

CHAPITRE I

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS SUPERFICIELLES DE LA VESSIE

C. BILLEREY - M. SIBONY

G. Pronostic et histopronostic des tumeurs urothéliales Marqueurs tumoraux

GÉNÉRALITÉS

De nombreux marqueurs sont à l'étude, mais leur valeur pronostique n'a pas été clairement démontrée ; en pratique, il s'avère que le pronostic des tumeurs urothéliales repose encore sur des données cliniques (données de la cystoscopie) et histologiques classiques [87, 88].

Les principaux paramètres morphologiques dont la signification pronostique est démontrée sont **le stade, le grade et l'existence de CIS associé.**

I. PARAMÈTRES MORPHOLOGIQUES CLASSIQUES

1. **Le stade** est l'élément essentiel du pronostic. Il a en effet été démontré depuis longtemps que l'infiltration pariétale est liée à la survie. Pour une meilleure corrélation avec la clinique, les tumeurs pT1 (infiltrant le chorion) doivent être séparées des tumeurs pTa et le concept de cancer superficiel de la vessie devrait être progressivement abandonné [88]. Comme cela a été dit précédemment, il apparaît important, lorsque cela est possible, de diviser le stade pT1 en pT1a et pT1b selon que l'infiltration concerne le chorion superficiel ou le chorion profond, car le pronostic est d'autant plus péjoratif que l'infiltration tumorale est profonde dans la paroi vésicale [8, 89].
2. **Le grade** a surtout une valeur pronostique dans les tumeurs pTa : une tumeur G1 (ou de faible potentiel de malignité) a tendance à récidiver sur le même mode alors qu'une tumeur G3 (ou de haut grade) récidive fréquemment mais surtout peut progresser [90]. Il en est de même pour les tumeurs pT1 où le grade est l'élément prédictif déterminant d'une invasion du muscle [91].
3. **Le CIS** associé à une tumeur papillaire est un élément de mauvais pronostic car il est source de récurrence et de progression. Il accompagne habituellement une tumeur de haut grade (G3) quel que soit son stade [92, 93].
4. **Caractère multicentrique ou multifocal et taille de la tumeur**
Le risque de récurrence est d'autant plus important que la tumeur est multifocale [94]. La fréquence des récurrences varie selon les statistiques de 18% à 60% pour une tumeur unique et atteint 40% à 90% en cas de tumeur multiple [95]. La taille de la tumeur est corrélée avec le stade et le risque de progression vers une infiltration musculaire : ce risque de progression est de 35 % pour une tumeur de plus de 5 cm et de 9% pour une tumeur de plus petite taille.
5. **Invasion vasculaire**
L'invasion vasculaire qui peut être découverte dans le contexte d'une tumeur pT1 est un élément de mauvais pronostic et fait redouter l'apparition de métastases [95-97].
6. **Variantes histologiques**
Certains types histologiques sont réputés pour leur mauvais pronostic: il s'agit du carcinome micro-papillaire, [98], du carcinome sarcomatoïde [99] et du carcinome neuro-endocrine à petites cellules [100, 101]. En réalité les études de survie n'ont pas montré de différence significative, à stade identique, entre ces types histologiques particuliers et les carcinomes urothéliaux classiques. Cette notion renforce le fait que le stade est un facteur pronostique déterminant et prévaut par rapport au type histologique.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Pour une bonne évaluation pronostique d'une tumeur traitée par résection endoscopique, le compte-rendu anatomopathologique doit comporter :

le type histologique de la tumeur

le stade

le grade

l'existence ou l'absence d'invasion vasculaire

l'existence ou l'absence de CIS associé

la présence de muscle détroisor analysable

II. MARQUEURS BIOLOGIQUES

1. LES MARQUEURS DE PROLIFÉRATION

La prolifération cellulaire d'une tumeur maligne est généralement augmentée par rapport au tissu normal, ce qui explique en partie sa croissance ; la diminution de l'apoptose dans les cellules tumorales participe parallèlement à la croissance tumorale.

La prolifération cellulaire peut être évaluée de plusieurs façons.

a) En cytométrie en flux par le **calcul du nombre de cellules en phase de synthèse de l'ADN** (phase S).

b) En microscopie optique standard, sur coupe histologique colorée par l'hématéine-éosine-safran (HES). Il existe deux méthodes :

- **le calcul de l'index mitotique**, c'est à dire le compte maximal de mitoses par grand champ (x 400) et
- **le compte mitotique** qui correspond au compte maximal de mitoses par grand champ (x 400) pour 10 champs consécutifs correspondant à une surface qui varie selon les modèles de microscope (2 à 3 mm²). C'est une méthode largement utilisée en pathologie tumorale car elle est reproductible.

Le compte précis des mitoses n'est pas pris en compte dans le grade cytologique des tumeurs urothéliales, mais il est corrélé avec lui.

c) En immunohistochimie, on peut détecter sur coupe histologique les **cellules engagées dans le cycle cellulaire** à l'aide d'anticorps spécifiques. Les

principaux anticorps sont PCNA (proliferating cell nuclear antigen) et Ki-67 ou MIB-1 qui marquent les noyaux des cellules. PCNA est moins utilisé que Ki-67 car son expression ne reflète pas que la prolifération cellulaire.

Ki-67 est constamment détectable au cours du cycle cellulaire et n'est pas présente dans les cellules quiescentes. Le pourcentage de cellules marquées est établi dans les zones où elles sont les plus nombreuses. Des variations de la méthode d'évaluation concernant le nombre de cellules analysées, l'intensité du marquage et le choix du champ expliquent parfois des résultats discordants dans la littérature [102]. Dans les tumeurs urothéliales, de nombreux travaux ont montré une corrélation de l'expression de Ki-67 avec le grade [103-106] et le stade [103,104, 107]. L'expression est d'autant plus importante que la tumeur est de grade et de stade élevés.

2. NIVEAU DE PLOÏDIE OU ADN PLOÏDIE.

Il est évalué par cytométrie en flux ou par analyse d'image et exprime la quantité d'ADN du noyau des cellules tumorales. Il est très fortement corrélé au grade. C'est ainsi que la quasi-totalité des grades G1 et 60 à 80% des grades G2 sont diploïdes, tandis que 70 à 100% des grades G3 sont aneuploïdes. L'aneuploïdie serait ainsi corrélée avec le grade et le stade, et avec un risque de progression et d'apparition de métastases [108]. Mais ce n'est pas un facteur discriminant par rapport au grade, puisque la majorité des tumeurs grade 1 et deux tiers des tumeurs grade 2 sont diploïdes et la majorité des tumeurs grade 3 sont aneuploïdes [109]. Après un engouement marqué pour cette technique, est apparue une difficulté à comparer les résultats rapportés dans la littérature, en raison de l'absence de standardisation de la méthode et des biais introduits par le choix du matériel analysé. Un gros effort de standardisation se développe, parallèlement à la mise en place d'un contrôle de qualité, qui vont sans doute permettre de préciser l'intérêt de cette technique. A ce jour, le niveau de ploïdie n'a pas été reconnu comme un facteur pronostique indépendant et à ce titre il ne peut être recommandé pour l'établissement du pronostic d'une tumeur vésicale. Il pourrait cependant avoir un intérêt dans la stratification des tumeurs pTa et en particulier pour préciser le devenir des tumeurs de grade G2 [110].

3. LES MARQUEURS DU CYCLE CELLULAIRE

Les avancées récentes des connaissances sur le cycle cellulaire et sur les mécanismes de la carcinogenèse et de la progression tumorale ont permis de découvrir de nombreuses protéines impliquées dans le cycle cellulaire. La recherche d'altérations de ces protéines et des gènes codant ces protéines a d'abord utilisé des techniques de biologie moléculaire, s'intéressant à l'ADN et aux ARNm, sur des fragments de tumeur congelée. Puis la détection des produits protéiques in situ, sur coupe histologique, a été mise au point par immunohistochimie.

Les protéines du cycle cellulaire les plus fréquemment étudiées dans les tumeurs vésicales sont p53, RB [111] p21 [112] et mdm2 [113] ; nous ne détaillerons que p53 qui est la protéine la plus étudiée actuellement mais qui n'a pas été reconnue comme facteur pronostique indépendant dans les tumeurs vésicales.

Le gène p53 est un gène suppresseur de tumeur situé sur le bras court du chromosome 17 dans la région 17p13. p53 sauvage également appelée « gardien du génome », est une protéine majeure du cycle cellulaire : son accumulation au cours des lésions de l'ADN provoque l'arrêt du cycle cellulaire au niveau des transitions G1/S et G2/M. L'arrêt du cycle permet la mise en œuvre de la réparation des gènes lésés. Si les lésions de l'ADN sont trop importantes, l'accumulation de p53 persiste et déclenche l'apoptose de la cellule considérée. L'altération de la fonction de p53 a été montrée dans de nombreuses tumeurs [114] et dans certaines formes familiales d'adénocarcinome colique [115].

Dans les tumeurs vésicales, les résultats sont controversés.

Des études ont montré qu'il existait une corrélation entre les mutations de p53 détectées après séquençage et sa surexpression nucléaire en immunomarquage dans les tumeurs vésicales [116, 117]. Ces mêmes études et d'autres ont montré une corrélation entre l'expression de p53 par immunohistochimie, le grade cytologique et le stade [116, 118, 119] alors que d'autres ne l'ont pas retrouvée [120]. Son intérêt pronostique a également été étudié de façon indépendante [117] sa forte expression nucléaire serait un facteur péjoratif en terme de récurrence et de décès. Dans les tumeurs de stade pT1, il existerait une corrélation entre l'expression de p53 et le taux de récur-

rence [121,122] et un faible taux de survie à long terme [123].

Cependant, aucune indication thérapeutique ne repose, aujourd'hui, sur les données de l'analyse de la protéine p53 en raison de la diversité des techniques employées et de leur manque de reproductibilité [124].

Ces différentes méthodes d'appréciation de la prolifération cellulaire, du niveau de ploïdie et des marqueurs du cycle cellulaire sont utilisées dans des travaux de recherche, mais elles ne le sont pas encore en routine diagnostique par les pathologistes. Ceci est dû à plusieurs raisons : la lourdeur de certains équipements, la durée des manipulations pour l'obtention des résultats et surtout leur manque de reproductibilité.

4. AUTRES MARQUEURS

D'autres marqueurs ont été étudiés en pathologie tumorale et ils ont été appliqués aux tumeurs vésicales. Ils ont été testés, pour la plupart, en immunohistochimie sur des coupes histologiques de tumeurs vésicales de grades variés, mais il n'a été démontré de valeur pronostique indépendante pour aucun d'entre eux.

a) La cytokératine 20 est une cytokératine de bas poids moléculaire (46kDa). Ce filament intermédiaire est présent dans certaines cellules épithéliales (intestin, estomac, cellules de Merkel de l'épiderme) ainsi que dans les cellules superficielles de l'urothélium. C'est à ce titre que quelques auteurs ont testé l'utilisation de l'anticorps anti-CK20 dans la pathologie tumorale urothéliale ; ce marqueur cytoplasmique serait exprimé dans des tumeurs urothéliales bien différenciées (papillome et tumeurs de bas grade) [125-128], mais pas dans les carcinomes urothéliaux moyennement et peu différenciés.

b) Les récepteurs de la famille du récepteur à l'EGF (epidermal growth factor)

Ces récepteurs sont au nombre de 4 : EGFR, c-erbB2 ou HER2/neu, ErbB3 et ErbB4. L'étude de leur expression par immunomarquage dans la vessie normale et tumorale a montré que les récepteurs EGFR, ErbB3 et ErbB4 sont plus souvent associés à des tumeurs de haut grade et infiltrantes [129].

C-erbB2 ou HER2: Cette protéine est d'actualité car elle élargit potentiellement le champ de l'arsenal

thérapeutique en cancérologie. Le gène HER2 est un proto-oncogène impliqué dans la synthèse d'une protéine de surface HER2 qui est un récepteur de facteur de croissance. Sa surexpression le maintient à l'état activé, et permet la transduction du signal jusqu'au noyau qui induit ensuite un signal mitotique et stimule la croissance cellulaire. L'activation de l'oncogène HER2 a été retrouvée dans 15 à 30% des cancers du sein et elle correspond pratiquement toujours à une amplification génique [130-132]. Plusieurs travaux suggèrent que le récepteur HER2 est une cible potentielle innovante dans le traitement des cancers surexprimant le gène HER2. La molécule Herceptin® (trastuzumab) mise au point par les laboratoires Genentech est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine HER2. Elle est prescrite en France depuis peu de temps, dans des protocoles, chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique et dont les cellules surexpriment la protéine HER2 en immunohistochimie ou en hybridation in situ fluorescente (FISH) [133].

En pathologie vésicale, l'expression de HER2 a été retrouvée dans les cellules superficielles de l'urothélium normal, mais les données de la littérature sont insuffisantes et parfois contradictoires concernant son expression dans les tumeurs vésicales [134,135,129].

Par analogie avec les travaux sur le cancer du sein, une étude multicentrique chez des patients atteints de cancer de vessie métastatique a démarré en Europe (courant de l'année 2001). Seuls les patients dont les cellules tumorales surexpriment la protéine HER2 bénéficieront du traitement par Herceptin®.

c) Les molécules CD44 : sont des récepteurs membranaires qui jouent un rôle dans l'activation et la recirculation des lymphocytes et dans l'adhésion cellulaire. De nombreux auteurs pensent qu'elles jouent un rôle majeur dans le processus métastatique et que l'étude de leur expression pourrait avoir un intérêt pronostique, et être prédictif de la survenue de la dissémination métastatique.

En pathologie vésicale, les résultats sont contradictoires. Selon certains auteurs l'expression des CD44 et du variant v6 serait diminuée dans les tumeurs peu différenciées [136, 137] ; pour d'autres auteurs leur forte expression dans les cellules intermédiaires et superficielles des tumeurs superficielles serait un facteur de mauvais pronostic [138].

d) FGFR3

Des études sont en cours sur l'incidence et la signification des mutations du gène du récepteur R3 du facteur de croissance des fibroblastes dans les tumeurs de vessie. Elles tendent à montrer que la mutation de FGFR3 est plus fréquente dans les tumeurs de stade pTa que dans les carcinomes infiltrants et qu'elle serait par ailleurs d'autant plus fréquente que le grade est faible. Il pourrait ainsi s'agir d'un marqueur tumoral de bon pronostic tout à fait original [139].

e) Les antigènes de groupes sanguins

Des études anciennes (entre 1978 et 1989) ont porté sur la détection par immunohistochimie des antigènes A, B et O de groupes sanguins. L'absence de marquage de ces antigènes a été constatée plus fréquemment chez des patients ayant un cancer agressif et/ou infiltrant [140].

Il est vraisemblable que dans un proche avenir les données biologiques feront partie des données prises en compte pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs. L'avenir se tourne vers la miniaturisation et l'étude de plusieurs centaines ou plusieurs milliers de gènes ou de protéines regroupés selon leur spécificité sur des « macro ou micro-arrays » ou puces à ADN.

III. LA RECHERCHE DE DÉLÉTIONS PAR ANALYSE DE MARQUEURS MICROSATELLITES

La recherche d'anomalies chromosomiques occupe également une part importante de la recherche en cancérologie. Elle fait appel à des techniques lourdes et coûteuses qu'il s'agisse de techniques de génétique chromosomique (cytogénétique) ou de génétique moléculaire. De nombreux travaux sont parus dans le domaine des tumeurs vésicales et contribuent à la compréhension des événements de la cancérogenèse. Une partie d'entre eux est résumée ci-dessous, et sera détaillé plus loin.

1. DÉFINITIONS

Un microsatellite est une région non codante et répétitive de l'ADN, constituée de répétitions de doublets ou de quadruplets de bases. De telles régions sont présentes dans tous les chromosomes.

Lorsque ces régions sont de taille identique parmi les individus, elles sont dites conservées; lorsqu'elles sont de taille différente selon les individus, elles sont dites polymorphes (pour chaque région microsatellite, il existe un certain degré de polymorphisme dans une population donnée avec un certain pourcentage d'hétérozygotie).

Un marqueur microsatellite est une région microsatellite de l'ADN connue, localisée et répertoriée dans les bases de données.

Sur l'analyse de l'ADN normal (lymphocytes du sang), un marqueur polymorphe présent à l'état *hétérozygote* est dit *informatif* : le produit d'amplification de la région microsatellite par PCR contiendra deux types de fragments, de tailles différentes. Dans le cas où le marqueur considéré est présent à l'état *homozygote*, on dit que le marqueur n'est *pas informatif* : le produit d'amplification par PCR ne sera constitué que de fragments de même taille.

En pathologie, l'étude des marqueurs microsatellites par PCR (polymerase chain reaction) apporte deux types d'information différents.

Quand le marqueur est polymorphe, les deux allèles ont une probabilité d'être de longueur différente (hétérozygotes), ce qui permet de les différencier lors de l'analyse après amplification par PCR.

L'analyse d'un marqueur informatif dans une tumeur qui a une perte de matériel génétique englobant ce marqueur sur un des deux allèles ne montrera que des fragments de taille identique. On parlera alors de *perte d'hétérozygotie*.

Pour l'étude d'un marqueur non informatif, la délétion d'un allèle dans la tumeur ne pourra pas être observée par cette méthode, car l'analyse des fragments après PCR ne montrera que des fragments de même taille, que le marqueur soit délété ou non.

La perte d'hétérozygotie d'un allèle d'un gène suppresseur de tumeur, souvent associée à une altération de l'autre allèle a été identifiée comme événement génétique initial ou primordial dans plusieurs tumeurs.

Dans le cas d'un marqueur conservé, la mise en évidence d'une variation de sa taille chez un individu sera le reflet indirect d'une fonction anormale des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN dans l'échantillon étudié. On parlera d'*instabilité des microsatellites (MSI)*.

L'instabilité des microsatellites est un autre proces-

sus de carcinogenèse qui a été bien montré dans les adénocarcinomes coliques des familles de malades de phénotype RER+ (replication errors). Ces sujets qui possèdent des anomalies des gènes de réparation (MSH2, MLH1, PMS1 PMS2,...) développent des cancers du colon non liés à une polypose (HNPCC pour hereditary nonpolyposis colorectal cancer) [141].

2. EN PATHOLOGIE TUMORALE VÉSICALE

De nombreuses études de perte d'hétérozygotie dans les tumeurs urothéliales vésicales avec cartographie de certains chromosomes à la recherche de microdélétions intéressant des gènes suppresseurs de tumeur ont été réalisées ces dernières années.

L'anomalie génétique la plus fréquemment retrouvée concerne le **chromosome 9**. L'altération du chromosome 9 surviendrait précocement dans le processus de carcinogenèse vésicale [142-149]. Près de 50% des tumeurs urothéliales ont une perte de matériel génétique dans diverses régions du chromosome 9 et plus particulièrement au site 9p21 dans la région du gène p16. Certains pensent que l'événement le plus précoce survient sur le bras court 9p [148], d'autres sur le bras long 9q [143,144],

Des anomalies ont été décrites sur d'**autres chromosomes** et ont été reliées à l'agressivité de la tumeur : en particulier, les propriétés d'invasion de la tumeur semblent liées à la perte de 11p, 3p, 13q, **17p**, 18q, 5p, et 8p.

Une instabilité des microsatellites a également été montrée dans les tumeurs urothéliales vésicales avec des altérations des gènes MSH2 [146] et MLH1 [146,150]. Gonzalez-Zulueta et coll. ont montré qu'il s'agissait d'un mécanisme peu important dans ces tumeurs car peu fréquent, retrouvé seulement dans 3% des 200 tumeurs examinées [151].

Beaucoup de publications récentes sont basées sur l'étude de marqueurs moléculaires et chromosomiques, mais elles sont pour l'instant sophistiquées et coûteuses et restent du domaine de la recherche fondamentale ou clinique.

Ces marqueurs seront étudiés plus systématiquement à l'aide des biopuces à ADN qui permettront d'analyser dans le même temps des centaines voire des milliers de gènes. Les problèmes qui risqueront de se poser seront la compréhension et l'interprétation du diagnostic moléculaire, puis l'adaptation voire la personnalisation du traitement.

Le tableau 7 résume les principaux marqueurs pronostiques du cancer de la vessie. Aujourd'hui, seuls les paramètres anatomo-cliniques classiques sont utiles pour la prise en charge des patients.

Tableau 7 : Principaux marqueurs des tumeurs vésicales d'après R.L. Lapham [93]

Facteurs pronostiques reconnus et utilisés pour la prise en charge des patients

Type histologique

Grade

Stade

Taille de la tumeur

Caractère multicentrique de la lésion

Présence de CIS associé

Invasion vasculaire ou lymphatique

Marqueurs biologiques ou cliniques dont la valeur pronostique indépendante n'est pas établie

Sous-division du stade pT1 en pT1a et pT1b

Index de prolifération :

- phase S
- Index et compte mitotiques
- Marqueurs de prolifération : Ki-67, PCNA

Ploidie de l'ADN

Perte des antigènes de groupes sanguins

Marqueurs moléculaires :

- Mutation de p53
 - Perte d'une partie ou de tout le chromosome 9
 - Délétion du 11, duplication de 3p, isochromosome 5p
 - Activation des proto-oncogènes c-erbB-1, c-erbB-2
 - Perte du gène RB
-

CONCLUSION

Les tumeurs « superficielles de la vessie » représentent la grande majorité des cancers de la vessie. Elles concernent en fait plusieurs entités (pTis, pTa et pT1) dont le pronostic et le risque évolutif sont différents. Un des buts actuels est de trouver le moyen d'identifier les patients à risque en terme de progression tumorale et à un moindre degré d'appréhender la réponse aux traitements. En plus des paramètres cystoscopiques et morphologiques classiques, des auteurs ont tenté de démontrer que des marqueurs biologiques pouvaient avoir un intérêt pronostique (ploïdie, marqueurs immuno-histochimiques de prolifération, P53, FGFR3...). Toutefois, compte tenu de la variabilité existant dans l'exécution et l'interprétation de ces techniques, aucun marqueur biologique n'est actuellement pris en compte dans la décision thérapeutique et des études prospectives portant sur un grand nombre de patients sont souhaitables.

CHAPITRE I

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS SUPERFICIELLES DE LA VESSIE

C. BILLEREY - M. SIBONY

H. Lésions vésicales post-thérapeutiques

Elles sont importantes à connaître pour l'urologue car elles réalisent parfois des lésions endoscopiques qui simulent un CIS. Quant au pathologiste il devra distinguer les lésions urothéliales dystrophiques post-thérapeutiques également appelées atypies réactionnelles et les atypies cellulaires plus sévères de la dysplasie ou du CIS.

Elles comprennent les lésions secondaires à un geste chirurgical endoscopique (résection) et celles induites par l'immunothérapie et la chimiothérapie intravésicales.

I. LÉSIONS SECONDAIRES À LA RÉSECTION OU LA COAGULATION

Elles se présentent sous la forme de granulomes macrophagiques à cellules géantes et sont découvertes dans plus de 30% des prélèvements vésicaux succédant à une résection ou une coagulation par voie endoscopique. Elles se constituent très rapidement et s'observent jusqu'à 4 mois après la résection. Microscopiquement, la lésion siège au lieu même de la résection ou de la coagulation antérieure, c'est-à-dire dans le chorion, ou parfois dans le plan musculaire. Le granulome se présente sous 2 aspects différents, parfois associés l'un à l'autre, et correspondant vraisemblablement à des stades évolutifs d'une même lésion. L'un reproduit l'aspect d'un granulome à corps étrangers constitué de cellules épithélioïdes et de cellules géantes, sans phénomène de nécrose. Il se rencontre avec une fréquence maximale, 1 mois après la chirurgie endoscopique. L'autre granulome s'observe plus tardivement. Il se compose d'un tissu nécrotique central où l'on reconnaît parfois des structures tissulaires momifiées qui s'entourent d'une couronne de cellules histiocytaires palissadiques mêlées à quelques cellules géantes multinucléées. Ces granulomes évoluent, tous deux, vers une fibrose cicatricielle.

II. LÉSIONS SECONDAIRES À L'IMMUNOTHÉRAPIE INTRAVÉSICALE PAR BCG

L'immunothérapie locale par instillation endovésicale de BCG utilisée dans le traitement des carcinomes urothéliaux papillaires à haut risque (pT1 multifocal, ou récidivant ou G3) et dans les carcinomes *in situ* de la vessie est à l'origine de complications fréquentes, essentiellement locales et spontanément régressives, dans la majorité des cas. Elle réalise divers tableaux anatomo-cliniques.

1. LA CYSTITITE AIGUË

Elle est une complication habituelle de la BCG-thérapie. Dans une étude menée par Lamm et coll. [152], portant sur 1278 patients ainsi traités, sa fréquence est de 91%. L'analyse microscopique montre des lésions inflammatoires aiguës, œdémateuses, érosives et hémorragiques qui sont sans caractère spécifique. Elle donne parfois quelques modifications dystrophiques du revêtement urothélial qui ne devront pas être confondues avec une dysplasie. Les cellules atypiques sont ici clairsemées et se mêlent à des cellules normales.

2. LA CYSTITITE GRANULOMATEUSE

Elle est présente dans plus de 30% des prélèvements vésicaux effectués dans les 6 mois qui suivent les instillations. Elle est asymptomatique dans la très grande majorité des cas, et serait sans rapport avec l'efficacité thérapeutique [153]. Une cystite granulomateuse symptomatique et persistante devra faire rechercher une réelle infection bacillaire [154]. Microscopiquement, les lésions sont des granulomes à cellules épithélioïdes et géantes, centrés ou non de nécrose caséuse. Les follicules, de taille très variable, s'alignent dans le chorion et bombent parfois sous le revêtement urothélial (**Figure 8 a**). Quelques uns peuvent se loger dans le plan muscu-

laire. Ces lésions granulomateuses sont susceptibles de s'étendre au delà de la vessie, dans la prostate, le testicule et l'épididyme.

3. COMPLICATION SYSTÉMIQUE

Une granulomatose pluri-viscérale pulmonaire, hépatique, rénale ou autre, peut survenir lors d'une BCG-thérapie intra-vésicale. Elle soulève des interrogations d'ordre pathogénique et thérapeutique. On ne sait notamment pas, si elle traduit toujours une réelle infection bacillaire septicémique ou si elle reflète une réaction immunologique d'hypersensibilité retardée. Dans quelques cas rapportés dans la littérature, la présence de bacilles de Koch a pu être mise en évidence dans les organes atteints [155].

4. MÉTAPLASIE NÉPHROGÉNIQUE

Les érosions muqueuses répétées d'origine thérapeutique peuvent donner lieu à une régénération anormale du revêtement urothélial sous la forme de foyers de métaplasie néphrogénique [156]. Cette lésion se rencontre essentiellement au décours de la BCGthérapie (Figures 8 b, 8 c).

III. LÉSIONS SECONDAIRES À LA CHIMIOTHÉRAPIE

1. LE THIOTÉPA ET LA MITOMYCINE C

Utilisés en instillation endovésicale dans les tumeurs à risque intermédiaire, ils sont fréquemment responsables de modifications inflammatoires de la muqueuse vésicale avec des altérations particulières de l'urothélium. Celui-ci est plus ou moins atrophique, certaines cellules présentant un cytoplasme vacuolisé parfois de très grande taille, d'autres possédant un noyau volumineux, polylobé et de structure vésiculeuse. Ces anomalies cytologiques, parfois impressionnantes, sont cependant toujours dispersées parmi des cellules urothéliales normales [55]. L'absence de modification du rapport nucléocytoplasmique et l'absence d'hyperchromatisme des noyaux sont des arguments de poids pour différencier ces lésions d'une dysplasie ou d'un carcinome *in situ*.

2. LE CYCLOPHOSPHAMIDE

Cet agent alkylan, administré par voie générale, est à la fois anticancéreux et immunosuppresseur. Sa toxicité vésicale est bien connue et serait due à l'acroléine qui se forme au cours du métabolisme du médicament [54]. Les doses administrées ont un effet cumulatif et les lésions vésicales induites sont iden-

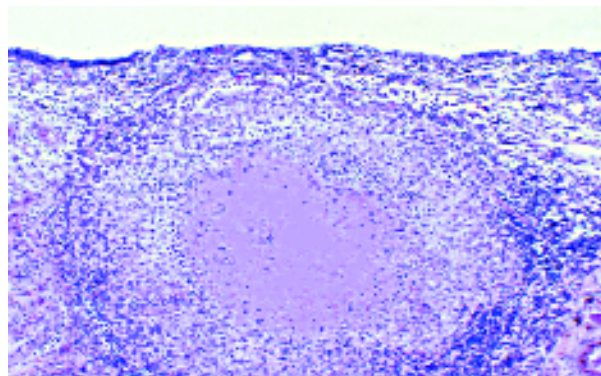


Figure 8 a : Chorion muqueux contenant un follicule tuberculeux à centre caséux secondaire à une BCG-thérapie

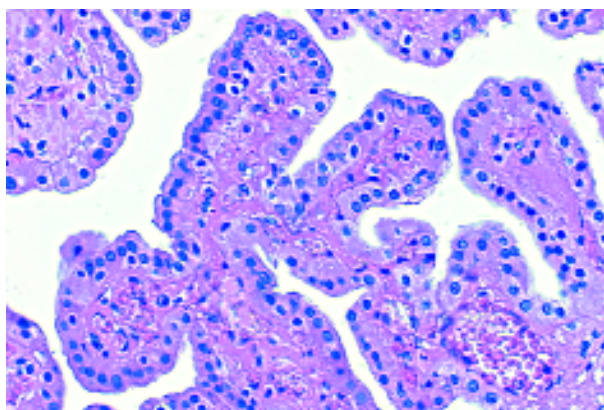


Figure 8 b : Métaplasie néphrogénique dans sa forme végétante avec des papilles tapissées de petites cellules cubiques régulières sans atypie

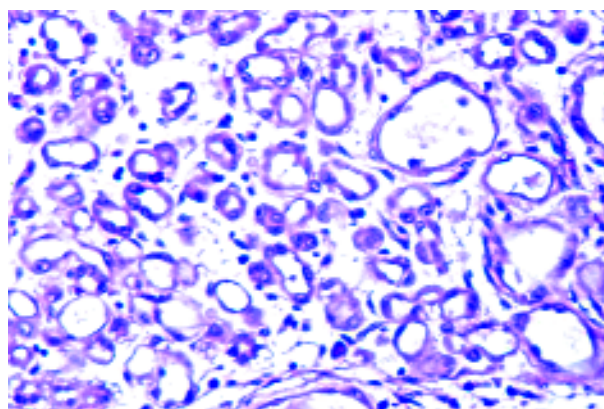


Figure 8 c : Métaplasie néphrogénique dans sa forme tubuleuse, composée de tubes répartis dans le chorion. Ces tubes sont de taille variable et bordés de cellules aplaties endothéliales

tiques à celles de la cystite radique. L'urothélium est atrophique et présente des dystrophies cellulaires parfois très prononcées qui simulent un CIS. Le diagnostic est d'autant plus difficile que l'on sait que le cyclophosphamide a été incriminé dans la genèse de certains carcinomes vésicaux. En faveur du diagnostic d'atypies réactionnelles (dystrophie) on retiendra que les cellules atypiques comportent un cytoplasme abondant plus ou moins vacuolaire et qu'elles se situent essentiellement dans les assises superficielles.

CONCLUSION

Les modifications urothéliales induites par l'Immunothérapie (BCG) sont habituellement discrètes et ne simulent pas un CIS.

Le thiothépa et surtout la Mitomycine C en instillations intravésicales de même que le cyclophosphamide par voie générale peuvent donner des lésions urothéliales dystrophiques importantes simulant parfois un CIS.

Dans le contexte d'un CIS traité par instillations endovésicales, la présence d'un chorion nu, totalement dépourvu de son revêtement urothélial, peut être le fait du CIS mais aussi d'une cystite aiguë d'origine thérapeutique.

On soulignera l'importance pour le pathologiste de disposer de renseignements cliniques pour interpréter correctement un prélèvement.