CHAPITRE I ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS SUPERFICIELLES DE LA VESSIE

C. BILLEREY - M. SIBONY

A. Embryologie et histologie de la vessie

I. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

La vessie est essentiellement d'origine endodermique. Elle dérive du cloaque qui est lui-même issu de la confluence de la partie postérieure de l'intestin primitif, de l'allantoïde en avant et des canaux de Wolff latéralement. Dès la 5e semaine un éperon mésenchymateux périnéal progresse jusqu'à la membrane cloacale et divise le cloaque en rectum en arrière et sinus urogénital en avant. Ce dernier formera la plus grande partie de la vessie. Dès la 4e semaine, la partie terminale des canaux de Wolff s'incorpore progressivement à la paroi postérieure du sinus urogénital pour former le trigone. La muqueuse trigonale initialement mésodermique sera peu à peu remplacée par l'épithélium endodermique du sinus urogénital. Durant le développement embryonnaire, l'allantoïde régresse pour former l'ouraque qui s'atrophie à la fin de la vie fœtale pour ne laisser qu'un cordon fibreux appelé ligament ombilical médian, allant du dôme vésical à l'ombilic [1].

II. RAPPEL HISTOLOGIQUE

La paroi vésicale comporte 3 plans de dedans en dehors :

- la muqueuse composée d'un épithélium et d'un chorion
- le plan musculaire
- l'adventice couverte d'une séreuse à la partie supérieure de la vessie

1. L'UROTHÉLIUM

L'épithélium qui tapisse l'ensemble des voies urinaires a reçu différents qualificatifs : excréto-urinaire, transitionnel, paramalpighien et urothélial. Le terme « urothélial » est à ce jour le plus largement utilisé et traduit bien l'autonomie et la spécificité de cet épithélium.

a) Microscopie optique

L'urothélium apparaît stratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou en distension. Il repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou lamina propria. On décrit 3 couches de cellules urothéliales:

- La couche de cellules basales comporte des noyaux non alignés.
- La couche de cellules intermédiaires est formée de 1 à 4 assises. Ces cellules sont difficiles à distinguer des cellules basales (**Figure 1a**); elles sont ovoïdes, avec un grand axe perpendiculaire à la membrane basale. Elles sont aussi appelées cellules en raquettes car certaines d'entre elles possèdent un prolongement cytoplasmique amarré à la membrane basale épithéliale. Cette particularité a valu à cet épithélium d'être considéré abusivement comme un revêtement pseudostratifié [2].

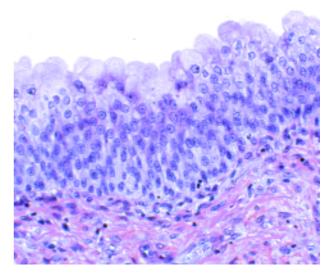


Figure 1 a : Urothélium normal

- La couche superficielle en contact avec la lumière vésicale, est composée de cellules de grande taille encore appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules en parapluie. Ces cellules ont un cytoplasme éosinophile et comportent parfois plusieurs novaux. Chacune d'elles coiffe plusieurs cellules intermédiaires et elles n'ont aucun contact membranaire avec la membrane basale épithéliale. Leur pôle apical est tapissé d'un film de sialomucines (glycosaminoglycanes) qui constitue le glycocalyx et se colore par le PAS, le mucicarmin et le bleu alcian à pH acide. Le cytoplasme des cellules superficielles contient parfois de très fines gouttelettes de sécrétion présentant les mêmes affinités tinctoriales que le glycocalix. Du gycogène, coloré par le PAS, est présent en plus ou moins grande quantité dans toutes les cellules.

Au sein de l'assise basale, il existe des cellules endocrines éparses, non repérables sur la coloration standard, mais bien mises en évidence par les marqueurs immunohistochimiques des cellules neuro-endocrines (chromogranine A, synaptophysine). Elles sont argyrophiles et positives avec la coloration de Grimélius. Ces cellules sont très rares dans la vessie, mais plus fréquentes dans la partie proximale de l'urètre. Elles sont susceptibles de sécréter diverses hormones telles que : sérotonine, HCG, bombésine, somatostatine.

b) Microscopie électronique

1. Les cellules superficielles

Elles possèdent une membrane plasmique apicale hautement spécialisée. Cette membrane unitaire est trilaminaire avec une lame claire centrale séparant 2 lames denses qui sont d'épaisseur inégale. Il existe par endroit des plaques circulaires ou polygonales où la membrane unitaire a la particularité d'être asymétrique et mesure 120 Å d'épaisseur. Ces plaques sont séparées par des zones de membrane unitaire symétrique de 90 Å d'épaisseur. L'ensemble réalise une mosaïque où la membrane asymétrique représente 70% de la surface cellulaire en contact avec l'urine.

Le cytoplasme des cellules superficielles contient des vésicules discoïdes fusiformes ou sphériques qui sont bordées d'une membrane unitaire asymétrique et peuvent s'ouvrir à la surface luminale. L'incorporation de ces vésicules conditionne la plasticité de l'urothélium et donc l'expansion de la paroi vésicale. Cette membrane unitaire asymétrique contient 4 protéines de membrane majeures : les uro-

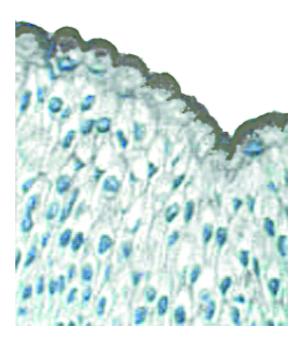


Figure 1 b : Immunomarquage des cellules urothéliales super ficielles par l'anticorps anti-uroplakines

plakines Ia, Ib, II et III [3] spécifiques de la cellule urothéliale différenciée et mature (**Figure 1 b**).

Les cellules sont soudées entre elles par des jonctions étroites de type *zonula occludens* situées sur les bords latéraux, en position juxta-apicale et participent à l'étanchéité de la surface épithéliale.

2. Les cellules intermédiaires

Elles possèdent une membrane unitaire symétrique et sont réunies par des desmosomes relativement peu nombreux. La rareté de ceux-ci permet une certaine mobilité des cellules les unes par rapport aux autres et contribue à la plasticité du revêtement. Elles contiennent, comme les cellules superficielles, des vésicules à membrane asymétrique qui constitueraient une réserve membranaire destinée à être incorporée dans la membrane plasmique des cellules superficielles.

3. Les cellules basales

Elles apparaissent moins matures et sont liées à la membrane basale par des hémi-desmosomes.

Alors que les cellules intermédiaires et superficielles comportent de fins filaments, des lysosomes, des vésicules, et un appareil de Golgi et un réticulum endoplasmique bien développés, les cellules basales sont dépourvues de vésicules et de lysosomes et pauvres en organites et en filaments.

Les caractéristiques immunohistochimiques des cellules urothéliales sont résumées dans le **tableau 1**.

Tableau 1 : Caractères immunohistochimiques de l'urothélium normal (inspiré de J Southgate [176] et B Helpap [27])

		cellules intermédiaires	cellules superficielles
KL1	+	+	+
34BE12 (1-5-10-14)	++	-	-
CK 7	++	++	++
CK 8	+	+	++
CK 13	++	++	-
CK 16	-	-	-
CK 18	+	+	+++
CK 19	++	++	++
CK 20	+/-	+/-	++
Uroplakine I	-	-	++
Uroplakines	-	-	+++
E-cadherine	++	++	++

4. La membrane basale

Elle est peu épaisse et se compose de 2 couches apposées l'une à l'autre : la *lamina densa* externe et la *lamina lucida* en position interne, au contact des cellules urothéliales.

2. LE CHORION OU LAMINA PROPRIA

Il est composé d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous-jacent. Il mesure en moyenne 1,4 mm d'épaisseur selon Cheng [4]. Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme. Il comporte 2 parties, l'une superficielle, l'autre profonde, qui sont séparées par la musculaire muqueuse ou muscularis mucosae située à michemin entre l'urothélium et la musculaire propre (Figure 1 c). Cette musculaire muqueuse décrite seulement en 1983 par Dixon et Gosling [5], se présente comme une mince couche de cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus. Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince. Sa fréquence est diversement appréciée selon les auteurs : Elle est visible

- dans 40 à 60% des vessies selon Keep [6]
- dans 35% des cas sur une série de 335 prélèvements autopsiques vésicaux rapportée par Weaver et al [7]

- dans 39% des cas sur une série de 170 prélèvements (RTU ou Cystectomie) rapportée par Angulo [8]
- dans 33% des RTU selon Platz [9]

En l'absence de musculaire muqueuse, le repérage de la partie médiane du chorion peut être facilité par la présence de gros vaisseaux situés dans le chorion à mi-distance entre l'urothélium et la musculeuse propre [10].

• Variantes de la muqueuse urothéliale

- Trigone féminin

Chez la femme, le trigone est recouvert d'un épithélium malpighien non kératinisé qui est soumis aux mêmes influences hormonales cycliques oestrogéniques que la muqueuse vaginale. Ceci explique que l'examen cytologique urinaire a pu être utilisé dans le passé pour étudier le statut hormonal chez la femme (**Figure 1 d**).

- Nids de von Brünn

Ce sont des inclusions de cellules urothéliales groupées en amas dans le chorion superficiel à proximité ou au contact de la membrane basale épithéliale (**Figure 1 e**).



Figure 1 c: Vessie normale. Chorion muqueux comportant le chorion superficiel (a) et le chorion profond (b), séparés par la musculaire muqueuse (m.m). La musculaire propre (détrusor) est visible au dessous (M).

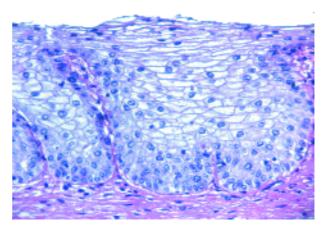


Figure 1 d : Trigone vésical féminin tapissé d'une muqueuse de type épidermoïde non kératinisé

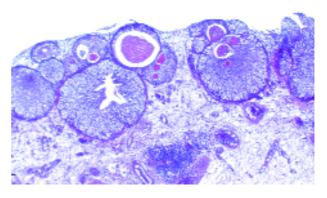


Figure 1 e : Nids de von Brünn : îlots de cellules urothéliales nés du revêtement épithélial de surface et dont certains sont creusés de petites cavités kystiques.

3. LE PLAN MUSCULAIRE

Le détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés.

Au niveau du trigone la musculeuse résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche longitudinale de l'uretère intra-mural et du muscle détrusor ; ce qui explique que les faisceaux musculaires sont de plus petite taille et moins ordonnés.

Le col vésical est formé par la contribution de muscle lisse provenant du trigone, du détrusor et de l'urètre.

4. L'ADVENTICE

Elle est composée de tissu adipeux, elle couvre le plan musculaire et est tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale.

CHAPITRE I ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS SUPERFICIELLES DE LA VESSIE

C. BILLEREY - M. SIBONY

B. Classifications des tumeurs urothéliales superficielles de la vessie

L TERMINOLOGIE - DÉFINITIONS

Les tumeurs dérivées de l'épithélium des voies urinaires sont décrites sous diverses appellations : tumeurs urothéliales, excréto-urinaires, paramalpighiennes, tumeurs à cellules transitionnelles. Si le terme de « transitional cell » reste en vigueur dans le langage anglo-saxon, celui d'« urothélial » a depuis longtemps la faveur des pays francophones et son utilisation a été recommandée en 1998 lors de la Conférence de Consensus sur les néoplasies urothéliales, organisée par l'OMS et l'International Society of Urological Pathology (ISUP) [11].

Depuis une vingtaine d'années, il est de tradition de distinguer, parmi les tumeurs urothéliales, les tumeurs superficielles et les tumeurs envahissant le muscle vésical. Ce terme de «tumeurs superficielles» a été introduit par les urologues pour définir l'ensemble des tumeurs urothéliales confinées à la muqueuse et qui de ce fait peuvent être traitées efficacement par voie endoscopique. Ce terme regroupe en réalité 3 catégories tumorales bien distinctes, à la fois dans leur morphologie, leur potentiel évolutif, et vraisemblablement leur mode de cancérogenèse. Il s'agit:

- des tumeurs urothéliales papillaires non infiltrantes (stade pTa)
- des carcinomes urothéliaux envahissant le chorion muqueux, mais respectant le plan musculaire (stade pT1)
- du carcinome in situ (CIS).

Ces 3 variétés tumorales sont l'objet d'un intérêt tout particulier, tant pour le pathologiste que pour l'urologue, pour de multiples raisons :

- les tumeurs non infiltrantes (pTa) posent encore des problèmes de classification car la frontière entre tumeur bénigne et tumeur maligne n'est pas définie et ne cesse d'être remise en cause.

Aujourd'hui encore il existe une controverse sur la définition du papillome et sur le grading des tumeurs pTa.

- les tumeurs pT1 sont des tumeurs à haut risque de progression dont l'évolutivité est difficile à prévoir.
- les tumeurs superficielles sont, plus que toutes autres, concernées par le problème de la fiabilité des données histopathologiques, car dans cet ensemble de tumeurs, il est indispensable d'établir une hiérarchisation dans l'échelle de la malignité, afin d'adapter au mieux la thérapeutique.

II. HISTORIQUE DES CLASSIFICA-TIONS DES TUMEURS UROTHÉ-LIALES. EVOLUTION DES IDÉES CONCERNANT LE PAPILLOME BÉNIN

Depuis 1886, date à laquelle Nitze découvrit le cystoscope, plus d'une vingtaine de classifications ont vu le jour. Les premières, purement descriptives, s'attachaient à définir les grands types de tumeurs vésicales. Puis, alors que progressait la connaissance clinique des tumeurs, et se développaient les moyens thérapeutiques, vînt la nécessité de proposer des classifications à visée pronostique. C'est ainsi que des paramètres morphologiques tels que le degré de différenciation cellulaire ou **grade** et **le stade** d'extension tumorale ont été introduits comme facteurs d'évolutivité, et restent à la base des classifications les plus récentes.

Nous présenterons ici les différents courants d'idées qui ont jalonné l'histoire des classifications des tumeurs vésicales et illustrent la difficulté d'établir la frontière entre les tumeurs urothéliales papillaires bénignes et malignes.

- 1949 : Dukes et Massina distinguent 2 catégories tumorales : d'une part les papillomes qui n'envahissent pas la paroi et comportent un revêtement épithélial semblable à l'urothélium et d'autre part les tumeurs présentant des anomalies cellulaires, classées en 3 grades, et associées ou non à un envahissement pariétal.
- L'école européenne fournira des classifications plus affinées tout en accordant une large part aux tumeurs bénignes :
- la classification française de Chomé et Algazi de 1957 est la première classification faisant apparaître des données évolutives [12]. Elle distingue 4 classes de tumeurs :
 - classe I : papillome
 - classe II : tumeur papillaire bénigne à franges épaisses
 - classe III : tumeur papillaire à potentiel ambigu
 - classe IV : carcinome (invasif ou non invasif)
- **Bergkvist en 1965** propose une répartition des tumeurs en 5 grades de G0 à G4 [13]: les tumeurs papillaires bénignes sont de grade G0 ou G1 et les carcinomes sont répartis en G2, G3, G4 selon le degré d'atypies.
- Mostofi en 1968 propose une définition stricte et restrictive du papillome bénin, qu'il décrit comme une tumeur papillaire comportant un revêtement épithélial identique à l'urothélium normal [14]. Il sera suivi par Miller [15], Pugh [16], Melicow [17] et Koss [18] qui tous estiment que le papillome bénin est très rare, ne représentant que 1 à 3% des tumeurs urothéliales. Cette école de pensée sera la base de la classification internationale de l'OMS parue en 1973 [19]. Cette classification n'accorde en réalité qu'une place très réduite au papillome, et considère la majeure partie des tumeurs papillaires non infiltrantes comme des carcinomes dont le degré de différenciation ou grade, varie de 1 à 3.
- Alors que la classification de l'OMS est adoptée par la majorité des uropathologistes, Malmström en 1987 reprend et défend le principe de la classification de Bergkvist en modifiant un peu la terminologie et donne lui aussi une large part au papillome bénin [20]. Jordan en 1987 critique également la classification de l'OMS, considérant qu'il est abusif d'appeler « carcinomes » les tumeurs de grade G1 de l'OMS, et propose de les

inclure dans le cadre des papillomes [21]. De plus, il introduit la notion de carcinome de bas grade et de haut grade en substitution des grades G2 et G3. Il réhabilite ainsi le terme de papillome, tout comme le fera Murphy en 1994 dans le fascicule sur les tumeurs vésicales édité par l'AFIP [22].

Malgré ces querelles d'école, le système de grading de la classification de l'OMS 1973 s'est imposé comme la référence internationale jusqu'en 1998 date à laquelle une réactualisation de cette classification fut proposée par les membres de l'OMS et de la Société Internationale de Pathologie Urologique (ISUP) [11]. Cette classification dite de «Consensus » fut suivie en 1999 de la deuxième édition par l'OMS de la classification des tumeurs vésicales [23] et, à la surprise générale, il est apparu que ces 2 propositions de classifications n'étaient pas totalement superposables.

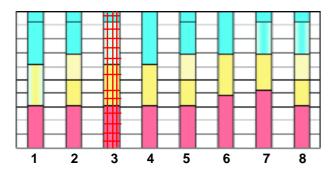
- La dassification de Consensus OMS/ISUP de 1998 s'inspire de la classification européenne de Bergkvist modifiée par Malmström [11]. Comparée à la classification de l'OMS 1973, elle modifie la terminologie en distinguant parmi les tumeurs papillaires : le papillome, les tumeurs de faible potentiel de malignité (Low Malignant Potential: LMP) et les carcinomes papillaires de bas grade et de haut grade. Elle peut assez facilement être mise en correspondance avec la classification de l'OMS de 1973 [24].
- La classification OMS 1999 ajoute une classe supplémentaire dans l'échelle du grading, avec une répartition des tumeurs papillaires en 5 catégories. Elle maintient la classe des LMP et répartit les carcinomes en 3 grades [23].

Le tableau 2 représente la correspondance entre les classifications OMS 1973, Consensus 1998 et OMS 1999.

La figure 2 a fait apparaître le grading des principales classifications comparé à celui de la classification de l'OMS 1973 qui est délibérément prise en référence avec une répartition égale des grades G1, G2 et G3 pour faciliter la comparaison avec les autres systèmes de grading. Il est important de préciser que l'interprétation des classifications et des correspondances entre elles, sont sujettes à discussion et peuvent varier selon les auteurs : à titre d'exemple on notera que le grade G2 (OMS 1973) est considéré comme un bas grade par Cheng [25] et comme un haut grade par Holmang [26].

Tableau 2: Correspondance entre les classifications: OMS 1973 - Consensus OMS / ISUP 1998 - OMS 1999

OMS 1973	Consensus 1998	OMS 1999
Papillome	Papillome	Papillome
Carcinome G1		Tumeur pap.à faible pot. malig. ► Carcinome papillaire G1
Carcinome G2	Carcinome papillaire bas grade	Carcinome papillaire G2
Carcinome G3	Carcinome papillaire haut grade	Carcinome papillaire G3
Carcinome G1		Carcinome infiltrant G1
Carcinome G2 	- Carcinome infiltrant bas grade	· Carcinome infiltrant G2
Carcinome G3	Carcinome infiltrant haut grade	Carcinome infiltrant G3



- tumeur papillaire bénigne tumeur de faible potentiel de malignité : LMP carcinome bien différencié G1 tumeur papillaire à potentiel ambigu
- carcinome G1
- carcinome G2 ou de bas grade carcinome G3 ou de haut grade

- 1 : classification de Chomé, 1957 [12]
- 2 : classification de Bergkvist, 1968 [13]
- 3 : classification de l'OMS 1973 [19]
- 4 : classification de Jordan, 1987 [21]

- 5 : classification de Bergkvist modifiée par Malmström, 1987 [20]
- 6 : classification de Murphy, 1994 [22]
- 7 : classification de Consensus, 1998 [11]
- 8 : classification de l'OMS 1999 [23]

Figure 2 a : Représentation du grading des principales classifications comparé à celui de la classification de l'OMS 1973 qui est pris en référence (colonne grillagée)

III. QUEL SYSTÈME DE GRADING **RECOMMANDER? OMS 1973, CONSENSUS 1998 OU OMS 1999 ?**

1. Données de la littérature depuis 1998

Quelques études sont parues au sujet des nouvelles classifications.

- Cheng et Bostwick [25] prennent clairement position par rapport à ces nouvelles classifications. Ils critiquent le terme de LMP (tumeur de faible potentiel de malignité) et proposent de le supprimer car il concerne des tumeurs qui ont un potentiel de récidive et de progression non négligeable. Dans la classification de l'OMS 1999, la division en 5 grades au

lieu de 4 leur paraît sans intérêt et peu reproductible. Par ailleurs ils ne voient pas l'utilité de changer de terminologie quand chacun sait que le carcinome de grade G1(OMS 1973) est de bon pronostic à court terme. Ils conseillent donc de revenir à la classification de l'OMS 1973 [19].

- Helpap [27] étudiant une série de tumeurs papillaires de bas grade obtient des résultats qui confortent ceux de Cheng [25] et conclut à la nécessité de disposer d'un suivi à long terme des patients pour valider la nouvelle classification de l'OMS.
- Alvarez Kindelan étudie 50 tumeurs classées en LMP et suivies en moyenne 78 mois (38 à 117 mois) [28]. Il constate 34% de récidive, 4% de progression et 2 décès dus à la tumeur et conclut que le terme de LMP n'est pas approprié.

- Holmang [26] et Alsheikh [29] consacrent tous deux une étude à des lots de tumeurs papillaires de bas grade et concluent que l'individualisation des LMP est justifiée du fait de leur meilleur pronostic que celui des carcinomes de bas grade. Ils sont favorables à la classification de Consensus.
- Desai [30] défend également la classification de consensus au vu des résultats d'une étude des corrélations entre les données morphologiques et certains marqueurs immunohistochimiques tels que la cytokératine 20 et le CD44.

2. ENQUÊTE AUPRÈS DES PATHOLOGISTES FRANÇAIS

Nous avons réalisé une petite enquête auprès des pathologistes français spécialisés ou non en uropathologie, dans le but de connaître leur avis sur les nouvelles classifications en matière de grading des tumeurs urothéliales. 32 pathologistes ont répondu. Les résultats de cette enquête sont les suivants :

- la majorité des pathologistes n'emploie pas le terme de «tumeur superficielle de la vessie» dans leurs compte rendus (20/32); 4 l'utilisent pour désigner les tumeurs pTa+pT1+CIS, 2 pour les tumeurs pTa+pT1 et 6 ne se sont pas prononcés (**Figure 2 b**).
- la plupart des pathologistes (18/32) préfèrent encore utiliser le système de grading de la classification OMS 1973 en trois grades G1, G2, G3 seul (10/32) ou associé au système de la classification consensuelle 1998 en trois grades : faible potentiel de malignité, bas grade, haut grade (8/32) (**Figure 2 c**).

3. COMMENTAIRES

Il est encore difficile à ce jour, de prendre parti pour une classification pour plusieurs raisons :

- Il est illusoire de prétendre éliminer toute subjectivité dans l'analyse histopathologique car il n'y a pas de démarcation nette entre les différents grades. En conséquence, la translation de termes quand on passe d'une classification à l'autre n'est sans doute pas parfaite, mais les décalages sont vraisemblablement compensés par les variations inter-pathologistes.
- La classification de l'OMS 99 est loin de faire l'unanimité des pathologistes, à ce jour. Sa proposition de diviser les tumeurs papillaires en 5 catégories au lieu de 4, ne s'appuie pas sur des critères morphologiques suffisamment fiables pour assurer une bonne reproductibilité et tout particulièrement pour ce qui concerne la discrimination entre papillome,

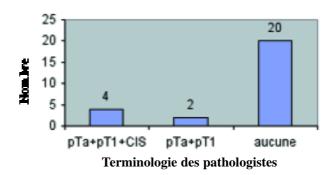


Figure 2 b : Appellation "tumeurs superficielles de vessie" par les pathologistes français. La majorité des pathologistes français interrogés (20/32) n'utilisent jamais le terme de tumeur vésicale superficielle dans leur compte-rendu anato-mopathologique

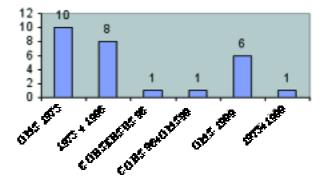


Figure 2 c: Systèmes de grading utilisés par les pathologistes français. La plupart des pathologistes (18/32) préfèrent utiliser le système de l'OMS 1973 en trois grades G1, G2, G3 seul (10/32) ou associé au système de la classification consensuelle 1998 en trois grades faible potentiel de malignité, bas grade, haut grade (8/32).

LMP et carcinome G1 entre les quels il n'existe que de subtiles différences.

Quoi qu'il en soit, le choix de classification semble se situer davantage sur un plan théorique car il est encore trop tôt pour obtenir des informations anatomo-cliniques qui puissent apporter une justification de ce choix et mesurer la fiabilité dans la reconnaissance de nouvelles entités tumorales.

En conclusion, il n'est pas souhaitable d'adopter la classification de l'OMS 1999. En revanche le choix entre OMS 1973 et Consensus 1998 est affaire personnelle et ne soumet pas les pathologistes et les urologues à des erreurs de compréhension si la correspondance entre ces 2 classifications est claire dans l'esprit des utilisateurs.