par la suite, le comité se réunissait au minimum 2 fois par an pour s'assurer de l'absence de contre-indication à la poursuite de l'étude (26).

## 2.2 Conception de l'étude IPOI-IPOP:

### 2.2.1 Caractéristiques de l'étude

Il s'agissait d'une **étude de phase II randomisée, multicentrique, prospective et descriptive**. Elle incluait les centres hospitaliers universitaires de Poitiers, de Rouen, et du Kremlin-Bicêtre de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.

**Les critères d'inclusion** étaient les suivants:

- 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.

**Les critères d'exclusion** étaient les suivants:

- Âge < 18 ans.
- Allergie à la Mitomycine.
- Sondage traumatique.
- Tumeur du haut appareil urinaire.
- Envahissement urétral.
- 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 ou réalisant une papillomatose.
- Urocytogramme pré-opératoire en faveur d'une tumeur de haut grade.
- Traitement contre indiquant la résection trans-urétrale de vessie
- Participation contemporaine à une autre étude de recherche clinique.
- Patients non affiliés à un régime de sécurité sociale.
- Femme enceinte ou allaitante, ou en âge de procréer et ne disposant pas d'une contraception efficace.

**Le critère de jugement principal** était le délai avant la récurrence de la maladie.

**Les critères de jugement secondaires** étaient la proportion de récurrences à 3 et à 12 mois en fonction des bras, le pourcentage de patients n'ayant pas pu avoir l'instillation et la tolérance à 1 mois telle qu'évaluée par le questionnaire BCI-Fr et les effets indésirables.

La durée de participation pour chaque patient inclus était de **12 mois**, à partir de la date d'inclusion. Le suivi (fréquence des cystoscopies de contrôle) était conforme aux recommandations du CCAFU, pour les TVNIM de risque intermédiaire (à 3 mois, 6 mois et 12 mois selon les recommandations 2013 du CCAFU en vigueur au moment de la conception de l'étude).

### 2.2.2 Procédure.

**Visite de pré-inclusion V0:** lors d'une consultation dédiée, les résultats d'une cystoscopie diagnostique, d'une cytologie urinaire, d'un interrogatoire médical et d'un examen clinique étaient réunis pour vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion. Les formulaires d'information et de consentement étaient remis au patient.

**Visite d'inclusion V1:** elle avait lieu dans le service d'urologie environ 1 mois plus tard, souvent la veille de la RTUV. Ce délai V0-V1 était utile pour l'organisation de la chirurgie et de la consultation pré-anesthésique. Il permettait un temps de réflexion pour le patient et la réalisation des examens complémentaires pré-opératoires recommandés avant la RTUV (bilans biologiques, ECBU, imagerie et la vérification du résultat de la cytologie urinaire). Le consentement libre et éclairé du patient était recueilli, daté et signé.

**La randomisation:** elle s'effectuait en ligne par l'intermédiaire d'un site internet dédié à l'essai, accessible aux investigateurs par un identifiant et un mot de passe personnels.

La liste de randomisation était réalisée par le statisticien de l'essai et le tirage au sort était équilibré par bloc et par centre. Cette randomisation était réalisée lors de la visite d'inclusion V1 et permettait de répartir les patients en 2 bras:

- un bras standard IPOP (instillation si possible dans les 6 heures après la RTUV, et au plus tard dans les 24 heures)
- un bras IPOI (instillation 1 h avant la RTUV).

Le médicament utilisé dans cette étude était de la Mitomycine C ayant l'AMM dans les traitements adjuvants après résection des tumeurs de la vessie:

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 commande de la Mitomycine C à la pharmacie centrale, s'effectuait sur une ordonnance spécialisée dédiée au protocole, la veille de l'intervention et après la randomisation. Le produit était délivré dans le service d'Urologie le jour de l'intervention. La manipulation se faisait 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) et l'évacuation des urines souillées était conforme aux

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

**Les modalités de réalisation de l'instillation étaient les mêmes dans les deux groupes:** une instillation endo-vésicale, unique, de 40 ml d'un soluté concentré à 1 mg/ml de Mitomycine C, soit 40 mg de principe actif. Elle était réalisée 1 heure avant la RTUV dans le bras IPOI, et dans les 24 heures suivant la RTUV dans le bras IPOP.

Une alcalinisation des urines était débutée la veille de la RTUV. Après la RTUV, tous les patients ont bénéficié de lavages vésicaux avec du sérum physiologique. La durée des lavages dépendait de l'hématurie macroscopique, des caractéristiques du patient (troubles de l'hémostase, traitements anticoagulants, anti-agrégants plaquettaires) et de la (des) lésion(s) réséquée(s) (étendue, profondeur).

**Visite V2:** les patients étaient revus à 1 mois de la résection, pour l'annonce des résultats anatomopathologiques et l'évaluation de la tolérance. Cette visite comprenait un examen clinique, un interrogatoire à la recherche d'effets indésirables, et une évaluation de la tolérance par le questionnaire BCI-Fr (27).

La prise en charge ultérieure du patient était identique dans les deux bras et respectait les recommandations du CCAFU. Un traitement adjuvant par instillations de Mitomycine C devait être envisagé en cas de TVNIM de risque intermédiaire et une BCG thérapie en cas de risque élevé.

Les patients, dont l'analyse anatomopathologique révélait une tumeur de haut grade ou l'absence de tumeur, sortaient de l'étude.

**Visites V3 (à 3 mois), V4 (à 6 mois) et V5 (à 12 mois):** un suivi cystoscopique associé à une cytologie urinaire, un interrogatoire et un examen clinique étaient effectués à chaque visite. Un contact téléphonique était réalisé si le patient ne se présentait pas à ses différentes visites de suivi.

En cas de récurrence tumorale à la cystoscopie et/ou de positivité des cytologies urinaires, une RTUV était effectuée. Si la récurrence tumorale était confirmée par l'examen anatomo-pathologique, l'évènement était enregistré et le patient sortait de l'étude.

### 2.2.3 Analyse Statistique

Le nombre de patients à inclure dans cette étude avait été calculé à 54: risques Alpha et Béta à 5% et 20% respectivement, Hazard Ratio (HR) attendu tenant compte des résultats publiés [10].

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS 9.4.

Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

### 3. RÉSULTATS

#### 3.1 Le diagramme des flux

60 patients ont été inclus dans les 3 centres entre le 17 février 2014 et le 24 novembre 2016, et répartis entre les groupes IPOI (n=30) et IPOP (n=30).

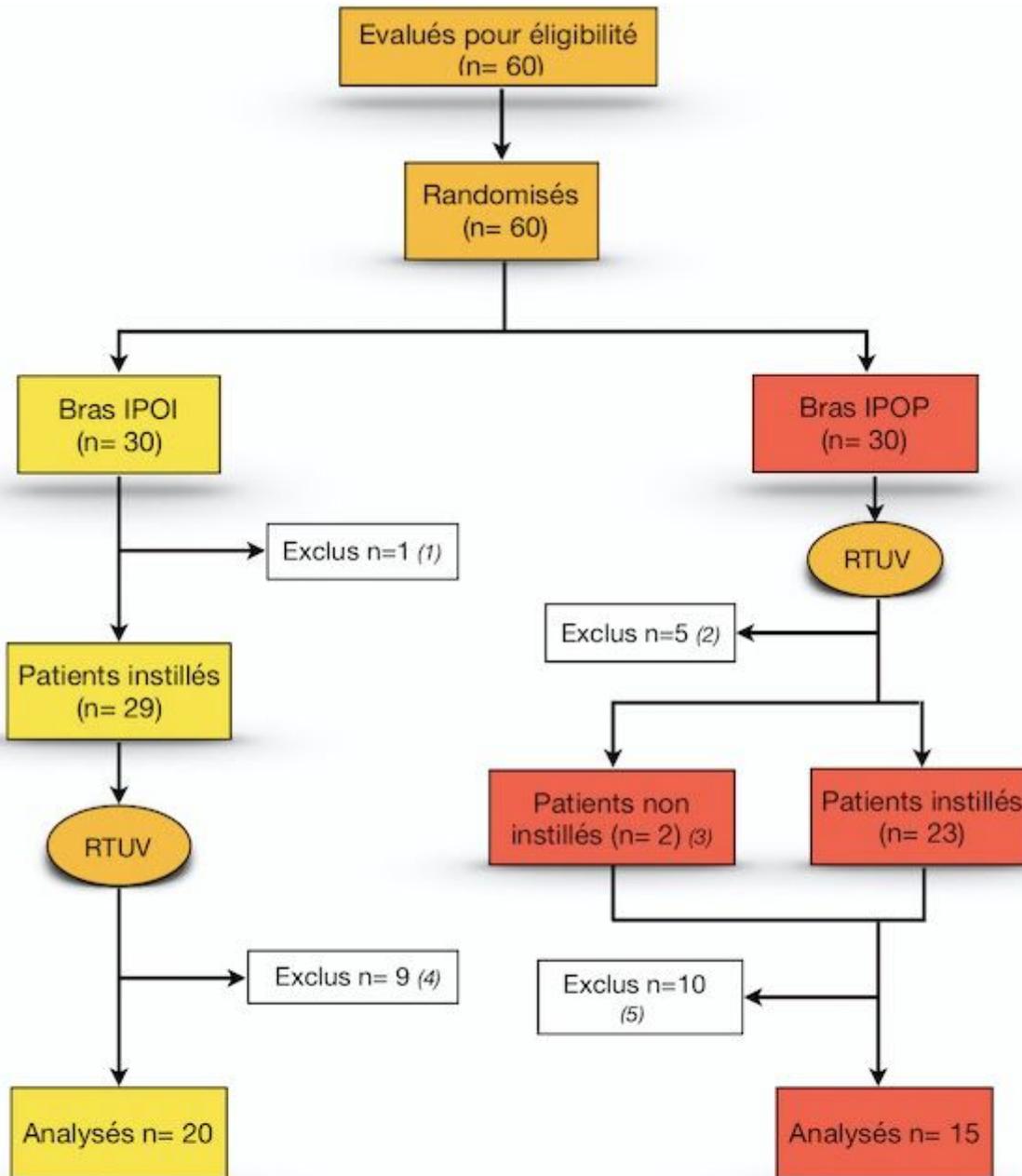
10/30 patients ont été exclus dans le groupe IPOI et 15/30 patients dans le groupe IPOP (Figure 11) car ils présentaient des critères d'exclusion en rapport avec:

- l'analyse anatomo-pathologique des prélèvements de la RTUV (tumeur de haut grade ou lésion non tumorale)
- le patient (retrait de consentement, perdu de vue incluant le décès non lié à la tumeur de vessie et préalable au suivi)
- une violation majeure du protocole
- un échec de RTUV.

Le pourcentage de patients exclus ne différait pas significativement entre les 2 groupes ( $p = 0.19$ ). **Au total, la population analysée était constituée de 35 patients.**

#### 3.2 Les caractéristiques des patients.

Les caractéristiques des patients avant la RTUV (Tableau 1) ainsi que les caractéristiques péri-opératoires (Tableau 2) étaient comparables.



**Figure 1: Diagramme des Flux.**

(1) refus patient. (2) 5 patients exclus dont 2 patients présentant une lésion > 2 cm lors de la RTUV, 2 patients ne présentant pas de lésions papillaires à la RTUV et 1 erreur de randomisation. (3) Patients non instillés, car RTUV trop étendue, mais compris dans l'analyse. (4) 9 patients exclus dont 2 perdus de vue, 4 présentant une tumeur de haut grade, 2 patients avec des lésions non tumorales et 1 échec de RTUV avec urétrotomie interne, (5) 10 patients exclus dont 1 perdu de vue, 4 patients avec des lésions non tumorales, 2 décès précoces non liés à la maladie urothéliale, et 3 patients présentant une tumeur de haut grade.

Figure 11: Diagramme des Flux.

	IPOI	IPOP	p
Nombre total	20	15	
Sexe:			0,67
Hommes	15 (75%)	13 (87%)	
Femmes	5 (25%)	2 (13%)	
Taille	169 +/- 9	171 +/- 7	0,48
Poids	82 +/- 19	80 +/- 13	0,67
IMC	29 +/- 6	27 +/- 3	0,36
OMS:			0,61
0	17 (85%)	11 (73%)	
1	2 (10%)	4 (27%)	
2	1 (5%)	0	
Tabagisme:			0,12
Fumeur Actif	3 (15%)	6 (40%)	
Ancien fumeur	15 (75%)	9 (60%)	
Non fumeur	2 (10%)	0	
ATCD cardio-vasculaires	13 (65%)	9 (60%)	0,76
Diabète type 2	6 (30%)	4 (27%)	1
Anti-agrégants plaquettaires	9 (45%)	3 (20%)	0,12
Anti-coagulants	2 (10%)	4 (27%)	0,37
Créatininémie avant résection	80 +/- 23	92 +/- 31	0,20
ATCD TVNIM:			0,69
Non	12 (60%)	8 (53%)	
Oui (pTa bas grade)	8 (40%)	7 (47%)	
Délai depuis la dernière RTUV (mois)	9 (5-31)	23 (13-51)	0,25

**Tableau 1: Caractéristiques des patients inclus dans l'analyse.**

*IPOI = instillation pré-opératoire immédiate, IPOP = instillation post-opératoire précoce, IMC = indice de masse corporelle, ATCD = antécédents, TVNIM = tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle, RTUV = résection trans-urétrale vésicale.*

	IPOI n=20	IPOP n=15	P
<b>ECBU:</b>			0,99
<b>Stérile</b>	19 (95%)	14 (93%)	
<b>E. Coli</b>	1 (5%)	0	
<b>Enterocoque</b>	0	1 (7%)	
<b>Instillation de Mitomycine C:</b>			0,41
<b>Faite</b>	20 (100%)	13 (87%)	
<b>Non faite</b>	0	2 (13%)	
<b>Nombre de tumeur:</b>			0,62
<b>Unifocale</b>	12 (60%)	8 (53%)	
<b>Bifocale</b>	8 (40%)	7 (47%)	
<b>Stade:</b>			0,99
<b>pTa</b>	19 (95%)	15 (100%)	
<b>pT1</b>	1 (5%)	0	
<b>Risque selon le CCAFU:</b>			
<b>Bas</b>	12 (60%)	8 (53%)	
<b>Intermédiaire</b>	8 (40%)	7 (47%)	

**Tableau 2: Données de la RTUV dans la population d'analyse.**

### 3.3 les critères de jugement.

#### 3.3.1 L'efficacité.

Le suivi médian était comparable dans les 2 groupes, soit  $10,2 \pm 4,5$  mois dans le groupe IPOI et  $12,3 \pm 1,6$  mois dans le groupe IPOP.

A 3 mois, la cystoscopie avait diagnostiqué une récurrence tumorale chez 4/20 patients du groupe IPOI (soit 20%), et aucune récurrence tumorale dans le groupe IPOP (0/15). La différence n'était pas significative ( $p = 0,12$ ).

A 6 mois, aucune récurrence n'avait été diagnostiquée dans les 2 groupes (soit 16 patients dans le groupe IPOI et 15 patients dans le groupe IPOP).

A 12 mois, 2 récurrences étaient diagnostiquées dans le groupe IPOI (2/16 patients soit 13%) et 1 récurrence dans le groupe IPOP (1/15 patients soit 7%). La différence n'était pas significative ( $p = 0,9$ ).

Au total, 6 récurrences ont été rapportées dans le groupe IPOI au bout d'1 an de suivi (6/20 patients soit 30%) et 1 récurrence dans le groupe IPOP (1/15 patients soit 7%). Cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p=0,1$ ) (Tableau 3).

Les courbes de survie sans récurrence ne différaient pas significativement au cours du temps (Log-rank ;  $p = 0,10$ ) (Figure 12).

	Patients	IPOI (n=20)	IPOP (n=15)	P
3 mois	N	20	15	
	Récidive	4 (20%)	0	0,12
6 mois	N	16	15	
	Récidive	0	0	
12 mois	N	16	15	
	Récidive	2 (13%)	1 (7%)	0,99
<b>N récidence total</b>		<b>6</b>	<b>1</b>	<b>0,10</b>

Tableau 3: Récidive lors du Suivi par Cystoscopie à 3, 6 et 12 mois.

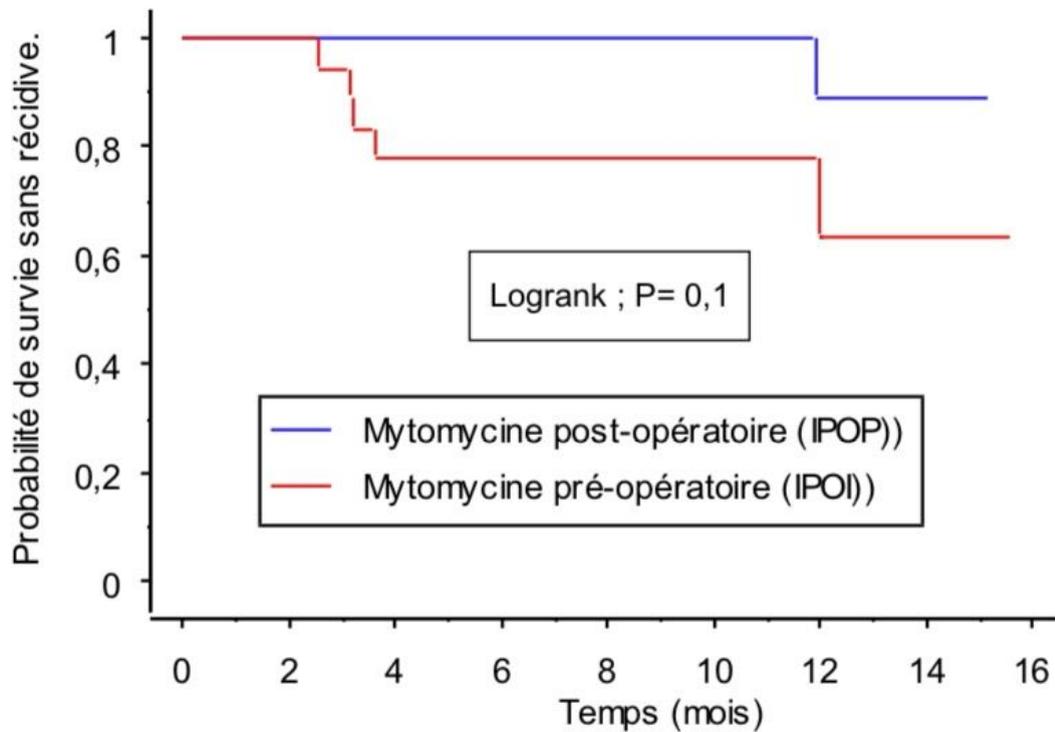


Figure 12: Survie sans récidence.

### 3.3.2 La Tolérance.

Concernant la tolérance, l'évaluation clinique et le score du questionnaire BCI-Fr à 1 mois confirmaient une bonne tolérance de l'IPOI. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 bras (Tableau 4).

	IPOI (n=20)	IPOP (n=15)	P
<b>Hématurie</b>	0	1 (7%)	0,4
<b>Pollakiurie</b>	0	0	
<b>Brûlures mictionnelles</b>	2 (10%)	1 (7%)	0,9
<b>Dysurie</b>	0	0	
<b>Score BCI-Fr</b>	193 +/-31	193 +/-30	193 +/-29

**Tableau 4: Evaluation de la Tolérance à 1 mois.**

### 3.3.3 La faisabilité.

L'instillation de MMC a été réalisée chez les 20/20 patients du groupe IPOI (100%) et chez 13/15 patients du groupe IPOP (87%).

Dans les cas où l'IPOP n'avait pas été faite, l'opérateur avait jugé la résection trop étendue/profonde.

## 4. DISCUSSION:

### 4.1 Synthèse.

Cet essai pilote s'inscrit dans une démarche de soins visant à réduire les récurrences tumorales dans les TVNIM de faible risque et de risque intermédiaire. La fréquence des récurrences de ces TVNIM et le coût qu'elles engendrent en termes de suivi et de prise en charge, en font l'une des pathologies les plus coûteuses en oncologie (28).

Plusieurs difficultés ont été rencontrées lors des inclusions mais également au cours du suivi, bien que nous les ayons anticipées dans le protocole. Les résultats obtenus ne permettent pas de conclure de façon significative, néanmoins ils ouvrent la voie à une réflexion sur nos pratiques et sur la manière de procéder à la construction d'une étude de phase 3.

### 4.2 Points négatifs.

#### 4.2.1 Les résultats anatomopathologiques.

Si les constatations pré-opératoires (aspect cystoscopique, cytologie urinaire, antécédents) permettent de classer le risque avec une précision acceptable, le classement définitif ne peut être établi qu'avec l'anatomo-pathologie, qui ne peut être obtenue que plusieurs jours après la décision de faire une IPOP.

Cette instillation unique péri-opératoire ne constitue pas une perte de chance si l'analyse conclut finalement à une TVNIM de haut grade ou à une TVIM (29), et elle ne modifie pas non plus la stratégie thérapeutique ultérieure (instillations adjuvantes de MMC, BCG-thérapie, Cystectomie radicale).

Lors de la conception de cette étude, nous avons gardé les indications recommandées de l'IPOP (6) en écartant les tumeurs à haut-risque. Les patients inclus présentaient donc des tumeurs d'aspect papillaire, deux localisations ou moins, une cytologie négative et pas d'antécédent de TVNIM de haut grade.

Malgré ces précautions, nous avons eu un nombre élevé de patients non analysables: des RTUV « blanches » (lésions inflammatoires et non tumorales) et des lésions de haut grade. Ces patients, sortis de l'étude, ont pu bénéficier du traitement recommandé par la suite.

#### 4.2.2 Le nombre de patients.

Pour cette étude de phase II, 54 patients devaient être inclus. En prévision de 10% environ de patients non analysables, 60 patients ont été finalement prévus et inclus.

Au vu des exclusions à postériori (RTUV « blanches », tumeurs de haut grade, perdu de vue, erreur de randomisation, échec de RTUV et décès précoce), le nombre de patients analysables restants (n=35) était en-dessous du nombre de patients calculé, et a diminué la puissance statistique de notre étude.

### 4.2.3 L'efficacité.

La question en suspens dans cette étude reste celle de l'efficacité qui devrait être au moins comparable à l'IPOP pour pouvoir considérer l'IPOI comme une alternative intéressante. Cependant, l'étude de Savino Di Stasi & Al. (20) nous a donné des arguments factuels en faveur d'une efficacité de la MMC en néo-adjuvant immédiat.

Dans notre étude, la différence observée concernant l'efficacité est en défaveur de l'IPOI mais les analyses statistiques ne peuvent écarter le rôle du hasard et nous ne pouvons pas tirer de conclusion quant à l'absence de différence statistique entre les bras IPOI et IPOP.

Au vu des connaissances actuelles sur les mécanismes d'action de la MMC lors d'une IPOP, nous avons fait plusieurs hypothèses concernant l'IPOI:

- une action locale (au niveau de la tumeur en place) par la destruction des **cellules tumorales intra-murales péri-lésionnelles**, améliorant la qualité de la RTUV avec des limites de résection en "zone saine".
- une action diffuse par la destruction des **cellules tumorales déjà en suspension** dans la vessie, avant la résection.
- une action préventive, par la destruction d'éventuelles **cellules tumorales intra-murales en cours de développement**, sur d'autres sites que celui de la lésion, et non visibles à la cystoscopie ou lors de la RTUV.

Reste en suspens, la question des **cellules tumorales circulantes** libérées par la résection tumorale: elles sont détruites lors d'une IPOP mais nous ne pouvons pas espérer les détruire efficacement en pratiquant l'IPOI.

Lors de la conception de l'étude, les lavages vésicaux post-opératoire ne figuraient pas dans les recommandations du CCAFU. Cependant, ils ont été pratiqués dans notre étude de manière systématique pour éviter un caillottage vésical.

Depuis, une étude de phase III réalisée par Onishi & Al. (30) a comparé une irrigation continue de sérum physiologique (2L/h la première heure puis 1L/h pendant 2 heures et 500mL/h jusqu'à la 18e heure) à une IPOP de MMC. Elle n'a pas mis en évidence de différence dans l'effet prophylactique vis-à-vis de la récurrence.

Dans la méta-analyse de Zhou & Al (31), les lavages vésicaux semblent évacuer les cellules tumorales "flottantes" et le taux de récurrence (à 1 an et à 2 ans) est comparable à celui des patients ayant bénéficié d'une IPOP. Les auteurs ne peuvent pas conclure quant à l'efficacité des lavages vésicaux sur un plus long terme. L'avantage économique, la sûreté de réalisation des lavages et la simplicité technique ont été retenus, en comparaison à l'IPOP.

Ces avantages ont conduit le CCAFU à recommander l'irrigation de sérum physiologique de façon **continue et systématique pendant les 18h suivant la RTUV, dans les TVNIM de risque faible et intermédiaire (niveau de preuve solide - grade B) (5).**

#### 4.2.4 En pratique ...

La modification des pratiques et l'application du protocole, se sont avérées difficiles à tous les niveaux:

- Nous avons rencontré un **biais de recrutement**, car les cystoscopies étaient effectuées par plusieurs intervenants (y compris des internes en cours de formation), et la sélection se faisait sur des critères macroscopiques donc "subjectifs".
- **Dans les services d'urologie**: les patients étaient hospitalisés la veille de la RTUV, le formulaire de consentement devait être recueilli et les commandes de Mitomycine C devaient être réalisées dans des horaires raisonnables pour la préparation à la pharmacie centrale.
- **Lors de l'instillation**, qu'elle ait lieu avant ou après la RTUV. L'IPOP n'étant réalisée que dans 11% (19) des cas habituellement, l'ensemble du personnel infirmier n'était pas formé à cette technique.
- Un **Attaché de Recherche Clinique (ARC)** était mandaté par le promoteur pour s'assurer de la bonne réalisation de l'étude, du recueil et de la saisie des données. Cette personne a dû être remplacée au cours de l'étude, avec la perte de certaines données.

## 4.3 Points positifs.

### 4.3.1 La Tolérance.

L'étude de Savino Di Stasi & Al. montrait une très bonne tolérance d'une instillation de Mitomycine pré-RTUV. Selon toute vraisemblance, l'IPOI seule devait être au moins aussi bien tolérée que l'IPOI+EMDA mais la démonstration devait en être faite. Nous avons même fait l'hypothèse d'une amélioration de la tolérance, puisque la MMC serait mise au contact d'un tissu sans effraction (32), avec un passage systémique nul ou très faible du produit.

Du fait du manque de puissance de notre étude, nous n'avons pas pu montrer de différence significative en termes de tolérance entre l'IPOI et l'IPOP: elle était bonne dans les deux bras.

### 4.3.2 La faisabilité.

Nous avons également fait l'hypothèse d'une amélioration de la faisabilité, due à l'absence de contre-indication à l'IPOI (en dehors de l'allergie à la MMC) et à la possibilité d'une programmation plus fiable que pour l'IPOP.

Le taux d'instillation de 100% dans le bras IPOI et de 87% dans le bras IPOP était donc attendu : c'était un des principaux arguments qui avait justifié l'évaluation de l'IPOI.

Ce taux d'instillation de 87% dans le bras IPOP est même largement supérieur à celui mesuré en France (11% dans l'étude de Neuzillet & Al, (19)) et probablement biaisé, dû à une adhésion plus forte des urologues participant à cette étude.

Concernant la simplicité organisationnelle de l'IPOI, nous pouvons aujourd'hui faire un parallèle avec la cystoscopie en fluorescence HEXVIX (Hexyl Aminolévulinate) qui sert à la détection des lésions tumorales (pTa, pT1) lors de toutes les premières RTUV, et à la détection des lésions de CIS (lorsque la cytologie urinaire est suspecte de présence d'une tumeur de haut grade et que la cystoscopie en lumière blanche ne révèle pas de lésion papillaire).

Il est maintenant recommandé par le CCAFU de faire une **instillation pré-opératoire du produit 1 heure avant la RTUV, dans le service d'urologie** (33) (34).

De nombreux services sont donc déjà accoutumés à cette procédure.

#### 4.3.3 Intérêt médico-économique.

Cet intérêt économique a principalement été étudié en Amérique du Nord. L'équipe de Feifer & Al. au Canada, (35) 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 bénéficié d'une 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.

L'équipe américaine de Lee & Al. (36) a publié en 2012, une étude portant sur 1010 patients porteurs d'une TVNIM, suivis pendant 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 en 2014 par l'équipe de Svatek (37): la prise en charge des TVNIM représente un surcoût important pour le système de santé nord américain, en raison du rythme de surveillance et des RTUV itératives pour récidive.

La fréquence élevée des récidives des TVNIM de risque faible et intermédiaire, ainsi que leur prise en charge, représentent donc un coût non négligeable, en terme de santé publique. Bien que ces études soient Nord-américaines, on peut imaginer que l'impact économique soit similaire sur notre système de santé français.

**La mise en place d'un nouveau protocole d'instillation, avec une réalisation plus fréquente d'une IPOI (et non plus d'une IPOP), pourrait donc avoir un impact positif sur le plan économique.**

#### 4.3.4 En pratique ...

Bien que notre étude manque de puissance pour mettre en évidence une différence significative en termes de tolérance et de faisabilité, elle permet d'illustrer les obstacles rencontrés par les urologues en pratique courante:

- **L'appréhension:** même sur un faible effectif et dans le cadre d'une étude, 2 patients ont été contre-indiqués à l'instillation après le geste chirurgical. L'urologue considère souvent que l'IPOP peut "mettre en danger" son patient (19). Dans le cadre de l'IPOI, nous n'avons observé aucune appréhension de la part des urologues, ni des infirmières effectuant le geste.
- **La logistique:** Le protocole de l'IPOI (une instillation pré opératoire, systématique, en journée) a été facilement appliqué par l'ensemble du personnel en comparaison avec le protocole IPOP (une instillation, à discuter au cas par cas avec l'urologue qui a réalisé la RTUV, dans les 24 heures donc parfois le soir ou même le lendemain).

#### 4.4 Perspectives.

##### 4.4.1 Vers une étude de phase III.

Cette étude pilote a permis d'évaluer et de valider des **critères d'éligibilité** et des **méthodes de recrutement**, mais aussi de s'assurer de **l'application du protocole** par les urologues, les infirmières et les patients.

S'agissant d'une phase II, elle a permis de définir les **évènements indésirables** en amont, d'anticiper et de comptabiliser leur survenue. Elle a également été utile en terme de **calcul du nombre de patients**: obtenir la puissance nécessaire pour être significatif nécessiterait un échantillon de patient plus grand.

Au vu des résultats encourageants en termes de tolérance et de faisabilité, il semble raisonnable d'envisager **une étude de phase III, multicentrique, prospective et randomisée**, pour s'assurer de l'efficacité de l'IPOI. Le calcul du nombre de patient nécessaire devra tenir compte, en plus des perdus de vue, des exclusions secondaires à postériori (RTUV blanches et haut grade).

Les cystoscopies à l'inclusion, pourront être réalisées par des urologues entraînés, afin d'éviter un biais de recrutement.

#### 4.4.2 La pénurie.

L'ANSM a signalé le 09/05/2019 une pénurie nationale en Amétycine® utilisée pour les instillations endo-vésicale (38). L'épirubicine et la gemcitabine sont utilisés dans d'autres pays pour des instillations endo-vésicales mais elles ne disposent pas de l'AMM en France dans cette indication. **Le CCAFU a d'abord recommandé de surseoir aux IPOP**, puis de traiter certaines TVNIM de risque intermédiaire par BCG thérapie. Pour les patients dont le programme d'instillations d'Amétycine avait dû être interrompu avant la 4ème instillation, le CCAFU recommandait de réaliser une fibroscopie de contrôle et, si celle-ci était normale, de recommencer le programme des 8 instillations à son début.

Malheureusement, la pénurie s'est poursuivie et le 06/11/2019, l'ANSM et l'AFU ont validé des alternatives à l'utilisation de l'Amétycine® (39):

- prioriser le traitement de pathologies non urologiques pour lesquelles la MMC n'a pas d'alternative validée.
- **L'épirubicine a obtenu l'AMM dans cette indication en lieu et place de la MMC (40):** pour 8 instillations (1 par semaine pendant 8 semaines) de 50 mg (dans 25 à 50 ml de solution saline), 30 mg en cas d'intolérance, et pour le CIS (la dose pouvant être augmentée jusqu'à 80 mg).
- Pour les patients ayant un cancer de vessie et ne pouvant pas bénéficier de l'épirubicine, **Mise à disposition à titre exceptionnel transitoire de la Mitomycine MEDAC** importée du marché scandinave, 40 mg (41).

Notre étude a été menée avant la pénurie de MMC, mais déjà en 2014, les urologues utilisaient peu le procédé de l'IPOP.

En pratiquant l'IPOI, nous avons la certitude d'utiliser le flacon de MMC nominatif, commandé la veille à la pharmacie. Il aurait été détruit en cas de non-utilisation, et cette situation est rencontrée de façon non exceptionnelle dans le cadre des IPOP. L'objectif de l'IPOI reste le même que celui de l'IPOP: limiter la récurrence tumorale, tout en optimisant l'utilisation des stocks de MMC.

**L'utilisation de 40 mg de MMC lors d'une IPOI (dont l'instillation est assurée contrairement à l'IPOP), ne deviendrait-elle pas précieuse, si finalement les 8 instillations adjuvantes « standard » ne pouvaient être réalisées ?**

Actuellement, en raison de cette pénurie l'IPOP n'est plus indiquée et l'épirubicine est pour le moment recommandée. Cependant, nous ne pouvons prédire l'évolution de la pénurie de MMC dans les mois et les années à venir.

L'économie de ces thérapies, par une alternative efficace sur la récurrence et optimisant le nombre d'instillation, reste un enjeu d'actualité.

## 5. CONCLUSION:

La prise en charge des TVNIM constitue toujours une problématique en oncologie urologique et les contraintes médico-économiques engendrées par la fréquence des récurrences ne sont pas résolues à ce jour. L'IPOP apparaît encore comme l'une des solutions pour limiter, ou tout au moins retarder la récurrence tumorale, mais elle n'est que peu utilisée par les urologues en raison des obstacles logistiques, économiques et chirurgicaux liés à la RTUV.

Cette étude pilote de phase II, multicentrique, prospective et randomisée propose une alternative pratique et économique à l'IPOP: l'IPOI.

La faible puissance de cet essai ne permet pas de conclure, à ce jour, à une efficacité équivalente. La tolérance et la logistique simple en font une modalité à évaluer au travers d'une étude de phase III, menée sur un plus grand effectif de patients.

En fonction des résultats, celle-ci pourrait ouvrir la voie à une éventuelle modification des recommandations sur la prise en charge des TVNIM de risque faible et intermédiaire.

## BIBLIOGRAPHIE:

1. GLOBOCAN 2018 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. International Agency for Research on Cancer Web site. <http://globocan.iarc.fr>.
2. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France, 2019. 372 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.santepubliquefrance.fr/>;
3. Plouvier S, Villers A, Ballereau C, Ligier K, Leduc F, Leroy X, et al. Épidémiologie et prise en charge des tumeurs de la vessie dans la zone de proximité de Lille : étude en population générale. *Prog En Urol*. 1 nov 2016;26(13):763-4.
4. Irani J, Bernardini S, Davin J-L, Guy L, Mazerolles C, Pfister C, et al. ["Superficial bladder cancers" do not exist anymore]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. avr 2008;18(4):204-5.
5. Rouprêt M, Seisen T, Compérat E, Larré S, Mazerolles C, Gobet F, 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. *J Urol*. juin 2013;189(6):2069-76.
6. Rouprêt M, Neuzillet Y, Pignot G, Compérat E, Audenet F, Houédé N, et al. French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Bladder cancer. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 20 2019;28(S1):R48-80.
7. 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.
8. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. mars 2006;49(3):466-465; discussion 475-477.
9. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol*. nov 2019;76(5):639-57.
10. 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. *J Urol*. juin 2004;171(6 Pt 1):2186-90, quiz 2435.
11. Hata T, Hoshi T, Kanamori K, Matsumae A, Sano Y, Shima T, et al. Mitomycin, a new antibiotic from Streptomyces. I. *J Antibiot (Tokyo)*. juill 1956;9(4):141-6.

12. Bonnal J-L. [Practical impact of pharmacologic and clinical data on early post-operative instillation of mitomycin C]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. févr 2002;12(1):118-23.
13. Dalton JT, Wientjes MG, Badalament RA, Drago JR, Au JL. Pharmacokinetics of intravesical mitomycin C in superficial bladder cancer patients. *Cancer Res*. 1 oct 1991;51(19):5144-52.
14. Maffezzini M, Campodonico F, Manuputty EE, Puntoni M, Martelli A, Marini V, et al. Systemic absorption and pharmacokinetics of single-dose early intravesical mitomycin C after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology*. août 2013;82(2):400-4.
15. 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. *Eur Urol*. sept 2013;64(3):421-30.
16. Rouprêt M, Guillotreau J, Irani J, Zerbib M. [Management of non invasive bladder cancers. T1Ga urothelial cell carcinoma: benefit of immediate post operative instillation?]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. mars 2010;20 Suppl 1:S46-49.
17. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*. févr 2016;69(2):231-44.
18. Descazeaud A, Mignard J-P, Davin J-L, Irani J. [Treatment of non-muscle invasive bladder tumours by instillations of mitomycin C and BCG: a survey on French urologists by the French Urological Association]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. oct 2009;19(9):624-31.
19. Neuzillet Y, Colin P, Comperat E, Dubosq F, Houede N, Larre S, et al. [Observational survey of the French Urological Association Oncology Committee (CCAFU) evaluating the practice of immediate postoperative instillation (IPOP) using mitomycin C for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) treatment]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. mars 2016;26(3):181-90.
20. Di Stasi SM, Valenti M, Verri C, Liberati E, Giurioli A, Leprini G, et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. sept 2011;12(9):871-9.

21. Masson E. Thermochemiothérapie intravésicale de Mitomycine C (HIVEC) dans le traitement des tumeurs de vessie non infiltrant le muscle : état des lieux et expérience de mise en place [Internet]. EM-Consulte. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1294046/figures/thermochemiotherapie-intravesical-e-de-mitomycine-c>
22. Irani J. [Intravesical instillations in non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). Prospects for thermochemotherapy]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. nov 2016;26(14):860-4.
23. Di Stasi SM, Riedl C. Updates in intravesical electromotive drug administration of mitomycin-C for non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol*. juin 2009;27(3):325-30.
24. Arends TJH, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2016;69(6):1046-52.
25. Sousa A, Piñeiro I, Rodríguez S, Aparici V, Monserrat V, Neira P, et al. Recirculant hyperthermic IntraVESical chemotherapy (HIVEC) in intermediate-high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. 2016;32(4):374-80.
26. Simon Bernardeau - Évaluation 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 - UPthÃ©ses - Les thÃ©ses en ligne de l'UniversitÃ© de Poitiers [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <http://petille.univ-poitiers.fr/notice/view/53482>
27. Gaunez N, Larré S, Pirès C, Doré B, Wei J, Pfister C, et al. [French translation and linguistic validation of the questionnaire Bladder Cancer Index (BCI)]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. mai 2010;22(6):350-3.
28. Messing EM. Why should we increase public awareness of bladder cancer, and how can we do it? *Nat Clin Pract Urol*. mars 2008;5(3):117.
29. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, 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. *J Urol*. avr 1996;155(4):1233-8.
30. Onishi T, Sugino Y, Shibahara T, Masui S, Yabana T, Sasaki T. Randomized controlled study of the efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. févr 2017;119(2):276-82.

31. Zhou Z, Zhao S, Lu Y, Wu J, Li Y, Gao Z, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. *World J Urol.* juin 2019;37(6):1075-84.
32. Oddens JR, van der Meijden APM, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol.* sept 2004;46(3):336-8.
33. Chou R, Selph S, Buckley DI, Fu R, Griffin JC, Grusing S, et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2017;197(3 Pt 1):548-58.
34. Gakis G, Fahmy O. Systematic Review and Meta-Analysis on the Impact of Hexaminolevulinate- Versus White-Light Guided Transurethral Bladder Tumor Resection on Progression in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer Amst Neth.* 27 juill 2016;2(3):293-300.
35. 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.* sept 2010;76(3):652-6.
36. Lee CT, Barocas D, Globe DR, Oefelein MG, Colayco DC, Bruno A, et al. Economic and humanistic consequences of preventable bladder tumor recurrences in nonmuscle invasive bladder cancer cases. *J Urol.* déc 2012;188(6):2114-9.
37. Svatek RS, Hollenbeck BK, Holmäng S, Lee R, Kim SP, Stenzl A, et al. The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease. *Eur Urol.* août 2014;66(2):253-62.
38. Pénurie nationale en Amétycine [Internet]. 2019 [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/penurie-nationale-en-ametycine>
39. l'Urologie M de. Pénurie des traitements adjuvants pour les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle [Internet]. 2019 [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/penurie-des-traitements-adjuvants-pour-les-tumeurs-de-vessie-ninfiltrant-pas-le-muscle>
40. Résumé des caractéristiques du produit - EPIRUBICINE ACCORD 2 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68360453&typedoc=R>
41. Mitomycine C : le médicament importé doit être réservé aux indications jugées prioritaires - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mitomycine-C-le-medicament-importe-doit-etre-reserve-aux-indications-jugees-prioritaires-Point-d-information>

## RÉSUMÉ:

**Introduction.** – L’instillation post-opératoire précoce (IPOP) est recommandée après la résection endoscopique des tumeurs de vessie n’infiltrant pas le muscle, de risque faible et intermédiaire. Elle est peu réalisée pour des raisons logistiques ou de contre-indications chirurgicales. L’objectif de cette étude était d’évaluer l’efficacité et la tolérance d’une instillation immédiate pré-opératoire de Mitomycine C (IPOI) comparée à l’IPOP.

**Méthodes.** - Etude randomisée, multicentrique menée de février 2014 à novembre 2016 (Accord CPP Ouest III 2012-004341-32) prévoyant l’inclusion de 60 patients ayant les critères suivants : une à deux tumeur(s) vésicale(s), primitive(s) ou récidivante(s), d’aspect endoscopique papillaire et une cytologie urinaire négative pour le haut grade. La résection endoscopique était suivie d’une cystoscopie de contrôle à 3, 6 et 12 mois. Le critère de jugement principal était le délai avant récurrence. Les critères de jugement secondaires étaient la proportion de récurrence à 3 mois et à 1 an, la proportion de patients n’ayant pas pu avoir l’instillation et la tolérance à 1 mois utilisant le questionnaire BCI-Fr.

**Résultats.** - Parmi les 35 patients analysables, 20 étaient assignés au bras IPOI et 15 au bras IPOP. La durée de suivi était comparable dans les 2 groupes ( $12,3 \pm 1,6$  mois dans le groupe IPOP et  $10,2 \pm 4,5$  mois dans le groupe IPOI). La survie sans récurrence n’était pas significativement différente entre les 2 bras. La tolérance (score BCI-Fr) et les effets indésirables étaient comparables. Dans le groupe IPOP, 2 patients n’ont pas eu l’instillation en raison d’une contre-indication (résection étendue).

**Conclusion.** - Notre étude n'a pas montré de différence en terme d'efficacité et de tolérance entre l'IPOI et l'IPOP mais la faisabilité (logistique, contre-indications) semblait meilleure en cas d'IPOI. Cette étude préliminaire est en faveur de la poursuite de l'évaluation de ce protocole dans le cadre d'une phase III.



UNIVERSITÉ 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 !

