

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

Thèse pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Madame FOUQUET Mélanie
Née le 22/05/1985 à Chambray-lès-Tours

Présentée et soutenue publiquement le 27/10/2014

TITRE

**Pertinence clinique des cytologies urinaires atypiques,
évaluation de leur classification en signification
indéterminée et suspecte de haut grade :
étude multicentrique à propos de 313 malades.**

Jury

Président de Jury	Monsieur le Professeur HAILLOT Olivier, PU-PH, Urologie, CHRU de Tours
Membres du jury	<u>Monsieur le Professeur BRUYERE Franck, PU-PH, Urologie, CHRU de Tours</u> Monsieur le Professeur RUFFION Alain, PU-PH, Urologie, Hôpital Lyon Sud Madame le Docteur GAUDY-GRAFFIN Catherine, MCU-PH, Virologie, CHRU de Tours Monsieur le Docteur PIATON Eric, PH, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron

Pertinence clinique des cytologies urinaires atypiques ,évaluation de leur classification en signification indéterminée et suspecte de haut grade : étude multicentrique à propos de 313 malades.

Introduction : L'objectif de cette étude était d'évaluer la pertinence clinique des atypies cytologiques urinaires (AUC) et de leur classification expérimentale en signification indéterminée (AUC-US) ou en suspecte de haut grade (AUC-H).

Matériel et Méthodes : Cette étude multicentrique, rétrospective a inclus tous les malades ayant eu une AUC, entre juillet 1999 et décembre 2013, au CHU de Lyon ; et, entre janvier 2002 et décembre 2010 au CHRU de Tours. Une étude de la sensibilité, spécificité, et de la survie sans récurrence a été réalisée. L'étude de la survie sans récurrence n'a porté que sur les malades de Lyon pour lesquels la distinction AUC-US et AUC-H était disponible.

Résultats : A Lyon, 237 malades ont été inclus, avec un suivi médian de 29 mois : 1360 cytologies, 380 AUC, 86 AUC-H et 294 AUC-US. La valeur prédictive positive (VPP) des AUC, des AUC-US et des AUC-H était de 75,7% ; 73,5% et 83,7% respectivement. La sensibilité et la spécificité des 980 cytologies non atypiques étaient de 74,4% et 98,6% respectivement. En intégrant les AUC aux cytologies positives, la Se était améliorée à 86,0%, associée à une baisse de la Sp à 85,8%. La survie sans récurrence était meilleure pour le groupe des AUC-US, avec une influence des antécédents de cytologie de bas ou de haut grade et du sexe.

A Tours, 76 malades ont été inclus : 266 cytologies dont 91 AUC, avec un suivi médian de 34,5 mois. La VPP des AUC était de 35,2%, améliorée à 81,8% pour les malades ayant un antécédent de carcinome in situ. La sensibilité et la spécificité des 175 cytologies non atypiques était respectivement de 64,2% et 95,2% et de 86,6% et 67,9% si les AUC étaient intégrées aux cytologies positives.

Conclusion : Les AUC sont suspectes de tumeur urothéliale et doivent être considérées comme des cytologies positives. La classification en AUC-US et AUC-H pourrait permettre de standardiser et d'homogénéiser les pratiques et la reproductibilité, et de guider le clinicien sur le suivi ou les explorations à réaliser chez les malades.

Mots clés : cellules urothéliales atypiques, cytologie urinaire, tumeur urothéliale, cancer de la vessie.

Accuracy of atypical urothelial cytology, Multicenter study to evaluate their classification in undetermined significance and cannot exclude high grade : about 313 patients.

Introduction : The aim of this study was to evaluate the accuracy of atypical urothelial cytology (AUC) and of their classification in undetermined significance (AUC-US) and cannot exclude high grade (AUC-H).

Methods : This multicenter study retrospective included every patients with AUC, between july 1999 and december 2013 in 2 departments of urology in Lyon ; and between january 2002 and december 2010 in CHRU Tours. Sensitivity, specificity and recurrence-free survival rate were evaluated. Recurrence free survival rate was only evaluated for patients in Lyon center, who had the classification in AUC-US and AUC-H.

Results : In Lyon, 237 patients were included with a median follow-up of 29 months : 1360 cytologies, 380 AUC, 86 AUC-H and 294 AUC-US. Positive predictive value (PPV) was 75,7% ; 73,5% and 83,7% respectively. Sensibility and specificity of 980 non atypical cytologies were 74,4% and 98,6%. By considering AUC in positive cytology, sensibility improved to 86,0%, with a decrease in specificity to 85,8%. Recurrence free survival rate was better in AUC-US group, with an anteriority of high grade or low grade cytology and sex. In Tours, 76 patients had 266 cytologies in which 91 AUC, with a median follow-up of 34,5 months. PPV of AUC was 35,2%, improved to 81,8% for patients who had anteriority of Carcinoma in situ. Sensitivity and specificity of 175 non atypical cytologies were respectively 64,2% and 95,2% ; and 86,6% and 67,9% by considering AUC in positive cytology.

Conclusion : AUC are predicting urothelial tumours and must be considered as positive cytology. Classification in AUC-US and AUC-H could improve cytology and his reproducibility and lead about recommandations for patients follow-up, treatment.

Keywords : atypical urothelial cell, urinary cytology, urothelial tumors, bladder cancer.

26 septembre 2013



UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI - A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI - J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.- P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM. ALISON Daniel Radiologie et Imagerie médicale
ANDRES Christian Biochimie et Biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis Cardiologie
ARBEILLE Philippe Biophysique et Médecine nucléaire
AUPART Michel Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique Cardiologie
Mme BARILLOT Isabelle Cancérologie ; Radiothérapie
M. BARON Christophe Immunologie
Mme BARTHELEMY Catherine Pédiopsychiatrie
MM. BAULIEU Jean-Louis Biophysique et Médecine nucléaire
BERNARD Louis Maladies infectieuses ; maladies tropicales
BEUTTER Patrice Oto-Rhino-Laryngologie
BINET Christian Hématologie ; Transfusion
BODY Gilles Gynécologie et Obstétrique
BONNARD Christian Chirurgie infantile
BONNET Pierre Physiologie
Mme BONNET-BRILHAULT Frédérique Physiologie
MM. BOUGNOUX Philippe Cancérologie ; Radiothérapie
BRILHAULT Jean Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent Radiologie et Imagerie médicale
BRUYERE Franck Urologie
BUCHLER Matthias Néphrologie
CALAIS Gilles Cancérologie ; Radiothérapie
CAMUS Vincent Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques Parasitologie et Mycologie
CHANTEPIE Alain Pédiatrie
COLOMBAT Philippe Hématologie ; Transfusion
CONSTANS Thierry Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
CORCIA Philippe Neurologie
COSNAY Pierre Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe Radiologie et Imagerie médicale
COUET Charles Nutrition
DANQUECHIN DORVAL Etienne Gastroentérologie ; Hépatologie
DE LA LANDE DE CALAN Loïc Chirurgie digestive
DE TOFFOL Bertrand Neurologie
DEQUIN Pierre-François Thérapeutique ; médecine d'urgence
DESTRIEUX Christophe Anatomie
DIOT Patrice Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague Anatomie & Cytologie pathologiques
DUMONT Pascal Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

EL HAGE Wissam Psychiatrie adultes
 FAUCHIER Laurent Cardiologie
 FAVARD Luc Chirurgie orthopédique et traumatologique
 FOUQUET Bernard Médecine physique et de Réadaptation
 FRANCOIS Patrick Neurochirurgie
 FROMONT-HANKARD Gaëlle Anatomie & Cytologie pathologiques
 FUSCIARDI Jacques Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
 GAILLARD Philippe Psychiatrie d'Adultes
 GOGA Dominique Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
 GOUDEAU Alain Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
 GOUPILLE Philippe Rhumatologie
 GRUEL Yves Hématologie ; Transfusion
 GUERIF Fabrice Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
 GUILMOT Jean-Louis Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
 GUYETANT Serge Anatomie et Cytologie pathologiques
 HAILLOT Olivier Urologie
 HALIMI Jean-Michel Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
 HANKARD Regis Pédiatrie
 HERAULT Olivier Hématologie ; transfusion
 HERBRETEAU Denis Radiologie et Imagerie médicale
 Mme HOMMET Caroline Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
 MM. HUTEN Noël Chirurgie générale
 LABARTHE François Pédiatrie
 LAFFON Marc Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
 LARDY Hubert Chirurgie infantile
 LASFARGUES Gérard Médecine et Santé au Travail
 LAURE Boris Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
 LEBRANCHU Yvon Immunologie
 LECOMTE Thierry Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
 LESCANNE Emmanuel Oto-Rhino-Laryngologie
 LINASSIER Claude Cancérologie ; Radiothérapie
 LORETTE Gérard Dermato-Vénéréologie
 MACHET Laurent Dermato-Vénéréologie
 MAILLOT François Médecine Interne
 MARCHAND-ADAM Sylvain Pneumologie
 MARRET Henri Gynécologie et Obstétrique
 MARUANI Annabel Dermatologie
 MEREGHETTI Laurent Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
 MORINIERE Sylvain O.R.L.
 MULLEMAN Denis Rhumatologie
 PAGES Jean-Christophe Biochimie et biologie moléculaire
 PAINAUD Gilles Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
 PATAT Frédéric Biophysique et Médecine nucléaire
 PERROTIN Dominique Réanimation médicale ; médecine d'urgence
 PERROTIN Franck Gynécologie et Obstétrique
 PISELLA Pierre-Jean Ophtalmologie
 QUENTIN Roland Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
 ROBIER Alain Oto-Rhino-Laryngologie
 ROINGEARD Philippe Biologie cellulaire
 ROSSET Philippe Chirurgie orthopédique et traumatologique
 ROYERE Dominique Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
 RUSCH Emmanuel Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
 SALAME Ephrem Chirurgie digestive
 SALIBA Elie Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
 Mme SANTIAGO-RIBEIRO Maria Biophysique et Médecine Nucléaire
 MM. SIRINELLI Dominique Radiologie et Imagerie médicale
 THOMAS-CASTELNAU Pierre Pédiatrie
 Mme TOUTAIN Annick Génétique

MM. VAILLANT Loïc Dermato-Vénéréologie
VELUT Stéphane Anatomie
WATIER Hervé Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale
PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ANGOULVANT Theodora Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M. BAKHOS David O.R.L.
Mme BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine nucléaire
M. BERTRAND Philippe Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme BLANCHARD Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
MM. BOISSINOT Eric Physiologie
DESOUTEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie
Mme DUFOUR Diane Biophysique et Médecine nucléaire
M. EHRMANN Stephan Réanimation médicale
Mme FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et Cytologie pathologiques
M. GATAULT Philippe Néphrologie
Mmes GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie Immunologie
MM. GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion
HOARAU Cyrille Immunologie
HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire
Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine Anatomie et Cytologie pathologiques
MM. PIVER Eric Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme SAINT-MARTIN Pauline Médecine légale et Droit de la santé
MM. SAMIMI Mahtab Dermatologie
TERNANT David Pharmacologie – toxicologie
Mme VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M. VOUREC'H Patrick Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes BOIRON Michèle Sciences du Médicament
ESNARD Annick Biologie cellulaire
M. LEMOINE Maël Philosophie
Mme MONJAUZE Cécile Sciences du langage - Orthophonie
M. PATIENT Romuald Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes HUAS Caroline Médecine Générale
RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale

M. ROBERT Jean Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M. BOUAKAZ Ayache Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes BRUNEAU Nicole Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
CHALON Sylvie Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM. COURTY Yves Chargé de Recherche CNRS – U 618
GAUDRAY Patrick Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOUILLEUX Fabrice Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes GOMOT Marie Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM. LAUMONNIER Frédéric Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
LE PAPE Alain Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes MARTINEAU Joëlle Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
POULIN Ghislaine Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier (*éthique médicale*)
M. BOULAIN Thierry Praticien Hospitalier (*CSCT*)
Mme CRINIERE Lise Praticien Hospitalier (*endocrinologie*)
M. GAROT Denis Praticien Hospitalier (*sémiologie*)
Mmes MAGNAN Julie Praticien Hospitalier (*sémiologie*)
MERCIER Emmanuelle Praticien Hospitalier (*CSCT*)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme DELORE Claire Orthophoniste
MM. GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier
MONDON Karl Praticien Hospitalier
Mme PERRIER Danièle Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier
M. MAJZOUN Samuel Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon
travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

« Impose ta chance, serre ton bonheur, et va vers ton risque. A te regarder, ils s'habitueront. »
Les Matinaux

« Les mots qui vont surgir, savent de nous des choses, que nous ignorons d'eux. »
Chants de la Balandrane

René Char, poète (1907-1988)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Olivier Haillot,

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Votre paternalisme guide notre internat et vos encouragements toujours présents sont réconfortants pour les chirurgiens en formation que nous sommes. Je vous remercie pour vos conseils et suis honorée de poursuivre avec un clinicat au sein de votre service.

A Monsieur le Professeur Franck Bruyère,

Merci d'avoir accepté la direction de ce travail de thèse. Travailler à tes côtés est un défi au vu de ton dynamisme, ta réactivité, ton adresse chirurgicale, tes innovations : j'en suis ravie. Je te remercie également pour ton soutien et ta disponibilité tout au long de mon internat. J'espère pouvoir transmettre à mes futurs externes, internes, avec autant de pédagogie que toi.

A Monsieur le Professeur Alain Ruffion,

Merci de m'avoir accueillie au sein de votre service au Centre Hospitalier Lyon Sud. Mon séjour dans votre équipe a été très instructif et a permis de compléter ma formation urologique.

A Monsieur le Docteur Eric Piaton,

Merci de m'avoir initiée et associée à vos travaux novateurs. Ce travail n'aurait jamais pu voir le jour sans votre aide. Je vous remercie tout particulièrement pour vos encouragements malgré les épreuves que vous avez eues à traverser. Votre cohorte de patient a encore de nombreuses données à révéler, je serai ravie de poursuivre notre collaboration.

A Madame le Docteur Catherine Gaudy-Graffin,

Merci beaucoup d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Mon année passée à vos côtés était des plus enrichissantes et agréable. Votre douceur, votre pédagogie, votre gentillesse et votre disponibilité font de vous un modèle. Soyez assurée Catherine de ma reconnaissance et j'espère que nous réussirons à trouver, après la publication du master 2, qui nous a réunies, d'autres sujets à exploiter.

A Monsieur le Docteur Jean-Michel Boutin, ou « Mon ami ! »

merci de ta confiance, de ton enseignement, de ta rigueur, de tes visites professorales ponctuées d'histoires de chasse, de ton humour ravageur. Tout ça pour dire que travailler à tes côtés est un plaisir que j'ai apprécié et dont j'espère bénéficier encore longtemps. J'en profite pour saluer ton fils mon premier et dernier patient privé d'orthopédie.

A Monsieur le Docteur Benjamin Faivre d'Arcier, ou « On n'est pas bien là ?! »

merci de ta bienveillance, de ta bonne humeur. Ta pédagogie, ton dynamisme et ton humanité avec les patients sont des modèles.

A Monsieur le Docteur Thomas Bodin, ou « Le mannequin de la Nouvelle République »,

plus qu'un collègue, tu resteras un ange-gardien, un grand frère. Je te remercie pour tous les précieux conseils que tu m'as prodigués. Je suis ravie de prendre ta succession et tâcherai d'être à la hauteur. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta future installation, à toi, Géraldine et tes charmantes filles.

Aux autres chefs d'urologie, Raïssa et Helder les premiers, puis Xavier, Yohann puis Nicolas et Muhammad qui ont aussi contribué à ma formation.

A notre équipe d'anesthésie, médecins et IADE, d'hier et d'aujourd'hui

merci pour votre bonne humeur, votre aide lors des interventions, sans vous nous ne pourrions mener à bien nos interventions.

A notre équipe du Bloc, IBODE, cadres, AS et brancardiers

vosre bonne humeur est contagieuse. Grâce à vous et à votre professionnalisme, même dans les moments les plus critiques, la réassurance est là. J'ai bien vu qu'en mon absence, le niveau des pâtisseries était monté d'un cran, hâte de l'évaluer concrètement.

A l'ensemble de l'équipe paramédicale du service d'urologie et de la consultation

vous nous avez vu grandir, vous avez tolérés mes normacol de 21 heures et que dire de mes hémocultures. Tout ça pour dire qu'il est rassurant de travailler avec vous, que votre force c'est votre convivialité, votre humanité avec les patients et un professionnalisme que j'ai rarement vu mieux ailleurs.

A l'ensemble de l'équipe du secrétariat,

je vous félicite pour l'excellent accueil que vous réservez aux patients, à nous internes quand on vient vous demander 50 dossiers. Malgré une charge de travail certaine, vous savez rester disponibles et agréables, c'est un plaisir de travailler avec vous.

A Aliette ,

merci pour tes précieux conseils

A l'équipe de Néphrologie,

comment ne pas vous citer, j'espère que notre collaboration sera fructueuse.

A l'ensemble des services où j'ai passé un semestre : le service d'orthopédie à Dreux, le service de chirurgie générale à Bourges et le Dr Ntarundenga : vous m'avez donné mes premiers bistouris.

Au service de chirurgie viscérale, anciennement unité A, du Professeur de Calan, un merci tout particulier aux Docteurs Mor et Bourlier.

Au service de chirurgie vasculaire du Docteur Martinez, merci à lui, au Dr Marchand et à Hubert et mention particulière pour le docteur Alain Mirza. Et surtout à la super équipe de panseuses !

Au service d'urologie du CHU de Poitiers, merci pour votre accueil

A mon semestre à Clocheville, avec un grand merci pour l'accueil au service de chirurgie du Pr Lardy, à l'équipe d'anesthésie, et aux urgences.

A mon semestre à Lyon Sud dans le service du Professeur Ruffion. Une forte pensée pour l'équipe d'hôpital de jour, de bloc et de consultation.

Au service de chirurgie polyvalente de Blois ainsi que l'équipe du bloc, Diane. Merci tout particulier à Kévin, Luc, Jean Christophe et Marianne. Travailler avec vous était un pur plaisir.

A l'ensemble du laboratoire de Bactériologie et Virologie de l'Hôpital Bretonneau,

l'année passée à vos côtés reste inoubliable. Je vous remercie une fois de plus pour tout, sans vous le master 2 n'aurait pas pu se réaliser.

A mes parents,

un merci serait trop ingrat au vu de toute la reconnaissance, de tout l'amour que j'ai pour vous, et de toute la fierté que j'ai d'être votre fille. Vous êtes mes piliers, mes garde-fous. Votre réussite est un exemple. Sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible. Cette journée, cette soutenance et je l'espère ce titre de docteur je vous les dédie.

A mes sœurs,

ce lien indéfectible qui nous rassemble est un des plus précieux pour moi. Merci ma Ju et Luc de m'avoir offert mon plus beau rôle actuellement : celui de Tata. Eponine, ou plutôt ma Popounette, je suis extrêmement fière de toi, continue comme ça et les patients ne s'en porteront que mieux. Ravie de voir que tu es heureuse auprès d'Hugo.

A mon Emmeline,

du haut de tes presque 3 ans, tu es un enchantement et je suis fière que tu sois présente aujourd'hui.

A ma grand-mère Monique,

les séjours chez toi, notamment ceux ponctués de « petites bricoles » resteront gravés dans ma mémoire. Merci de toutes ces petites attentions.

A ma grand-mère Claudine et Christian,

venir chez vous est toujours un apaisement et gage de conversations enrichissantes. Vous gardez constamment une oreille attentive, et prodiguez de judicieux conseils. Merci de votre soutien en toute occasion, il est précieux.

A mon grand-père François et Danielle,

j'ai toujours été reçue comme une reine. Je n'oublie pas que j'ai reçu mon premier salaire et ma première fiche de paye de vos mains.

A mon oncle Christophe, ma tante Merry, et mes cousins Ashley et Léia, être en votre compagnie est toujours un moment inoubliable. Léia j'espère, qu'en habituée des thèses, tu valideras celle-ci.

Au reste de ma famille,

je vous remercie pour vos encouragements, votre humour et votre bonne humeur légendaires qui font de chaque réunion familiale une fête.

Aux amis de la famille,

qui en font quasiment partie, Jean-Pierre, Jordan, Paolo, Rosana, Dominique, Christine, Ambre.

A ceux qui sont partis trop tôt,

Mémé Jeanne, Mémé Marie, Fred, Brigitte, j'aurai aimé partager cette journée avec vous.

A toi, Jean-Yves,

merci pour ton soutien, tes attentions. Qu'il est bon de se sentir aimée.

A Colas, ou « le prix de la meilleure interprétation de dauphin, de mouton »,
notre amitié m'est précieuse, je suis heureuse de poursuivre ensemble notre post-internat. Tu
peux compter sur moi que ce soit pour le travail ou en dehors, préférentiellement autour d'un
Captain' Mel !

A Marc, ou le docteur le plus « MONUMENTAL »,
tu vas nous manquer alors j'espère qu'on se reverra vite.

A François-Xavier,
même si nous n'avons pas eu l'occasion de partager un semestre, je suis ravie de pouvoir enfin
travailler avec toi et ta bonne humeur communicative.

A l'ensemble des internes d'urologie,
Etienne, Alexandre, Benjamin, Laure, Grégoire et Guillaume, nous avons énormément de
chance, nous sommes une équipe soudée, conviviale, merci à vous pour votre bonne humeur.
Vous pouvez compter sur moi si besoin d'aide ou de conseils.

A l'ensemble de mes co-internes, impossible de tous les citer, mais avec lesquels le travail a
été solidaire et amical.

A mes amis, d'internat : Julien, Vincent, Virginie, Franck, Fabienne, Sophie, Audrey, Aurélie,
Prisca, Anne, Louis, Ugo, Perrine, Mathilde, Camille et tous les autres ; d'enfance : Anne,
Romain, Daïki, Daniel, Natacha. Plus le temps passe et même si les occasions de se croiser
deviennent parfois plus rares vous gardez et garderez une place particulière et chère à mon
cœur.

A Fabienne et Christian Brossard, à Jean-Christophe et Adeline, et à Julie et David, merci de
votre accueil et votre soutien.

TABLE DES MATIERES

<u>LISTE DES ABREVIATIONS</u>	20
1 <u>INTRODUCTION</u>	21
1.1 <u>Les voies urinaires</u>	21
1.1.1 <u>Généralités</u>	21
1.1.2 <u>L'urothélium</u>	23
1.1.3 <u>Le chorion</u>	23
1.1.4 <u>Histologie des voies excrétrices supérieures</u>	24
1.1.5 <u>Histologie de la vessie</u>	24
1.2 <u>Les tumeurs urothéliales</u>	24
1.2.1 <u>Généralités</u>	24
1.2.2 <u>Les tumeurs de la vessie</u>	25
1.2.3 <u>Les tumeurs des voies excrétrices supérieures</u>	28
1.2.4 <u>Le carcinome in situ</u>	28
1.3 <u>La cytologie urinaire</u>	29
1.4 <u>Les cytologies urinaires atypiques</u>	30
1.5 <u>Les cytologies urinaires atypiques et l'urologie</u>	32
2 <u>MATERIEL ET METHODES</u>	33
2.1 <u>Schéma de l'étude, choix des centres d'investigation</u>	33
2.2 <u>Sélection des malades, population source</u>	33
2.3 <u>Critères d'inclusion et d'exclusion</u>	34
2.4 <u>Recueil de données</u>	38
2.4.1 <u>Lié à l'étude</u>	38
2.4.2 <u>Lié au malade</u>	39
2.4.3 <u>Lié au suivi urologique</u>	39
2.5 <u>Technique pour la lecture des cytologies</u>	40
2.5.1 <u>A Lyon</u>	40
2.5.2 <u>A Tours</u>	40
2.6 <u>Critères de jugement principal et secondaires</u>	41
2.7 <u>Analyse statistique</u>	41
3 <u>RESULTATS</u>	42
3.2 <u>Valeur diagnostique des AUC</u>	45
3.3 <u>Patients sans antécédent de tumeur urothéliale ayant une cytologie urinaire atypique</u>	48
3.4 <u>Etude de survie sans récurrence entre une première cytologie AUC-US et AUC-H</u>	49
4 <u>DISCUSSION</u>	51
4.1 <u>Sensibilité et spécificité de la cytologie urinaire</u>	51
4.2 <u>Les cytologies urinaires atypiques et leur valeur prédictive positive</u>	53
4.3 <u>La classification des AUC en AUC-H et AUC-US</u>	55
4.4 <u>La survie sans récurrence</u>	55
4.5 <u>Biais probables de cette étude, analyses ultérieures de cette cohorte</u>	55
5 <u>CONCLUSION</u>	57
6 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	58
7 <u>LISTE DES ANNEXES</u>	61
ANNEXE 1 : Classification TNM 2010 des tumeurs de vessie [2].....	62
ANNEXE 2 : Classification TNM 2010 des tumeurs des voies excrétrices supérieures.....	63

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP	Antiagrégant plaquettaire
ADICAP	Association pour le développement de l' informatique en cytologie et en anatomie pathologique
AFU	Association française d'urologie
AUA	Association américaine d'urologie
AUC	Cytologie urinaire atypique
AUC-H	Cytologie urinaire atypique ne pouvant exclure un haut grade
AUC-US	Cytologie urinaire atypique de signification indéterminée
AVK	Anti-vitamine K
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
CCAFU	Comité de cancérologie de l'association française d'urologie
CHRU	Centre hospitalier régional et universitaire
CIS	Carcinome in situ
EAU	Association européenne d'urologie
HBP	Hyperplasie bénigne de la prostate
IIV	Instillation intra-vésicale
NTE	Néphrectomie totale élargie
NUT	Néphro-urétérectomie totale
OMS	Organisation mondiale de la santé
RNC	Rapport nucléo-cytoplasmique
RTE	Radiothérapie externe
RTUV	Résection trans-urétrale de la vessie
SAD	Sonde à demeure
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
T	Tumeur
TV	Tumeur de vessie
TVES	Tumeur de la voie excrétrice supérieure
TVIM	Tumeur de vessie infiltrant le muscle
TVNIM	Tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle
UPR	Urétéro-pyélographie rétrograde
VES	Voie excrétrice supérieure
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

1 INTRODUCTION

1.1 Les voies urinaires

1.1.1 Généralités

Le système urinaire comprend le parenchyme rénal et les voies excrétrices urinaires. Il permet la production et l'excrétion de l'urine. Les voies excrétrices servent à acheminer les urines produites par le parenchyme rénal à l'extérieur du corps humain. Elles comportent, dans l'ordre d'acheminement : les calices, le pyélon, l'uretère, la vessie puis l'urètre. La vessie représente le seul réservoir continent. C'est la contraction du muscle vésical, appelé détrusor qui entraîne sa vidange : la miction.

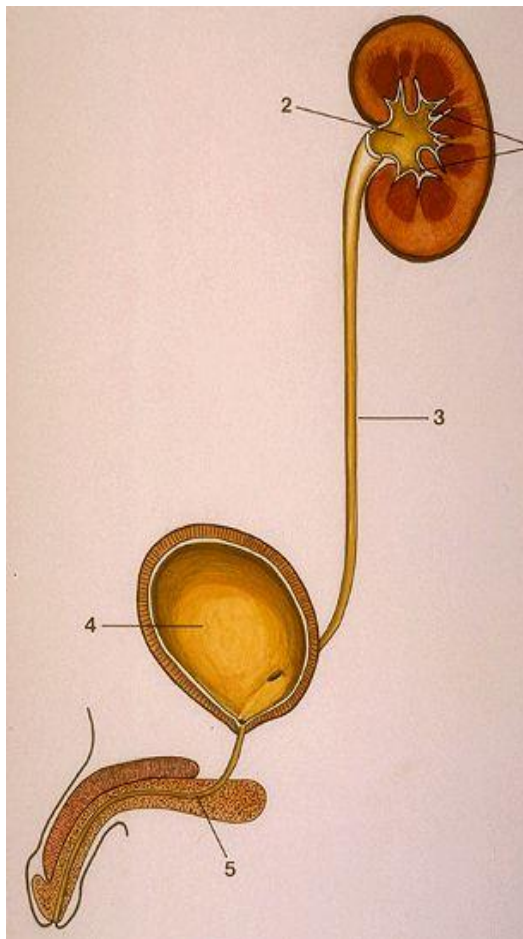


Figure 1 : Coupe sagittale des voies urinaires

masculines

<http://www.isto.ucl.ac.be/safe/urinair4.htm>

Les voies urinaires sont donc à chaque fois composées d'une lumière permettant le passage/stockage de l'urine et d'une paroi. L'intégralité des parois de la lumière des voies urinaires est tapissée d'une 1ère couche, caractéristique de cet appareil, appelé urothélium. De l'intérieur vers l'extérieur de la lumière ce système comporte l'urothélium qui repose sur un chorion : tissu conjonctif qui assure la vascularisation de l'urothélium, puis une couche musculaire, +/- couche séreuse/ graisseuse.



Figure 2 : Coupe histologique d'une jonction pyélo-urétérale [1]

Quand l'urothélium est le siège d'une prolifération tumorale, l'information capitale est de connaître la profondeur d'infiltration : superficielle (urothéliale, invasion du chorion), ou profonde (infiltration du muscle).

Les calices, les pyélons et les 2 uretères forment les voies excrétrices supérieures, ou VES.

1.1.2 L'urothélium

Il a 2 fonctions majeures : autoriser les changements de forme notamment les distensions, et empêcher la réabsorption de l'urine dans le sang. Il est constitué de 3 types de cellules différentes, disposées en plusieurs assises cellulaires (de 3 à 7 en fonction du degré de remplissage/ distension de la voie urinaire). Il repose sur une membrane basale qui le sépare du chorion.

Les 3 types cellulaires de l'urothélium sont les cellules basales, de forme cuboïde, qui reposent directement sur la membrane basale. Leurs noyaux sont non alignés. Puis les cellules intermédiaires, ou dite en raquette du fait de leur forme ovoïde. Elles sont elles aussi en contact avec la membrane basale contrairement aux cellules superficielles qui bordent directement la lumière, appelées aussi cellules en ombrelle, pouvant être multinucléées et qui ne sont en contact qu'avec les cellules intermédiaires. Leur face directement en contact avec la lumière (pôle apical) est tapissée par le glycocalyx qui contribue à la barrière urine-sang et la rigidité de l'urothélium.

1.1.3 Le chorion

C'est le tissu conjonctif de l'urothélium, c'est dans le chorion que se trouvent les vaisseaux. Il est divisé en 2 parties : superficielle et profonde, séparées par la musculaire muqueuse composée de fines fibres musculaires groupées en petits faisceaux discontinus. La musculaire muqueuse peut être absente, au niveau du trigone vésical par exemple. Dans ce cas, on différencie le chorion superficiel du profond aux gros vaisseaux qui les séparent.

1.1.4 Histologie des voies excrétrices supérieures

Leur lumière est tapissée par un urothélium mince au niveau proximal, qui s'épaissit dans les uretères. Il repose sur un chorion, qui lui-même est entouré par une couche musculaire lisse dont les fibres sont d'orientation variée. Cette couche musculaire s'épaissit au niveau du segment distal des uretères avec une couche musculaire lisse dont les fibres sont longitudinales. Cette couche musculaire est responsable du péristaltisme des VES qui permet à l'urine de progresser vers la vessie.

1.1.5 Histologie de la vessie

Le muscle vésical est appelé détrusor. Cette couche musculaire est épaisse composée de 3 couches de faisceaux de fibres musculaires lisses. L'adventice, ou tissu graisseux entourant la vessie, est recouvert de péritoine au niveau du dôme et de la face postérieure.

1.2 Les tumeurs urothéliales

1.2.1 Généralités

Les tumeurs urothéliales résultent d'une prolifération aberrante, maligne de l'urothélium. Elles peuvent donc siéger sur l'ensemble des voies excrétrices du calice à l'urètre. Les 2 facteurs de risque reconnus sont le tabagisme et l'exposition souvent professionnelle, aux amines aromatiques [2-3].

On distingue 2 catégories de tumeurs urothéliales : les tumeurs de vessie ou TV et les tumeurs des voies excrétrices supérieures ou TVES. Du fait de leur localisation, la prise en charge, diagnostique et thérapeutique, diffère même si il s'agit de la même pathologie.

Leur découverte peut être fortuite, sur une imagerie. Le plus souvent c'est dans le cadre du bilan d'une hématurie que le diagnostic est suspecté. D'autres symptômes permettent

de les suspecter notamment des troubles urinaires du bas appareil de type irritatif comme la pollakiurie (aller uriner souvent des petites quantités), l'impériosité (envie irrépressible d'aller uriner) et les brûlures mictionnelles en l'absence d'infection urinaire pour les tumeurs de vessie, ou des douleurs lombaires chroniques sur les TV et TVES.

Le diagnostic est anatomopathologique. Pour cela, on réalise une cystoscopie, pour les tumeurs de vessie, avec résection complète et profonde de la ou les lésion(s). Pour les TVES, soit la lésion est non visible sur l'imagerie ou de petite taille et une urétéroscopie souple est réalisée pour voir et faire des biopsies, soit la tumeur est volumineuse et une chirurgie radicale est organisée.

C'est l'analyse anatomopathologique qui conditionne le traitement curatif. Si la tumeur urothéliale envahit la couche musculaire, donc est classée pT2, le traitement à visée curative nécessite une chirurgie radicale : néphro-urétérectomie totale pour les TVES, une cystoprostatectomie totale pour les TV chez l'homme et une pelvectomie antérieure chez les femmes ayant une TV.

1.2.2 Les tumeurs de la vessie

En 2012, 12000 nouveaux cas de TV ont été diagnostiqués. Les TV concernent principalement les hommes qui représentent 80% de la population concernée. En fréquence, c'est le 2ème cancer urologique après la prostate. On sépare les TV en TV sans infiltration musculaire TVNIM et les TV avec infiltration du muscle TVIM. Au diagnostic initial, les TVNIM représentent 80%. Les TVNIM récidiveront dès la première année pour 70% des patients et progresseront vers un envahissement musculaire dans 15% des cas.

Quand une TV est suspectée on réalise une cystoscopie qui permet d'une part d'établir une cartographie des lésions : localisation de la (des) tumeur(s), nombre de tumeur, leur taille, l'aspect sessile ou pédiculé des lésions, et d'autre part de prélever une cytologie urinaire.

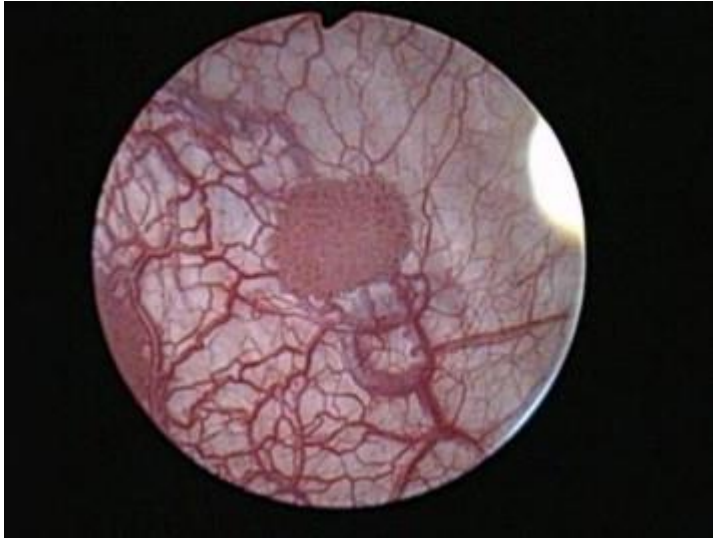


Figure 3 : Tumeur urothéliale polypoïde vésicale [4]

Une tomodensitométrie abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste et temps tardifs est demandée de façon à explorer les VES, puisqu'une TVES peut survenir dans moins de 2% [5].

Une résection de ces lésions est organisée au bloc opératoire par résection trans-urétrale de la vessie (RTUV). Cette résection doit être complète et profonde de façon à être curatrice si la tumeur est non infiltrante et de façon à être certain de l'envahissement ou non de la couche musculaire.

L'analyse anatomopathologique va permettre de définir le degré d'infiltration de la TV : Ta, Tis, T1, T2 ou plus, et le grade cellulaire, actuellement classé en tumeur de faible grade de malignité ou carcinome de bas grade ou carcinome de haut grade selon la classification OMS 2004 [6]. La classification TNM complète des tumeurs de la vessie est en annexe 1[2]. Plus le grade est haut et plus le pronostic est péjoratif. Sans attendre la RTUV,

une cytologie urinaire peut être réalisée n'importe quand et renseigne sur la présence de cellules de bas grade ou de haut grade.

Dans les TVNIM, le but est de contrôler les risques de récurrence et surtout de progression, c'est pourquoi en fonction de leur stade d'infiltration tumorale, de leur grade cellulaire, de leur nombre, de leur taille et de s'il s'agit d'un premier épisode ou d'une récurrence, on peut classer les TVNIM en 3 catégories de risque de récurrence et de progression : faible, intermédiaire et élevé et en déduire une prise en charge thérapeutique guidée par les recommandations du CCAFU : comité de cancérologie de l'association française d'urologie [7-8].

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

Tableau 1 : Classification des TVNIM en fonction de leur risque de récurrence et de progression [2]

Cette prévention des récurrences et de la progression des TVNIM repose sur des instillations endovésicales de chimiothérapie, majoritairement l'améthycine ou d'immunothérapie avec du Bacille de Calmette et Guérin (BCG) pour les risques élevés et un suivi cystoscopique, cytologique et radiologique selon les recommandations et la catégorie de risque de la TVNIM.

1.2.3 Les tumeurs des voies excrétrices supérieures

Les tumeurs des VES sont plus rares que les TV, et concernent une majorité d'hommes. Leur classification TNM est en annexe 2 [3]. Dans 17% des cas, une tumeur vésicale synchrone est présente ; ou surviendra dans 35% des cas. Au diagnostic initial, 60% des TVES sont déjà infiltrantes [3]. Pour ces tumeurs, les cytologies urinaires peuvent être mictionnelles, vésicales ou directement prélevées dans les VES rénales à l'aide d'une sonde urétérale.

Si la tumeur est non infiltrante, et de faible grade, un traitement conservateur par vaporisation laser de la lésion en urétéroscopie peut être envisagé , mais le traitement de référence reste la néphro-urétérectomie totale avec collerette vésicale autour du méat urétéral.

1.2.4 Le carcinome in situ

Le carcinome in situ (CIS) est une variante de tumeur urothéliale plane, non polypoïde, développée dans la muqueuse, composée de cellules de haut grade de malignité. Il prend généralement la forme d'une plaque rouge au sein de la muqueuse vésicale. Cet aspect peut facilement être confondu avec une plaque inflammatoire notamment dans le cadre de lésions de sonde vésicale à demeure ou dans les suites d'instillations endo-vésicales d'amétycine ou de BCG. Cette composante peut s'associer à des polypes. Sa présence est péjorative avec des risques accrus de récurrence et de progression musculaire faisant classer automatiquement les patients porteurs parmi les risques élevés. Pour exemple, les tumeurs urothéliales pT1G3 sans CIS ont un risque de progression de 10% à 1 an, 29% à 5 ans ; contre 29% et 74% respectivement pour les tumeurs pT1G3 associées à du CIS [7].

1.3 La cytologie urinaire

La cytologie urinaire est un examen simple, non ou peu invasif et peu coûteux. Il permet la détection des cellules tumorales, desquamant dans les urines, provenant d'une tumeur pouvant siéger des calices à l'urètre. Cette tumeur peut être connue ou suspectée. L'examen cytologique est indiqué pour le diagnostic des tumeurs urothéliales et dans leur suivi au même rythme que la cystoscopie, dans le but de détecter le plus précocement possible une récurrence et d'éviter la progression tumorale [9].

La cytologie urinaire a une sensibilité de 11 à 76% et une spécificité de 70 à 100%, tout stade confondu [10]. Pour les carcinomes de haut grade et le CIS, ces chiffres s'améliorent respectivement à 70-90% et plus de 90%. Par contre pour les tumeurs de bas grade, la sensibilité s'effondre à 20% [11]. C'est pourquoi, une cytologie urinaire négative seule, n'élimine pas le diagnostic de tumeur urothéliale, seules les cytologies positives ont une valeur. De ce fait, la cytologie seule ne permet pas un suivi des tumeurs urothéliales et doit toujours être accompagnée d'une cystoscopie +/- d'une imagerie du haut appareil.

L'examen cytologique peut être réalisé sur des urines mictionnelles, en post endoscopie ou sur des urines de lavage, sur sonde urinaire, ou sur des urines pyéliquies (prélevées directement dans le rein), ou sur un remplacement vésical par utilisation d'intestin grêle iléal. Le matériel de choix, le plus riche en cellules, reste les urines récoltées en post endoscopie car un lavage est toujours réalisé pendant et permet de détacher mécaniquement des cellules urothéliales.

Au laboratoire, 3 grandes techniques de traitement des cytologies sont possibles : la cytocentrifugation, la filtration des urines sur filtre milipore et la technique de cytologie en milieu liquide. Ces 3 techniques donnent des résultats comparables mais nécessitent pour chacune un apprentissage approprié pour la manipulation et l'interprétation.

La cytologie urinaire a connu de multiples classifications. Le dernier consensus est celui de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2004 [6].

Elle peut être négative, dans ce cas les urines sont soit normales, soit réactionnelles, soit inflammatoires, soit issue d'une hyperplasie urothéliale, soit modifiées en lien avec un traitement endo-vésical ou une lithiase. Une cytologie urinaire normale contient les cellules des différentes assises cellulaires d'un urothélium, ne présentant aucune anomalie structurale.

Une cytologie de haut grade est caractérisée par des cellules en grand nombre, isolées ou en amas, au noyau augmenté de volume (plus de 2 hématies) excentré avec un rapport nucléo-cytoplasmique (RNC) augmenté, quelques cellules en anisocytose et anisocaryose. Pour les carcinomes de bas grade, le diagnostic est très difficile à distinguer des cytologies irritatives.

Les limites de la cytologie sont : sa faible sensibilité surtout pour les bas grades, et une grande variabilité d'interprétation en rapport avec sa subjectivité [12]. De plus, le problème est que la réponse des cytologies urinaires n'est pas binaire : positive, négative. Au contraire, la classification des cytologies en atypiques, suspectes ou douteuses est apparue depuis 1997 [13].

1.4 Les cytologies urinaires atypiques

Elles ont été décrites pour la première fois dans la classification d'Amin en 1997 sous le terme « d'atypies urothéliales de signification inconnue ». Elles représentaient des anomalies cellulaires un peu plus importantes que celles des cytologies réactionnelles mais sans corrélation avec le degré d'inflammation du prélèvement. Tout l'enjeu depuis leur description reste de connaître leur valeur prédictive de néoplasie urothéliale et d'avoir plus d'outils objectifs pour les décrire et les diagnostiquer.

Depuis plusieurs études se sont penchées sur leur caractérisation. Notamment, celle de Renshaw en 2000 et Deshpande et al., en 2005 [14-15]. Renshaw a tenté de décrire et classer les atypies et surtout les associations d'atypies cyto-nucléaires qui pouvaient faire suspecter une lésion significative, il a retenu : la présence d'amas cellulaires, la vacuolisation du cytoplasme, des atypies cyto-nucléaires focales ou diffuses à type d'augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique (RNC) ,une irrégularité du contour nucléaire, une anomalie de la chromatine. Cependant, son système de lecture restait très subjectif et donc peu applicable. En 2005 Deshpande et al. définissent sur les 23,4% de cytologies suivies d'une tumeur urothéliales que la cytologie atypique significative a au moins 3 amas cellulaires, avec hyperchromatisme +/- un noyau sombre, +/- un contour nucléaire irrégulier. Malheureusement, ces différentes études n'ont pas abouti à une attitude consensuelle.

Cependant dernièrement 2 équipes, une américaine et une française, ont publié et trouvé des résultats encourageants et reproductibles sur une classification parallèle à celle de Bethesda pour les frottis cervico-utérin permettant de distinguer 2 types de cytologies atypiques urinaires : celles ne pouvant exclure un haut grade (AUC-H) et celles de signification indéterminée (AUC-US) [16-19]. Pour l'équipe américaine, les anomalies cyto-nucléaires retenues pour les différencier sont des cellules isolées, un hyperchromatisme, un contour nucléaire irrégulier, un RNC augmenté et une anisocytose [16-17]. Les AUC-US, contrairement aux AUC-H ne cumulaient pas les 4 anomalies citées précédemment.

De façon conjointe, une équipe française, Piaton et al à Lyon a tenté la même distinction entre AUC-US et AUC-H [18-19]. Leurs travaux ont permis de retenir pour les AUC-H : présence de cellules non superficielles, isolées un RNC augmenté $> 0,7$, un noyau excentré et un hyperchromatisme modéré à intense et un contour nucléaire irrégulier. Les AUC-US étaient définis par des cellules non superficielles peu nombreuses, un RNC $< 0,7$;

légèrement augmenté, un noyau centré ou légèrement excentré, un hyperchromatisme léger ou modéré et un contour nucléaire régulier. Respectivement, les travaux américains et français ont permis d'estimer la valeur prédictive positive (VPP) d'une tumeur de haut grade à 95% et à 37,8% pour les AUC-H. Et la VPP des AUC de Lyon pour une tumeur urothéliale tout stade confondu était de 86,8%.

1.5 Les cytologies urinaires atypiques et l'urologie

Aucune société savante d'urologie, ni l'association française d'urologie (AFU), ni l'européenne (EAU), ni l'américaine (AUA) ne fait état dans ses recommandations des cytologies atypiques, laissant l'urologue choisir le suivi à réaliser. Dans la majorité des cas, les urologues interprètent une cytologie atypique comme une cytologie à reconstrôler, ou plutôt non significative, à refaire, qui ne modifie pas leur suivi si la cytologie n'est pas accompagnée de lésions visibles. Cependant, au vu des VPP à 95% et 86,8% de ces 2 équipes, il semble pertinent de confronter les urologues à une lacune de recommandations et à un retard potentiel de prise en charge diagnostique. En effet, dans les cas où une cytologie positive est diagnostiquée en l'absence de lésion visible, des investigations invasives sont recommandées pour éviter un retard diagnostique et une perte de chance aux malades : des biopsies vésicales +/- sous Hexvix®, une tomодensitométrie avec injection, des urétéro-pyélographies rétrogrades (UPR) et des cytologies urétérales sélectives +/- des urétéroscopies [2-3]. C'est pourquoi nous avons souhaité enrichir cette cohorte de malades lyonnais pour reprendre l'intégralité des dossiers et confronter le point de vue clinique à ces études cytologiques, le tout en ajoutant un centre supplémentaire pour se confronter à la réalité de variabilité d'interprétation, et éviter un effet centre.

2 MATERIEL ET METHODES

L'objectif de cette étude était d'estimer la pertinence clinique urologique des cytologies urinaires atypiques et de leur classification en signification indéterminée ou suspecte de haut grade.

2.1 Schéma de l'étude, choix des centres d'investigation

Cette étude descriptive était rétrospective et multicentrique. Pour éviter un effet centre, augmenter les effectifs et comparer les pratiques, pour cet examen d'interprétation difficile, ayant une faible reproductibilité, une étude multicentrique a été menée. Elle concernait les services d'urologie du Centre Hospitalier Lyon Sud, de l'Hôpital Édouard Herriot à Lyon et de l'Hôpital Bretonneau au CHRU de Tours.

2.2 Sélection des malades, population source

A Lyon, les malades étaient inclus prospectivement, dès qu'une cytologie atypique était diagnostiquée entre juillet 1999 et décembre 2013. A Tours, les malades ont été recherchés à partir des codages diagnostiques de la classification anatomopathologique française ADICAP entre janvier 2002 et décembre 2010. Les codages diagnostiques étaient les suivants :

- LCUZ0S15 : cytologie par étalement d'un liquide spontanément émis, issu du système urinaire : matériel urothélial atypique de nature bénigne ou maligne
- LCUZ0S00 : cytologie par étalement d'un liquide spontanément émis, issu du système urinaire : matériel atypique de nature bénigne ou maligne indéterminée (SAI)- Cellules tumorales de bénignité ou de malignité non assurée

- LCUZ0S90 : cytologie par étalement d'un liquide spontanément émis, issu du système urinaire : matériel non classé suspect de malignité
- LCUV0S015 : cytologie par étalement d'un liquide spontanément émis, d'origine vésicale : matériel urothélial atypique de nature bénigne ou maligne
- LCUV0S90 : cytologie par étalement d'un liquide spontanément émis, d'origine vésicale : matériel non classé suspect de malignité.
- Les dossiers des malades ont été étudiés depuis le début de leur suivi urologique dans le service d'urologie concerné, pour confirmer les critères d'inclusion et rechercher des critères d'exclusion.

2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- avoir une cytologie urinaire atypique,
- chez un malade suivi dans un des 3 services d'urologie concernés,
- ayant un suivi ultérieur suffisant pour permettre de conclure sur la présence, la récurrence ou l'absence de tumeur urothéliale.

Une cytologie de haut grade était définie par des cellules isolées en grand nombre et/ou en amas, avec atypies cyto-nucléaires franches : augmentation importante du RNC, entre 0,8 et 0,9 ; excentration du noyau et hyperchromatisme, nucléoles hypertrophiés, anomalies nettes des contours nucléaires, mitoses, sur un fond cellulaire souvent dégénératif et/ou nécrotique.

Une cytologie de bas grade était définie , par des cellules isolées en grand nombre et/ou en amas, avec atypies cytonucléaires légères à modérées : augmentation du RNC entre 0,5 et 0,8, absence d'hyperchromatisme, anomalies discrètes du contour nucléaire.

Les cytologies urinaires atypiques, AUC, étaient définies par des atypies cytonucléaires proches de celles du haut grade (augmentation du RNC, noyau excentré, hyperchromatique ou anomalie du contour nucléaire) au niveau des cellules urothéliales profondes et isolées, trop peu nombreuses pour affirmer la malignité.

Les cytologies atypiques de signification indéterminée, AUC-US, étaient définies par la présence de cellules profondes, peu nombreuses ayant un RNC augmenté mais n'excédant pas 0,7, un noyau centré ou légèrement excentré, hyperchromatique de façon modérée, une chromatine homogène, sans anomalie du contour nucléaire (Figure 4).

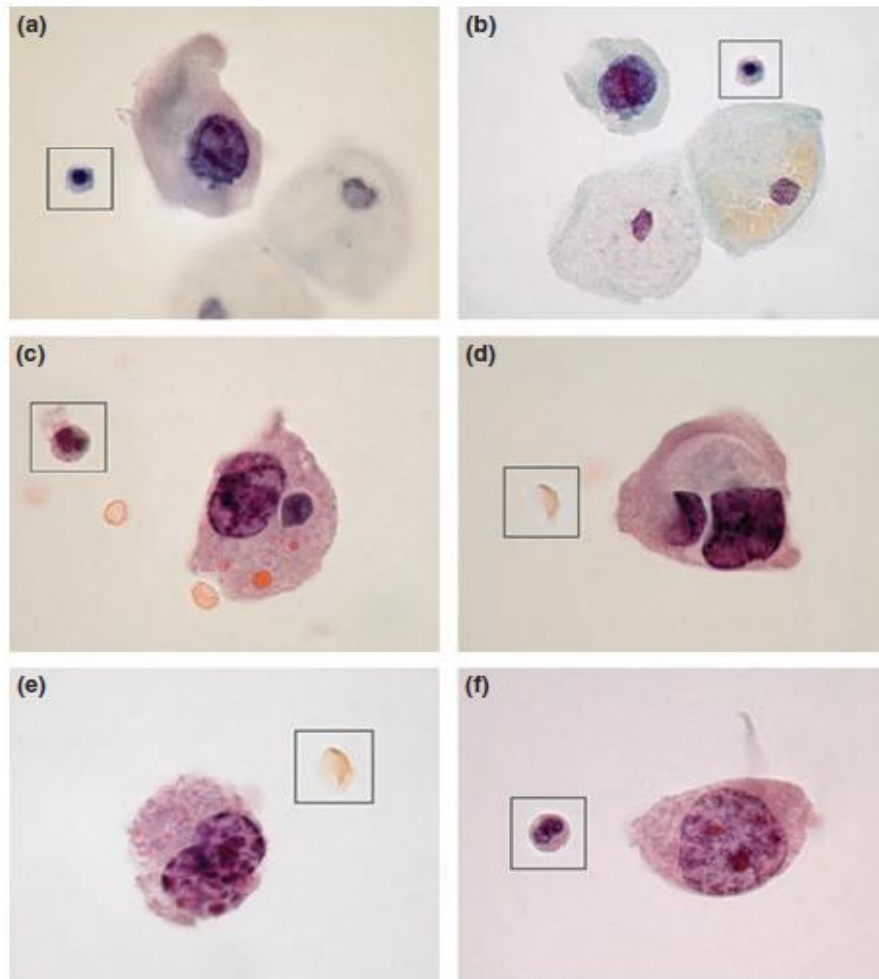


Figure 4 : Cellules urothéliales individualisées présentant des variations nucléaires allant de la cytologie négative à la cytologie classée AUC-US [19]

Préparation ThinPrep® et coloration au Papanicolaou hypochrome.

(a) cellule urothéliale superficielle : membrane cytoplasmique concave et convexe, noyau hyperchromatique, et quelques bords nucléaires irréguliers, un RNC inférieur à 0,5 (classée négative)

(b) Le même échantillon : cellule urothéliale intermédiaire : noyau hyperchromatique et contour nucléaire irrégulier mais un RNC inférieur à 0,5 (classée négative)

(c) Cellule urothéliale intermédiaire/superficielle : RNC inférieur à 0,5, noyau hyperchromatique avec contour irrégulier, structures intracytoplasmiques vues dans les cellules en voie de dégénérescence (classée négative)

(d) Volumineuse cellule urothéliale superficielle : noyau hyperchromatique, contour nucléaire irrégulier mais un RNC inférieur à 0,5 (classée négative selon les critères de Murphy)

(e) Cellule urothéliale en dégénérescence avec une chromatine fragmentée et un cytoplasme granulaire (classée négative)

(f) Cellule urothéliale intermédiaire : RNC supérieur à 0,5, chromatine claire et réticulée, contour nucléaire régulier contenant des nucléoles (classée AUC-US)

Cellules encadrées : Polynucléaires neutrophiles ou hématies permettant un contrôle interne des tailles.

Les cytologies urinaires atypiques suspectes de haut grade, AUC-H, étaient définies par des cellules profondes peu nombreuses, ayant un RNC augmenté à plus de 0,7, un noyau excentré, un hyperchromatisme modéré à sévère avec une chromatine dense et des anomalies du contour nucléaire (Figure 5).

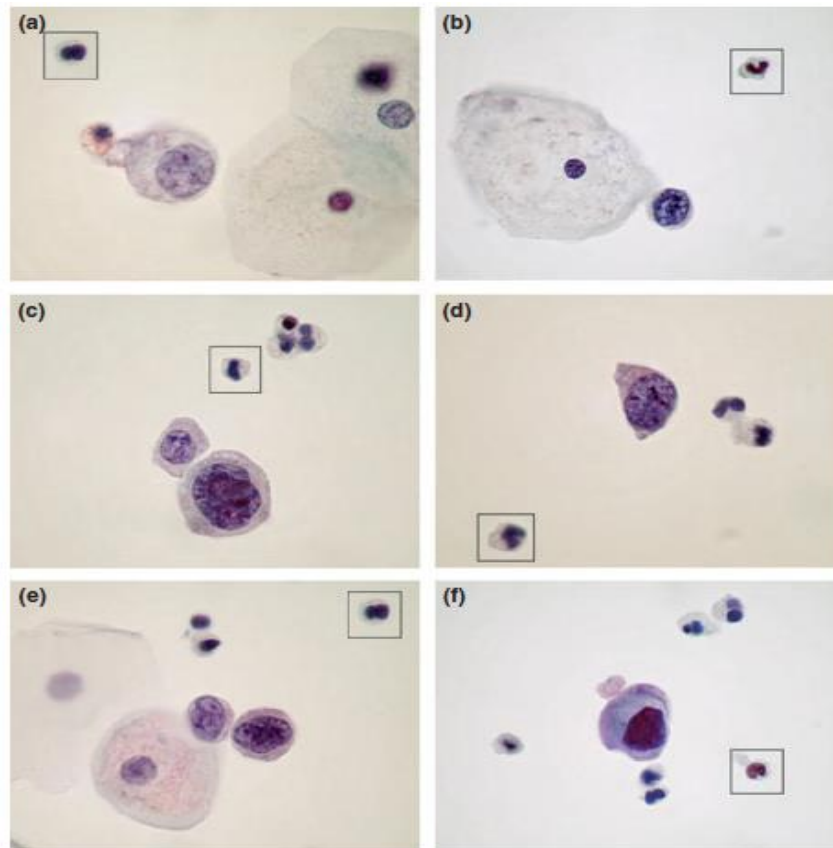


Figure 5 : Cellules urothéliales individualisées présentant des anomalies nucléaires allant de la cytologie AUC-US à la cytologie classée AUC-H [19]

Préparation ThinPrep® et coloration au Papanicolaou hypochrome.

(a) Cellule urothéliale non superficielle : noyau hypochrome, contour nucléaire régulier et un RNC entre 0,5 et 0,7 (classée AUC-US)

(b) Cellule urothéliale profonde : noyau hyperchromatique, contour nucléaire avec quelques irrégularités et un RNC augmenté à 0,9 (classée AUC-H)

(c) Cellule urothéliale non superficielle : noyau hyperchromatique, contour nucléaire irrégulier mais un RNC inférieur à 0,7 (classée AUC-H)

(d) Cellule urothéliale non-superficielle : noyau hyperchromatique, contour nucléaire avec quelques irrégularités mais un RNC inférieur à 0,7 (classée AUC-H)

(e) Cellules urothéliales profondes : noyaux normo ou hyperchromatiques, contours nucléaires irréguliers et un RNC supérieur à 0,7 (classées AUC-H)

(f) Volumineuse cellule urothéliale avec un noyau hyperchromatique, contour nucléaire irrégulier et un RNC légèrement supérieur à 0,5 (classée AUC-H)

Cellules encadrées : Polynucléaires neutrophiles ou hématies permettant un contrôle interne des tailles.

Les critères d'exclusion des patients et/ou des cytologies atypiques étaient :

- malade non suivi dans un des 3 services d'urologie concernés,
- suivi ultérieur insuffisant ou malade perdu de vue précocement, ne permettant pas de conclure sur l'existence, la récurrence ou l'absence de tumeur urothéliale,
- cytologie non retrouvée dans le dossier médical.

Les malades pour lesquels le suivi et le bilan urologique n'ont pas décelé de tumeur urothéliale n'ont pas été exclus pour avoir une estimation réelle de la sensibilité et de la spécificité de la cytologie notamment pour les malades ayant une première cytologie atypique sans antécédent de tumeur urothéliale.

2.4 Recueil de données

2.4.1 Lié à l'étude

- Centre d'inclusion
- Suivi après inclusion, exprimé en mois, entre le mois d'inclusion et
 - mai 2014 si le malade a été revu dans le service d'urologie début 2014 ;
 - jusqu'au décès, si le malade a été revu au cours de sa dernière année de vie ;
 - jusqu'au dernier passage dans le service d'urologie si perdu de vue.
- La durée de suivi total : entre la première consultation ou hospitalisation en urologie dans un des 3 services et
 - mai 2014 si le malade a été revu dans le service d'urologie début 2014 ;
 - jusqu'au décès, si le malade a été revu au cours de sa dernière année de vie ;
 - jusqu'au dernier passage dans le service d'urologie si perdu de vue.

2.4.2 Lié au malade

- L'âge à l'inclusion
- Le sexe : Homme / Femme
- La date de naissance
- Les antécédents généraux : autres néoplasies et leur traitement (chimiothérapie, radiothérapie pelvienne), tabagisme actif ou sevré au moment de l'inclusion
- Le traitement : présence d'une anticoagulation (anti-vitamine K, antiagrégant plaquettaire)
- Un antécédent de tumeur urothéliale : atteinte des voies excrétrices et/ou de la vessie, tumeur infiltrant le muscle ou non infiltrante et son niveau de risque de récurrence faible, intermédiaire ou élevé ; le grade cytologique le plus élevé dans les cytologies urinaires antérieures, la détection d'un carcinome in situ, les traitements antérieurs (nombre de résection, chirurgie radicale, instillations endo-vésicales) et les résultats anatomopathologiques antérieurs
- Date de la première consultation dans le service d'urologie

2.4.3 Lié au suivi urologique

- Date de la récurrence de tumeur urothéliale
- Date et résultats des explorations du suivi urologique ultérieur : des cytologies, des endoscopies diagnostiques, des examens radiologiques (tomodensitométrie, échographie), des chirurgies radicales.

2.5 Technique pour la lecture des cytologies

2.5.1 A Lyon

Les urines étaient d'abord fixées, dès leur recueil, par l'adjonction volume à volume d'éthanol 50% mélangée à une solution à 2% de polyéthylène-glycol 1500, Merck. Ces échantillons étaient centrifugés pendant 10 min à 600xg.

Avant 2005, le culot était ensuite étalé sur une lame recouverte d'albumine-glycérine ou de Poly-L-Lysine, lames Superfrost Plus® ; puis laqué au Cell-Fix®, Thermo Electron Corp. ou cytocentrifugé avec des chambres à usage unique, ThermoShandon Cytospin 4®.

Après 2005, le culot cellulaire était mis en suspension dans une solution de Preservcyt®, centrifugé à nouveau pendant 10 min à 600 tours/min. Ce 2ème culot était ajouté dans du Cytolyt® et traité dans le semi-automate Thinprep® 2000 (Hologic Corp.).

Tous les échantillons analysés étaient colorés au Papanicolaou hypochrome.

2.5.2 A Tours

Les urines étaient acheminées pures au laboratoire, stockées à +4°C. Pour augmenter la concentration cellulaire, 5 mL d'urines étaient prélevés puis centrifugés à 2400 tours/min pendant 10 min, Centrifugeuse B4i, Jouan. Le culot cellulaire de 2,5mL était gardé, puis vortexé. Pour chaque prélèvement 2 lames étaient réalisées par Cytospin, ThermoScientific Cytospin 4®. Chaque Cytospin contient 2 puits remplis de 4 gouttes d'urines, permettant d'obtenir 2 spots à lire sur chaque lame. Les Cytospin étaient centrifugés à 700 tours/min pendant 7 min. Chaque lame était fixée par 2 sprays de Labofix®, fixateur hydrosoluble. La coloration au Papanicolaou était réalisée par l'automate Leica ST5020, Leica.

2.6 Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal était la valeur prédictive positive des cytologies urinaires atypiques et classées en signification indéterminée et en suspecte de haut grade, associée à une étude de survie sans récurrence comparant les malades ayant une première cytologie atypique de signification indéterminée contre ceux ayant une cytologie atypique suspecte de haut grade.

Les critères de jugement secondaires étaient : le délai de positivité, la sensibilité et spécificité de la cytologie à Lyon et à Tours, en fonction des traitements antérieurs, en fonction du grade de cytologie antérieure, en fonction du risque de récurrence/progression de la tumeur urothéliale initiale.

2.7 Analyse statistique

Les analyses statistiques descriptives ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel™.

Les valeurs des variables quantitatives sont caractérisées par la médiane accompagnée de ses extrêmes. Les valeurs des variables qualitatives sont accompagnées des pourcentages.

Les statistiques analytiques ont été réalisées à l'aide du site internet BiostaTGV (<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>).

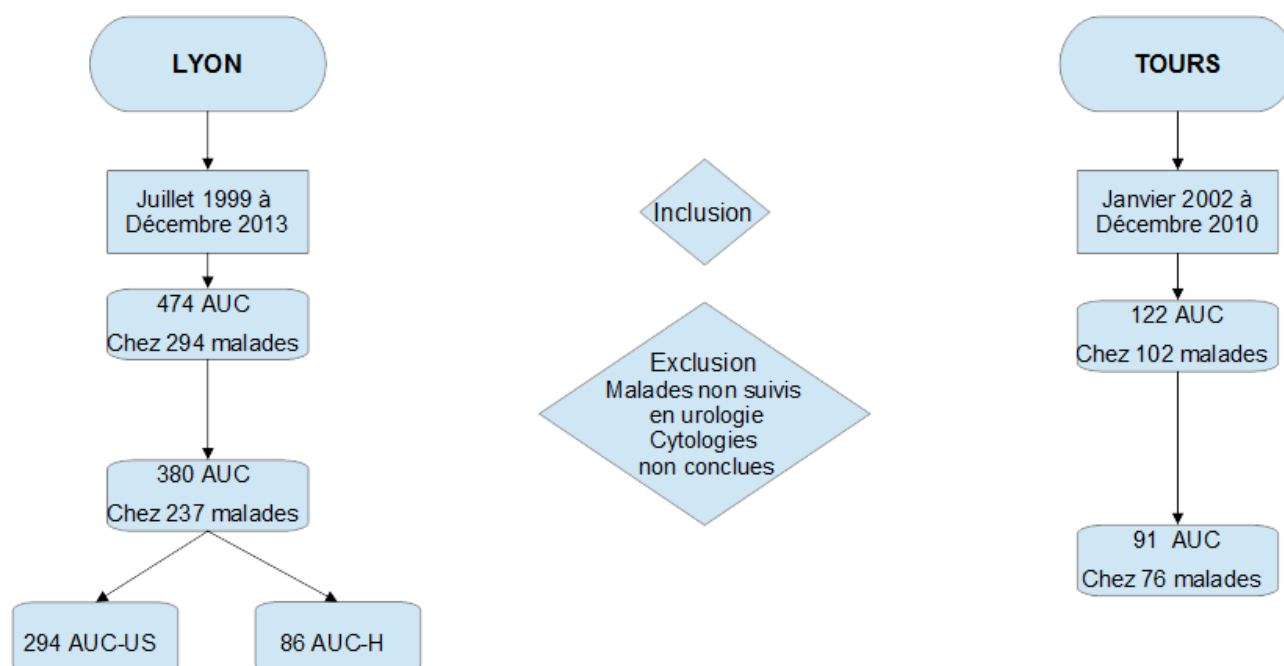
La recherche de corrélation entre 2 variables quantitatives était réalisée par le test de Chi², ou par le test exact de Fisher quand les effectifs étaient inférieurs à 5. La survie sans récurrence a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier et les survies ont été comparées en utilisant le test du Log rank.

Les facteurs influençant la survie sans récurrence ont été analysés en analyse univariée. Le seuil de significativité statistique, p, retenu était de 0,05.

3 RESULTATS

3.1 Inclusion, caractéristiques de la population, suivi

Le flow-chart suivant résume la procédure d'inclusion de la population de l'étude.



Flow-chart 1 : Sélection de la population.

Les caractéristiques de ces malades sont décrites dans le tableau 2. Les 2 populations de l'étude, les malades de Lyon et de Tours avaient des caractéristiques comparables. Plus de 60% des malades avaient une tumeur urothéliale déjà connue. Les traitements déjà reçus pour une tumeur urothéliale préexistante à l'inclusion sont résumés dans le tableau 3 ainsi que le stade de la tumeur (infiltrant le muscle ou non infiltrante de risque élevé, intermédiaire, faible).

A ce niveau, 2 différences sont significatives :

- A Tours, plus de malades ont reçu des cures longues d'instillations intra-vésicales par Amétycine (>8)

A Tours, la proportion de malades pour lesquels le suivi urologique a écarté le diagnostic d'une tumeur urothéliale était plus importante : 27,6% contre 10,5% pour les malades lyonnais ($p < 0,001$).

		LYON	TOURS	p
Age médian (en années) [extrêmes]		71 [42-95]	70 [28-90]	
Sexe	Masculin (%)	204 (86,1%)	67 (88,2%)	0,643
	Féminin (%)	33 (13,9%)	9 (11,8%)	0,643
Tabac	Actif (%)	55 (23,2%)	20 (26,3%)	0,581
	Sevré (%)	70 (29,5%)	14 (18,4%)	0,057
Antécédent de T urothéliale (%)		146 (61,6%)	50 (65,8%)	0,512
Aucun antécédent de T urothéliale (%)		91 (38,4%)	26 (34,2%)	0,512
Traitement anticoagulant (%)		91 (38,4%)	25 (32,9%)	0,387
	Aap (%)	59 (24,9%)	18 (23,7%)	0,831
	Aap x2 (%)	9 (3,8%)	2 (2,6%)	1*
	Avk (%)	14 (5,9%)	4 (5,3%)	1*
	Avk et aap(%)	9 (3,8%)	1 (1,3%)	0,461*
Antécédent néoplasique autre (%)		49 (20,7%)	18 (23,7%)	0,578
	Prostate (%)	14 (5,9%)	7 (9,2%)	0,317
	Colon/rectum (%)	11 (4,6%)	3 (3,9%)	1*
	ORL/pulmonaire (%)	8 (3,4%)	5 (6,6%)	0,223
	Autres (%)	23 (9,7%)	7 (9,2%)	0,899
	2 néoplasies (%)	7 (3,0%)	4 (5,3%)	0,475*
Traitement des autres néoplasies				
	Chimiothérapie (%)	7 (3,0%)	4 (5,3%)	0,475*
	RTE pelvienne (%)	15 (6,3%)	7 (9,2%)	0,393

Tableau 2 : Caractéristiques de la population.

Aap : antiagregant plaquettaire, Avk : Anti-vitamine K ; RTE : radiothérapie externe ; * = calcul du p par test exact de Fisher

		LYON	TOURS	p
Antécédent de Tumeur urothéliale ; n =		146	50	
TVNIM (%)		137 (93,8%)	47 (94,0%)	0,967
	Risque Faible (%)	4 (2,7%)	2 (4,0%)	0,649*
	Risque intermédiaire (%)	43 (29,5%)	13 (26,0%)	0,641
	Risque élevé (%)	86 (58,9%)	32 (64,0%)	0,525
	CIS (%)	29 (19,9%)	8 (16,0%)	0,547
TVIM (%)		10 (6,8%)	2 (4,0%)	0,734*
TVES (%)		8 (5,5%)	3 (6,0%)	1*
Traitement antérieur				
RTUV	1 (%)	54 (37,0%)	16 (32,0%)	0,525
	2 et 3 (%)	52 (35,6%)	23 (46,0%)	0,192
	(%)	29 (19,9%)	10 (20,0%)	0,983
Chirurgie radicale	Urétérectomie (%)	2 (1,4%)	1 (2,0%)	1*
	NTE/NUT (%)	5 (3,4%)	2 (4,0%)	1*
	CPT (%)	2 (1,4%)	0 (0,0%)	1*
Chimiothérapie	Chimiothérapie seule (%)	2 (1,4%)	1 (2,0%)	1*
+/- RTE	Chimiothérapie+RTE (%)	3 (2,1%)	0 (0,0%)	0,573*
Instillations intra-vésicales (%)		77 (52,7%)	28 (56,0%)	0,69
Amétycine	<3	14 (9,6%)	1 (2,0%)	0,125
	3 et 8	9 (6,2%)	7 (14,0%)	0,081
	>8	2 (1,4%)	8 (16,0%)	0,001*
BCG	<7	34 (23,3%)	8 (16,0%)	0,278
	7 et 9	15 (10,3%)	2 (4,0%)	0,253*
	>9	11 (7,5%)	6 (12,0%)	0,333
Amétycine et BCG		8 (5,5%)	4 (8,0%)	0,514*

Tableau 3 : Traitements des tumeurs urothéliales préexistantes à l'inclusion

TVNIM: Tumeur de vessie non infiltrant le muscle ; TVIM : Tumeur de vessie infiltrant le muscle, TVES : Tumeur des voies excrétrices supérieures ;

CIS : Carcinome in situ ; RTUV : résection trans-urétrale de la prostate, NTE : Néphrectomie totale élargie ; NUT : Néphro-urétérectomie totale ; CPT : cystoprostatectomie totale ; RTE : radiothérapie externe ; BCG : bacille de Calmette et Guérin ; * = test exact de Fisher

Après l'inclusion, le suivi médian était de 29 mois et de 34,5 mois respectivement à Lyon et à Tours. Le suivi total, depuis le début du suivi urologique des malades était de 57 mois (extrêmes de 1 à 238) à Lyon et de 58,5 mois à Tours (extrêmes de 1 à 216) permettant d'étudier 1360 et 266 cytologies respectivement, dont 280 et 91 AUC.

3.2 Valeur diagnostique des AUC

La valeur prédictive positive des AUC était de 75,7% (287/380) à Lyon et 35,2% (32/91) à Tours. Celle des AUC-US était de 73,5% (215/294) et de 83,7% (72/86) pour les AUC-H.

La sensibilité et la spécificité de la cytologie ont été estimées initialement en excluant les cytologies atypiques. Puis un nouveau calcul a été réalisé en intégrant les AUC aux cytologies positives. Le tableau 4 reprend ces différents calculs. L'intégration des cytologies atypiques aux cytologies positives s'accompagnait d'une augmentation de la sensibilité pour une baisse majoritairement limitée de la spécificité. Cet effet était plus conséquent pour le sous-groupe de Tours que celui de Lyon.

A LYON				
Se/Sp sans les AUC				
	T urothéliale	Pas de T urothéliale		
Cytologie +	259	11	VPP	95,9%
Cytologie -	89	621	VPN	87,4%
	Se	Sp		
	74,4%	98,6%		

Se/Sp en intégrant les AUC aux cytologies +				
	T urothéliale	Pas de T urothéliale		
Cytologie +	546	104	VPP	84,0%
Cytologie -	89	621	VPN	87,4%
	Se	Sp		
	86,0%	85,7%		

Se-Sp : AUC-H dans cytologies + et AUC-US dans cytologies -				
	T urothéliale	Pas de T urothéliale		
Cytologie +	331	25	VPP	93,0%
Cytologie -	304	700	VPN	69,7%
	Se	Sp		
	52,1%	96,6%		

A TOURS				
Se/Sp sans les AUC				
	T urothéliale	Pas de T urothéliale		
Cytologie +	18	7	VPP	72,0%
Cytologie -	10	140	VPN	93,3%
	Se	Sp		
	64,2%	95,2%		

Se-Sp en intégrant les AUC aux cytologies +				
	T urothéliale	Pas de T urothéliale		
Cytologie +	50	66	VPP	43,1%
Cytologie -	10	140	VPN	93,3%
	Se	Sp		
	86,6%	67,9%		

Se-Sp en intégrant les AUC aux cytologies -				
	T urothéliale	Pas de T urothéliale		
Cytologie +	18	7	VPP	72,0%
Cytologie -	42	199	VPN	82,6%
	Se	Sp		
	30,0%	96,6%		

Tableau 4 : Valeur diagnostique de la cytologie

T: Tumeur ; - = négative ; + = positive, Se : sensibilité, Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; AUC : cytologie urinaire atypique.

Cette amélioration de la sensibilité en considérant les AUC comme des cytologies positives est observée dans tous les sous-groupes de l'étude comme résumé dans le tableau 5. La meilleure sensibilité correspond aux patients de Lyon et de Tours ayant un antécédent de carcinome in situ avant l'inclusion ou un antécédent de TVNIM de risque élevé.

		LYON			
		En excluant les AUC		AUC ajoutées aux cytologies positives	
		Se	Sp	Se	Sp
Sexe	Féminin	74,5%	96,9%	86,2%	76,8%
	Masculin	74,4%	98,4%	85,9%	86,8%
Antécédent de TVNIM	Risque faible et intermédiaire	58,6%	99,5%	78,7%	88,4%
	Risque élevé	80,6%	98,1%	88,7%	85,2%
Antécédent de CIS		96,6%	97,4%	98,2%	90,5%
Antécédent d'IIV	Amétycine	63,6%	100,0%	77,4%	91,2%
	BCG	84,1%	97,7%	90,5%	82,5%

		TOURS			
		En excluant les AUC		AUC ajoutées aux cytologies positives	
		Se	Sp	Se	Sp
Sexe	Féminin	50,0%	90,0%	72,7%	64,3%
	Masculin	75,0%	96,9%	89,0%	75,0%
Antécédent de TVNIM	Risque faible et intermédiaire	44,4%	98,6%	68,8%	82,9%
	Risque élevé	82,3%	94,2%	91,2%	77,2%
Antécédent de CIS		84,6%	100,0%	90,9%	95,2%
Antécédent d'IIV	Amétycine	55,6%	100,0%	73,3%	86,7%
	BCG	100,0%	93,0%	100,0%	74,1%

Tableau 5 : Sensibilité et Spécificité selon les antécédents

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : Valeur prédictive positive ; AUC : cytologie urinaire atypique ; TVNIM : Tumeur de vessie non infiltrant le muscle ; CIS : Carcinome in situ ; IIV : instillations intra-vésicales ; BCG : Bacille de Calmette et Guérin.

3.3 Patients sans antécédent de tumeur urothéliale ayant une cytologie urinaire atypique

La proportion de ces malades dans les sous-groupes de Tours et de Lyon était comparable avec respectivement 26 malades sur 76 et 91 sur 237, soit 34,2% et 38,4 % ($p = 0,512$). Par contre, diffère de façon significative, la proportion de patients n'ayant aucune tumeur urothéliale diagnostiquée dans le suivi urologique, avec 25 malades à Lyon (10,5%) et 21 malades à Tours (27,6%) ($p = 0,003$). Les étiologies probables de leur AUC sont listées dans le tableau 6.

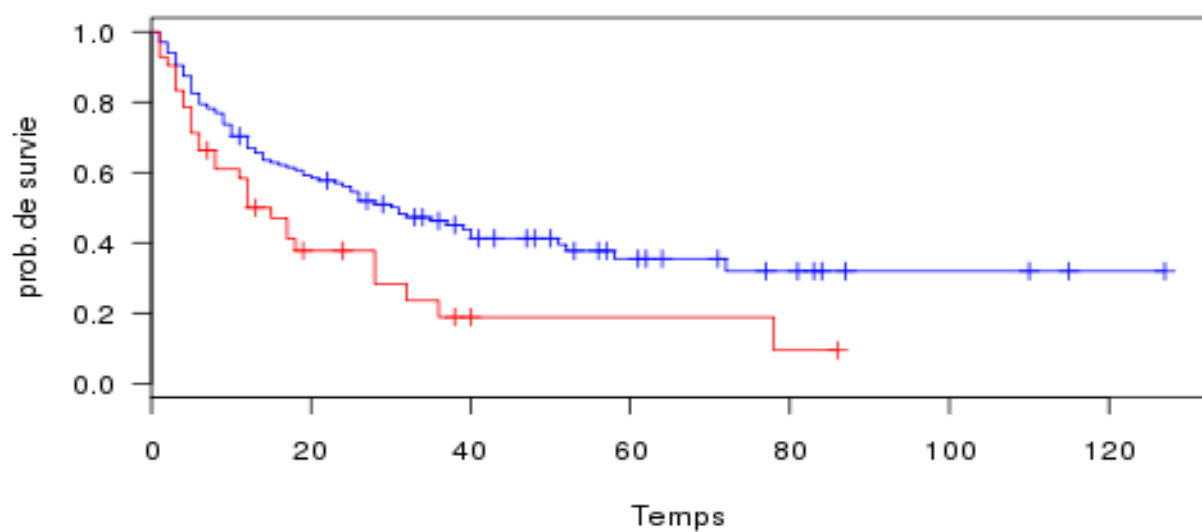
Malades sans Tumeur urothéliale		
	LYON	TOURS
Total	25 (10,5%)	21 (27,6%)
HBP	9	5
Grefe	3	1
Lithiase	3	2
SAD	1	0
Vessie neurologique	1	4
Tuberculose	1	1
Néphrologie	1	1
autre	6	7

Tableau 6 : Étiologies probables des AUC des malades sans tumeur urothéliale.

HBP : hyperplasie bénigne de la prostate ; SAD : sonde à demeure

3.4 Etude de survie sans récidive entre une première cytologie AUC-US et AUC-H

Une différence significative a été mise en évidence entre la survie sans récidive d'une première cytologie atypique AUC-US et AUC-H, en faveur des AUC-US, ($p = 0,007$). La figure 6 montre la comparaison par le test du log rank des 2 courbes de survie selon la méthode Kaplan -Meier.



Effectif	Observés	Attendus
170	87	97,4
42	29	18,6

Figure 6 : Courbes de survie des AUC-US et des AUC-H selon la méthode de Kaplan-Meier.
Courbe Bleue : AUC-US ; courbe rouge : AUC-H.

L'analyse univariée sur ces 2 populations de Lyon, permet de mettre en évidence 3 différences significatives entre les malades ayant une première cytologie atypique de type AUC-US ou de type AUC-H : un antécédent avant l'inclusion de cytologie uniquement de bas

grade en faveur des AUC-US, ou un antécédent de cytologie comprenant du haut grade, et le sexe féminin en défaveur des AUC-H, comme rapporté dans le tableau 7.

Première AUC	AUCUS	AUCH	p
Age médian (en années) [extrêmes]	71,5 [42-95]	71,5 [54-90]	p = 0,67
Sexe Ratio (Femme/Homme) (%)	19/151 (12,6%)	10/32 (31,3%)	p < 0,05*
Aucun antécédent de Tumeur urothéliale (%)	52 (30,6%)	13 (31,0%)	p = 0,96
Antécédent de TVNIM de risque faible (%)	4 (2,4%)	0 (0,0%)	p = 1
Antécédent de TVNIM de risque intermédiaire (%)	38 (22,4%)	4 (9,5%)	p = 0,13
Antécédent de TVNIM de risque élevé (%)	64 (37,7%)	22 (52,4%)	p = 0,08
Antécédent de tumeur urothéliale infiltrant le muscle (%)	11 (6,5%)	3 (7,1%)	p = 1
Antécédent de Carcinome in situ (%)	18 (10,6%)	11 (26,2%)	p = 0,08
Antécédent de cytologie de faible grade (%)	48 (28,2%)	4 (9,5%)	p < 0,05*
Antécédent de cytologie de haut grade (%)	69 (40,6%)	25 (59,5%)	p < 0,05*
Antécédent d'instillations intra-vésicales (%)	59 (34,7%)	18 (42,9%)	p = 0,33
Tabagisme actif (%)	37 (21,8%)	12 (28,6%)	p = 0,35
Tabagisme sevré (%)	52 (30,6%)	12 (28,6%)	p = 0,80
Antécédent d'autre(s) néoplasie(s) (%)	34 (20,0%)	13 (31,0%)	p = 0,13

Tableau 7 : Analyse univariée entre les malades ayant une première cytologie AUC-US et AUC-H.

4 DISCUSSION

Face à l'absence de recommandations des sociétés savantes sur l'interprétation clinique à donner aux cytologies atypiques, cette étude légitime leur prise en compte dans le suivi des malades. L'étude de la survie sans récurrence différente entre les AUC-US et AUC-H vient renforcer les critères établis par Piaton et al. [19], pour leur classification cytologique.

4.1 Sensibilité et spécificité de la cytologie urinaire

Les sensibilités et spécificités de la cytologie dans les 2 centres d'inclusion étaient différentes. A Tours, elles étaient respectivement de 64,2% et de 95,2%. A Lyon, elles étaient évaluées à 74,4% et 98,6%. Cependant, bien que différents, au regard de la littérature, les résultats de ces 2 centres sont excellents. (cf Tableau 8). La sensibilité du centre lyonnais est parmi les plus élevée, décrite dans la littérature. Cette différence peut être expliquée par la difficulté d'interprétation et sa variabilité entre les cytologistes et entre les centres comme décrite dans l'étude de Raitanen et al. [12]. Les méthodes de traitement de cytologie différaient entre ces 2 centres, mais les études s'accordent à dire qu'à expérience égale les techniques sont équivalentes [9].

1er auteur	Revue et année	Malades inclus	Nouveaux cas (%)	Cytologies	Sensibilité	Spécificité
Garbar ^[11]	Cytopathology 2007	139	13,8% des cytologies	592	37,0 à 81,0%	95,0 à 99,0%
Lotan ^[20]	Urology 2003	Méta-analyse	54 études	> 10 000	34,0%	99,0%
Lokeshwar ^[21]	Urology 2005	Revue de la littérature			67,0%	80,0%
Planz ^[22]	EJSO 2005	495	353 (71,3%)	1380	38,0%	98,3%
Van Rhijn ^[23]	Eur Urol 2005	Méta-analyse	26 études		35,0%	94,0%
Yafi ^[24]	Urol Oncol 2014	109	43 (39%)	109	48,0%	86,0%
Yafi ^[25]	Urol Oncol in press	1114	438 (39%)	2698	32,0%	88,0%
Bolenz ^[26]	Urol Oncol 2013	503	0	503	47,1%	NA
Lyon	Cette étude	237	91 (38,4%)	380	86,0%	85,7%
Tours	Cette étude	76	26 (34,2%)	91	86,5%	67,9%

Tableau 8 : Sensibilité et Spécificité de la cytologie urinaire dans la littérature.

On peut noter comme différence certaine le nombre de cytologies en général et de cytologies par malade qui étaient plus élevés à Lyon qu'à Tours ; 1360 cytologies pour 237 malades contre 266 cytologies pour 76 malades respectivement. Le recueil de données a permis de s'apercevoir qu'à Tours, quand une lésion était observée en cystoscopie avec une indication de RTUV, la cytologie n'était pas prélevée. Cette absence de prélèvement potentiellement positif ne permettait pas un recrutement simple et en plus grand nombre de cytologies malignes, et donc moins d'occasions de diagnostiquer et d'observer les critères de malignité. Une autre différence notable entre les 2 centres était que les cytologies sont traitées par des cytologistes hyperspécialisés, ne travaillant que dans ce domaine à Lyon, alors qu'au centre de Tours, les médecins qui interprètent les cytologies étaient multidisciplinaires et travaillaient également en anatomopathologie et de ce fait ne pouvaient consacrer autant de temps à la cytologie pure. Ainsi, les études de variabilité mettent en évidence plus qu'une différence d'expérience comme une des causes de la variabilité inter-observateur, une différence entre les équipes [12].

Dans cette étude, les malades avec une cytologie atypique sans tumeur urothéliale ni préexistante à l'inclusion, ni diagnostiquée au décours, n'ont pas été exclus. Ce protocole a nuit clairement aux chiffres de la cytologie tourangelle puisque les malades sans maladie urothéliale représentaient 27,8% de la population. L'objectif premier était de refléter la réalité des situations cliniques fréquentes, notamment une première cytologie atypique sur une suspicion de tumeur urothéliale. La proportion des malades sans antécédent de tumeur urothéliale, de nouveaux cas potentiels était de 34 à 38%. Toutes les études n'ont pas eu cette rigueur et une notamment a exclu ces malades de l'analyse (cf Tableau 8).

Beaucoup d'études ont estimé la sensibilité et la spécificité de la cytologie face au diagnostic ultérieur de tumeur urothéliale de bas grade ou de haut grade [24-26]. Leurs

résultats sont unanimes, plus le stade et le grade cytologique d'une tumeur urothéliale sont élevés, plus la sensibilité de la cytologie qui précède leur diagnostic augmente [9]. Pour le raisonnement clinique, une étude des sensibilités et de spécificités en fonction du terrain, des antécédents des malades semblait plus réaliste et plus applicable à la pratique quotidienne du clinicien, de l'urologue. Cependant, les résultats de cette étude révèlent que plus le stade et le grade cytologique de l'antécédent de tumeur urothéliale du malade est élevé plus la sensibilité de la cytologie augmente également.

4.2 Les cytologies urinaires atypiques et leur valeur prédictive positive

Cette étude reprend la suite de la cohorte déjà publiée à 2 reprises de Piaton et al. pour le centre de Lyon [18-19]. La première étude révélait une VPP de 90,2% de 183 AUC. La VPP de notre étude sur le centre lyonnais pour toutes les AUC était de 76%. Cette fois-ci l'analyse des cytologies et de leur corrélation cyto-radio-histologique a été confiée à une équipe urologique, clinicienne, donnant lieu à des interprétations différentes de la corrélation. Par exemple, ont été exclues les cytologies entre 2 instillations intravésicales, ou celles précédant une électrocoagulation de vessie. (non fait pour les études précédentes). Les instillations intravésicales ont une efficacité prouvée sur les TVNIM pour prévenir les récides et une efficacité sur le CIS notamment [2]. Ainsi une cytologie positive pour laquelle aucune récide n'est retrouvée par la suite peut être une cytologie vraiment positive sur laquelle l'instillation intravésicale a été efficace. De même, pendant le suivi d'une TVNIM, des polypes de petite taille peuvent être visualisés lors d'une cystoscopie de contrôle. Au vu du faible nombre, et de la petite taille des lésions, la prise en charge chirurgicale peut consister en une coagulation de ces lésions, sans en prélever pour analyse anatomopathologique. Or, Park, et al. [29] ont comparé électrocoagulation et résection chez des malades ayant une TVNIM comparable dans 66 à 71% des cas, ces petites lésions n'étaient pas des récides.

Les résultats de nos centres sur la VPP des AUC étaient compris dans la fourchette de valeurs rapportées dans la littérature (cf Tableau 9). Cependant si celles-ci sont tant hétérogènes, c'est que les définitions des AUC sont aussi variables qu'il existe d'études. Renshaw décrit des AUC comme ayant des augmentations du RNC, des contours nucléaires irréguliers, le tout selon leur répartition focale ou diffuse dont la classification reste complexe et donc subjective [14]. Deshpande et al. prennent en compte d'autres critères : hypercellularité, placards cellulaires, anomalie de la membrane nucléaire [15].

Reste le débat de la considération des AUC dans les cytologies positives ou négatives. Les meilleurs compromis, les plus performants restent de les considérer comme des cytologies positives. Les études publiées sur le sujet rapportent un bénéfice de l'inclusion des AUC aux cytologies positives pour la sensibilité de la cytologie, au prix d'une baisse limitée de sa spécificité [27]. De même, pour les cytologies dans les frottis cervico-utérin où les cytologies atypiques ont été beaucoup étudiées puisque prédictives de tumeur du col, Pitman et al. avaient en 2002 rapporté que de diminuer ou d'éliminer la catégorie des frottis atypiques diminuait la sensibilité pour détecter les lésions intraépithéliales de haut grade de 100% à 41% [30].

1er auteur	Revue et année	AUC	Période d'inclusion	Suivi	VPP
Deshpande ^[15]	Cancer Cytopathology 2005	201	Janvier à juin 1995	5 ans	23,4%
Brimo ^[27]	Anatomic Pathology 2009	691	Janvier à juillet 2006	2 ans	81,0%
Mokhtar ^[28]	Urol Annals 2010	72	2000-2009	1 an	68,0%
Van den Bussche ^[17]	Cancer Cytopathology 2013	352	Juillet 2007 à juin 2009	3 ans	AUC-H = 100,0% AUC-US = 18,0%
Piaton ^[18]	Ann Pathol 2011	435	1999-2009	6 à 57 mois	86,8%
Piaton ^[19]	Cytopathology 2013	221	1999-2011	17,6 mois	AUC-H = 38,0%* AUC-US = 8,3%*
Lyon	Cette étude	380	Juillet 1999 à déc. 2013	29 mois	AUC-H = 83,7% AUC-US = 73,5%
Tours	Cette étude	91	2002-2010	34 mois	35,20%

Tableau 9 : Valeur prédictive positive des AUC dans la littérature.

VPP : valeur prédictive positive ; * = valeur prédictive positive de tumeur urothéliale de haut grade

4.3 La classification des AUC en AUC-H et AUC-US

La 2ème étude sur la cohorte lyonnaise de Piaton et al. s'intéressait à la distinction des AUC-US et des AUC-H et à leur VPP de maladie urothéliale de haut grade qui était respectivement de 38 et 8,3%. Ainsi, comme pour l'autre étude faisant référence dans le domaine de la classification des AUC selon un modèle proche de Bethesda, les VPP sont basses car juste le reflet des maladies urothéliales de haut grade. Bien que la récurrence et la progression soient plus élevées pour les TVNIM de haut grade, 31,0% et 78,0% respectivement, ces risques ne sont pas nuls dans les autres catégories de TVNIM. D'un point de vue clinique, cette restriction d'étude n'était pas justifiée.

4.4 La survie sans récurrence

Cette étude est la première à rapporter une courbe de survie sur les AUC notamment leur distinction en AUC-H et AUC-US. De plus, elle appuie la nécessité de les différencier d'un point de vue clinique et donc cytologique avec une survie sans récurrence significativement meilleure pour les AUC-US. Une analyse multivariée est actuellement en cours de réalisation pour valider entièrement cette donnée.

4.5 Biais probables de cette étude, analyses ultérieures de cette cohorte

Face à la variabilité d'interprétation des cytologies, dont une des causes peut être une technique de traitement inadaptée, une étude des pratiques, voire une homogénéisation des procédures aurait été intéressante. Autant les cytologies de Lyon ont été relues par un cytologiste expérimenté, autant les cytologies de Tours ont été lues par plusieurs cytologistes sans relecture centralisée. L'analyse rétrospective de Tours a inclus des malades ayant une AUC entre 2002 et 2010. Ce qui a permis de pouvoir comparer 2 groupes au suivi médian

similaire. L'absence d'analyse multivariée pour la survie sans progression, et l'absence d'évaluation de la survie sans progression, spécifique ou globale renforce l'indication d'approfondir l'analyse des données, notamment pour le sous-groupe des tumeurs urothéliales du haut appareil. L'expertise et les chiffres excellents rapportés sur le centre lyonnais, mais aussi ses différences avec un autre centre moins expérimenté, appuient l'idée d'une diffusion de leurs critères de classification à d'autres centres de façon à évaluer leur reproductibilité et leur fiabilité.

5 CONCLUSION

Les AUC sont prédictives d'un diagnostic ou d'une récurrence de tumeur urothéliale. Au contraire de la politique actuelle, où elles ne sont pas évoquées dans les recommandations des sociétés savantes urologiques, et souvent méprisées des urologues, elles doivent être considérées comme des cytologies positives. La classification en AUC-US et AUC-H pourrait permettre de standardiser et d'homogénéiser les pratiques et la reproductibilité de leur diagnostic. À terme, comme pour la prise en charge du cancer du col utérin, leur diagnostic pourrait aboutir à des recommandations cliniques sur le suivi ou les explorations à réaliser chez les malades.

6 BIBLIOGRAPHIE

- [1] Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell MF, editors. Campbell-Walsh urology / editor-in-chief, Alan J. Wein ; [editors, Louis R. Kavoussi ... et al.]. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
- [2] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larré S, Pignot G, Quintens H, et al. CCAFU Recommendations 2013 : bladder carcinoma. Prog Urol 2013;24 (S2):S105-25.
- [3] Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larré S, Pignot G, Quintens H, et al. CCAFU Recommendations 2013 : Upper urinary tract carcinoma. Prog Urol 2013;24 (S2):S126-32.
- [4] Seisen T, Roupêt M. Résection endoscopique des tumeurs de vessie n'infiltrant pas la musculuse avec Hexvix®. Prog Urol 2013;23:1177-80.
- [5] Roupêt M, Wallerand H, Traxer O, Roy C, Mazerolles C, Saint F et al. Checkup and management of upper urinary tract tumours in 2010 : an update from the committee of cancer from the french national association of urology. Prog Urol 2010;20:260-71.
- [6] Eble J. World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon : IARC Press, 2004.
- [7] Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables : a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49:466-77.
- [8] Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Ojea A, et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin : external validation of the EORTC risk tables. Eur Urol 2011;60:423-30.
- [9] Molinié V and Vieillefond A. Apport de la cytologie urinaire (méthodologie, intérêt et limites). Rev Fr Labor 2008;398:25-36.
- [10] Raab SS, Grzybicki DM, Vrbic CM, Geisinger KR. Urine cytology discrepancies : frequencies, causes, and outcomes. Am J Clin Pathol 2007;127:946-53.
- [11] Garbar C, Mascaux C and Wespès E. Is urinary tract cytology still useful for diagnosis of bladder carcinomas ? A large series of 592 bladder washings using a five-category classification of different cytological diagnoses. Cytopathology 2007;18:79-83.
- [12] Raitanen MP, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. Eur Urol 2002;41:284-9.

- [13] Amin MB, Young RH. Intraepithelial lesions of the urinary bladder with a discussion of the histogenesis of urothelial neoplasia. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:84-97.
- [14] Renshaw AA. Subclassifying atypical urinary cytology specimens. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2000;90:222-9.
- [15] Deshpande V and McKee GT. Analysis of atypical urine cytology in a tertiary care center. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2005;105:468-75.
- [16] Rosenthal DL, VandenBussche CJ, Burroughs FH, Sathiyamoorthy S, Guan H and Owens C. The John Hopkins Hospital template for urologic cytology samples : Part I- Creating the template. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2013;121:15-20.
- [17] VandenBussche CJ, Sathiyamoorthy S, Owens CL, Burroughs FH, Rosenthal DL and Guan H. The Johns Hopkins Hospital Template for urologic cytology samples : Part II and III-Improving the predictability of indeterminate results in urinary cytologic samples : an outcomes and cytomorphologic study. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2013;121:21-8.
- [18] Piaton E, Advenier AS, Benaïm G, Decaussin Petrucci M, Mege Lechevallier F and Ruffion A. Atypical urothelial cells (AUC) : A Bethesda-derived wording applicable to urinary cytopathology. *Ann Pathol* 2011;31:11-7.
- [19] Piaton E, Decaussin-Petrucci M, Mege-Lechevallier F, Advenier AS, Devonec M and Ruffion A. Diagnostic terminology for urinary cytology reports including the new subcategories 'atypical urothelial cells of undetermined significance' (AUC-US) and 'cannot exclude high grade' (AUC-H). *Cytopathology* 2014;25(1):27-38.
- [20] Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumour markers versus cytology : results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology* 2003;61:109-18.
- [21] Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3rd, *et al.* Bladder tumour markers beyond cytology : international consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005;66(S2):35-63.
- [22] Planz B, Jochims E, Deix T, Caspers HP, Jakse G and Boecking A. The rôle of urinary cytology for detection of bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(3):304-8.
- [23] Van Rhijn BW, Van der Poel HG, and Van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance : a systematic review. *Eur Urol* 2005;47:736-48.
- [24] Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, and Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2014, in press.

- [25] Yafi FA, Brimo F, Auger M, Aprikian A, Tanguay S and Kassouf W. Is the performance of urinary cytology as high as reported historically ? A contemporary analysis in the detection and surveillance of bladder cancer. *Urol Oncol* 2014;32(1):27.e1-6.
- [26] Bolenz C, West AM, Ortiz N, Kabbani W and Lotan Y. Urinary cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder – a flawed adjunct to cystoscopy ? *Urol Oncol* 2013;31:366-71.
- [27] Brimo F, Vollmer RT, Case BC, Aprikian A, Kassouf W and Auger M. Accuracy of urine cytology and the significance of an atypical category. *Am J Clin Pathol* 2009;132:785-93.
- [28] Mokhtar GA, Al Dousari M and Al-Ghamedi D. Diagnostic significance of atypical category in the voided urine samples : a retrospective study in a tertiary care center. *Urol Ann* 2010;2:100-6.
- [29] Park DS, Hwang JH, Gong IH, Choi DK, Kang MH, Oh JJ. An analysis of the efficacy, safety and cost-effectiveness of fulguration under local anesthesia for small-sized recurrent masses : a comparative analysis to transurethral resection of bladder tumors in a matched cohort. *J Endourol* 2013;27:1240-4.
- [30] Pitman MB, Cibas ES, Powers CN, Renshaw AA and Frable WJ. Reducing or eliminating use of the category of atypical squamous cells of undetermined significance decreases the diagnostic accuracy of the Papanicolaou smear. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2002;96:128-34.

7 LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM des tumeurs de vessie

Annexe 2 : Classification TNM des tumeurs des VES

ANNEXE 1 : Classification TNM 2010 des tumeurs de vessie [2]

Classification TNM 2010 des tumeurs de la vessie

T Tumeur primitive

Le suffixe « m » doit être ajouté à la catégorie T appropriée pour indiquer l'existence des tumeurs multiples. Le suffixe « is » peut être ajouté à toute catégorie T pour indiquer l'existence de carcinome *in situ* associé.

- Tx Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 Pas de signe de tumeur primitive
- Ta Carcinome de type papillaire non infiltrant
- Tis Carcinome *in situ* : *flat tumor*
- T1 Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial
- T2 Tumeur envahissant la musculature
 - pT2a Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne)
 - pT2b Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)
- T3 Tumeur envahissant le tissu péri-vésical
 - pT3a Atteinte microscopique
 - pT3b Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)

- T4 Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale
 - T4a Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus
 - T4b Paroi pelvienne ou paroi abdominale

N Ganglions lymphatiques régionaux

- Nx Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N0 Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N1 Atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)
- N2 Atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré)
- N3 Atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s)

M Métastases à distance

- M0 Absence de métastase à distance
- M1 Métastase(s) à distance

ANNEXE 2 : Classification TNM 2010 des tumeurs des voies excrétrices supérieures

Classification TNM 2010 des tumeurs des voies excrétrices supérieures

T Tumeur primitive

- Tx Tumeur primitive non évaluable
- T0 Tumeur primitive non retrouvée
- Ta Carcinome papillaire non invasif
- Tis Carcinome *in situ*
- T1 Tumeur envahissant le chorion
- T2 Tumeur envahissant la musculature
- T3 *Bassin et calices* : tumeur dépassant la musculature envahissant la graisse péri-pyélique ou le parenchyme rénal
- *Uretere* : tumeur dépassant la musculature et envahissant la graisse péri-urétérale
- T4 Tumeur envahissant les organes de voisinage ou la graisse péri-rénale à travers le rein

N Ganglions lymphatiques régionaux

- Nx Ganglions non évaluables
- N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 Métastase ganglionnaire unique ≤ 2 cm
- N2 Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et ≤ 5 cm ou métastase(s) ganglionnaire(s) multiple(s) ≤ 5 cm
- N3 Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm

M Métastases à distance

- Mx Métastases non évaluable
- M0 Absence de métastase à distance
- M1 Métastase(s) à distance

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

FOUQUET Mélanie Thèse n°

65 pages – 9 tableaux – 6 figures

Résumé :

Introduction : L'objectif de cette étude était d'évaluer la pertinence clinique des atypies cytologiques urinaires (AUC) et de leur classification expérimentale en signification indéterminée (AUC-US) ou en suspecte de haut grade (AUC-H).

Matériel et Méthodes : Cette étude multicentrique, rétrospective a inclus tous les malades ayant eu une AUC, entre juillet 1999 et décembre 2013, au CHU de Lyon ; et, entre janvier 2002 et décembre 2010 au CHRU de Tours. Une étude de la sensibilité, spécificité, et de la survie sans récurrence a été réalisée. L'étude de la survie sans récurrence n'a porté que sur les malades de Lyon pour lesquels la distinction AUC-US et AUC-H était disponible.

Résultats : A Lyon, 237 malades ont été inclus, avec un suivi médian de 29 mois : 1360 cytologies, 380 AUC, 86 AUC-H et 294 AUC-US. La valeur prédictive positive (VPP) des AUC, des AUC-US et des AUC-H était de 75,7% ; 73,5% et 83,7% respectivement. La sensibilité et la spécificité des 980 cytologies non atypiques étaient de 74,4% et 98,6% respectivement. En intégrant les AUC aux cytologies positives, la sensibilité était améliorée à 86,0%, associée à une baisse de la spécificité à 85,8%. La survie sans récurrence était meilleure pour le groupe des AUC-US, avec une influence des antécédents de cytologie de bas ou de haut grade et du sexe.

A Tours, 76 malades ont été inclus : 266 cytologies dont 91 AUC, avec un suivi médian de 34,5 mois. La VPP des AUC était de 35,2%, améliorée à 81,8% pour les malades ayant un antécédent de carcinome in situ. La sensibilité et la spécificité des 175 cytologies non atypiques était respectivement de 64,2% et 95,2% et de 86,6% et 67,9% si les AUC étaient intégrées aux cytologies positives.

Conclusion : Les AUC sont suspectes de tumeur urothéliale et doivent être considérées comme des cytologies positives. La classification en AUC-US et AUC-H pourrait permettre de standardiser et d'homogénéiser les pratiques et la reproductibilité, et de guider le clinicien sur le suivi ou les explorations à réaliser chez les malades.

Mots-clés : cellules urothéliales atypiques, cytologie urinaire, tumeur urothéliale, cancer de la vessie.

Président de Jury	Monsieur le Professeur HAILLOT Olivier, PU-PH, Urologie, CHRU de Tours
Membres du jury	<u>Monsieur le Professeur BRUYERE Franck, PU-PH, Urologie, CHRU de Tours</u>
	Monsieur le Professeur RUFFION Alain, PU-PH, Urologie, Hôpital Lyon Sud
	Madame le Docteur GAUDY-GRAFFIN Catherine, MCU-PH, Virologie, CHRU de Tours
	Monsieur le Docteur PIATON Eric, PH, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron

Date de la soutenance : 27/10/2014