



UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Evaluation de l'héxylaminolévulinate dans la prise en charge des tumeurs vésicales par réutilisation de la base nationale du PMSI.

Présentée et soutenue publiquement le 20 novembre 2018
à 18 heures au pôle recherche

Par Henri JANSENS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

Monsieur le Docteur Grégoire FICHEUR

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Gautier MARCQ

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

5-ALA	Acide 5-aminolévulinique
95CI	95% Confidence Interval
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANOVA	Analysis Of Variance
ATIH	Agence Technique de l'Information Hospitalière
BC	Bladder Cancer
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BLC	Blue Light Cystoscopy
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	Classification Internationale des Maladies 10ème révision
CIS	Carcinome In Situ
CLB	Cystoscopie en Lumière Bleue
CLE	Confocal Laser Endomicroscopy
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CS	Cystoscopie Standard
CV	Cancer de Vessie
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FDA	Food and Drugs Administration
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjours
HAL	Hexyl Aminolévulinate

HR	Hazard Ratio
IBCG	International Bladder Cancer Group
IPOP	Instillation Postopératoire Précoce
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MBIC	Muscle Invasive Bladder Cancer
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique (i.e. court séjour)
NBI	Narrow-Band Imaging
NMBIC	Non-Muscle Invasive Bladder Cancer
OCT	Optical Coherence Tomography
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONERA	Office National d'Etudes et de Recherches Aérospatiales
PDD	Photodynamic Diagnostic
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PpIX	Protoporphyrine IX
RSA	Résumé de Sortie Anonymisé
RSS	Résumé de Sortie Standardisé
SAMU	Service d'Aide Médicale Urgente
SD	Standard Deviation
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation (i.e. moyen séjour)
T2A	Tarifcation A l'Activité
TURBT	Transurethral Resection of Bladder Tumor
TVIM	Tumeur Vésicale Infiltrant le Muscle
TVNIM	Tumeur Vésicale N'Infiltrant pas le Muscle
WHO	World Health Organization
WLC	White Light Cystoscopy

Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements	3
Sigles.....	8
Sommaire	10
Préambule	14
Introduction.....	15
1 Vessie.....	15
1.1 Anatomie	15
1.1.1 Définition.....	15
1.1.2 Rapports anatomiques.....	15
1.1.3 Moyens de fixité.....	16
1.1.4 Vascularisation artérielle.....	17
1.2 Physiologie	18
1.2.1 Continence urinaire.....	18
1.2.2 Miction	19
1.3 Histologie.....	19
2 Cancer de vessie.....	20
2.1 Epidémiologie.....	21
2.2 Facteurs de risque.....	21
2.3 Physiopathologie	22
2.3.1 Types histologiques	22
2.3.2 Stadification	23
2.3.3 Evolution tumorale	25
2.4 Examen clinique	26
2.4.1 Interrogatoire.....	26
2.4.2 Examen physique	26
2.5 Examens paracliniques	26
2.5.1 Endoscopie diagnostique	26
2.5.2 Cytologie urinaire	27
2.5.3 Marqueurs urinaires	27
2.5.4 Echographie de l'appareil urinaire.....	28

2.5.5	Uroscanner	28
2.5.6	Uro-IRM	29
2.6	Prise en charge du cancer de la vessie	29
2.6.1	Résection transurétrale de vessie (RTUV).....	29
2.6.2	TVNIM.....	33
2.6.3	TVIM	34
3	Concept de RTUV améliorée.....	34
3.1	Cystoscopie en lumière bleue (CLB)	35
3.1.1	Mécanisme d'action	35
3.1.2	Évolution des recommandations en France	36
3.1.3	Historique du remboursement de la cystoscopie en lumière bleue	37
3.2	Imagerie à bande étroite (NBI)	37
3.3	Autres techniques.....	38
3.3.1	Endomicroscopie confocale par laser (CLE).....	38
3.3.2	Tomographie en cohérence optique (OCT).....	39
4	Données de la littérature sur la RTUV en lumière bleue.....	39
4.1	Bénéfices en terme de sensibilité.....	39
4.2	Bénéfices en termes de taux de tumeurs résiduelles	40
4.3	Bénéfices en termes de récurrence.....	40
4.3.1	Etudes randomisées	40
4.3.2	Etudes observationnelles	43
4.3.3	Méta-analyses.....	44
4.3.4	Conclusion	45
4.4	Bénéfices en termes de progression	45
4.5	Bénéfices en termes de mortalité	46
4.6	Bénéfices médico-économiques.....	47
5	Réutilisation de données massives en santé.....	47
5.1	Définition du big data en santé	47
5.2	Réutilisation des données médicales ou « data reuse » :.....	49
5.2.1	Enjeux.....	49
5.3	PMSI.....	50
5.3.1	Historique.....	50
5.3.2	PMSI en Court séjour MCO	51
5.3.3	Terminologies utilisées pour le codage des RUM	51

5.3.4	Tarification à l'activité.....	52
5.3.5	Constitution de la base nationale	52
6	Justification de l'étude	53
6.1	Données manquantes dans la littérature	53
6.2	Place de l'HAL dans les soins en France	53
7	Difficultés particulières liées aux études observationnelles dans le contexte des RTUV sous fluorescence	54
7.1	Choix de l'exposition.....	54
7.2	Choix du critère de jugement principal	55
8	Objectif	55
	Abstract en Anglais.....	57
1	Introduction.....	57
2	Methods.....	57
3	Results	57
4	Conclusion.....	58
	Article en Anglais.....	59
1	Introduction.....	59
2	Methods.....	61
2.1	Database	61
2.2	Study Design	61
2.3	Statistical Analysis.....	62
3	Results	63
3.1	Patient selection	63
3.2	Patient demographics.....	64
3.3	Overall survival	66
3.4	Recurrence.....	67
3.5	Progression	69
4	Discussion	70
	Discussion en Français.....	73
1	Principaux résultats	73
2	Comparaison à la littérature :	73
2.1	Comparaison de la progression.....	73
2.2	Comparaison de la mortalité.....	74
3	Force et faiblesse de notre étude	75

Liste des tables.....	78
Liste des figures	79
Références	80
Annexe 1	89

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en Anglais. Le présent document suit donc le plan suivant :

- Une introduction longue en Français, qui poursuit deux objectifs :
 - o Présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique
 - o Présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en Anglais
- L'abstract en Anglais, tel qu'il a été soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en Anglais, tel qu'il a été soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en Français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en Anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en Anglais et en Français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Introduction

1 Vessie

1.1 Anatomie

1.1.1 Définition

La vessie est un organe creux musculo-membraneux extensible, servant de réservoir pour l'urine entre les mictions. Les dimensions de la vessie vide sont de l'ordre de 6 cm de longueur et 5 cm de largeur. Ces dimensions doublent lorsque la vessie est pleine. L'épaisseur de la paroi de la vessie mesure 8 à 15 mm lorsqu'elle est vide, et de 2 à 5 mm lorsqu'elle est pleine [1].

1.1.2 Rapports anatomiques

La vessie est située dans le petit bassin entre les uretères et l'urètre, au-dessus du plancher pelvien, et en avant de la symphyse pubienne. Lorsque la vessie est pleine, sa partie supérieure se projette au-dessus du bord supérieur de la symphyse pubienne [1].

Chez l'homme, elle se situe au-dessus de la prostate, en avant des vésicules séminales et du rectum (Figure 1).

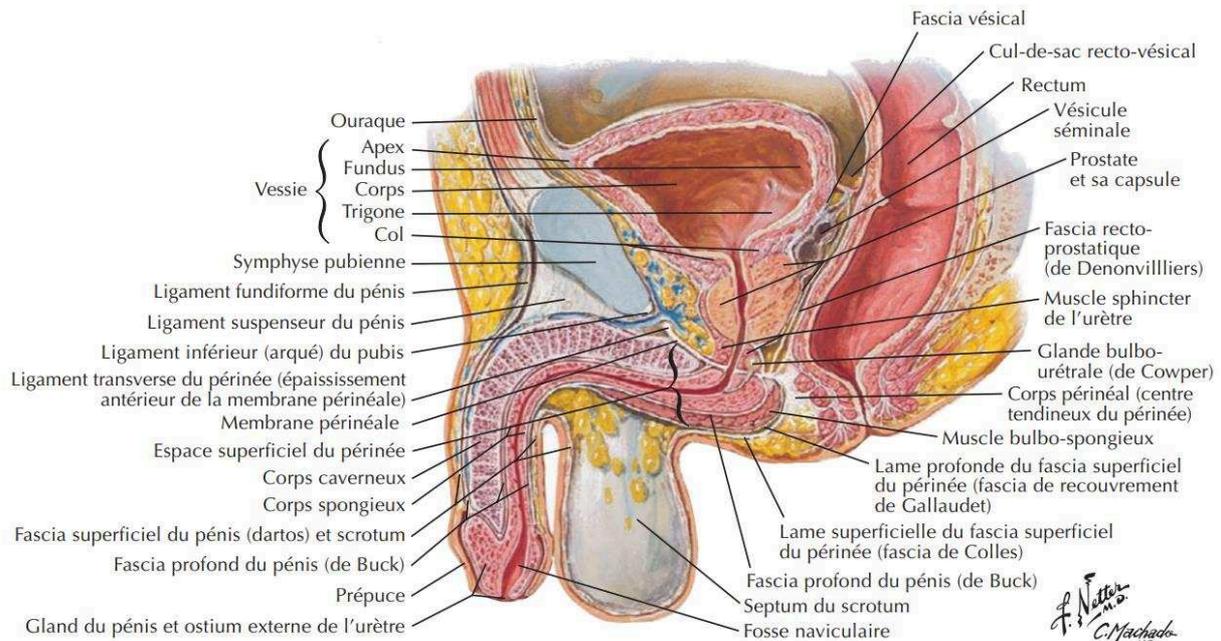


Figure 1 Coupe sagittale médiane du bassin chez l'homme (d'après [2]).

Chez la femme, la vessie se situe en avant de l'utérus et du vagin (Figure 2).

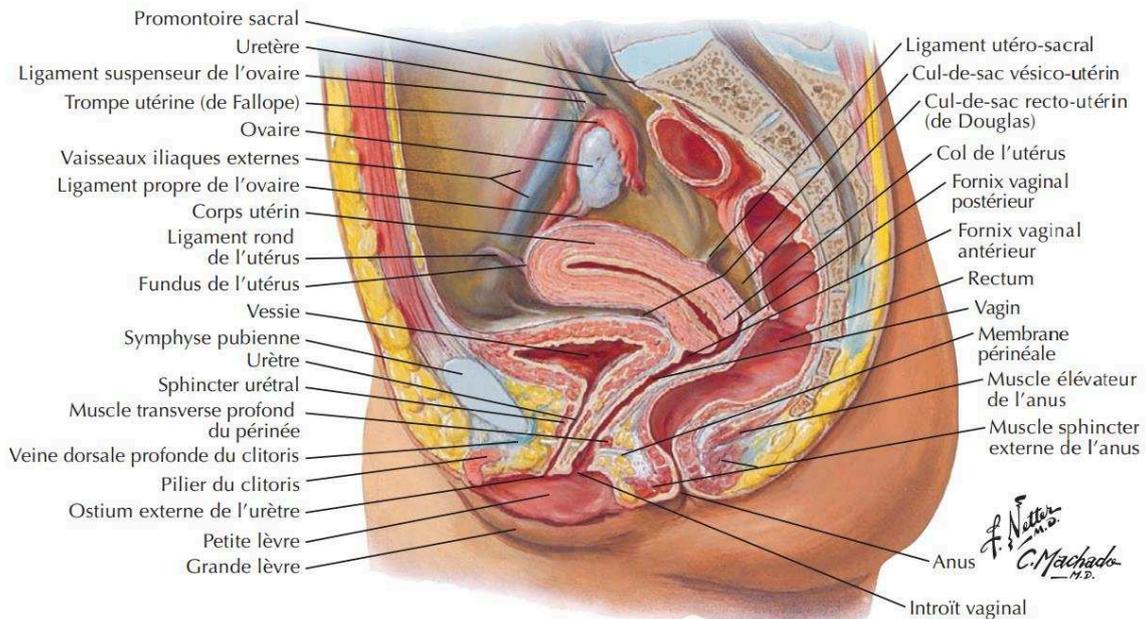


Figure 2 Coupe sagittale médiane du bassin chez la femme (d'après [2]).

1.1.3 Moyens de fixité

La partie inférieure de la vessie possède de nombreux moyens de fixité alors que sa partie inférieure est libre allouant une distension lors des phases de réplétion.

Les rapports anatomiques de la partie supérieure (i.e. mobile) de la vessie sont le fascia vésical et le fascia ombilico-prévésical [1].

Les rapports du système ligamentaire vésical sont détaillés ci-dessous :

- Le ligament ombilical médian, vestige de l'ouraque, est inséré entre l'anneau ombilical et l'apex vésical.
- Les ligaments vésicaux antérieurs : le ligament pubo-vésical chez la femme, et le ligament pubo-prostatique chez l'homme. Ils naissent de la face postérieure du pubis. Ils s'insèrent sur le col vésical chez la femme, et sur la prostate chez l'homme.
- Les ligaments vésicaux latéraux courent entre les faces inféro-latérales de la vessie et le fascia pelvien pariétal chez l'homme, et le fascia pelvien pariétal et les paracervix chez la femme.
- Les ligaments génito-sacraux chez l'homme naissent du fascia rétro-vésical et se terminent sur le sacrum et le rectum.
- Les ligaments vésicaux utérins chez la femme naissent du fundus vésical et se terminent sur la partie supra-vaginale du col utérin [1].

1.1.4 Vascularisation artérielle

La vascularisation artérielle est assurée par des collatérales de l'artère iliaque interne. L'artère iliaque interne donne une première collatérale, l'artère ombilicale. Cette artère fournit les artères vésicales supérieures au nombre de 1 à 4, vascularisant la face supérieure et latérale de la vessie. Les divisions plus distales de l'artère iliaque interne sont les artères pudendales et obturatrices vascularisant les faces inférieures de la vessie [1].

Chez l'homme, l'artère vésicale inférieure assure la vascularisation de la partie inférieure du corps et du fundus vésical. Il s'agit d'une collatérale de l'artère iliaque interne ou de l'artère glutéale inférieure. L'artère déférentielle naît de l'artère ombilicale ou de l'artère iliaque interne. Elle assure la vascularisation du fundus vésical [1].

Chez la femme, l'artère utérine, collatérale de l'artère iliaque interne, irrigue la partie supérieure du fundus et du col de la vessie par ses branches vésico-vaginales et cervico-vaginales [1].

1.2 Physiologie

La capacité physiologique de la vessie est de 150 ml pour le premier besoin d'uriner et de 300 ml pour le besoin normal [1].

1.2.1 Continence urinaire

Pendant la phase de remplissage, la pression vésicale doit être inférieure à la pression urétrale pour que la continence soit assurée. Le système sympathique via le nerf hypogastrique entraîne un relâchement des fibres musculaires vésicales et une contraction sphinctérienne passive.

Toute augmentation de pression dans la cavité abdominale est transmise à la vessie et à l'urètre qui sont le siège de transmission des surpressions abdominales. Ainsi, lors d'une augmentation brusque de la pression abdominale le muscle élévateur de l'anus se contracte, assurant alors une augmentation de la pression au niveau de l'urètre et autorisant la continence. Les mécanismes intrinsèques à l'urètre dont le sphincter strié de l'urètre et le col vésical (i.e. sphincter lisse) participent également à la continence, ne seront pas développés ici [3].

1.2.2 Miction

La miction débute par une commande volontaire du système somatique entraînant un relâchement du sphincter strié. Ensuite, le muscle détrusor se contracte par intervention du système parasympathique, augmentant la pression intra-vésicale et modifiant la forme de la vessie. La vessie prend alors la forme d'un entonnoir, facilitant la vidange vésicale. La contraction du détrusor est associée à la contraction du muscle trigonal entraînant une fermeture des méats urétéraux. Puis la contraction des fibres longitudinales du col vient accentuer la forme d'entonnoir, et dilater le col vésical. L'urine peut alors s'écouler [4].

1.3 Histologie

La paroi vésicale est constituée de 3 couches : la muqueuse, la musculeuse et l'adventice (Figure 3).

La muqueuse comprend l'urothélium reposant sur le chorion. L'urothélium est un épithélium spécialisé comportant 3 couches cellulaires distinctes : une couche basale constituée de cellules attachées à la lame basale, une couche intermédiaire, et une couche superficielle composée de cellules volumineuses. Une couche de glycosaminoglycanes repose sur la couche superficielle ; elle participerait à la fonction de barrière de l'urothélium. L'urothélium et le chorion sont séparés par la membrane basale. Le chorion est constitué de fibres de collagène et de fibroblastes, c'est la seule partie vascularisée de la muqueuse [5].

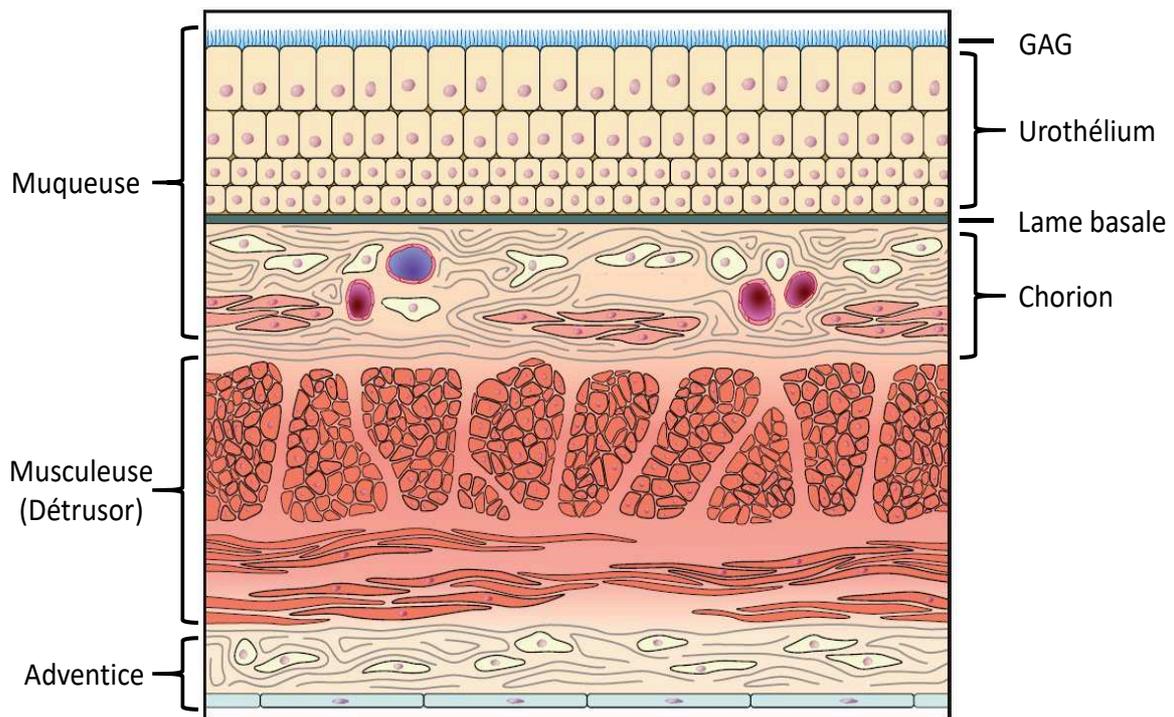


Figure 3 Histologie de la paroi vésicale, GAG : glycosaminoglycane (d'après [6])

La musculeuse aussi appelée détrusor, est constituée de fibres musculaires lisses. On lui décrit classiquement trois épaisseurs distinctes en fonction de l'inclinaison des fibres musculaires : la couche externe longitudinale, la couche interne circulaire particulièrement développée à l'avant de la vessie, et la couche interne longitudinale. En réalité cette description est difficilement observable, car de nombreuses fibres musculaires ne correspondent pas à cette règle [5].

L'adventice est de nature conjonctive. Elle contient un important plexus veineux et artériel.

2 Cancer de vessie

Sous l'influence de facteurs favorisants tel que le tabac, la vessie peut être le siège de néoplasies essentiellement de type urothélial.

2.1 Epidémiologie

L'incidence mondiale du cancer de la vessie était estimée à 429 000 nouveaux cas en 2012, dont une majorité d'hommes (77%). La mortalité globale était quant à elle, estimée à 165 000 décès par an [7].

En France, le cancer de la vessie représente en 2017, 13 338 nouveaux cas estimés dont 80% d'hommes. Il est en incidence la 4^{ème} cause de cancer chez l'homme et la 12^{ème} cause de cancer chez la femme. Cette incidence est probablement sous-estimée, car les CIS et les stades pTa ne sont pas comptabilisés. Le cancer de la vessie se situe au 5^{ème} rang des causes de décès par cancer chez l'homme et au 10^{ème} rang des causes de décès par cancer chez la femme. En 2017, le nombre de décès liés au cancer de la vessie était estimé à 5 013 dont 67% d'hommes [8].

L'incidence a globalement tendance à diminuer entre 1980 et 2012 (-0,4% par an). Plus précisément chez l'homme, le taux d'incidence standardisé augmente de 16,5 à 17,5 pour 100 000 personnes-années entre 1980 et 1990, puis diminue pour atteindre 14,7 en 2012. Chez la femme, l'incidence baisse de 2,8 à 2,3 sur la période de 1980 à 2000 et augmente ensuite pour atteindre 2,5 en 2012 [9].

2.2 Facteurs de risque

Le tabagisme est reconnu comme le facteur de risque principal de cancer de la vessie. Le rapport de risque de cancer de vessie chez les patients présentant un tabagisme actif par rapport aux patients ne présentant pas de tabagisme est de 4,06 (IC 95% [3,66 ; 4,50]) [10]. Il existe un lien physiopathologique démontré. Les fumées de tabac contiennent des amines aromatiques tels que des bêta-naphtylamines, ou des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Leur élimination est rénale. Elles exercent un effet cancérigène au contact de l'ensemble du tractus urinaire [10].

L'exposition professionnelle est considérée comme le deuxième facteur de risque après le tabac. Le pourcentage de tumeurs malignes de vessie en lien avec une exposition professionnelle est estimé à 20%. Les principales substances chimiques cancérigènes appartiennent à la famille des amines aromatiques, des nitrosamines et des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Les professions à risque de tumeur maligne de vessie sont celles appartenant à l'industrie du textile, de la métallurgie et de la chimie [11]. Par ailleurs, en France, le cancer de la vessie peut dans certains cas être reconnu comme maladie professionnelle [12–14].

L'infection à schistosoma haematobium est, elle aussi, un facteur de risque connu. La bilharziose est une parasitose endémique d'Afrique, favorisant les cancers épidermoïdes de vessie. Elle induit une inflammation vésicale chronique et la formation de composés nitrosaminés favorisant l'apparition de tumeur vésicale de type carcinome épidermoïde. Le carcinome épidermoïde représente dans les pays occidentaux 3 à 5% des tumeurs vésicales [15].

L'incidence du cancer de la vessie est plus élevée chez l'homme, Cette augmentation d'incidence est expliquée par une exposition au tabac et professionnelle plus importante. Cependant, le taux de létalité chez la femme reste plus important que chez l'homme [16].

2.3 Physiopathologie

2.3.1 Types histologiques

Dans les pays occidentaux, les tumeurs vésicales malignes sont des tumeurs urothéliales dans 95% des cas. Les autres types de tumeurs sont représentés par les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, les carcinomes à petites cellules, les sarcomes, et de manière encore plus rare les tumeurs carcinoïdes, les

tumeurs carcinosarcomatoïdes, les paragangliomes, les phéochromocytomes, les mélanomes, les métastases de cancers et les lymphomes. Dans les zones endémiques à la bilharziose, le carcinome épidermoïde est la forme la plus fréquente de tumeur maligne de vessie [17].

2.3.2 Stadification

La stadification tumorale est toujours effectuée par la résection trans-urétrale de vessie. Le grade cellulaire et le stade tumoral sont les deux critères principaux dans la prise en charge des cancers de vessie.

2.3.2.1 Grade cellulaire

Le « grading » cellulaire est effectué grâce à la classification OMS 2016. Cette classification permet de « grader » les tumeurs en néoplasie de faible potentiel de malignité, bas grade, et haut grade [18].

2.3.2.2 Classification TNM

Le stade TNM indique la profondeur d'infiltration de la paroi vésicale par la tumeur : le stade pTa correspond à une tumeur papillaire de grade variable sans infiltration du chorion ; le stade pTis (Tumeur in situ) correspond à une tumeur plane de haut grade sans infiltration du chorion aussi appelé carcinome in situ ; le stade pT1 correspond à une tumeur papillaire de grade variable avec infiltration du chorion mais sans infiltration du muscle ; le stade pT2 correspond à une tumeur envahissant la musculature. On distingue le stade pT2a tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne) et le stade pT2b tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe). Le stade pT3 correspond à une tumeur envahissant le tissu périvésical avec le stade pT3a correspondant à une atteinte microscopique et le stade pT3b correspondant à une atteinte macroscopique, le stade pT4 correspond à

une tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale. On distingue le stade T4a avec une atteinte prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus et le stade T4b avec une atteinte de la paroi pelvienne ou de la paroi abdominale (Figure 4).

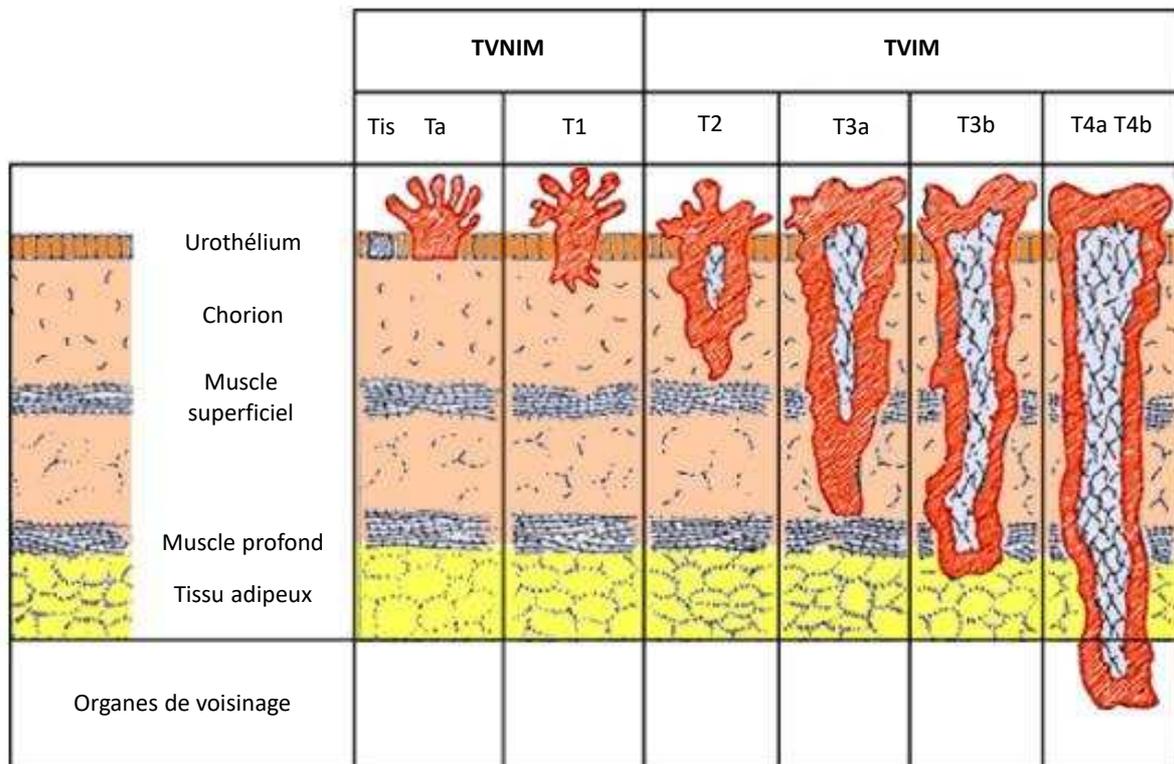


Figure 4 Classification des tumeurs de vessie, TVNIM : tumeur vésicale n'infiltrant pas le muscle, TVIM : tumeur vésicale infiltrant le muscle (d'après [19])

L'analyse anatomopathologique des copeaux issus des RTUV ne permet pas de distinguer les stades supérieurs à pT2. En effet, le pathologiste ne peut pas préciser sur pièce de résection si l'envahissement par la néoplasie dépasse l'épaisseur du muscle ; seule la pièce de cystectomie permettra une classification tumorale définitive.

On distingue les tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM) et les tumeurs vésicales infiltrant le muscle (TVIM). Les tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle vésical regroupent les stades TNM suivant : les tumeurs papillaires de grade

variable sans infiltration du chorion (pTa), les tumeurs vésicales planes de haut grade sans infiltration du chorion (pTis), et les tumeurs papillaires de grade variable avec infiltration du chorion mais sans infiltration du muscle (PT1). Les tumeurs vésicales infiltrant le muscle vésical correspondent dans la classification TNM aux stades pT2, pT3 et pT4.

Lors du diagnostic initial, 75 à 85% des tumeurs vésicales sont des TVNIM [20]. Il est rare, mais possible de retrouver au stade de TVNIM une localisation secondaire [21].

Le carcinome in situ est une tumeur vésicale plane de haut grade intra-épithéliale ne pénétrant pas le chorion. À la différence d'autres carcinomes in situ comme ceux du testicule ou de la prostate, le carcinome in situ de vessie possède un caractère de malignité. Il est un facteur pronostique indépendant du risque de récurrence et de progression tumorale [22].

2.3.3 Evolution tumorale

La récurrence se définit par la récurrence d'une tumeur vésicale maligne de même stade et de même grade tumoral.

Actuellement la progression se définit comme le passage d'un stade CIS ou Ta vers un stade T1 ou le passage vers un stade T2, l'apparition d'une adénopathie ou d'une métastase ou le passage d'une tumeur de bas grade à une tumeur de haut grade. Cette définition a été proposée par l'International bladder cancer group (IBCG) [23].

Auparavant la progression se définissait par la récurrence d'une tumeur vésicale n'infiltrant pas le muscle sous la forme d'une tumeur vésicale infiltrant le muscle vésical.

2.4 Examen clinique

2.4.1 Interrogatoire

À l'interrogatoire les antécédents, les facteurs de risques, les signes fonctionnels sont recherchés.

Les signes fonctionnels sont l'hématurie et les signes d'irritation vésicale. L'hématurie macroscopique est le signe fonctionnel le plus fréquent des tumeurs de vessie (80%). L'hématurie est traditionnellement décrite comme terminale. Les signes irritatifs vésicaux à type de pollakiuries, impériosités, brûlures mictionnelles sont aussi évocateurs de tumeur vésicale en l'absence d'infection urinaire. Ils sont observés dans 4 à 20% des cas [24].

2.4.2 Examen physique

Les signes d'extension locorégionale ou métastatique sont recherchés en pratiquant des touchers pelviens, permettent d'évaluer l'extension locale, et en recherchant à l'interrogatoire des douleurs pelviennes ou lombaires évoquant une obstruction du méat urétérale par la tumeur, une asthénie, ou des douleurs osseuses évoquant une localisation secondaire osseuse.

2.5 Examens paracliniques

2.5.1 Endoscopie diagnostique

La fibroscopie est réalisée sous anesthésie locale, le plus souvent à l'aide d'un gel lubrifiant à la lidocaïne.

Elle permet d'évaluer la muqueuse vésicale et l'urètre, mais également de déterminer le nombre, la taille, la topographie, et l'aspect des tumeurs vésicales.

Certaines équipes et recommandations internationales proposent également la réalisation d'une carte schématique des lésions vésicales [25].

2.5.2 Cytologie urinaire

La sensibilité de la cytologie urinaire dépend du grade tumoral. La cytologie urinaire a une sensibilité de 84% pour les tumeurs de haut grade [26] et de 28 à 100% pour les CIS [27], alors que pour les tumeurs de bas grade la cytologie urinaire présente une faible sensibilité aux alentours de 16% [26], ainsi une cytologie urinaire négative ne doit pas éliminer la suspicion de tumeur vésicale. A contrario, la spécificité est très bonne, aux alentours de 95%. Ainsi une cytologie urinaire positive a une bonne valeur diagnostique [27].

2.5.3 Marqueurs urinaires

Il existe deux types de marqueurs urinaires : les marqueurs cellulaires analysant le culot globulaire grâce à des techniques d'immunohistochimie ou d'hybridation in situ (FISH) et les marqueurs solubles analysant le surnageant grâce à une technique enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

En comparaison à la cystoscopie, les marqueurs urinaires permettraient un diagnostic et un suivi en étant moins invasifs.

Les tests BTA stat, BTA TRAK et NMP22 sont des marqueurs urinaires solubles. Les tests Urovysion™ et ImmunoCyt™ sont des marqueurs urinaires cellulaires. Ces différents marqueurs sont autorisés aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA). Ces marqueurs urinaires ont montré une meilleure sensibilité dans la détections des tumeurs vésicales que la cytologie urinaire, mais la spécificité de ces marqueurs reste insuffisante [28].

Actuellement aucun marqueur urinaire n'est recommandé pour une utilisation diagnostique en pratique clinique [29].

Différents tests sont en cours d'étude. Le test Epicheck développé par Nucleix permet d'étudier la méthylation de 15 segments d'ADN spécifiques des tumeurs vésicales. Les premiers résultats retrouvent une meilleure spécificité et une meilleure sensibilité que les marqueurs urinaires précédents [30].

La startup française VitaDx en partenariat avec l'office national d'études et de recherches aérospatiales (ONERA) développe VisioCyt®. Ce test urinaire est développé grâce à des techniques d'imagerie par fluorescence et de machine learning. Un essai clinique est en cours afin d'évaluer les performances de ce test. Il aurait l'avantage d'être plus économique que les autres tests en cours de développement.

2.5.4 Echographie de l'appareil urinaire

Plus les tumeurs vésicales sont volumineuses, plus la sensibilité de l'échographie est élevée. Sa sensibilité reste faible et elle ne permet pas d'exclure une néoplasie de l'arbre urinaire.

En cas d'examen négatif, elle ne permet pas d'exclure le diagnostic de tumeur vésicale. Si l'examen retrouve une tumeur de vessie, la RTUV est indiquée et il n'est pas nécessaire de réaliser de cystoscopie [31].

2.5.5 Uroscanner

L'uroscanner est réalisé dans le cadre du bilan de l'hématurie pour mettre en évidence une tumeur rénale ou une tumeur urothéliale du haut appareil.

En cas de TVIM il permet d'évaluer l'infiltration de la graisse péri-vésicale et des organes de voisinage. Il permet également de mettre en évidence la présence d'adénopathies locorégionales suspectes.

2.5.6 Uro-IRM

L'uro-IRM n'est pas recommandée systématiquement.

Elle est indiquée en cas de contre-indication à la réalisation d'un uroscanner. Elle peut aussi être utile pour l'évaluation de tumeurs vésicales volumineuses avec suspicion d'envahissement des organes de voisinage [31].

2.6 Prise en charge du cancer de la vessie

2.6.1 Résection transurétrale de vessie (RTUV)

La RTUV permet le diagnostic avec l'examen anatomopathologique de l'ensemble des copeaux réséqués ainsi que la stadification en TVNIM ou en TVIM. La RTUV est à la fois un examen diagnostique et le premier temps thérapeutique de la prise en charge.

2.6.1.1 Indications

La résection transurétrale de vessie est indiquée lorsqu'une tumeur vésicale est suspectée. Elle peut être suspectée lors d'une cystoscopie diagnostique, lors d'une cytologie urinaire positive ou lors d'un examen radiologique retrouvant une image évocatrice d'une tumeur vésicale. Le rôle de la RTUV dans la prise en charge est détaillé dans l'algorithme suivant (Figure 5).

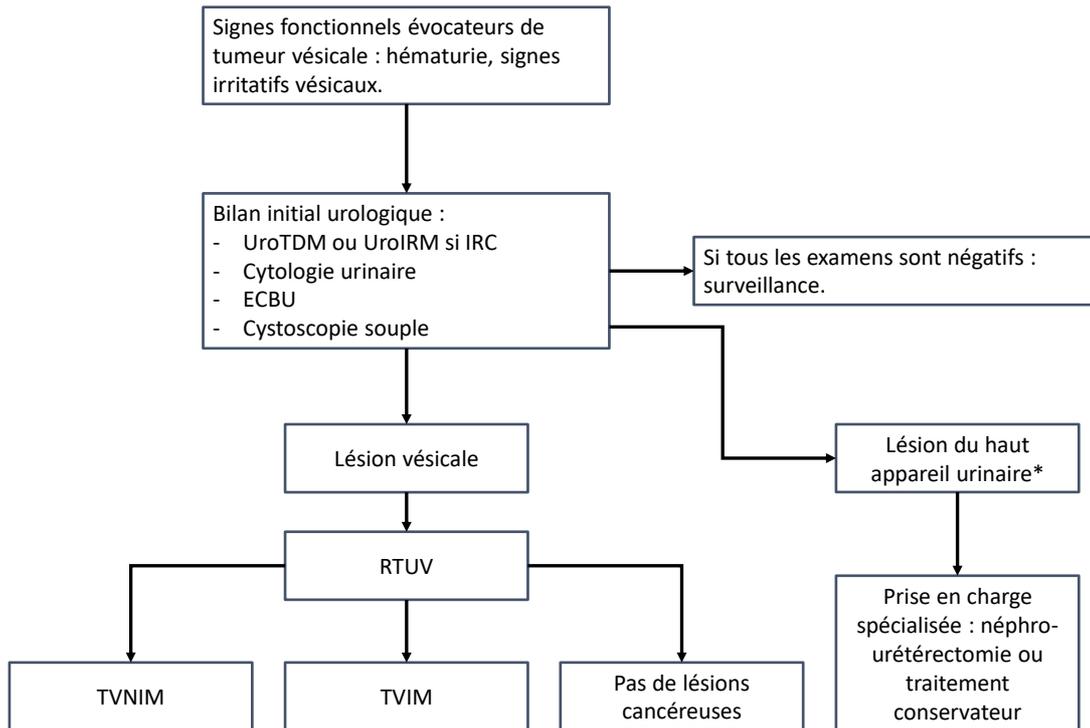


Figure 5 Algorithme de prise en charge des signes fonctionnels évocateurs de lésions urothéliales.
 IRC : insuffisance rénale chronique. ECBU : examen cyto bactériologique des urines.
 RTUV : résection transurétrale de vessie. TVNIM : tumeur vésicale n'infiltrant pas le muscle.
 TVIM : tumeur vésicale infiltrant le muscle.
 * : en cas de cystoscopie négative, imagerie normale et cytologie urinaire positive indication à la réalisation d'une urétéroscopie.

2.6.1.2 Description de l'acte

Avant la réalisation de la RTUV, un ECBU est réalisé pour s'assurer de la stérilité des urines. Le geste se déroule sous une anesthésie générale ou sous une rachianesthésie.

Le patient est positionné en position gynécologique ou position de la taille. Le flux d'irrigation ouvre la lumière centrale devant le cystoscope. L'introduction du cystoscope est réalisée sous contrôle de la vue pour rester au centre de la lumière urétrale. Un remplissage vésical est réalisé sans distension de la vessie. La vessie est alors explorée de manière systématique avec réalisation d'une cartographie de la vessie précisant le nombre, la taille, leurs aspects et la topographie des lésions.

La technique de référence pour réaliser la résection est l'électrocoagulation monopolaire. La résection doit être réalisée, dans la limite du possible en monobloc, en emportant de la musculature sous-jacente. L'ensemble des copeaux réséqués bénéficient d'une analyse anatomopathologique.

L'urètre est inspecté lors du retrait du cystoscope.

2.6.1.3 Complications

2.6.1.3.1 Perforation vésicale

La perforation vésicale est la complication la plus fréquente. Elle est le plus souvent en lien avec une résection trop profonde de toute la paroi vésicale et plus rarement en lien avec une perforation directe par le résecteur ou avec une distension excessive de la vessie. Le taux de complication de RTUV par perforation vésicale est de 0,5% [32].

La perforation est suspectée par la visualisation en endoscopie de la zone perforée avec la mise en évidence de la graisse périvésicale, ou des anses grêles lorsque la perforation concerne le péritoine. L'impossibilité de distendre la vessie, le retour anormal du liquide d'irrigation et la distension abdominale en sont des signes indirects. La réabsorption du liquide d'irrigation provoque des signes généraux avec une tachycardie, des troubles hydroélectrolytiques (hyponatrémie) pouvant entraîner des troubles neurologiques.

Une perforation sous-péritonéale nécessite une surveillance sous couvert d'une antibiothérapie et d'un drainage vésical. En cas de perforation intra-péritonéale, on réalise d'une exploration chirurgicale pour fermer la plaie vésicale et réparer les éventuelles autres lésions associées.

2.6.1.3.2 Hémorragie

L'hémorragie peut survenir jusqu'à trois semaines après la réalisation de la RTUV (chute d'escarre). L'hémorragie est prévenue par la réalisation d'une hémostase lors de la RTUV. Le contrôle est effectué sur une vessie modérément remplie et sans irrigation, car une vessie distendue peut masquer l'hémorragie. Eviter les efforts de poussée abdominale, assurer une diurèse abondante et retirer la sonde vésicale lorsque les urines sont claires permettent de prévenir aussi les hémorragies [33].

2.6.1.3.3 Infection urinaire

Les infections urinaires seraient en lien avec l'introduction de germe lors la réalisation de la RTUV ou en lien avec la colonisation du tissu tumoral par des bactéries, libérées lors de la résection. Pour lutter contre le risque infectieux la RTUV, est réalisée après s'être assuré de la stérilité des urines. Une antibioprophylaxie est systématiquement réalisée le plus souvent par Cefazoline 2g en injection intraveineuse lente [33].

2.6.1.3.4 Traumatisme des orifices urétéraux

La prise en charge de tumeurs vésicales à proximité des orifices urétéraux expose au risque de sténose urétérale et de reflux vésico-urétéral. La sténose entraîne une d'obstruction urinaire avec un risque pour le parenchyme rénal. En cas de suspicion de sténose une imagerie permet le diagnostic. Le reflux vésical expose à un risque de dissémination au niveau du haut appareil urinaire [33].

2.6.1.3.5 Localisation extra-vésicale

Une RTUV compliquée d'une perforation expose à un risque de dissémination de cellules tumorales avec greffe extra-vésicale. Une surveillance par scanner thoraco-abdomino-pelvien peut être mise en place [33].

2.6.2 TVNIM

2.6.2.1 *Instillation postopératoire précoce (IPOP) de mitomycine C*

L'IPOP de mitomycine permet de réduire le risque de récurrence de 35% de manière significative ($p < 0,001$) [34]. Elle n'agit pas sur les lésions macroscopiques mais exerce un effet cytotoxique sur les cellules tumorales en suspension après la réalisation d'une RTUV. Elle est associée à une alcalinisation des urines. Les contre-indications sont l'hématurie et la perforation vésicale.

2.6.2.2 *RTUV de réévaluation*

La RTUV de réévaluation ou de « second-look » consiste en la réalisation d'une seconde RTUV 2 à 6 semaines après la première. Elle a pour but de diminuer la récurrence, la progression, ainsi que de réaliser une stadification plus précise.

Elle est indiquée en cas de tumeur à haut risque : stade pT1, tumeur de haut grade, d'une résection incomplète à cause d'une tumeur volumineuse ou multifocale, ou de l'absence de muscle sur la résection initiale [31].

2.6.2.3 *Traitement endovésical adjuvant*

Les instillations endovésicales sont réalisées 4 à 6 semaines après la RTUV, à raison de 1 cure par semaine pendant 6 à 8 semaines.

Les instillations de mitomycine C permettent d'éliminer les foyers tumoraux microscopiques et de diminuer le taux de récurrence de 13% [35].

Les instillations de BCG sont réalisées avec une souche atténuée identique à celle utilisée pour la vaccination. Le BCG stimule la réponse immunitaire, provoquant alors une destruction des cellules tumorales.

Les instillations par BCG sont contre-indiquées en cas d'hématurie, de RTUV datant de moins de 2 semaines ou d'immunodépression à cause du risque d'infection généralisée pouvant être gravissime.

2.6.3 TVIM

2.6.3.1 TVIM localisées (T2-T3 N0 M0)

Le traitement standard recommandé comprend une chimiothérapie néoadjuvante avec un protocole à base de cisplatine [36], suivi d'une cystectomie associée à un curage ganglionnaire étendu [31].

2.6.3.2 TVIM avec envahissement ganglionnaire (T2-T4 N+ M0)

Les patients bénéficient initialement d'une chimiothérapie d'induction. Les patients présentant une réponse radiologique complète au niveau ganglionnaire peuvent bénéficier d'une cystectomie associée à un curage ganglionnaire étendu. Les autres patients ont la même prise en charge que les patients métastatiques [31].

2.6.3.3 TVIM métastatique (T2-T4 M+)

Pour les patients éligibles le traitement repose sur une chimiothérapie à base de cisplatine en première intention [37]. En 2^{ème} ligne la vinflunine a démontré son efficacité par rapport au soins de support seul [38].

Pour les patients non éligibles une chimiothérapie à base de carboplatine [39] ou à base de gemcitabine seule [40] se discute en première intention.

3 Concept de RTUV améliorée

Le matériel pour la réalisation des cystoscopies à la lumière blanche a bénéficié d'important progrès. Malgré ces améliorations, la cystoscopie à la lumière blanche présente des limites : tumeur non mise en évidence, résection incomplète, diagnostic

de carcinome in situ difficile. Pour lutter contre ces difficultés, des techniques ont été mises en place.

3.1 Cystoscopie en lumière bleue (CLB)

3.1.1 Mécanisme d'action

Le phénomène de fluorescence correspond à un processus physique par lequel les électrons d'un atome absorbent une lumière de longueur d'onde spécifique et réémettent immédiatement une lumière à une autre longueur d'onde.

Les molécules photo-actives utilisées pour la cystoscopie en lumière bleue (i.e. cystoscopie de fluorescence) sont l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) et l'hexyl aminolevulinate (HAL). Le 5ALA est le premier dérivé de porphyrine à avoir été utilisé avec la cystoscopie de fluorescence. Un des métabolites du 5ALA est la protoporphyrine IX (PpIX) qui s'accumule préférentiellement dans les tissus dysplasiques. Cette accumulation serait la conséquence d'un dysfonctionnement de la biosynthèse de l'hème en particulier dû à une diminution de l'activité de la férochelatase [41]. Lorsque la PpIX est illuminée par une lumière bleue, elle émet une lumière rouge par fluorescence (Figure 6).

Le HAL est un ester du 5ALA. C'est le seul agent photo-actif à avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Il possède l'avantage par rapport au 5ALA de nécessiter d'un temps de contact plus court avec la paroi vésicale.

La cystoscopie de fluorescence est utilisée en pratique courante.

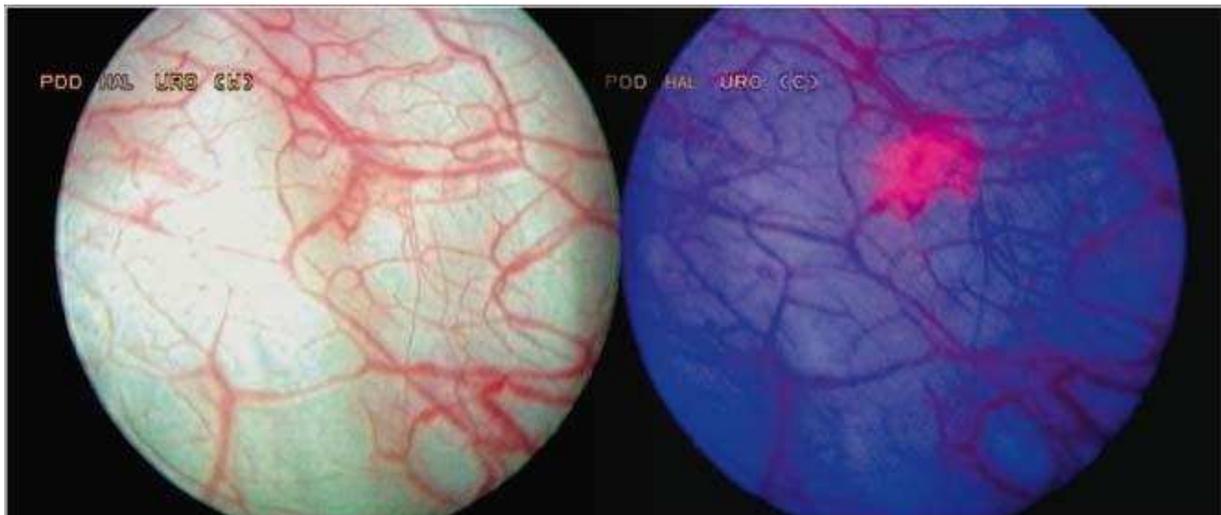


Figure 6 Détection de plaques de CIS en cystoscopie à la lumière blanche à gauche et en cystoscopie de fluorescence à droite (d'après [42]).

3.1.2 Évolution des recommandations en France

Les recommandations françaises sur l'utilisation de l'HAL lors des RTUV sont régulièrement mises à jour.

Les recommandations de 2010 préconisaient l'utilisation de la CLB avec HAL pour les lésions à risque de récurrence [43] :

- Lésions vésicales multifocales
- Diamètre tumoral supérieur à 3cm
- Récurrence tumorale précoce
- Cytologie de haut grade
- Surveillance de lésions à haut risque (T1 G3 et CIS)

Les recommandations ont été mises à jour en 2013 préconisant l'utilisation de la CLB pour les suspicions de lésions à haut risque [44] :

- Cytologie de haut grade isolée sans lésion visible à la cystoscopie
- Antécédents de tumeur à haut risque T1G3 et/ou CIS

Dans les dernières recommandations de 2016, il est recommandé de réaliser la première résection de toute TVNIM avec la lumino-fluorescence vésicale par hexaminolévalinate lorsque l'équipement est disponible.

3.1.3 Historique du remboursement de la cystoscopie en lumière bleue

L'acte de résection endoscopique de vessie est codable, facturable et remboursable d'une seule et même manière, qu'il soit réalisé en lumière bleue ou non. La question qui se pose est celle du remboursement de l'HAL, en sus de l'acte (ou du séjour) de résection endoscopique.

En France l'HAL a obtenu une AMM en 2007 et est inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturées en sus des GHS [45]. Le premier mars 2012 l'HAL est radié de la liste en sus [46] mais après jugement par le conseil d'état cette décision est annulée le 20 décembre 2013 et publiée le 15 janvier 2014 [47]. En mars 2017, l'HAL a été définitivement retiré de la liste en sus [48]. Par la suite en janvier 2018 l'HAL a été inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Le non-remboursement de l'HAL pourrait inciter à se dispenser de visualisation en lumière bleue lors de la réalisation d'une résection trans-urétrale de vessie.

3.2 Imagerie à bande étroite (NBI)

Avec l'imagerie à bande étroite, la lumière blanche de la source lumineuse est filtrée pour ne garder qu'une lumière avec une longueur d'onde de 415 nm correspondant à une lumière bleue et une lumière avec une longueur d'onde de 540 nm correspondant à une lumière verte. Ces deux longueurs d'ondes sont particulièrement absorbées par l'hémoglobine. Les vaisseaux sanguins apparaissent

alors sombres améliorant alors leurs perceptions. Le NBI améliore par ce mécanisme la visualisation des tumeurs malignes avec une vascularisation aberrante (Figure 7).

L'imagerie à bande étroite est utilisée en pratique courante [49].

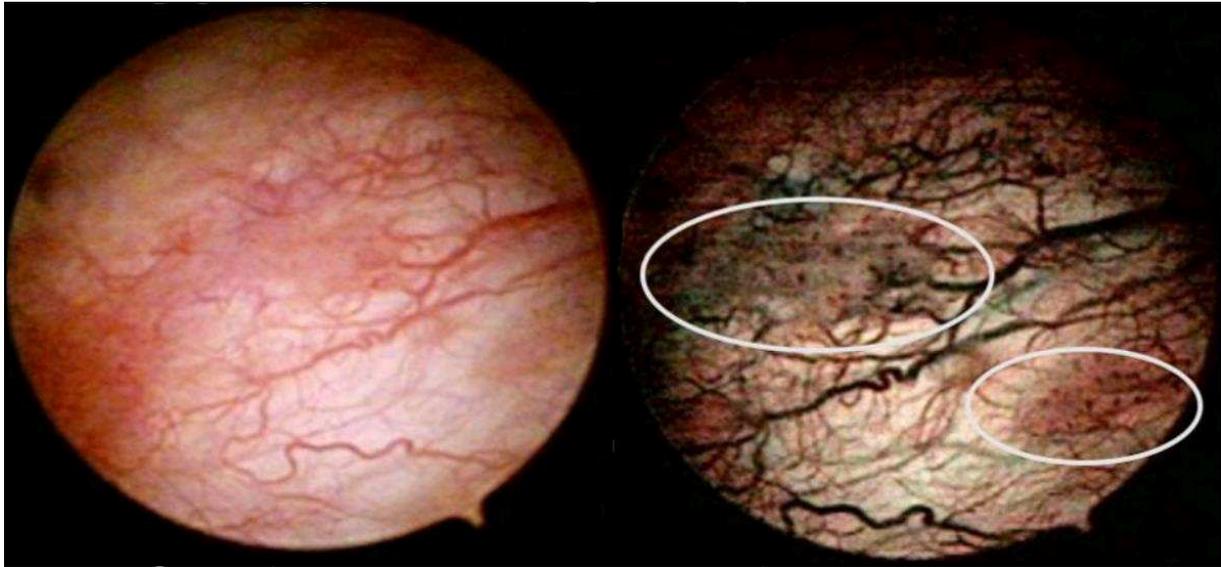


Figure 7 Carcinome papillaire en cystoscopie à la lumière blanche à gauche et en NBI à droite. La RTUV par NBI permet de mieux repérer les zones de vascularisation anarchique, zone entouré ci-dessus, (d'après [49]).

3.3 Autres techniques

D'autres techniques sont en cours d'évaluation clinique.

3.3.1 Endomicroscopie confocale par laser (CLE)

L'endomicroscopie confocale par laser permet un grossissement de l'ordre de 1000 permettant d'analyser la structure cellulaire. Un laser avec une longueur d'onde de 488nm est utilisé. Le faisceau reflété permet de recomposer une image en noir et blanc. La fluorescéine est utilisée en intraveineux ou en intravésical comme agent de contraste [50].

3.3.2 Tomographie en cohérence optique (OCT)

L'OCT est une autre technique d'imagerie, basé sur une analyse d'interférométrie. Cette technique a l'avantage de ne pas nécessiter d'agent de contraste. Elle permet une analyse de la muqueuse sur 2 mm avec une précision de 10 μm [51].

4 Données de la littérature sur la RTUV en lumière bleue

4.1 Bénéfices en terme de sensibilité

Les études ayant pour but de comparer la sensibilité (i.e. probabilité que le test soit positif chez les patients atteint d'une tumeur vésicale) de la CLB à celle de la cystoscopie standard (CS) sont des études prospectives expérimentales. Lors de la réalisation d'une RTUV chez un patient, il est réalisé d'abord une inspection de la vessie en lumière blanche. La localisation des zones suspectes est notée. Puis la même chose est réalisée avec la CLB. Ces résultats sont comparés aux résultats anatomopathologiques des copeaux issus de la RTUV. Il est alors possible de calculer la sensibilité, la spécificité, le taux de faux positif et de faux négatif.

La sensibilité de la cystoscopie en fluorescence pour détecter les tumeurs vésicales étaient significativement plus importante comparé à la cystoscopie en lumière blanche avec respectivement 93,2%, 99,1% et 92,3% contre 76,5%, 76,8% et 80,5% [52–54].

Une étude s'est intéressée aux situations à risque de CIS (cystoscopie de diagnostic négative et cytologie urinaire positive, antécédent de CIS). De la même manière la sensibilité de la cystoscopie en fluorescence pour détecter les tumeurs vésicales était significativement plus élevée (100% contre 41,7%) [55].

4.2 Bénéfices en termes de taux de tumeurs résiduelles

Certaines tumeurs de vessie peuvent être omises durant la première RTUV c'est le concept de tumeurs résiduelles. Ces tumeurs résiduelles sont mises en évidence lors des RTUV de réévaluation réalisées 4 à 6 semaines après la première RTUV.

Trois études randomisées prospectives ont mis en évidence une diminution significative du taux de tumeurs résiduelles dans le groupe cystoscopie en fluorescence par rapport au groupe cystoscopie en lumière blanche avec respectivement 11,1%, 4,5% et 16% contre 31,2%, 25,2% et 39% [56–58].

Deux autres études observationnelles ont mis en évidence une différence significative du taux de tumeurs résiduelles après réalisation d'une RTUV avec une cystoscopie de fluorescence à l'HAL (13,6%-16%) par rapport à une cystoscopie en lumière blanche seule (30,9%-32%) [59,60].

4.3 Bénéfices en termes de récurrence

La récurrence est le critère le plus étudié dans la littérature. Pour rappel, la récurrence se définit par la récurrence d'une tumeur vésicale de même stade et de même grade tumoral.

4.3.1 Etudes randomisées

4.3.1.1 Avec l'HAL

4.3.1.1.1 Suspensions de TVNIM à risque de récurrences

Deux études utilisaient des critères d'inclusion sélectionnant les situations à risque de récurrence.

L'étude de Geavlete de 2011 utilisait comme critère d'inclusion une cytologie urinaire positive ou une échographie évocatrice de tumeur de vessie. Cette étude retrouvait une diminution significative du taux de récurrence à 12 mois et à 24 mois entre le

groupe cystoscopie de fluorescence (21,6% et 31,2%) et le groupe cystoscopie en lumière blanche seule (32,5% et 45,6%) avec $p=0,005$ et $p=0,001$. Pour cette étude 239 patients ont été inclus dans l'analyse statistique [61].

L'étude de Stenzl de 2010 utilisait comme critères d'inclusion les patients présentant plus d'une tumeur papillaire, ou présentant une récurrence dans les 12 mois suivant le diagnostic initial. Cette étude retrouvait un taux de récurrence significativement plus bas dans le groupe cystoscopie de fluorescence (47%) par rapport au groupe cystoscopie en lumière blanche seule (56%) ($p=0,026$), avec une diminution du risque relatif de récurrence de 16% dans le groupe cystoscopie de fluorescence par rapport au groupe cystoscopie en lumière blanche seule. Pour cette étude 551 patients ont été inclus dans l'analyse statistique [62].

4.3.1.1.2 Toutes suspicions de TVNIM

Cinq études utilisent un critère d'inclusion correspondant à l'indication de réaliser une RTUV.

L'étude de Dragoescu de 2011 fut la première à montrer un taux de récurrence à 12 mois plus bas dans le groupe cystoscopie de fluorescence (18,18%) que dans le groupe cystoscopie en lumière blanche seule (45,45%). La survie sans récurrence était significativement plus importante dans le groupe cystoscopie de fluorescence que dans le groupe cystoscopie en lumière blanche avec un hazard ratio de 0,3271 (IC 95% [0,1091 ; 0,9809] $p=0,0461$), avec une analyse statistique réalisé sur 44 patients [63].

De la même manière ces résultats ont été confirmés par d'autres études.

L'étude de Herman de 2011 retrouvait un taux de récurrence sur 12 mois significativement plus bas dans le groupe cystoscopie de fluorescence (30,5%) que

dans le groupe cystoscopie en lumière blanche seule (47,3%) avec $p=0,05$. La survie sans récurrence était plus importante dans le groupe cystoscopie de fluorescence que dans le groupe cystoscopie en lumière blanche ($p=0,02$). Pour cette étude 145 patients ont été inclus dans l'analyse statistique [64].

L'étude de Karaolides de 2012 retrouvait un taux de survie sans récurrence à 12 et 18 mois significativement plus important dans le groupe cystoscopie de fluorescence (91% et 82,5%) que dans le groupe cystoscopie en lumière blanche (56,3% et 50,6%), ($p=0,0006$), avec une analyse statistique réalisé sur 86 patients [65].

Cependant ces résultats n'ont pas été mise en évidence dans les deux études suivantes.

L'étude de O'Brien de 2013, ne retrouvait pas de différence significative du taux de récurrence à 12 mois entre le groupe cystoscopie de fluorescence (16%) et le groupe cystoscopie en lumière blanche seule (22%) avec $p=0,4$, avec une analyse statistique réalisé sur 130 patients [66].

L'étude de Gkritsios de 2014 ne retrouvait pas non plus de différence significative du taux de récurrence à 40 mois entre le groupe cystoscopie de fluorescence (37,5%) et le groupe cystoscopie en lumière blanche seule (45,9%), $p=0,507$ avec une analyse statistique réalisé sur 85 patients [67].

4.3.1.2 Avec le 5ALA (non disponible en France)

Toutes les études randomisées comparant l'utilisation de la cystoscopie de fluorescence avec le 5ALA et la cystoscopie en lumière blanche seule utilisent des critères d'inclusions, correspondant aux indications de réalisation d'une RTUV.

Les données de la littérature pour le 5-ALA reste plus controversé car deux études mettant en évidence une diminution significative du taux de récurrence alors que deux autres ne mettent pas en évidence de différence significative.

L'étude de Stenzl de 2010, ne retrouvait pas de différence significatif du taux de survie sans récurrence à 12 mois entre le groupe cystoscopie de fluorescence (64,0%) et le groupe cystoscopie en lumière blanche seule (72,8%), $p=0,2216$, avec une analyse statistique réalisé sur 359 patients [68].

L'étude de Otto de 2009 retrouvait un taux de récurrence à 100 mois significativement plus bas dans le groupe cystoscopie de fluorescence (28%) que dans le groupe cystoscopie en lumière blanche seule (57%), $p<0,001$ avec une analyse statistique réalisé sur 191 patients [57].

L'étude de Schumacher de 2009, ne retrouvait pas de différence significatif du taux de survie sans récurrence à 12 mois entre le groupe 5-ALA (55,9%) et le groupe cystoscopie en lumière blanche seule (55,1%), $p=0,689$ avec une analyse statistique réalisé sur 279 patients [69].

L'étude de Daniltchenko de 2005 retrouvait un taux de survie sans récurrence à 60 mois significativement plus élevé dans le groupe 5ALA (41%) que dans le groupe cystoscopie en lumière blanche (25%), $p=0,02$ avec une analyse statistique réalisé sur 102 patients [70].

4.3.2 Etudes observationnelles

Deux études observationnelles ont mis en évidence une diminution des taux de récurrence.

L'étude de Burger était une étude rétrospective. Les patients étaient sélectionnés pour l'HAL, le 5-ALA et la cystoscopie en lumière blanche seule par randomisation dans une base de données comportant des RTUV réalisées entre 2003 et 2006. Cette étude mettait en évidence un taux de récurrence à 3 ans, significativement plus bas dans le groupe cystoscopie de fluorescence (HAL 18% - 5ALA 20%) par rapport au groupe cystoscopie en lumière blanche (33%) avec $p < 0,01$ [59].

L'étude de Gallagher était une étude prospective. Les patients dans le groupe cystoscopie en lumière blanche seule étaient les patients bénéficiant d'une RTUV en 2007 et 2008. Durant ces années le matériel pour réaliser la cystoscopie de fluorescence n'était pas disponible. Les patients dans le groupe cystoscopie de fluorescence étaient des patients bénéficiant d'une RTUV en 2009 et 2010. Durant ces années le matériel pour réaliser une cystoscopie de fluorescence était disponible, et toutes les RTUV initiales étaient réalisées avec la fluorescence. Cette étude mettait en évidence un taux de récurrence à 3 ans significativement plus bas dans le groupe cystoscopie de fluorescence (39%) que dans le groupe cystoscopie en lumière blanche seule (53,3%) [71].

4.3.3 Méta-analyses

Six méta-analyses [72–77] se sont intéressées aux taux de récurrence après RTUV réalisé sous fluorescence par rapport à la lumière blanche seule. Deux méta-analyses regroupées des données issues de l'HAL et du 5ALA. Une étude retrouvait une différence significative du taux de récurrence [72], alors qu'une autre ne mettait pas en évidence de différence significative [73].

Quatre méta-analyses ont inclus exclusivement des données issues de cystoscopie de fluorescence avec HAL, trois méta-analyses retrouvaient une différence

significative du taux de récurrence [74–76] et une ne mettait pas en évidence de différence significative [77]. Mais cette étude utilisait des données issues de 8 études randomisées et de 8 études observationnelles alors que les 3 autres méta-analyses retrouvant une différence significative utilisaient exclusivement des études randomisées.

4.3.4 Conclusion

Les données de la littérature sont en faveur d'une diminution de la récurrence en utilisant la cystoscopie à la lumière bleue avec HAL lors de la réalisation d'une RTUV.

4.4 Bénéfices en termes de progression

Pour rappel, la progression se définit comme le passage d'un stade CIS ou Ta vers un stade T1 ou T2, l'apparition d'une adénopathie ou d'une métastase, ou le passage d'une tumeur de bas grade à une tumeur de haut grade. Cette définition a été proposée par l'International bladder cancer group (IBCG) [23]. Auparavant la progression se définissait comme la récurrence d'une tumeur vésicale n'infiltrant pas le muscle sous la forme d'une tumeur vésicale infiltrant le muscle vésical. Une seule étude a mis en évidence une différence significative du taux de progression pour le groupe CLB 8% contre 18% pour le groupe CS ($p=0,04$) selon l'ancienne définition de la progression [70]. Cela n'a jamais été remis en évidence par des études multicentriques internationales (études de plus forte puissance, avec une meilleure méthodologie) [56,63,68,69]. Par ailleurs, cette étude utilisait le 5ALA comme porphyrine photo-active.

Les données de l'étude de Grossmann [78] ont été réinterprétées en utilisant la définition actuelle de la progression issue de l'IBCG [79]. Avec ce nouveau critère de

jugement il est mis en évidence une différence significative du temps avant progression ($p=0,05$) mais pas de différence significative du taux de progression entre les deux groupes ($p=0,086$).

Une méta-analyse a mis en évidence une différence significative des taux de progression entre le groupe CLB 6,8% et le groupe CS 10,7% ($p=0,01$) [80]. En revanche dans cette analyse les articles n'avaient pas tous la même définition de la progression : l'un considère que la progression consiste à l'évolution vers une TVIM [59], un autre utilise la définition de la progression selon la définition de l'IBCG [79] et trois autres ne définissent pas la progression [61,63,65].

Les données scientifiques sur la progression sont peu nombreuses. Il n'est pas démontré que l'utilisation de la CLB diminue la progression selon la définition passage TVNIM vers TVIM. Par ailleurs, il n'a jamais été démontré que l'utilisation de la CLB diminue le recours à la cystectomie.

4.5 Bénéfices en termes de mortalité

Il n'existe aucune donnée scientifique significative permettant de démontrer que l'utilisation de la CLB aurait un impact sur la mortalité spécifique du cancer ou encore sur la mortalité globale.

Une étude s'est intéressée à la survie globale et à la survie spécifique après réalisation d'une cystectomie, comparant les patients ayant bénéficié initialement d'une RTUV avec HAL, 5ALA ou CS. L'étude a mis en évidence une augmentation de la survie dans le groupe HAL par rapport au groupe (5ALA et CS) [81]. En revanche il paraît inapproprié de regrouper pour l'analyse statistique le groupe 5ALA et CS.

Par ailleurs une étude de meilleure qualité méthodologique (rétrospective, multicentrique, internationale) n'a pas mis en évidence de différence significative de survie spécifique ou globale après cystectomie entre les patients ayant bénéficié d'une RTUV avec CLB à l'HAL et les patients avec CS [82].

4.6 Bénéfices médico-économiques

Deux études médico-économiques ont retrouvé une diminution significative du prix de prise en charge du cancer de la vessie avec utilisation de la CLB avec HAL[83,84].

Une troisième étude n'a pas trouvé de différence, mais concluait que selon son modèle si une différence de progression entre le groupe CLB et CS était démontrée, alors l'utilisation de la CLB permettrait une économie financière [85].

5 Réutilisation de données massives en santé

5.1 Définition du big data en santé

Les données massives, ou big data, désignent des bases de données de volume et de complexité tels qu'ils dépassent les capacités d'analyse humaine et celle des outils informatiques classiques. Les big data nécessitent des outils spécifiques pour être analysées.

La complexité des données du big data se caractérise par la notion des « trois V » : volume, variété, et vitesse.

Le volume est la caractéristique la plus évidente, avec des ordres de grandeur de l'ordre du téraoctet même s'il est difficile de déterminer un seuil. Dans le monde médical, la quantité de données collectées évolue de manière exponentielle. Le

développement de la génétique illustre bien cette accélération. En 2003, après 10 ans de recherche, le premier génome humain a été séquencé pour la première fois dans son intégralité. Actuellement une seule journée suffit pour le séquençage d'un génome et le plan France génomique 2025 prévoit de créer 12 centres capables chacun de séquencer 18 000 génomes par an [86]. Or le génome humain est estimé à 3 milliards de paires de bases, soit autant d'information pour chaque individu séquencé [87].

La variété est l'autre caractéristique essentielle de la complexité du big data. Les données sont issues de source diverse, incluant des données structurées mais aussi des données non structurées comme du texte libre ou des images.

La vitesse tient compte de la rapidité avec lesquelles les bases de données sont constituées et actualisées.

Dans le monde médical, les données de santé et sociodémographiques collectées par différents organismes entrent dans le champ des big data. Plus de 900 bases de données sont répertoriées sur le portail épidémiologie France [88]. Ainsi par exemple, la base nationale du PMSI collige chaque année les informations relatives à près de 27 millions de séjours chaque année, dans le seul champ MCO (médecine, chirurgie, obstétrique, « court séjour »).

Cette quantité de données importantes nécessite des capacités de stockage, des capacités d'exploitation importantes, ainsi que la constitution d'équipes pluridisciplinaires.

5.2 Réutilisation des données médicales ou « data reuse » :

La réutilisation de donnée, ou data reuse en langue anglaise, se définit comme la réutilisation de base de donnée pour une autre finalité que celle ayant justifié le recueil de ces données.

Les bases de données administratives tel que le PMSI collectent des informations à des fins transactionnelles (remboursement, facturation). Des analyses peuvent secondairement être réalisée sur ces bases de données, afin de produire de la connaissance médicale, cette finalité se qualifie de décisionnelle. Du fait du mode de collecte des données, il est généralement possible de réaliser des cohortes historiques exhaustives.

L'avantage de la réutilisation de donnée est de permettre des études de courte durée, à bas cout avec de nombreuse données permettant une forte puissance.

5.2.1 Enjeux

La réutilisation des données pourrait permettre d'identifier les facteurs de risque, d'aider au diagnostic, de personnaliser les traitements, et de vérifier l'efficacité d'un traitement. Cette utilisation, aide au développement d'une médecine dite « 4P » : prédictive, préventive, personnalisée et participative.

La réutilisation des big data pourrait permettre également de prédire les épidémies et d'améliorer la pharmacovigilance, en repérant les évènements indésirables graves. L'affaire du Médiateur illustre bien la possibilité de détecter les effets indésirables graves. Initialement Irène Frachon a réalisé une étude cas témoin ayant mis en évidence le sur risque d'insuffisance mitrale chez les patients traités par benfluorex. Cette étude comportait 27 cas (i.e. patients ayant une insuffisance mitrale inexplicquée) et 54 témoins (i.e. patients ayant une insuffisance mitrale explicquée)

[89]. Les résultats de cette étude ont pu être confirmés par l'étude de Weil réalisée grâce à la réutilisation des données du PMSI et du SNIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie). Cette étude retrouvait une augmentation significative du risque relatif d'hospitalisation pour insuffisance mitrale chez les patients ayant été traités par benfluorex, avec une analyse statistique réalisée sur 1 048 173 patients diabétiques, dont 43 044 traités par benfluorex [90].

5.3 PMSI

Le PMSI, programme de médicalisation des systèmes de l'information, est un outil de description et de mesure médico-économique de l'activité hospitalière. Le PMSI est divisé en cinq champs : court séjour (ou médecine chirurgie obstétrique), hospitalisation à domicile, soins de suite et de réadaptation (SSR), psychiatrie et secteur ambulatoire des soins.

5.3.1 Historique

La genèse du PMSI commence en 1982. Après une période d'expérimentation, la loi du 31 juillet 1991 stipule que les établissements de santé publics et privés doivent évaluer leur activité médicale et transmettre cette évaluation à l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH), qui la transmet à l'Assurance Maladie [91].

Depuis 1994, les établissements publics et privés non-lucratifs ont l'obligation de transmettre leur activité sous la forme de résumés de sortie anonymisés (RSA) [92], ce qui est étendu aux établissements privés à but lucratif en 1997 [93].

Depuis 2004, le PMSI est utilisé pour la tarification à l'activité, T2A [94].

5.3.2 PMSI en Court séjour MCO

Lors de chaque fin de séjour hospitalier, pour chaque patient est réalisé un résumé de sortie standardisé (RSS). Le RSS est composé d'autant de résumés d'unité médicale (RUM) que le patient a fréquenté d'unités médicales. Le RUM contient des données administratives comme la date de naissance, le sexe, la date d'entrée et de sortie de l'unité médicale, et des données médicales comme les diagnostics et les actes réalisés. Pour que le traitement des RUM soit automatisé, les diagnostics et les actes médicaux sont codés à l'aide de terminologies standardisées. Elles sont explicitées ci-après.

Toutes ces données sont alors traitées par un algorithme qui classe les séjours en groupes homogènes de malades (GHM). Cette classification est régulièrement mise à jour. Il existe plus de 800 racines de GHM, avec dans certains cas 4 niveaux de sévérité associés [95].

5.3.3 Terminologies utilisées pour le codage des RUM

5.3.3.1 Classification internationale des maladies 10^{ème} révision (CIM-10)

Cette terminologie permet de coder les diagnostics, les signes, les symptômes, et les circonstances d'accès aux soins. La CIM-10 a été publiée en 1990 par l'organisation mondiale de la santé (OMS) [96].

Dans le cadre du PMSI une version différente est utilisée. Cette version est mise à jour régulièrement par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH).

5.3.3.2 Classification commune des actes médicaux (CCAM)

La CCAM est une terminologie française recensant l'ensemble des actes pratiqués par les médecins en milieu hospitalier et en libéral. Il peut s'agir autant d'actes diagnostiques que thérapeutiques [97].

5.3.4 Tarification à l'activité

La tarification à l'activité (T2A) est un mode de financement commun aux structures hospitalières publiques et privées. Les ressources leur sont allouées en fonction de leur volume d'activité, ce volume tenant notamment compte des pathologies traitées et de certains actes réalisés.

Le volume d'activité des hôpitaux est quantifié grâce au GHM déterminé pour chaque séjour. Dans la plus grande majorité des cas, à chaque GHM correspond à un groupe homogène de séjour (GHS), celui-ci donnant directement un tarif à chaque séjour [94].

La logique de ce mode de financement est de rationaliser le financement des hôpitaux en fonction de leur activité.

D'autres modes de financement existent pour compléter cette allocation. Des médicaments et des dispositifs médicaux sont facturés en sus des GHS. Les établissements réalisant des missions d'intérêt général (enseignement, SAMU, équipe mobile de soins palliatifs, etc.) peuvent bénéficier de financements supplémentaires. Le développement d'activités ou l'investissement des établissements peuvent être financés par l'aide à la contractualisation.

5.3.5 Constitution de la base nationale

Le RSS est « anonymisé », il devient alors le résumé de sortie anonyme (RSA). Les RSA sont alors transmis et ajoutés à la base nationale du PMSI. Cette base nationale peut être réutilisée à des fins de recherche, ce que nous développerons ci-après.

Cette anonymisation est effectuée par une fonction complexe ne permettant pas de retrouver le numéro le numéro initial. Mais à chaque patient correspond un numéro unique, ce qui permet de suivre les patients de séjour en séjour.

Cette base est accessible aux chercheurs après notamment accord de la CNIL.

6 Justification de l'étude

6.1 Données manquantes dans la littérature

Notre intérêt porte sur les résultats obtenus dans la résection de cancers vésicaux par RTUV, selon que le chirurgien utilise ou non une cystoscopie en lumière bleue.

Comme nous l'avons montré, la récurrence des cancers vésicaux après RTUV en lumière bleue est déjà bien évaluée dans la littérature.

Cependant en ce qui concerne la progression, il existe assez peu d'étude démontrant une diminution de la progression lorsque la lumière bleue est utilisée. Les données restent hétérogènes à cause de l'évolution de la définition de la progression.

La mortalité spécifique ou globale reste très peu évaluée dans la littérature.

Pourtant, il serait important de savoir si l'utilisation de la lumière bleue est associée à une différence de progression ou de mortalité.

6.2 Place de l'HAL dans les soins en France

Une réflexion est en cours sur la place de l'HAL dans la prise en charge des cancers vésicaux en France. En décembre 2015, l'HAS a publié une réévaluation de l'HAL, avec en conclusion un abaissement de l'amélioration du service médicale rendu

(ASMR) au niveau 4 (i.e. mineur). Par ailleurs le remboursement de l'HAL par les hôpitaux n'est plus possible depuis qu'il a été radié de la liste en sus des GHS.

En parallèle, en 2016 l'association française d'urologie recommande de réaliser la première résection de toute TVNIM avec la luminofluorescence vésicale par hexaminolévilinate lorsque l'équipement est disponible

L'étude que nous mènerons a pour but de contribuer à cette réflexion.

7 Difficultés particulières liées aux études observationnelles dans le contexte des RTUV sous fluorescence

7.1 Choix de l'exposition

Les recommandations de 2010 et 2013 recommandent d'utiliser l'HAL pour des situations à risque de récurrence et de progression. Les patients ayant donc bénéficiés d'une RTUV avec CLB et les patients ayant bénéficié d'une RTUV avec CS ne sont donc pas comparables dans la base du PMSI.

Il existe donc un biais d'indication si l'on compare les récurrences entre les patients ayant bénéficié d'une RTUV avec CLB et les patients ayant bénéficié d'une RTUV avec CS dans le cadre d'une étude observationnelle. On pourrait donc observer une majoration de la probabilité de survenu de récurrence dans le groupe CLB.

En France tous les services d'urologie ne sont pas équipés du matériel pour réaliser une RTUV sous CLB.

Pour éviter ce biais d'indication, il ne faut donc pas prendre comme exposition la réalisation d'une RTUV avec CLB, mais prendre comme exposition le fait que le patient soit pris en charge dans un établissement disposant du matériel nécessaire

pour la réalisation d'une RTUV avec CLB. On comparera alors les patients ayant été pris en charge dans un établissement pouvant proposer une RTUV avec HAL et les patients pris en charge dans un établissement ne pouvant pas le proposer. Cette approche peut permettre de s'affranchir du biais d'indication.

7.2 Choix du critère de jugement principal

En ce qui concerne la progression, les possibilités d'analyse sont limitées par la nature du PMSI. Dans cette base de données, il n'est pas possible de déterminer directement le taux de progression, et ce pour deux raisons. Tout d'abord, seules les hospitalisations sont enregistrées en base. Ensuite, même chez un patient hospitalisé, la description du diagnostic est relativement sommaire. Cependant, le traitement de référence de la progression (évolution vers une TVIM) est la cystectomie, toujours réalisée en hospitalisation. Il est possible de comparer le taux de cystectomie entre différents groupes. La cystectomie peut donc être considérée comme un proxy de la progression.

La mortalité spécifique ou globale n'a jamais été évaluée dans la littérature. Ces critères sont accessibles avec la base du PMSI.

8 Objectif

L'objectif stratégique est de contribuer à l'argumentation pour ou contre le remboursement de l'utilisation de la fluorescence pour les RTUV, dans le cadre des tumeurs de vessie.

L'objectif principal de cette étude est de comparer la mortalité spécifique et globale chez les patients pris en charge dans des services disposant du matériel nécessaire

pour la réalisation de RTUV avec fluorescence et les patients pris en charge dans des services ne disposant pas de ce matériel.

Les objectifs secondaires sont de comparer dans les deux groupes le nombre de cystectomies, le nombre de RTUV, la réalisation de radiothérapie et de séance de chimiothérapie.

Abstract en Anglais

1 Introduction

Blue light cystoscopy (BLC) enhances bladder cancer (BC) detection, reduces BC recurrence compare to white light cystoscopy (WLC). The effect on overall survival remain controversial. The aim of this study was to assess the effect of BLC on overall survival rates of BC patients using a nationwide administrative database. The secondary objective was to assess recurrence and progression rates of BC.

2 Methods

We carried out a population-based, retrospective cohort study from the PMSI database, a French nationwide medico-administrative database from 2008 to 2014. All patients undergoing a first transurethral resection of bladder tumor (TURBT) between 2010 and 2014 were included. Patients who underwent major oncological outcomes in 90 days following the TURBT were excluded. The main exposure was to be operated in a healthcare facility that frequently used HAL: hospitals were classified as “exposing hospitals” (BLC) when more than 10% of TURBT were realized under HAL, and as “non-exposing hospitals” (WLC) elsewhere. Outcomes were defined as death, cystectomy, TURBTs or chemotherapy occurring in the follow-up period. Logistic regression and Cox analysis were performed.

3 Results

From January 2008 to December 2014, 301,300 patients underwent at least one TURBT in France. After application of exclusion criteria, 14,091 patients were

assigned to BLC-hospital group and 39,236 patients to WLC-hospital group. Using Kaplan-Meier method, overall survival probability was 0.962 [0.961; 0.964] at 1 year, 0.923 [0.920; 0.925] at 2 years, and 0.844 [0.838; 0.850] at 5 years. In multivariable Cox analysis, BLC-hospitals did not significantly impact survival (adjusted hazard ratio: 1.02 [0.953; 1.09]). Multivariable logistic regression showed that the risk of cystectomies at 1 year was significantly increased in BLC-hospitals group (adjusted odds ratio: 1.19 [1.05; 1.35]). BLC-hospitals did not significantly modify the probability to undergo a second TURBT (HR: 1.04 [1.00; 1.07]).

4 Conclusion

The use of blue light cystoscopy did not significantly modify overall survival of bladder cancer patients on the study period.

Article en Anglais

1 Introduction

Bladder cancer (BC) is the fourth most commonly diagnosed cancer in men and the tenth in women, with 13,338 new cases in 2017 in France [8]. Moreover BC is the most expensive cancer to treat from diagnosis to death [98]. Resection of bladder tumors (TURBTs) remains the cornerstone of BC management, and allows bladder tumor visualization, treatment, and pathological characterization. The thoroughness of TURBTs is key for oncological outcomes of BC [99]. Most of the TURBTs are performed under white light cystoscopy (WLC). But WLC misses some tumors leading to more frequent BC recurrences [100]. In order to address these shortcomings some new technologies have been investigated. One of them is the photodynamic diagnostic (PDD). PDD uses a photoactive agent, such as hexyl aminolevulinate (HAL) or 5-aminolevulinic acid (5-ALA), which accumulates preferentially in neoplastic cells. Under blue light cystoscopy (BLC), this photoactive agent appears in red whereas normal tissues of the bladder appear in blue.

BLC enables for bladder tumors detection. BLC sensitivity ranges from 92.3% to 99.1%, whereas WLC sensitivity ranges from 76.5% to 80.5% [52–54]. BLC is more efficient than WLC to decrease the rate of residual tumor: 11.1% to 16% for BLC, versus 30.9% to 39% for WLC alone [56–60]. Regarding tumor recurrences, five randomized studies have shown a significant improvement of the recurrence with the use of HAL versus WLC alone [61–65], while two other studies did not show any improvement [66,67]. With the use of 5-ALA the results are more controversial, two randomized studies demonstrated a significant decrease of recurrence rates [57,70],

while two other studies didn't demonstrate any significant decrease [68,69]. There are few published data investigating tumor progression. Only one randomized study shown a significant increase of time to progression with BLC, with the definition of the IBCG,–but the progression rate remained similar between BLC and WLC [70]. Four other randomized studies did not demonstrate any modification of progression between the two cystoscopies methods [56,63,68,69]. Furthermore, only one meta-analysis polling these data showed a significant decrease of the progression rate with BLC [80]. To our knowledge, there are very few published data regarding specific or overall survival.

Diagnoses and medical procedures collected under the French hospital payment system are recorded in a nationwide database called the “PMSI database” [101]. This database can be reused for research, with the possibility to link information from a single patient, through a process of anonymous chaining. This database does not include any pathological data. The quality of the data in this database is directly related to the quality of coding. Many control procedures of this coding process exist; most of them rely heavily on identifying diagnoses in medical reports. With millions of past inpatient stays, the PMSI database falls within the definition of big data [102].

Therefore analyzing BLC using big data seems promising. To our knowledge there is no study investigating BLC with big data. Herein the aim of this study was to assess the effect of BLC on overall survival rates of BC patients using a nationwide administrative database. The secondary objective was to assess recurrence and progression rates of BC.

2 Methods

2.1 Database

We extracted data from the PMSI database, a French nationwide medico-administrative database, which consists of a systematic data collection conducted at all for-profit and nonprofit hospitals. This database comprehends information from standardized discharge reports, including administrative and demographic information, diagnoses encoded in ICD-10 [103], and therapeutic and diagnostic procedures encoded using the French CCAM [104]. For non-profit hospitals only, and for the period from first January 2008 to 29th February 2012 and from 15th January 2014 to 31th December 2014, this collection also includes the HAL administration, as this drug is specifically reimbursed. In France, 5-ALA is never used. In addition, a unique anonymous identifier enables to link the different inpatient stays of the patients, throughout France and during the complete study period. In those data, all personal identifying information was removed.

2.2 Study Design

We carried out a population-based, retrospective cohort study. All the patients having at least one CCAM code or TURBT (JDFE001, JDFE002, JDNE001, JDFE003, JDHE001, JDHE002, JDHE003), and being operated in a nonprofit hospital during the 2010-2014 period were included.

We excluded: patients under the age of 20 or over the age 99, patients who also had a TURBT in the 2008-2009 period (in order to include only patients who had their first TURBT during the study), and patients first operated in a hospital performing less than 50 TURBT per year. In addition, in order to exclude patients with MIBC or metastatic BC at first TURBT; we excluded patients who died or were admitted in

palliative unit or had metastasis or underwent chemotherapy or radiotherapy or had a cystectomy in the first 90 days after the first TURBT. All the subsequent hospital stays of the included patients were also extracted, irrespectively from the healthcare facility (including for-profit hospitals).

Characteristics of the patients and surgical procedures were inferred from administrative data, CCAM codes, and ICD-10 codes (see code mappings in Annex).

Outcomes were defined as death, cystectomy, TURBTs or chemotherapy occurring in the follow-up period.

The main exposure was not to receive HAL (there would have been an indication bias), but to be operated in a healthcare facility that frequently used HAL. For that purpose, each hospital was classified as “exposing hospital” (labelled “BLC”) when more than 10% of TURBT were realized under HAL during the reimbursement period, or as “non-exposing hospital” (labelled “WLC”) otherwise. This 10% threshold was defined in order to consider hospitals that just tested the technology during the observation period, as non-exposing hospitals (WLC).

2.3 Statistical Analysis

Descriptive statistics were calculated for the variables of interest. Continuous variables are presented as means and standard deviations (SD). Asymmetric distributions are reported with median, first and third quartiles. The 95% Confidence Intervals (95CI) were calculated using the central limit theorem. Discrete variables are expressed as frequencies and percentages. The 95CI were calculated using the binomial distribution. The chi-square test or Fisher’s exact test was performed to compare categorical variables. The Welch two samples t-test and the analysis of variance (ANOVA) were used to compare means. Tests were 2-sided, and p values

were considered significant under 0.05. All p values under 1.10^{-10} are reported as “p=0”. We performed a cox model in order to identify the risk factors associated with the selected outcomes. The following covariates were tested: being operated in a “BLC” versus “WLC” hospital, age, gender, hospital volume activity, hospital status, year and month of admission, cancer, malnutrition, neurological disease, and obesity. Covariates were then manually filtered according to the results of cox model. Only the final model is presented. Adjusted hazard ratios (HRs) are presented, as well as their 95% confidence intervals. A logistic regression was preferred for cystectomy, in order to compare the rates within 1 year. All statistical analysis were performed using R [105].

3 Results

3.1 Patient selection

From January 2008 to December 2014, 301,300 patients underwent at least one TURBT in France. In order to select only newly diagnosed BC patients, we excluded all patients who had a TURBT performed during years 2008 and 2009 (n=102,697). So 197,557 patients had the first TURBT after 2009. In addition we aimed to analyze only patients with NMIBC, therefore we excluded patients who died (n=2,805), were admitted in a palliative unit (n=796), had metastases (n=5,202), received chemotherapy (n=1,598) or radiotherapy (n=88), or underwent a cystectomy (n=1,188) within 90 days following the first TURBT. We also excluded patients who had the first TURBT in a center performing less than 50 TURBTs per year (n=8,396). After application of exclusion criteria, 53,327 patients were used for statistical analysis. Patients were assigned to BLC-hospital group (n=14,091 patients) or WLC-

hospital group (n=39,236 patients). Study flow chart illustrates patient selection (Figure 8).

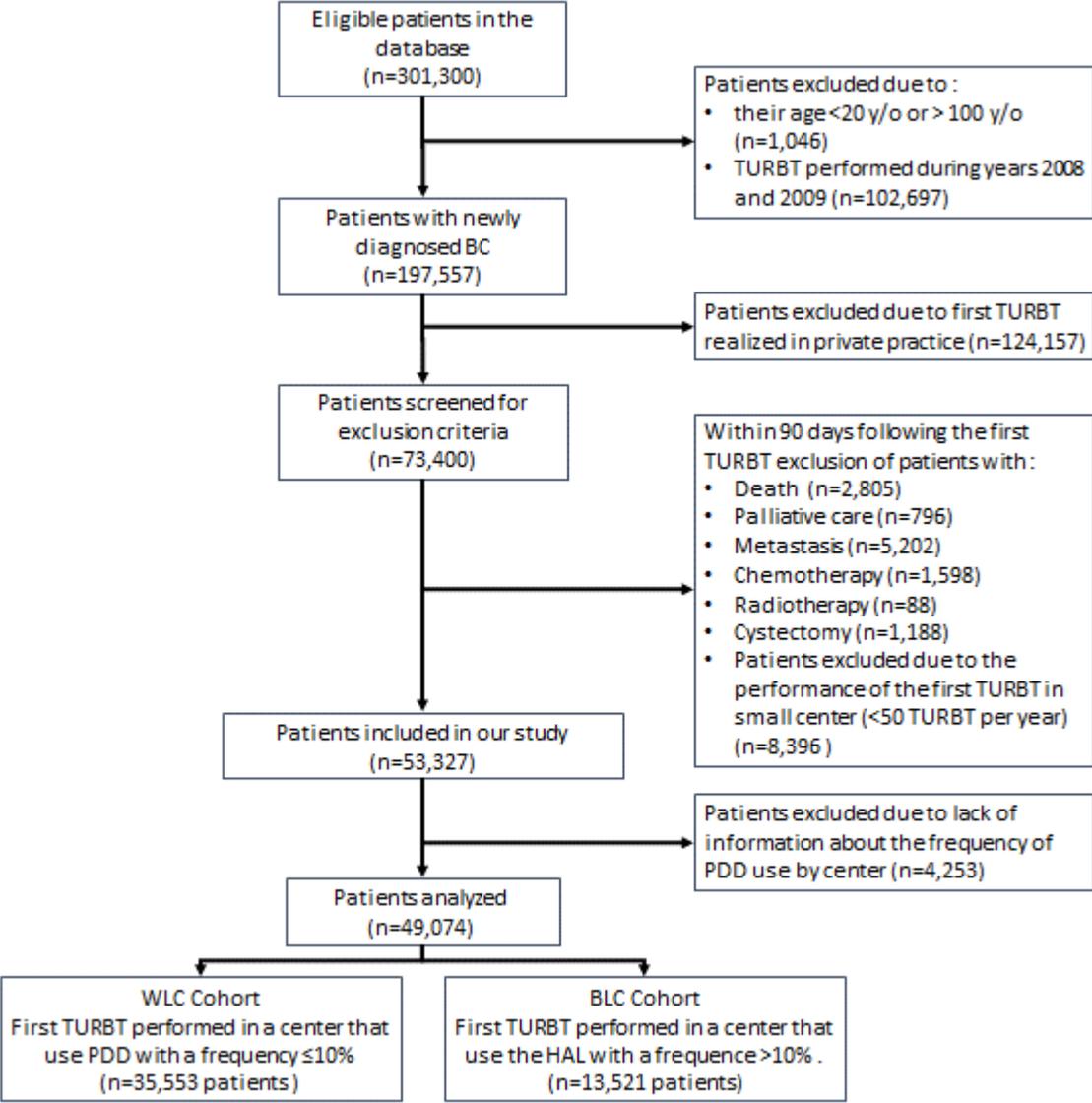


Figure 8 Flowchart for the selection of the patients TURBT: Transurethral resection of bladder tumor, BC: Bladder Cancer, PDD: Photodynamic diagnosis, WLC: White light cystoscopy, BLC: Blue light cystoscopy, HAL: Hexylaminolevulinate.

3.2 Patient demographics

Mean patient age was 69.6 (SD=13.5) years old, men were significantly older (70.2 versus 67.7, p=0) (Figure 9). Table 1 shows the demographic characteristics of the cohort.

Table 1 Demographic characteristics of the patients

Characteristics	
Patients undergoing TURBT	53,327
Males (%)	40,883 (76.7%)
Age (SD)	69.6 (13.5)
Age group, years (%)	
20-59	11,140 (20.9%)
60-69	13,901 (26.0%)
70-79	15,424 (28.9%)
more than 80	12,862 (24.1%)
Length of stay, days (SD)	6.11 (6.82)
Intensive care unit (%)	675 (1.27%)

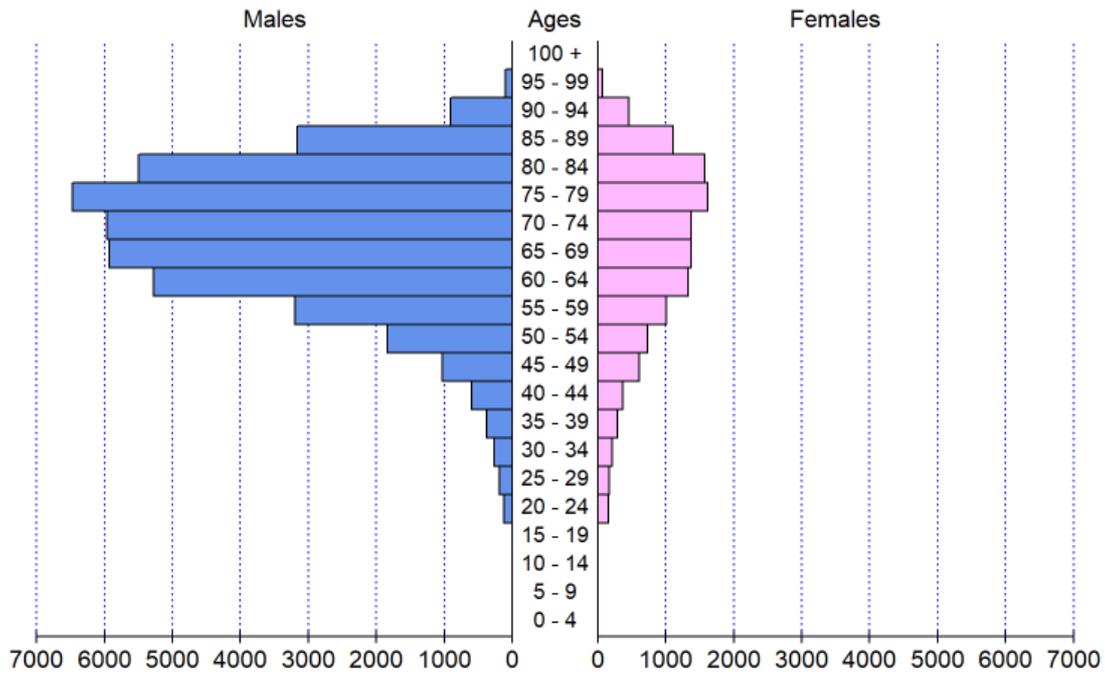


Figure 9 Age pyramide

3.3 Overall survival

Using Kaplan-Meier method, overall survival rate was 0.962 [0.961; 0.964] at 1 year, 0.922 [0.920; 0.925] at 2 years, and 0.844 [0.838; 0.850] at 5 years (Figure 10). The results of the Cox analysis are displayed in Figure 11. The “BLC-hospitals” exposure did not significantly impact survival rate, with an adjusted hazard ratio of 1.02 [0.953; 1.09].

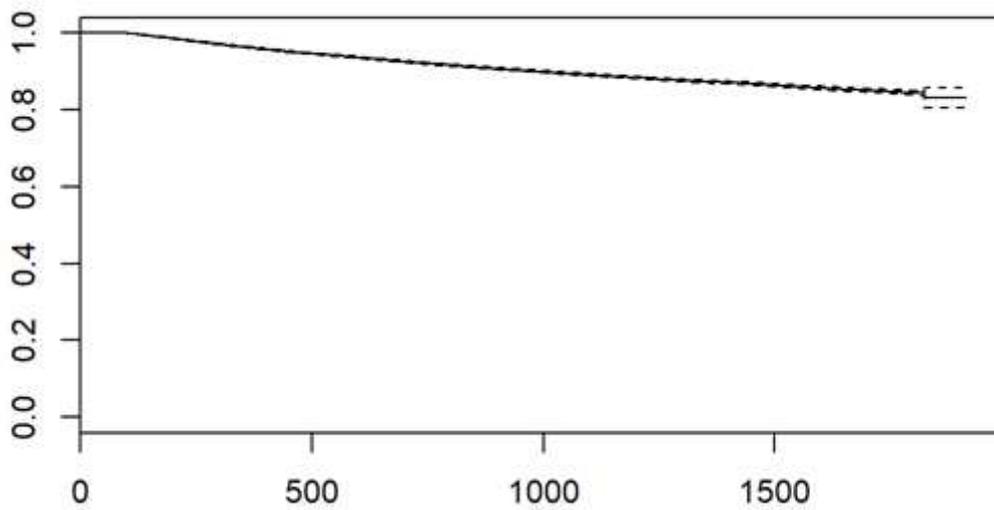


Figure 10 *Patients' overall survival plot.*

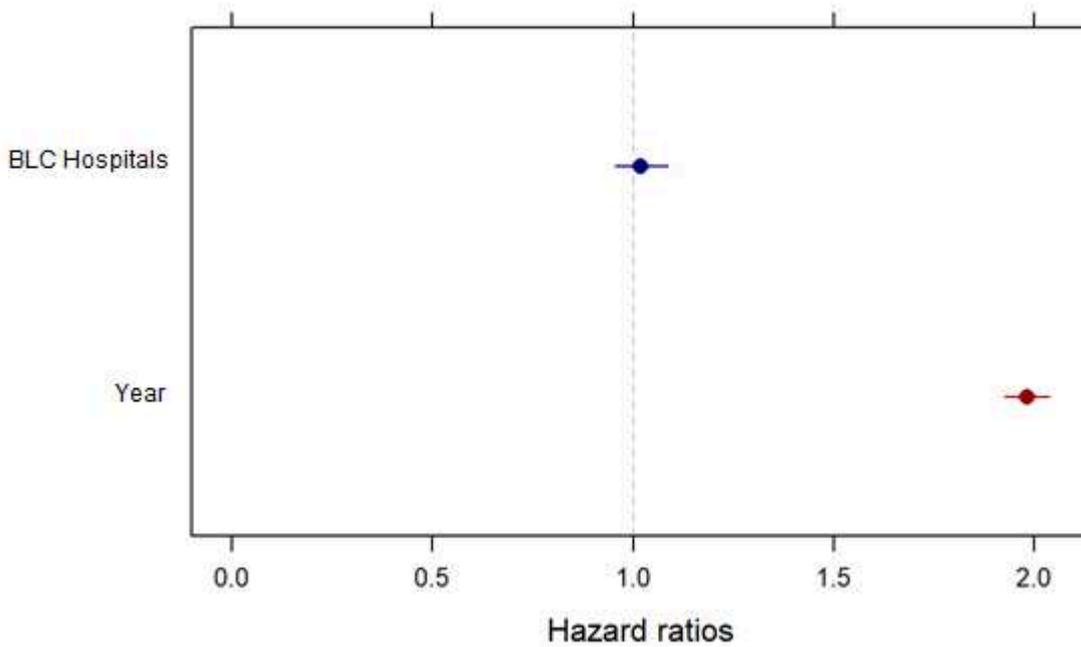


Figure 11 : *Patients' overall survival: forest plot of adjusted hazard ratios*

3.4 Recurrence

In order to assess the effect of “BLC-hospitals” exposure on BC recurrence, we investigated the risk to undergo a second TURBT. The overall probability to be free

of TURBT at 1 year was 0.737 [0.733; 0.741] (Figure 12). “BLC-hospitals” exposure did not significantly change the probability to undergo a second TURBT, with an adjusted hazard ratio of 1.04 [1.00; 1.07] (Figure 13).

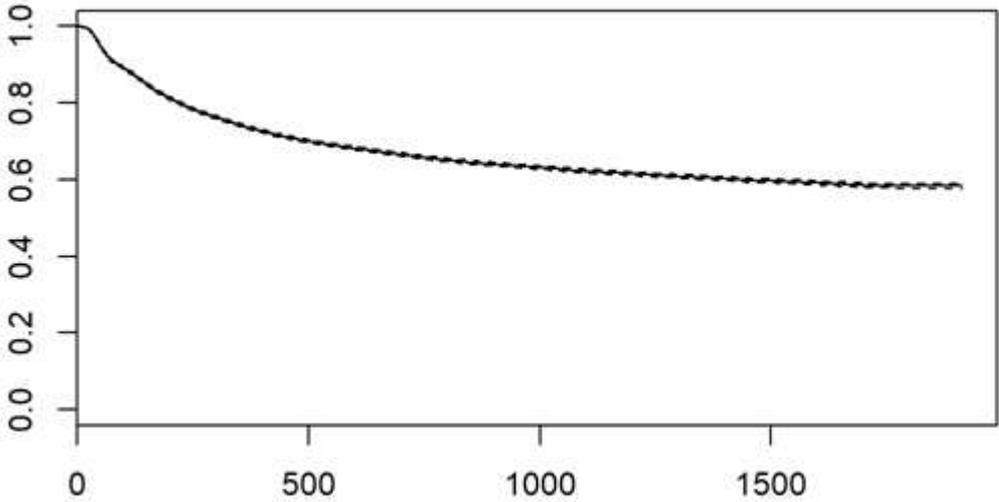


Figure 12 Patients’ survival without second TURBT (BC recurrence)

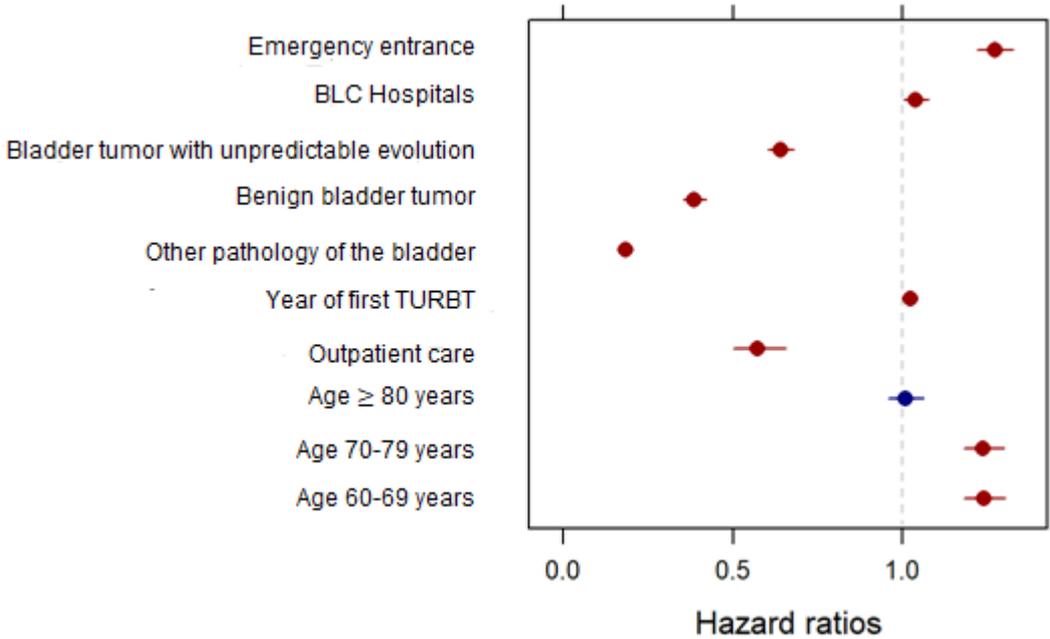


Figure 13 Patients’ survival without second TURBT: adjusted hazard ratios of the Cox model

3.5 Progression

In order to evaluate BC progression, we traced the event “cystectomy” in our cohort. The cystectomy-free survival rate was 0.984 [0.983; 0.985] at 6 months, and 0.971 [0.969; 0.972] at 1 year (Figure 14). In multivariable Cox analysis, “BLC-hospitals” exposure did not significantly change the cystectomies rate, with an adjusted hazard ratio of 1.11 [1.00; 1.22]. The male gender was associated with an increased cystectomy risk, HR=1.19 [1.05; 1.34] (Figure 15).

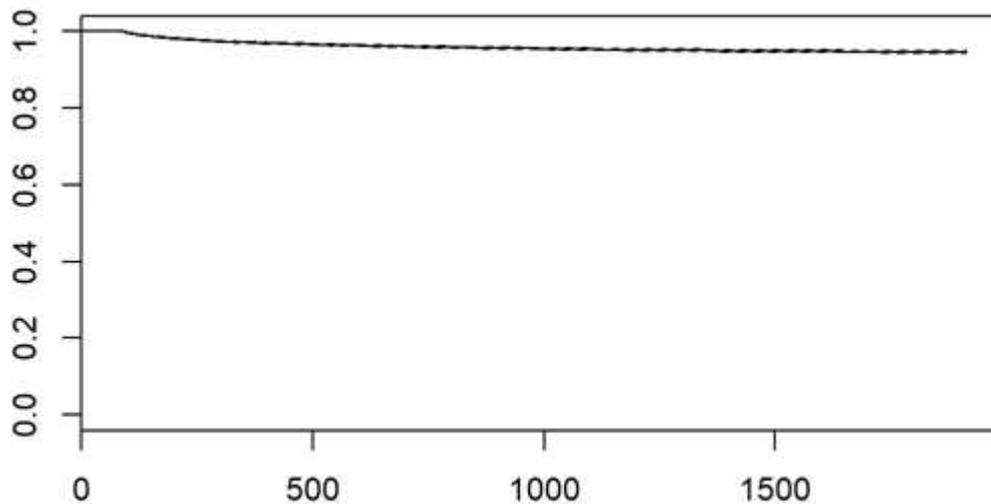


Figure 14 *Patients' survival without cystectomy .*

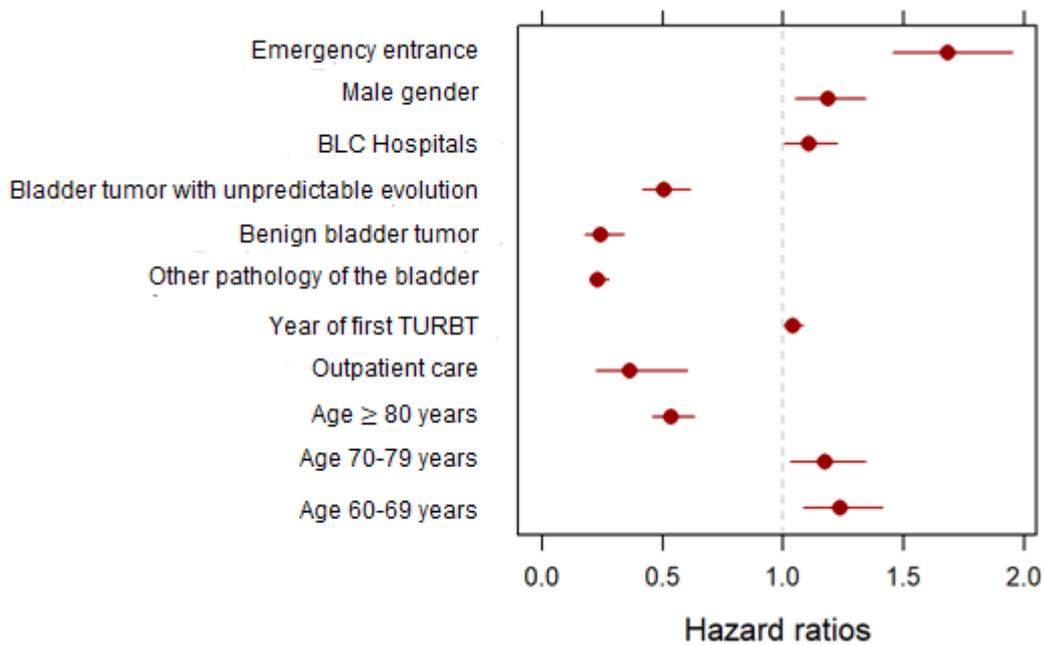


Figure 15 Patients' survival without cystectomy: adjusted hazard ratios of the Cox model

Multivariable logistic regression showed that the risk of cystectomies at 1 year was significantly increased in BLC-hospitals group, with an adjusted odds ratio of 1.19 [1.05; 1.35].

4 Discussion

By secondary use of big data, we investigated the association between ecological BLC exposure, and overall survival, BC progression (ie. cystectomies rates), and BC recurrence. We found that exposure to BLC-hospitals did not significantly impact overall survival. First of all, since no pathological data are available in this database we had to find a way to have a homogenous population. Therefore instead of comparing data at a patient level we evaluated them at a hospital level. Thanks to this methodology and assuming that there was an homogenous pathological repartition between hospitals we believe these data are robust.

Gakis and colleagues also investigated overall survival, cancer-specific survival and found a benefit of HAL compare to WLC or 5ALA [81]. Literature is controversial over this topic since another team found no effect of BLC on overall survival [82]. But those studies looked at survival rates after a cystectomy. In this study we excluded patients who underwent a cystectomy 90 days following the first TURBT. Therefore we aim to investigate only NMIBC patients.

We also found that the probability to be free of cystectomy was around 98% at 6 months and around 97% at 1 year. In our study BLC-hospitals were not associated to higher cystectomies rate during the entire observation period. We investigated cystectomies as a surrogate of BC progression. Many studies have been published on BC progression. We acknowledge that the definition of progression is not the need for cystectomy but again pathological data are not available. Big data may correct the bias since very few patients with a clinical progression did not undergo a cystectomy. A meta-analysis showed a significant difference in progression rates between BLC and WLC groups (6.8% vs 10.7%, $p=0.01$) [80]. This meta-analysis pooled data from studies with different definition of progression (progression to MIBC or progression as defined by IBCG). Male were associated with an increase of cystectomy risk in our study. This finding is consistent with what we know already from published series were the risk ranges from 38% to 33% [106].

Using multivariable logistic regression, we showed that the risk of cystectomies at 1 year was significantly increased in BLC-hospitals group (OR=1.19 [1.05; 1.35]). This finding may be related to earlier recurrence detection. BLC-hospitals may be more “cautious” with patient surveillance allowing an earlier detection of progression.

In order to assess the effect of BLC on BC recurrence, we investigated the risk to undergo a second TURBT. The overall probability to be free of TURBT at 1 year was around 74%. BLC-hospitals did not decrease the probability to undergo a second TURBT. This finding is probably biased by international guidelines since they advocate a systematic second TURBT in the following situations: i) after incomplete initial TURBT (or in case of doubt about completeness of a TURBT) ii) if there is no muscle in the specimen after initial resection, with the exception of TaLG/G1 tumours and primary CIS; iii) in T1 tumours. So a second TURBT may not be a nice surrogate of BC recurrence.

Our study has several limitations outside its retrospective design. First of all, the ICD10 codes (in the PMSI database) did not enable to establish the histological origin of the tumor. Therefore we were not able to analyze any pathological data. In order to address this major bias, we investigated on a hospital level rather than on a patient level. Since the repartition is similar between all hospitals (at a big data level) this strategy allows us to produce a pretty good comparison. We also acknowledge that very few demographics are available. Prior any analytical statistics we looked to every data available to ensure a good quality coding. We considered that ICD10 codes were not reliable enough to identify whether the patient was still a tobacco user after the first RTUV, despite this is known as a risk factor of recurrence [107]. Our study findings may differ a bit from current knowledge from literature especially on progression and recurrence.

Discussion en Français

1 Principaux résultats

Dans cette étude, nous n'avons pas constaté de diminution de la mortalité globale dans les hôpitaux CLB.

La probabilité d'être exempt de cystectomie était d'environ 98% à 6 mois et d'environ 97% à 1 an.

Les hôpitaux CLB n'ont pas été associés à un taux de cystectomie plus élevé pendant toute la période d'observation. Mais après régression logistique multivariée, nous avons montré que le risque de cystectomie à un an était significativement augmenté dans le groupe hôpitaux CLB (OR = 1,19 IC 95% [1,05 ; 1,35]).

Les hommes étaient associés à une augmentation du risque de cystectomie.

Afin d'évaluer le taux de récurrence de cancer de vessie avec la CLB, nous avons examiné le risque de subir une deuxième RTUV. La probabilité de ne pas avoir eu de nouvelle RTUV à un an était d'environ 74%. Les hôpitaux CLB ne présentaient pas de diminution du taux de deuxième RTUV.

2 Comparaison à la littérature :

2.1 Comparaison de la progression

Seule l'étude de Daniltchenko a mis en évidence une différence significative du taux de progression pour le groupe CLB ; 8% contre 18% pour le groupe CS (p=0,04) [70] ; ce qui n'a jamais été remis en évidence par des études multicentriques internationales (études de plus forte puissance, avec une meilleure méthodologie)

[56,63,68,69]. Par ailleurs, l'étude de Kamat a réinterprété les données de l'étude de Grossmann [78] en utilisant la définition actuelle de la progression issue de l'IBCG. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative du taux de progression ($p=0,086$), mais une augmentation significative du temps avant progression avec la CLB ($p=0,05$).

Une méta-analyse a mis en évidence une différence significative des taux de progression entre le groupe CLB 6,8% et le groupe CS 10,7% ($p=0,01$) [80]. En revanche dans cette analyse les articles n'avaient pas tous la même définition de la progression. En effet, l'un considère que la progression consiste à l'évolution vers une TVIM [59], un autre utilise la définition de la progression selon la définition de l'IBCG [79] et trois autres ne définissent pas la progression [61,63,65]. D'autres méta-analyses ne retrouvaient pas de différence significative des taux de progression [72,73,75,77]. Les données de notre étude sont donc en accord avec les données de la littérature.

L'étude de Thorstenso retrouvait une augmentation significative du taux de cystectomie chez l'homme (38%) par rapport à chez la femme (33%) ($p < 0,0001$) [106]. L'augmentation du risque de cystectomie chez l'homme dans notre étude est donc aussi cohérente avec les données de la littérature.

2.2 Comparaison de la mortalité

Gakis a étudié la survie globale, ainsi que la survie spécifique au cancer de la vessie après la réalisation d'une cystectomie totale. Il a été constaté un avantage de l'HAL par rapport à la CS ou au 5-ALA [81]. Hors, cela n'a pas été remis en évidence par l'étude de May, malgré une étude de meilleur méthodologie [82].

Par ailleurs, aucune étude randomisée n'a mis en évidence de différence significative du taux de mortalité avec la CLB, ce qui est en accord avec les données de notre étude.

3 Force et faiblesse de notre étude

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, c'est une étude rétrospective. Cependant, dans la structure du PMSI, les informations sont collectées au fur et à mesure et avant la survenue de l'effet analysé ; ce qui permet d'éviter le biais d'information. Par ailleurs, toutes les RTUV en France entre 2010 et 2014 ont été incluses dans notre étude, il ne peut donc y avoir de biais de sélection.

Les diagnostics dans la base du PMSI sont codés selon la CIM 10. Il n'y a donc aucune donnée anatomopathologique disponible sur le grade cellulaire, le stade TNM ou le type histologique de la tumeur, hormis la présence de CIS. Ce point constitue la principale faiblesse de notre étude.

Dans cette étude, nous avons choisi d'étudier uniquement les patients avec un diagnostic initial de TVNIM. Cependant, il n'existe pas de distinction entre les diagnostics de TVNIM et les TVIM dans la CIM 10. Nous avons donc exclu les patients ayant subi une cystectomie 90 jours après la première RTUV. D'après les recommandations françaises de 2010 et 2013, la cystectomie constitue le traitement de référence des TVIM nouvellement diagnostiquées (et non des TVNIM) [43,44]. Pour la même raison, nous avons choisi d'exclure les patients avec un code de radiothérapie, chimiothérapie, de prise en charge palliative, de métastase ou de décès, afin d'exclure les autres situations évocatrices de TVIM.

De la même manière, il n'était pas possible d'étudier la progression des tumeurs de vessie grâce à la CIM 10. Nous avons donc étudié les cystectomies en tant que substitut de la progression du cancer de la vessie. Nous reconnaissons que la définition de la progression n'est pas la cystectomie, mais encore une fois, en l'absence de données anatomopathologiques disponibles, le taux de cystectomie est le seul critère disponible s'apparentant à la progression.

Nous pensons que ces choix nous ont permis de limiter la principale faiblesse de cette étude.

Selon les recommandations françaises de 2010 et 2013 [43,44], la CLB était indiquée dans les situations à risque de récurrence. Les patients bénéficiant d'une CLB et ceux bénéficiant d'une CS ne sont donc pas comparables. Afin de remédier à ce biais majeur, nous avons étudié l'exposition à la CLB à l'échelle de l'hôpital plutôt qu'à celle du patient. Grâce à cette méthodologie et à la répartition homogène des malades entre les hôpitaux, nous pensons que ces données sont robustes.

En utilisant la régression logistique multivariée, nous avons montré que le risque de cystectomie à un an était significativement plus important dans le groupe hôpitaux CLB. Cette information peut être liée à une détection des récurrences plus précoces. Les hôpitaux CLB sont peut-être plus « attentif » quant à la surveillance des patients permettant une détection plus précoce des récurrences.

Les hôpitaux CLB ne présentaient pas de diminution du taux de deuxième RTUV. Ce constat est probablement biaisé par les directives internationales car elles préconisent une deuxième RTUV systématique dans les situations suivantes : i) après une RTUV initiale incomplète (ou en cas de doute sur le caractère complet de la RTUV) ii) en l'absence de muscle vésical sur les copeaux issus de la résection, à

l'exception des tumeurs TaLG / G1 et de CIS ; iii) dans les tumeurs T1. Une deuxième RTUV ne peut donc pas être considérée comme un bon substitut pour la récurrence de cancer de vessie.

Le PMSI est une base de données servant à la tarification des séjours. Les codes des diagnostics associés peuvent être moins fiables que les codes des diagnostics principaux ainsi que les codes des actes en raison de leur moindre incidence financière. C'est pourquoi nous pensons que le statut tabagique après la première RTUV n'est pas suffisamment fiable, bien que ce soit un facteur de risque connu de récurrence [107].

Liste des tables

Table 1 Demographic characteristics of the patients	65
---	----

Liste des figures

Figure 1 Coupe sagittale médiane du bassin chez l'homme (d'après [2]).	16
Figure 2 Coupe sagittale médiane du bassin chez l'homme (d'après [2])	16
Figure 3 Histologie de la paroi vésicale, GAG : glycosaminoglycane (d'après [6])	20
Figure 4 Classification des tumeurs de vessie, TVNIM : tumeur vésicale n'infiltrant pas le muscle, TVIM : tumeur vésicale infiltrant le muscle (d'après [19])	24
Figure 5 Algorithme de prise en charge des signes fonctionnels évocateurs de lésions urothéliales. IRC : insuffisance rénale chronique. ECBU : examen cytobactériologique des urines. RTUV : résection transurétrale de vessie. TVNIM : tumeur vésicale n'infiltrant pas le muscle. TVIM : tumeur vésicale infiltrant le muscle. * : en cas de cystoscopie négative, imagerie normale et cytologie urinaire positive indication à la réalisation d'une urétéroscopie.	30
Figure 6 Détection de plaques de CIS en cystoscopie à la lumière blanche à gauche et en cystoscopie de fluorescence à droite (d'après [41]).	36
Figure 7 Carcinome papillaire en cystoscopie à la lumière blanche à gauche et en NBI à droite. La RTUV par NBI permet de mieux repérer les zones de vascularisation anarchique, zone entouré ci-dessus, (d'après [46]).	38
Figure 8 Flowchart for the selection of the patients TURBT: Transurethral resection of bladder tumor, BC: Bladder Cancer, PDD: Photodynamic diagnosis, WLC: White light cystoscopy, BLC: Blue light cystoscopy, HAL: Hexylaminolevulinate.	64
Figure 9 Age pyramide	66
Figure 10 Patients' overall survival plot.	67
Figure 11 : Patients' overall survival: forest plot of adjusted hazard ratios	67
Figure 12 Patients' survival without second TURBT (BC recurrence)	68
Figure 13 Patients' survival without second TURBT: adjusted hazard ratios of the Cox model	68
Figure 14 Patients' survival without cystectomy	69
Figure 15 Patients' survival without cystectomy: adjusted hazard ratios of the Cox model.	70

Références

- [1] Kamina. Anatomie Clinique Tome 4. Maloine; n.d.
- [2] Netter F. Atlas d'anatomie Humaine. Masson. 2011.
- [3] Anatomie fonctionnelle du plancher pelvien | Urofrance n.d. <https://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/anatomie-fonctionnelle-du-plancher-pelvien.html> (accessed November 4, 2018).
- [4] Physiologie de l'appareil sphinctérien urinaire et anal pour la continence | Urofrance n.d. <https://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/physiologie-de-lappareil-sphincterien-urinaire-et-anal-pour-la-continence.html> (accessed November 4, 2018).
- [5] Birder L, Andersson K-E. Urothelial Signaling. *Physiol Rev* 2013;93:653–80. doi:10.1152/physrev.00030.2012.
- [6] Birder L, Andersson K-E. Urothelial Signaling. *Physiol Rev* 2013;93:653–80. doi:10.1152/physrev.00030.2012.
- [7] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386. doi:10.1002/ijc.29210.
- [8] Santé publique France. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 n.d. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017-Tumeurs-solides> (accessed April 1, 2018).
- [9] Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers | Institut National Du Cancer n.d. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales> (accessed November 15, 2017).
- [10] Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737–45. doi:10.1001/jama.2011.1142.
- [11] Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234–41. doi:10.1016/j.eururo.2012.07.033.
- [12] RG 15 TER. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles - INRS n.d. <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2015%20TER> (accessed April 1, 2018).
- [13] RG 16 BIS. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles - INRS n.d. <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2016%20BIS> (accessed April 1, 2018).

- [14] RA 35 BIS. Tableau - Tableaux des maladies professionnelles - INRS n.d. <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%2035%20BIS> (accessed April 1, 2018).
- [15] Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol* 2003;44:672–81.
- [16] Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, Bahadori A, Chromecki TF, Karakiewicz PI, et al. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol* 2011;29:457–63. doi:10.1007/s00345-011-0709-9.
- [17] Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2009;3:S193–8.
- [18] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70:106–19. doi:10.1016/j.eururo.2016.02.028.
- [19] InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - REIN ET VOIES URINAIRES - Tumeurs de la vessie - FORMES DE LA MALADIE - Les différents stades n.d. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-vessie/formes-de-la-maladie/les-differents-stades.html> (accessed March 16, 2018).
- [20] Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59:997–1008. doi:10.1016/j.eururo.2011.03.017.
- [21] Bruins HM, Skinner EC, Dorin RP, Ahmadi H, Djaladat H, Miranda G, et al. Incidence and location of lymph node metastases in patients undergoing radical cystectomy for clinical non-muscle invasive bladder cancer: results from a prospective lymph node mapping study. *Urol Oncol* 2014;32:24.e13-19. doi:10.1016/j.urolonc.2012.08.015.
- [22] Wolf H, Melsen F, Pedersen SE, Nielsen KT. Natural history of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994;157:147–51.
- [23] Lamm D, Persad R, Brausi M, Buckley R, Witjes JA, Palou J, et al. Defining progression in nonmuscle invasive bladder cancer: it is time for a new, standard definition. *J Urol* 2014;191:20–7. doi:10.1016/j.juro.2013.07.102.
- [24] Dobbs RW, Hugar LA, Revenig LM, Al-Qassab S, Petros JA, Ritenour CW, et al. Incidence and clinical characteristics of lower urinary tract symptoms as a presenting symptom for patients with newly diagnosed bladder cancer. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol* 2014;40:198–203.
- [25] Professionals S-O. Non-muscle-invasive Bladder Cancer. Uroweb n.d. <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/> (accessed April 2, 2018).
- [26] Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015;33:66.e25-31. doi:10.1016/j.urolonc.2014.06.008.

- [27] Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2009;22 Suppl 2:S53-59. doi:10.1038/modpathol.2008.193.
- [28] Vrooman OPJ, Witjes JA. Urinary Markers in Bladder Cancer. *Eur Urol* 2008;53:909–16. doi:10.1016/j.eururo.2007.12.006.
- [29] Mbeutcha A, Lucca I, Mathieu R, Lotan Y, Shariat SF. Current Status of Urinary Biomarkers for Detection and Surveillance of Bladder Cancer. *Urol Clin North Am* 2016;43:47–62. doi:10.1016/j.ucl.2015.08.005.
- [30] Witjes JA, Leibovitch I, Cornel E, Gakis G, Van Valenberg H, Palacio FL, et al. Performance evaluation of bladder EpiCheck™ for NMIBC monitoring: European multi-center pivotal study. *Eur Urol Suppl* 2018;17:e1052–4. doi:10.1016/S1569-9056(18)31565-3.
- [31] Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la vessie | Urofrance n.d. <http://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-en-onco-urologie-2016-2018-du-ccafu-tumeurs-de-la-vessie> (accessed November 15, 2017).
- [32] Gregg JR, McCormick B, Wang L, Cohen P, Sun D, Penson DF, et al. Short term complications from transurethral resection of bladder tumor. *Can J Urol* 2016;23:8198–203.
- [33] Prévention et gestion des complications de la résection de vessie | Urofrance n.d. <https://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/prevention-et-gestion-des-complications-de-la-resection-de-vessie.html> (accessed November 5, 2018).
- [34] 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* 2016;69:231–44. doi:10.1016/j.eururo.2015.05.050.
- [35] Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001;21:765–9.
- [36] Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist* 2016;21:708–15. doi:10.1634/theoncologist.2015-0440.
- [37] von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:4602–8. doi:10.1200/JCO.2005.07.757.
- [38] Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial

- carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013;24:1466–72. doi:10.1093/annonc/mdt007.
- [39] Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007;52:134–41. doi:10.1016/j.eururo.2006.12.029.
- [40] von der Maase H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3:11–9. doi:10.1586/14737140.3.1.11.
- [41] Miyake M, Ishii M, Kawashima K, Kodama T, Sugano K, Fujimoto K, et al. siRNA-mediated knockdown of the heme synthesis and degradation pathways: modulation of treatment effect of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in urothelial cancer cell lines. *Photochem Photobiol* 2009;85:1020–7. doi:10.1111/j.1751-1097.2009.00543.x.
- [42] Cystoscopie en fluorescence pour les tumeurs superficielles de vessie : apport de l'hexaminolévulinate (Hexvix®) et du diagnostic photodynamique | Urofrance n.d. <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/cystoscopie-en-fluorescence-pour-les-tumeurs-superficielles-de-vessie-apport-de-lhexaminolevuli.html> (accessed March 16, 2018).
- [43] Pfister C, Roupret M, Wallerand H, Davin J-L, Quintens H, Guy L, et al. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Tumeurs urothéliales. *Prog En Urol* 2010;20:S255–74. doi:10.1016/S1166-7087(10)70043-9.
- [44] Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la vessie | Urofrance n.d. <https://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/recommandations-en-onco-urologie-2013-du-ccafu-tumeurs-de-la-vessie.html> (accessed October 16, 2018).
- [45] Arrêté du 22 novembre 2007 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. n.d.
- [46] Arrêté du 21 février 2012 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. n.d.
- [47] Conseil d'État, 1ère et 6ème sous-sections réunies, 20/12/2013, 361217, Inédit au recueil Lebon. 2013.
- [48] Arrêté du 24 février 2017 portant radiation de la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. n.d.
- [49] Chang TC, Marcq G, Kiss B, Trivedi DR, Mach KE, Liao JC. Image-Guided Transurethral Resection of Bladder Tumors – Current Practice and Future Outlooks. *Bladder Cancer Amst Neth* n.d.;3:149–59. doi:10.3233/BLC-170119.
- [50] Chen SP, Liao JC. Confocal Laser Endomicroscopy of Bladder and Upper Tract Urothelial Carcinoma: A New Era of Optical Diagnosis? *Curr Urol Rep* 2014;15:437. doi:10.1007/s11934-014-0437-y.

- [51] Karl A, Stepp H, Willmann E, Buchner A, Hocaoglu Y, Stief C, et al. Optical coherence tomography for bladder cancer - ready as a surrogate for optical biopsy? - Results of a prospective mono-centre study. *Eur J Med Res* 2010;15:131–4. doi:10.1186/2047-783X-15-3-131.
- [52] Palou J, Hernández C, Solsona E, Abascal R, Burgués JP, Rioja C, et al. Effectiveness of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy for the diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer in daily clinical practice: a Spanish multicentre observational study. *BJU Int* 2015;116:37–43. doi:10.1111/bju.13020.
- [53] Lapini A, Minervini A, Masala A, Schips L, Pycha A, Cindolo L, et al. A comparison of hexaminolevulinate (Hexvix®) fluorescence cystoscopy and white-light cystoscopy for detection of bladder cancer: results of the HeRo observational study. *Surg Endosc* 2012;26:3634–41. doi:10.1007/s00464-012-2387-0.
- [54] Lee JS, Lee SY, Kim WJ, Seo SI, Jeon SS, Lee HM, et al. Efficacy and Safety of Hexaminolevulinate Fluorescence Cystoscopy in the Diagnosis of Bladder Cancer. *Korean J Urol* 2012;53:821–5. doi:10.4111/kju.2012.53.12.821.
- [55] Lacetera V, Cantoro U, Montesi L, Cantoro D, Cervelli B, Cicetti A, et al. Blue light cystoscopy with hexylaminolevulinate: Our 7 years experience. *Arch Ital Urol E Androl* 2017;89:39–41. doi:10.4081/aiua.2017.1.39.
- [56] Geavlete B, Jecu M, Multescu R, Georgescu D, Geavlete P. HAL blue-light cystoscopy in high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer--re-TURBT recurrence rates in a prospective, randomized study. *Urology* 2010;76:664–9. doi:10.1016/j.urology.2010.02.067.
- [57] Otto W, Burger M, Fritsche H-M, Blana A, Roessler W, Knuechel R, et al. Photodynamic diagnosis for superficial bladder cancer: do all risk-groups profit equally from oncological and economic long-term results? *Clin Med Oncol* 2009;3:53–8.
- [58] Riedl CR, Daniltchenko D, Koenig F, Simak R, Loening SA, Pflueger H. Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. *J Urol* 2001;165:1121–3.
- [59] Burger M, Stief CG, Zaak D, Stenzl A, Wieland WF, Jocham D, et al. Hexaminolevulinate is equal to 5-aminolevulinic acid concerning residual tumor and recurrence rate following photodynamic diagnostic assisted transurethral resection of bladder tumors. *Urology* 2009;74:1282–6. doi:10.1016/j.urology.2009.06.088.
- [60] Mariappan P, Rai B, El-Mokadem I, Anderson CH, Lee H, Stewart S, et al. Real-life Experience: Early Recurrence With Hexvix Photodynamic Diagnosis–assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour vs Good-quality White Light TURBT in New Non–muscle-invasive Bladder Cancer. *Urology* 2015;86:327–31. doi:10.1016/j.urology.2015.04.015.
- [61] Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Jecu M, Stanescu F, Geavlete P. Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy: does it really make a difference in patients with

- non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)? *BJU Int* 2012;109:549–56. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10374.x.
- [62] Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2010;184:1907–13. doi:10.1016/j.juro.2010.06.148.
- [63] Drăgoescu O, Tomescu P, Pănuș A, Enache M, Maria C, Stoica L, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer using hexaminolevulinic acid. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol* 2011;52:123–7.
- [64] Hermann GG, Mogensen K, Carlsson S, Marcussen N, Duun S. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study. *BJU Int* 2011;108:E297-303. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10090.x.
- [65] Karaolides T, Skolarikos A, Bourdoumis A, Konandreas A, Mygdalis V, Thanos A, et al. Hexaminolevulinate-induced fluorescence versus white light during transurethral resection of noninvasive bladder tumor: does it reduce recurrences? *Urology* 2012;80:354–9. doi:10.1016/j.urology.2012.03.067.
- [66] O'Brien T, Ray E, Chatterton K, Khan MS, Chandra A, Thomas K. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2013;112:1096–104. doi:10.1111/bju.12355.
- [67] Gkritisios P, Hatzimouratidis K, Kazantzidis S, Dimitriadis G, Ioannidis E, Katsikas V. Hexaminolevulinate-guided transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: a prospective randomized trial. *Int Urol Nephrol* 2014;46:927–33. doi:10.1007/s11255-013-0603-z.
- [68] Stenzl A, Penkoff H, Dajc-Sommerer E, Zumbraegel A, Hoeltl L, Scholz M, et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy. *Cancer* 2011;117:938–47. doi:10.1002/cncr.25523.
- [69] Schumacher MC, Holmäng S, Davidsson T, Friedrich B, Pedersen J, Wiklund NP. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic Acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eur Urol* 2010;57:293–9. doi:10.1016/j.eururo.2009.10.030.
- [70] Daniltchenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005;174:2129–33, discussion 2133. doi:10.1097/01.ju.0000181814.73466.14.

- [71] Gallagher KM, Gray K, Anderson CH, Lee H, Stewart S, Donat R, et al. "Real-life experience": recurrence rate at 3 years with Hexvix® photodynamic diagnosis-assisted TURBT compared with good quality white light TURBT in new NMIBC-a prospective controlled study. *World J Urol* 2017;35:1871–7. doi:10.1007/s00345-017-2077-6.
- [72] 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;197:548–58. doi:10.1016/j.juro.2016.10.061.
- [73] Shen P, Yang J, Wei W, Li Y, Li D, Zeng H, et al. Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2012;110:E209–15. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10892.x.
- [74] Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol* 2013;64:846–54. doi:10.1016/j.eururo.2013.03.059.
- [75] Lee JY, Cho KS, Kang DH, Jung HD, Kwon JK, Oh CK, et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinate fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer* 2015;15:566. doi:10.1186/s12885-015-1571-8.
- [76] Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010;57:595–606. doi:10.1016/j.eururo.2009.11.041.
- [77] Di Stasi SM, De Carlo F, Pagliarulo V, Masedu F, Verri C, Celestino F, et al. Hexaminolevulinate hydrochloride in the detection of nonmuscle invasive cancer of the bladder. *Ther Adv Urol* 2015;7:339–50. doi:10.1177/1756287215603274.
- [78] Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, Mynderse LA, Kriegmair M, Witjes JA, et al. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2012;188:58–62. doi:10.1016/j.juro.2012.03.007.
- [79] Kamat AM, Cookson M, Witjes JA, Stenzl A, Grossman HB. The Impact of Blue Light Cystoscopy with Hexaminolevulinate (HAL) on Progression of Bladder Cancer – A New Analysis. *Bladder Cancer* n.d.;2:273–8. doi:10.3233/BLC-160048.
- [80] 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* n.d.;2:293–300. doi:10.3233/BLC-160060.
- [81] Gakis G, Ngamsri T, Rausch S, Mischinger J, Todenhöfer T, Schwentner C, et al. Fluorescence-guided bladder tumour resection: impact on survival after radical cystectomy. *World J Urol* 2015;33:1429–37. doi:10.1007/s00345-015-1485-8.

- [82] May M, Fritsche H-M, Vetterlein MW, Bastian PJ, Gierth M, Nuhn P, et al. Impact of photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection of bladder tumors on the prognostic outcome after radical cystectomy: results from PROMETRICS 2011. *World J Urol* 2017;35:245–50. doi:10.1007/s00345-016-1877-4.
- [83] Rouprêt M, Malavaud B, Molinier L, Leleu H, Blachier M, Marteau F. [Cost-effectiveness of transurethral resection of the bladder with blue light in patients with non muscle invasive bladder cancer in France]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2015;25:256–64. doi:10.1016/j.purol.2015.01.004.
- [84] Garfield SS, Gavaghan MB, Armstrong SO, Jones JS. The cost-effectiveness of blue light cystoscopy in bladder cancer detection: United States projections based on clinical data showing 4.5 years of follow up after a single hexaminolevulinate hydrochloride instillation. *Can J Urol* 2013;20:6682–9.
- [85] Klaassen Z, Li K, Kassouf W, Black PC, Dragomir A, Kulkarni GS. Contemporary cost-consequence analysis of blue light cystoscopy with hexaminolevulinate in non-muscle-invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can* 2017;11:173–81. doi:10.5489/cuaj.4568.
- [86] Lévy Y. FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025 n.d.
- [87] Finishing the euchromatic sequence of the human genome | *Nature* n.d. <https://www.nature.com/articles/nature03001> (accessed April 10, 2018).
- [88] Catalogue / Portail Epidemiologie - France | *Health Databases* n.d. <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/catalogue> (accessed April 10, 2018).
- [89] Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PloS One* 2010;5:e10128. doi:10.1371/journal.pone.0010128.
- [90] Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot J-P, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1256–62. doi:10.1002/pds.2044.
- [91] Loi n°91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière. n.d.
- [92] Arrêté du 20 septembre 1994 relatif au recueil et au traitement des données d'activité médicale et de coût, visées à l'article L. 710-5 du code de la santé publique, par les établissements de santé publics et privés visés aux articles L. 714-1, L. 715-5 du code de la santé publique et aux articles L. 162-23, L. 162-23-1 et L. 162-25 du code de la sécurité sociale et à la transmission aux services de l'Etat et aux organismes d'assurance maladie d'informations issues de ces traitements. n.d.
- [93] Arrêté du 22 juillet 1996 relatif au recueil et au traitement des données d'activité médicale, visées à l'article L. 710-6 du code de la santé publique, par les établissements de santé visés à l'article L. 710-16-2 du même code et à la transmission, visée à l'article L. 710-7 du code de la santé publique, aux agences régionales de l'hospitalisation, aux organismes d'assurance maladie et à l'Etat d'informations issues de ce traitement. n.d.

- [94] Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004. n.d.
- [95] MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ. MANUEL DES GROUPES HOMOGÈNES DE MALADES Version 2017 de la classification n.d.
- [96] CIM-10 Version:2008 n.d. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr> (accessed April 17, 2018).
- [97] CCAM en ligne - CCAM n.d. <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php> (accessed April 17, 2018).
- [98] Avritscher EBC, Cooksley CD, Grossman HB, Sabichi AL, Hamblin L, Dinney CP, et al. Clinical model of lifetime cost of treating bladder cancer and associated complications. *Urology* 2006;68:549–53. doi:10.1016/j.urology.2006.03.062.
- [99] Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41:523–31.
- [100] Jakse G, Algaba F, Malmström P-U, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 2004;45:539–46; discussion 546. doi:10.1016/j.eururo.2003.12.016.
- [101] Présentation de l'ATIH : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation n.d. <https://www.atih.sante.fr/l-atih/presentation> (accessed September 11, 2018).
- [102] Bacardit J, Widera P, Lazzarini N, Krasnogor N. Hard Data Analytics Problems Make for Better Data Analysis Algorithms: Bioinformatics as an Example. *Big Data* 2014;2:164–76. doi:10.1089/big.2014.0023.
- [103] World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD) 2016. <http://www.who.int/classifications/icd/en/> (accessed January 12, 2018).
- [104] Social Security. French common classification of medical procedures - CCAM n.d. <http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php> (accessed September 21, 2017).
- [105] R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011.
- [106] Thorstenson A, Hagberg O, Ljungberg B, Liedberg F, Jancke G, Holmäng S, et al. Gender-related differences in urothelial carcinoma of the bladder: a population-based study from the Swedish National Registry of Urinary Bladder Cancer. *Scand J Urol* 2016;50:292–7. doi:10.3109/21681805.2016.1158207.
- [107] Lammers RJM, Witjes WPJ, Hendricksen K, Caris CTM, Janzing-Pastors MHC, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011;60:713–20. doi:10.1016/j.eururo.2011.07.010.

Annexe 1

	Code
Diagnostics (CIM 10)	
Cancer de vessie	C67
Carcinome in situ de la vessie	D090
Tumeur maligne secondaire de la vessie	C791
Tumeur bénigne de la vessie	D303
Tumeur à évolution imprévisible ou inconnue de la vessie	D414
Chimiothérapie	Z511, Z512
Prise en charge palliative	Z515
Hématurie	N029, R31, T810
Tabagisme	F102, F172, F1724, F17240, F1725
Actes CCAM	
RTUV	JDFE002, JDFE001, JDNE001, JDHE003, JDFE003, JDHE001, JDHE002
Cystectomie	JDFA008, JDFA021, JFFA003, JDFA016, JDFA023, JDFA011, JDFA001
Curage ganglionnaire	FCFA006, FCFA019, FCFC003, FCFC001

AUTEUR : Nom : JANSENS

Prénom : Henri

Date de Soutenance : 20 Novembre 2018

Titre de la thèse : Evaluation de l'héxylaminolévulinate dans la prise en charge des tumeurs vésicales par réutilisation de la base nationale du PMSI

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Santé Publique

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : cancer de vessie, résection transurétrale de vessie, héxylaminolévulinate, cystoscopie à la lumière bleue, cystoscopie à la lumière blanche, PMSI.

Résumé

Introduction : La cystoscopie à la lumière bleue (CLB) améliore la détection du cancer de vessie (CV), réduit les récurrences de CV par rapport à la cystoscopie standard (CS). L'effet sur la survie globale reste controversé. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de la CLB sur la survie globale des patients présentant un CV à l'aide d'une base de données administrative nationale. L'objectif secondaire était d'évaluer les taux de récurrence et de progression de CV.

Matériel et Méthodes : Une étude de cohorte rétrospective basée sur les données de 2008 à 2014 du PMSI (base de données médico-administrative française) a été réalisée. Tous les patients subissant une première résection transurétrale de vessie (RTUV) entre 2010 et 2014 ont été inclus. Les patients ayant subi des actes médico-chirurgicaux évocateurs d'une tumeur de vessie infiltrant le muscle (TVIM) dans les 90 jours suivant la RTUV ont été exclus. L'exposition était d'être pris en charge dans un établissement utilisant fréquemment l'HAL : les hôpitaux étaient classés comme « hôpitaux CLB » lorsque plus de 10% des RTUV étaient réalisées avec l'HAL et comme « hôpitaux CS » pour les autres. Les critères de jugement étaient les suivants : le décès, la cystectomie, la RTUV ou la chimiothérapie survenant au cours de la période de suivi. Des analyses de survie (modèles de Cox) et régressions logistiques ont été effectuées.

Résultats : De 2008 à 2014, 301 300 patients ont eu au moins une RTUV en France. Après exclusion, 14 091 patients ont été assignés au groupe « hôpitaux CLB » et 39 236 au groupe « hôpitaux CS ». La probabilité de survie globale était de 0,962 (IC 95% [0,961 ; 0,964]) à 1 an, 0,923 (IC 95% [0,920 ; 0,925]) à 2 ans et 0,844 (IC 95% [0,838 ; 0,850]) à 5 ans. Avec l'analyse de Cox multivariée, les « hôpitaux CLB » n'ont pas présenté d'augmentation de la survie, HR = 1,02 (IC 95% [0,953 ; 1,09]). La régression logistique multivariée a montré que le risque de cystectomie à 1 an était significativement augmenté dans le groupe « hôpitaux CLB » OR=1,19 (IC 95% [1,05 ; 1,35]). Dans les « hôpitaux CLB », la probabilité de réaliser une seconde RTUV n'était pas significativement modifiée, HR=1,04 (IC 95% [1,00 ; 1,07]).

Conclusion : Les hôpitaux utilisant la CLB n'ont pas présenté d'augmentation de la survie globale des patients présentant un CV au cours de la durée de l'étude.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Arnauld Villers

Assesseurs : Monsieur le Professeur Emmanuel Chazard
Monsieur le Docteur Grégoire Ficheur
Monsieur le Docteur Gautier Marcq