

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1643

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Auranne WINOCK

Le 24 Septembre 2021

**Caractéristiques et survie de patients âgés atteints de tumeurs
localisées de la vessie infiltrant le muscle :
Etude d'une série de 86 évaluations gériatriques au CHU de
Toulouse entre 2013 et 2020**

Directeurs de thèse : Dr Loïc MOUREY et Dr Laurent BALARDY

JURY

Monsieur le Professeur Jean Pierre DELORD	Président
Monsieur le Professeur Yves ROLLAND	Assesseur
Monsieur le Docteur Mathieu ROUMIGUIE	Assesseur
Monsieur le Docteur Loïc MOUREY	Assesseur
Monsieur le Docteur Laurent BALARDY	Assesseur
Monsieur le Docteur Stéphane GERARD	Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E) Médecine Interne, Gériatrie
 M. AMAR Jacques (C.E) Thérapeutique
 M. ATTAL Michel (C.E) Hématologie
 M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.) Hématologie, transfusion
 Mme BEYNE-RAUZY Odile Médecine Interne
 M. BIRMES Philippe Psychiatrie
 M. BLANCHER Antoine Immunologie (option Biologique)
 M. BONNEVIALLE Paul (C.E) Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
 M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E) Chirurgie Vasculaire
 M. BRASSAT David Neurologie
 M. BROUCHET Laurent Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
 M. BROUSSET Pierre (C.E) Anatomie pathologique
 M. BUREAU Christophe Hépato-Gastro-Entéro
 M. CALVAS Patrick (C.E) Génétique
 M. CARRERE Nicolas Chirurgie Générale
 M. CARRIE Didier (C.E) Cardiologie
 M. CHAIX Yves Pédiatrie
 Mme CHARPENTIER Sandrine Médecine d'urgence
 M. CHAUVEAU Dominique Néphrologie
 M. CHOLLET François (C.E) Neurologie
 M. DAHAN Marcel (C.E) Chirurgie Thoracique et Cardiaque
 M. DE BOISSEZON Xavier Médecine Physique et Réadapt Fonct.
 M. DEGUINE Olivier (C.E) Oto-rhino-laryngologie
 M. DUCOMMUN Bernard Cancérologie
 M. FERRIERES Jean (C.E) Epidémiologie, Santé Publique
 M. FOURCADE Olivier Anesthésiologie
 M. FOURNIÉ Pierre Ophtalmologie
 M. GAME Xavier Urologie
 M. GEERAERTS Thomas Anesthésiologie et réanimation
 M. IZOPET Jacques (C.E) Bactériologie-Virologie
 Mme LAMANT Laurence (C.E) Anatomie Pathologique
 M. LANG Thierry (C.E) Biostatistiques et Informatique Médicale
 M. LANGIN Dominique (C.E) Nutrition
 M. LAUWERS Frédéric Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
 M. LAUQUE Dominique (C.E) Médecine d'urgence
 M. LIBLAU Roland (C.E) Immunologie
 M. MALAUAUD Bernard Urologie
 M. MANSAT Pierre Chirurgie Orthopédique
 M. MARCHOU Bruno (C.E) Maladies Infectieuses
 M. MAZIERES Julien Pneumologie
 M. MOLINIER Laurent Epidémiologie, Santé Publique
 M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) Pharmacologie
 Mme MOYAL Elisabeth Cancérologie
 Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) Gériatrie
 M. OSWALD Eric (C.E) Bactériologie-Virologie
 M. PARANT Olivier Gynécologie Obstétrique
 M. PARIENTE Jérémie Neurologie
 M. PARINAUD Jean (C.E) Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
 M. PAUL Carle Dermatologie
 M. PAYOUX Pierre Biophysique
 M. PAYRASTRE Bernard (C.E) Hématologie
 M. PERON Jean-Marie Hépato-Gastro-Entérologie
 M. PERRET Bertrand (C.E) Biochimie
 M. RASCOL Olivier (C.E) Pharmacologie
 M. RECHER Christian (C.E) Hématologie
 M. RISCHMANN Pascal (C.E) Urologie
 M. RONCALLI Jérôme Cardiologie
 M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E) Chirurgie Infantile
 M. SALLES Jean-Pierre (C.E) Pédiatrie
 M. SANS Nicolas Radiologie
 Mme SELVES Janick Anatomie et cytologie pathologiques
 M. SERRE Guy (C.E) Biologie Cellulaire
 M. TELMON Norbert (C.E) Médecine Légale
 M. VINEL Jean-Pierre (C.E) Hépato-Gastro-Entérologie

Mme BONGARD Vanina Epidémiologie
 M. BONNEVIALLE Nicolas Chirurgie orthopédique et traumatologique
 Mme CASPER Charlotte Pédiatrie
 M. COGNARD Christophe Neuroradiologie
 M. CAVAINAC Etienne Chirurgie orthopédique et traumatologie
 M. LAIREZ Olivier Biophysique et médecine nucléaire
 M. LAROCHE Michel Rhumatologie
 M. LEOBON Bertrand Chirurgie Thoracique et Cardiaque
 M. LOPEZ Raphael Anatomie
 M. MARTIN-BLONDEL Guillaume Maladies infectieuses, maladies tropicales
 M. MARX Mathieu Oto-rhino-laryngologie
 M. MAS Emmanuel Pédiatrie
 M. OLIVOT Jean-Marc Neurologie
 M. PAGES Jean-Christophe Biologie Cellulaire et Cytologie
 Mme PASQUET Marlène Pédiatrie
 M. PORTIER Guillaume Chirurgie Digestive
 Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline Rhumatologie
 Mme SAVAGNER Frédérique Biochimie et biologie moléculaire
 M. SIZUN Jacques Pédiatrie
 M. SOL Jean-Christophe Neurochirurgie
 Mme TREMOLLIERES Florence Biologie du développement
 Mme VAYASSE Charlotte Cancérologie
 Mme VEZZOSI Delphine Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
 M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
 Mme IRI-DELAHAYE Motoko
 M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean Pierre DELORD

Je vous remercie de présider ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail. Merci de votre soutien lors de ces quatre années d'internat en oncologie médicale, et de la liberté que vous nous laissez pour nos projets et nos envies.

À Monsieur Le Professeur Yves ROLLAND

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Soyez assurée de ma reconnaissance sincère. Le hors-filière en gériatrie fut très enrichissant pour ma pratique quotidienne.

A Monsieur le Docteur Mathieu ROUMIGUIE

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre expertise chirurgicale dans ce domaine sera un atout majeur pour la discussion.

A Monsieur le Docteur Stéphane GERARD

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Tes idées et ton regard sur cet écrit m'ont beaucoup aidé, c'est toujours très enrichissant de discuter avec toi. Merci pour la formation de très bonne qualité au DU d'oncogériatrie de Toulouse, qui a renforcé mon envie de travailler dans cette voie.

A Monsieur le Docteur Loïc MOUREY

Merci de m'avoir guidé dès les premières années dans les pas de l'oncogériatrie toulousaine. Je te remercie pour ton aide précieuse pour la rédaction et la relecture de cette thèse, de ton regard expert et de ta gentillesse. J'espère que l'on aura l'occasion de travailler ensemble encore souvent.

A Monsieur le Docteur Laurent BALARDY

Merci Laurent de m'avoir proposé (plusieurs) sujets de thèse, on aura fini par en trouver un ! Le service dans lequel tu exerces est à ton image : très compétent, humain et gentil. Merci pour ces sept mois de stage, teintés de rires covidés, où j'ai pu apprendre à tes côtés l'Art oncogériatrique et la recherche du signe du Balardy !

Ainsi ne s'achèvent donc pas encore les études, mais dix ans après leur commencement, l'heure de la soutenance de la thèse est arrivée. L'internat n'est pas encore terminé mais c'est déjà une bonne partie de faite ! Pour votre soutien, vos rires, vos encouragements, et votre présence à mes côtés depuis toutes ses années, je tiens à vous remercier personnellement.

Rien n'aurait jamais été possible sans ma Maman et mon Papa, un soutien sans faille, qui supportent mes crises, mes cris et mes râleries depuis plus de 27 ans. C'est longtemps après avoir quitté la joie de vivre de la maison, que je me suis rendu compte que la recette du bonheur, c'était probablement vous qui l'aviez. Cela doit être un doux mélange de rires, de simplicité, de pousse-patate et de baleines et le requin... Je vous aime fort.

A mes merveilleux frères et sœurs, Flo et Timoche, on aura eu la chance de s'étriper, puis de faire la paix au moins mille fois dans la voiture, avant de devenir des vrais bolosses, quelle chance d'avoir pu vous tyranniser pendant tant d'années (Flo, le mdp c'est qu'il n'y avait pas de mdp). Aux « petits » Nanouche et Titi, vous avez tellement grandi, vous êtes toujours aussi beaux, je suis sûre que vous allez nous étonner encore beaucoup. Je vous fais des gros bisous bien baveux comme Vianney en raffole. Pour les futurs beaux-frères et belles sœurs, Victor, Alix, et les nombreux copains de Célestine, bienvenus chez les fous !

Mamie chérie, merci pour ton soutien et pour ta venue en ce jour de pré-retraite ! Malgré nos petites disputes mémorables, tu es toujours une source de joie et de rire, je t'embrasse fort ! Un bisou à Papymond aussi !

Papy Roger, merci d'avoir fait un si grand déplacement, j'en suis ravie ! J'espère être au moins 50% aussi actif que toi à ton âge ! Pour cela, il va falloir que tu m'apprennes à me lever tôt et à jardiner !

Il y a des modèles de gentillesse et de courage qu'il faudrait toujours suivre dans la vie, je ne pense pas que j'aurai pu avoir meilleure Marraine que toi, Pascale. Merci pour tout, c'est un honneur à chaque fois qu'on me dit que je te ressemble.

La famille chez les Maerens c'est sacré, le champagne sur la tête aussi ! Merci à Tonton Vincent d'avoir posé des RTT pour venir ici, et à Suzy de le motiver tout le temps. Merci Béa pour les marches sur la digue et l'invention des gouters de 10h qui n'existe que chez les Tchoko. A Bernard et Dominique pour votre sens de la fête. A Gérard et Blandine, et à votre merveilleuse famille. Je n'en reviens toujours pas que vous ayez fait tout ce chemin pour entendre parler vessie & comorbidités, vraiment merci.

Les supers cousins, toujours au top ! Mario et Lara pour toutes les après-midi Teletubies, Pauline la plus folle d'entre nous, à très vite au Cameroun pour un jeu d'aventure. À Arthur et William les « petits » devenus des géants, & à Julien mon modèle, merci pour tous les conseils de survie en médecine et à très vite avec Sarra ! A Alex ma sœur jumelle, *so proud of you baby*, merci de l'aide et de l'enthousiasme pour ce week end ! A Sophie, Sebastien, et à vos enfants si mignons. A Gauthier et Amélie, définitivement les cousins les plus jeunes ! A Florent, Maud & Charles, merci d'être venus cela me touche beaucoup. Thomas, Adrien et Agathe, pardonnez-nous de vous avoir martyrisés, à jamais les meilleurs baby-sitters.

Les années collège du Nord, ça c'était vraiment quelque chose. Les amies en or massif : Eva, Noémie, Perrine, Clémence et Ju bien sûr. Une véritable cohésion, toujours présentes dans les très bons moments et surtout dans les plus difficiles, j'ai grandi avec vous et vous êtes toutes des modèles pour moi. Dans le Grand Jeu de la Vie du Monopoly, vous êtes quand même super bien parti, j'ai un peu de retard mais normal, je lance les escarpins sur la case Bistro du coin. Merci pour tout du fond du cœur, et un bisou à vos chéris (grands comme petits).

Vavache, tant d'années depuis ce CE2 où notre croyance au Père Noël nous a tant rapproché. Il n'y aura jamais assez de mots pour te dire ce que je pense de toi. La bise à Tonton Alex et Ragnar ! Je t'aime fort !

Villeneuve sur Lot City aurait été bien morne si je ne vous avez pas rencontré : Juju, super coloc et toujours présente, merci pour ces bons moments de rigolade ! Dame Lolo, ma Jacky and Co, quand je pense que tu es déjà maman, je suis si fière de toi, ta petite Rose est si mignonne, encore tant de choses à vivre ensemble ! Chahan, on ne l'aura finalement PAS faite cette retraite monastique à Moissac (c'est si triste que je vais peut-être me lancer dans une deuxième thèse)

Lulu, de nos premières escapades lycéennes à l'océan aux aventures cariocaises, notre amitié reste intacte. Je suis trop contente que tu puisses être là, ça me fait vraiment très plaisir !

A la super équipe de Mr Vidal du traiteur de la Garonnaise pour votre bonne humeur et votre gentillesse, j'ai adoré travailler avec vous !

Aux faux Bordelais :

A Elisa et Marion, notre trio de choc, je ne peux imaginer ce qu'aurait été ces années de fac sans vous. Vous avez illuminé chaque jour de ces BU-RU, toutes ces vacances, toutes ces soirées, et ces debriefs sans fin. Impossible de vivre sans vous, et même si la Bretagne c'est loin, c'est comme si rien n'avait changé. A très très vite les meufs, qu'on fête notre libération dans le Jager et le gras !

A Lara, trop triste que Patoche ne vienne pas ce soir ! Merci pour ces délires sans fin, cette parfaite gestion de la statine, et à ton canapé parisien bien confortable ! Et coucou Romain, promis demain y a une soupe pour te remettre de la soirée ! Bonnes vacances les chouchous !

A la team Tutorat de l'UE1, l'enthalpie libre n'avait plus de secrets pour nous, merci pour tous ces joyeux moments et les équipes de choc qu'on a constitué !

Aux formidables amis de l'enjaillement : Ju, Louise, Damien, Flo, Simon, Anne So & tous les +1, pour toutes ses vacances tellement drôles, je suis tellement triste de ne plus partir avec vous, c'est trop triste de vieillir. Vous avez fait de ces années les plus funky, merci pour tout. A très vite pour de nouveaux souvenirs joyeux, vous me manquez. Salaaaaade de fruiiits....

Aux Toulousains :

A mes co-internes devenus mes copains de Fiesta Loca. Gauthier et Marion pour notre première année tellement épique, quelles soirées de folies, je n'en reviens pas qu'on est grandis si vite. A Victor pour ton accueil chaleureux de président-paquito ! A Anaïs pour ces histoires de fous qui n'arrivent qu'à toi (plus que 10 jours, allez !) A Ilfad, Juliette, Vincent N, Blandine, Caro, Jacques, Marion J, pour ces excellents souvenirs aux ASIO. A Ludo et Coco, les bons vivants, qu'est-ce qu'on rit avec vous sérieux. A Maéva, la déesse Capilaris, toujours de la partie ! Aux « nouveaux » Célia et François j'espère que vous allez bien, et que vous allez kiffé votre internaaaaat.

A Céline, la maman des internes, merci pour ton aide et tes conseils jusqu'aux derniers moments.

A Laeti « LGL », tu es tellement drôle et toujours en train de rire, je n'oublierai pas nos joyeux moments.

A Samy, le plus vieil interne cool du monde, pour ta bonne humeur sans relâche et pour le soutien sans faille. Ce recueil de données avec toi en se nourrissant de Pain-Kiri volés, c'était quand même épique. Mec, il y a 4 ans, qui l'aurait cru que je passerai ma thèse avant toi ! Encore merci pour tout !

A la team de RTE, j'aurai fait radiothérapeute rien que pour continuer la fête avec vous ! Emily, une fille incroyable, tes atroces blagues me manqueraient presque ! Maxime pour ta gentillesse et ton intelligence, c'est bientôt les grandes vacances 😊 Vincent, maintenant tu me dois le respect, j'espère que c'est toi qui me feras des cafés (sans sucre stp). Charline, Lucie, Laurent, Flo, Laurent, que de bons moments !

A Anaïs Sac ESMO, cette rencontre à Barcelone a nourri notre amitié, je suis contente de t'avoir rencontré sur ce marché à la sauvette, une banane autour des hanches !

A Julie & Justine, merci de m'avoir recueilli dans cette grande ville, au moment où je ne connaissais personne ! Vous êtes des filles en or, à très vite j'espère.

A Julie-jeux (ça fait deux Julie à la suite, mais je suis sûre que tu te reconnaitras !) Merci pour ces joyeux moments au bar, au bar à jeux ou avec des raquettes ! Encore pleins de trucs à faire !!

A Maud et Anastasia, vous avez sauvé mon stage du 1A, merci pour ces supers moments, on en a pleuré de rire (et aussi de larmes de sang ^^). A très vite sur le vélo Maud !

Aux Ruthénois et à la bande de batards, Léo, Charlotte, Yoyo, Cassandre, Mr le Maire, Délia, Anne, Kéké pour ce super hiver en votre compagnie, je n'en garde que des bons souvenirs !

A Morgane et Lorraine, mes supers colocs et mes amies, merci pour ces joyeux moments en votre compagnie. Je suis sûre qu'on en partagera pleins d'autres.

A la team de Rangeuil Summer-Piscine : Charly, le meilleur d'entre nous et le meilleur chirurgien, Alex, d'avoir égayer notre semestre avec ta gestion des ablations de PAC en chambre. Claudia, quand je pense à toi c'est toujours le sourire qui me vient, quelle team de choc ! Merci pour tous ses moments de joie et à cette piscine si peu utilisée.

Au Secteur B : Céline, tu as survécu à la décadence toulousaine, sois en fière ! Merci pour ces conneries et ces délires sans fin. N'oublie pas : Pas de résultats c'est déjà un résultat. Mélanie, si tu n'avais pas été là, je crois que ce service aurait croulé dans la bêtise, merci de ta gentillesse et de ta générosité. Dr Thomas de N, mes plus plates excuses, parce que clairement je ne t'ai pas respecté en t'appelant « mec » à la visite ! Merci pour tous les supers moments qu'on a passé ensemble, ces dizaines de sandwich têtes de veau et végétarien, à ce concours de tian truqué par Laurent, le covid sans vous, c'est comme la cerise sans le gâteau (ou Joe Dassin sans la colline)

A Noémie et Marine, les tarbaises, ce semestre était quand même fou, j'ai passé tellement de bons moments en votre compagnie, et je suis sûre que ça durera encore longtemps ! Aux chefs de Tarbes pour votre dynamisme et votre accueil, et votre sens de la fête ! Encore une pinte aux galopins !

Au service d'hématologie. C'est en gérant un service en double aveugle, avec le Pr Magloire en référence biblio principale, que je me suis fait un véritable ami, je suis si contente de t'avoir rencontré Davy. A Sophie pour ton investissement sans relâche, ton tips « thai et suhi » et ta bonne humeur permanente ! A Nico, Bernard a besoin de toi pour sa cagnotte, ne l'oublie pas stp (cagnottedeladispo@winock.com) ! A Camille, merci de m'avoir supporté à la greffe, j'ai beaucoup ri en ta compagnie.

Au service d'oncologie thoracique : Agathe, 8 semestres à attendre que quelqu'un descende les pintes à la vitesse de la lumière, je t'ai enfin trouvé ! Merci pour ce super semestre, à se serrer les coudes (accoudons nous au bar maintenant !) ! Jules et Claire pour votre gentillesse et de m'avoir laissé du temps pour pondre ce récit. Aux supers chefs d'onco 2A, c'est vraiment une très belle surprise de vous avoir rencontré : Louisiane Lebô, Lise, Mathilde, Valentin, Laurence merci pour tout !

Aux médecins qui m'ont impressionné pour toutes sortes de talent, d'amour, d'humanité, et de dévotion pour votre métier.

Un merci spécial au Dr Laurent Mosser pour ton accueil chaleureux dans l'hiver aveyronnais, au Dr Nadim Fares, pour ton humanité et le « salade tomate oignons » mythique. Au Dr Clément Gaudin pour tes explications au lit du patient sur les petits soldats de l'organisme et ton humour. Au Dr Lucie Oberic pour tout ce que tu m'as appris, dans le fun et le travail bien fait. Au Dr Rabeau, merci pour tout Audrey, tu es vraiment brillante et d'une grande gentillesse, c'est une chance d'avoir pu travailler avec toi.

Aux Professeurs Dalenc, Guimbaud et Mazières pour la qualité de votre enseignement et votre écoute des internes.

A toutes les équipes médicales, paramédicales, aux secrétaires de tous les services avec qui j'ai eu la chance de travailler. Votre travail au quotidien auprès des patients et de nous, pauvres internes désœuvrés jetés dans le grand bain de la chimio, font que les journées se passent (presque) toujours bien. Une spéciale dédicace à Virginie, Sophie, Bérange, Edith, Anne, Christel, Noura, Angélique, Pascale, Jenny, petiteGégé, l'équipe du secteur B, et du CSG de Tarbes.

Une attention particulière au service d'oncologie gériatrique de Toulouse, et à son équipe mobile de très haute qualité. Merci Dr Lozano, Gilles, Lucile et Magali pour votre accueil et votre très bonne humeur. A Marie pour ton aide précieuse et tes coups de pédales ! A Delphine pour ta gentillesse.

Au service de statistiques médicales de l'IUCT Oncopole, notamment Fanny, pour votre aide dans le cadre de cette thèse. A Pubmed, Google Trad, Word, SciHub-X-Now, Zotero, Doctissimo : ces 6 derniers mois, vous avez été des compagnons de voyage mouvementés, je suis ravie de vous abandonner !

Aux patients d'oncologie, à votre courage dans ces moments difficiles, à tout ce que vous nous apprenez au quotidien. Merci pour ces échanges et votre confiance.

Pour finir bien sûr, à Benoit, Beub(y), et tous ces autres surnoms que je cacherai ici afin de ne pas entamer ta réputation de futur doc ! ... D'un co-externe agaçant sur les bancs de la fac de Bordeaux, tu es devenu mon co-interne* de l'autre côté de la Garonne... Je ne te remercierai jamais assez pour toutes ces choses incroyables que tu nous fais vivre, pour tous ces projets un peu fous, à ta faculté de rêver sans cesse, ta gentillesse et l'accueil de ta famille. Merci pour la gestion des crises existentielles multiples, je sais combien ce n'est pas toujours facile. Finalement, est ce que le principal n'est pas de voir le verre débordant (de vin)? Puisse le Voyage durer encore longtemps !

*co-interne étoile ☺

Carpe Diem.

(Maman, tu as vu, le latin ça ne sert qu'à ça !)

Table des matières

REMERCIEMENTS	
ABRÉVIATIONS	
INTRODUCTION	1
EPIDEMIOLOGIE	1
<i>Incidence</i>	1
<i>Mortalité</i>	2
FACTEURS DE RISQUE	3
CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES	4
ANATOMOPATHOLOGIE	5
BILAN D'EXTENSION	7
SPECIFICITES CHEZ LES PERSONNES AGEES	8
• <i>Le sous-traitement des patients âgés</i>	8
• <i>Avec un impact sur la durée de survie...</i>	8
• <i>Une sous-représentation dans les études</i>	9
• <i>Les TVIM, une maladie biologiquement différente chez les personnes âgées ?</i>	10
• <i>La sélection des patients âgés</i>	10
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES TVIM ET SPECIFICITES GERIATRIQUES	18
<i>La chirurgie radicale</i>	18
<i>La chimiothérapie péri-opératoire</i>	23
<i>Les traitements adjuvants</i>	26
<i>La préservation vésicale ou traitement trimodal</i>	28
<i>Les alternatives non curatives</i>	31
MATERIELS ET METHODES	35
OBJECTIFS DE L'ETUDE	35
PATIENTS ET CRITERES D'INCLUSION	35
ANALYSES STATISTIQUES	38
RESULTATS	39
DESCRIPTION DES GROUPES ET DES TRAITEMENTS REÇUS	39
• <i>Groupe « Traitement Chirurgical » dit « groupe A »</i>	39
• <i>Groupe « Traitement Médical » dit « Groupe B »</i>	40
• <i>Groupe « Non traité » dit « Groupe C »</i>	41
DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE	41
ANALYSES DE SURVIE	49
• <i>Survie Globale</i>	49
• <i>Survie sans récurrence</i>	52
EVOLUTION SELON LES ANNEES DE TRAITEMENT	55
DISCUSSION	58
CONCLUSION	65
ANNEXES	66
BIBLIOGRAPHIE	81
ABSTRACT	89

Abréviations

ACE-27 : Adult Comorbidity Evaluation 27 score

ASA : American Society of Anesthesiology score

ADL : Activities of Daily Living

AFU : Association française d'Urologie

APA : Allocation personnalisée d'Autonomie

CCI : Charlson Comorbidity Index

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIRSG : Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric

CIS :Carcinome in situ

CNA : Chimiothérapie néo-adjuvante

CT : Chimiothérapie

CTCAE : Common Toxicity Criteria Index Terms

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group performans score

EGS : Evaluation gériatrique standardisée

EMOG : Equipe Mobile d'Oncogériatrie

ERAS : Enhanced Recovery After Surgery

GDS : Geriatric Depression Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hasard Ratio

IADL : Instrumental Activities of Daily Living

ICP : Inhibiteurs de Check-Point

IMC : Indice de masse corporelle

INCa : Institut National du cancer

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MMS : Mini Mental State

MNA : Mini Nutritionnal Assessment

NCDB : National Cancer Database

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PFS : Survie sans Progression

RFS : Survie sans Récidive

RTE : Radiothérapie externe

RTUV : Résection transurétrale de vessie

SG ou OS: Survie Globale (Overall Survival)

SPPB : Short Physical Performance Battery

SSR : Service de Soins de suite et réadaptation

TNM : Tumeur, Node, Metastasis

TVES : tumeurs des voies excrétrices supérieures

TVIM : Tumeur vésical infiltrant le muscle

TVNIM : Tumeur vésicale non infiltrant le muscle

Introduction

Le cancer de la vessie est une pathologie hétérogène, dont la prise en charge varie selon le degré d'infiltration dans le muscle vésical. Les tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) non métastatiques posent des questions intéressantes de prise en charge, car impactant la qualité de vie du patient, avec un risque de décès non négligeable en cas de progression de la maladie. Les deux principaux traitements sont la cystectomie (plus ou moins précédée d'une chimiothérapie néo-adjuvante) et le traitement trimodal, dit aussi traitement conservateur, associant une radio-chimiothérapie avec une résection maximale de la tumeur par voie endoscopique.

Les TVIM concernent pour la plupart des sujets de plus de 70 ans. Cette population âgée est une population hétérogène, pouvant être représentée schématiquement en trois groupes selon leur vieillissement, comme présentés par Balducci (1) : les patients robustes, les patients vulnérables et les patients dépendants.

Les facteurs de vulnérabilité sont appréhendés par une évaluation gériatrique standardisée (EGS) multidisciplinaire, qui permet de mieux connaître le profil gériatrique du patient, et d'aider à sa prise en charge. Des outils gériatriques validés permettent d'estimer la balance bénéfice-risque de chaque thérapeutique, et d'accompagner le patient au mieux dans son parcours de soins oncologique.

Epidémiologie

Incidence

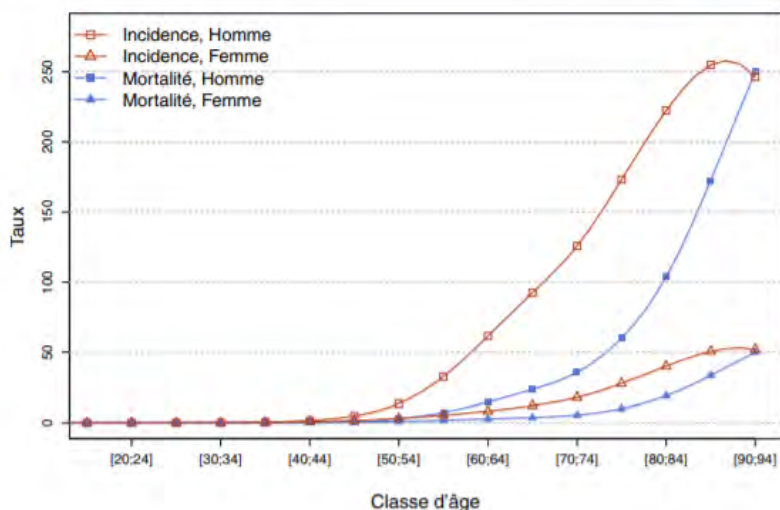
On estime à 13 100 le nombre de nouveaux cas de cancer de vessie diagnostiqués en France en 2018, avec une nette prédominance masculine (81 % chez l'homme). (2)

En France, c'est le 4^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme, et le deuxième cancer de la sphère urologique après le cancer de la prostate.

L'âge médian au diagnostic est de 73 ans chez l'homme, et de 78 ans chez la femme.

La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge en 2018 montre que ce cancer est rare avant 50 ans. L'incidence augmente ensuite dans les deux sexes mais beaucoup plus rapidement chez l'homme (Figure n°1).

FIGURE 1 | Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 (courbe transversale de l'âge) - Vessie



L'incidence augmente, chez l'homme comme chez la femme, avec un nombre de nouveaux cas de cancer de la vessie, qui est passé de 7 016 cas en 1990 à 10 626 en 2018 (+51 %). Les évolutions démographiques expliquent l'augmentation du nombre de cas (augmentation de la population et vieillissement de la population).

Au niveau mondial, le cancer de la vessie est le 9ème plus fréquent, avec environ 430 000 cas par an. Les taux d'incidence les plus élevés sont retrouvés dans les pays développés (Amérique du Nord, Europe et Asie de l'ouest) (3)

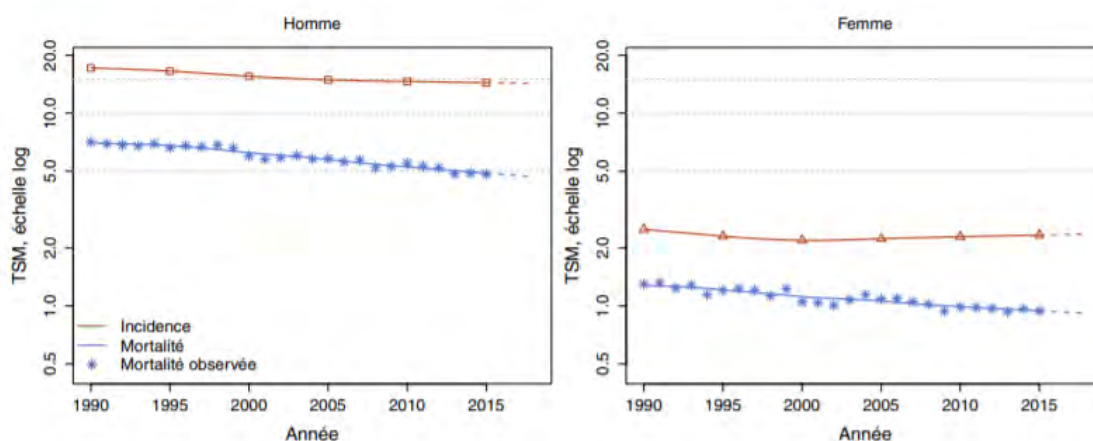
Mortalité

Le nombre de décès par cancer de la vessie en France en 2018 est estimé à 5 335, dont 77 % chez l'homme, plaçant le cancer de la vessie au 7^e rang des décès, tous cancers confondus.

Chez l'homme comme chez la femme, la mortalité par cancer de vessie diminue régulièrement en moyenne de 1,3 % par an entre 1990 et 2018. (Figure n° 2)

Les données du réseau Francim rapportaient en 2013 un âge médian au décès de 78 ans chez l'homme et de 83 ans chez la femme. (2)

FIGURE 2 | Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (taux standardisés monde TSM) - Échelle logarithmique - Vessie



Facteurs de risque

Dans les pays occidentaux, le tabagisme actif est le principal facteur de risque, avec un risque relatif supérieur à 3. Ce surrisque diminue à l'arrêt du tabac, mais reste supérieur à 2, par rapport aux personnes non fumeuses. (4)

Les expositions professionnelles (notamment amines aromatiques et hydrocarbures aromatiques polycycliques, fluides du travail des métaux, au sein des industries de l'aluminium, du caoutchouc, du textile, de brai de goudron, de houille, ou les activités de pressing, de coiffeurs et barbiers, d'impression) sont également reconnues comme pourvoyeuses de cancer de la vessie, et peuvent parfois faire l'objet de reconnaissance en maladie professionnelle.

Les recommandations de médecine du travail, chez les travailleurs exposés, consistent à réaliser, selon le niveau de risque, une cytologie urinaire tous les 6 mois, vingt ans après le début de l'exposition au carcinogène vésical. (5)

Parmi les facteurs environnementaux, citons les gaz d'échappement de moteur diesel, produits de combustion et de pyrolyse du gaz naturel, arsenic, produits de désinfection, nitrates.

Il existe d'autres facteurs de risque, reconnus ou suspectés, comme les traitements médicaux (radiations d'origine médicale, cyclophosphamide), certaines maladies rares en France (bilharziose) ou certains comportements nutritionnels (faible hydratation, faible consommation d'agrumes, de légumes crucifères, de vitamine A, d'acide folique et de vitamine D, consommation de viande transformée et protéine animale). (4)

Au total, les données épidémiologiques concernant le cancer de la vessie indiquent qu'il s'agit d'un cancer de la personne âgée, principalement consommatrice, ou ancienne consommatrice de tabac, et pouvant présenter donc fréquemment des comorbidités notamment cardio-vasculaires associées à cette consommation nocive.

Circonstances diagnostiques

Les symptômes pouvant conduire au diagnostic de cancer de la vessie sont variés.

C'est une hématurie macroscopique dans environ un quart des cas qui révèle la maladie (6), elle est microscopique dans 5 à 10% des cas.

D'autres symptômes peuvent survenir tels la dysurie, l'insuffisance rénale aiguë obstructive, ou des urgenturies.

Ces symptômes amènent le plus souvent à deux examens importants dans la prise en charge des patients :

- Une cytologie urinaire, à la recherche de cellules tumorales à l'examen anatomopathologique, dont la sensibilité est particulièrement élevée dans le cas du dépistage de tumeurs de haut grade, et dans les carcinomes in situ (CIS).
- Une cystoscopie, examen indispensable réalisé par un urologue, qui permettra de préciser les caractéristiques de la tumeur et de la muqueuse vésicale (nombre, taille, topographie, aspect de la tumeur et de la muqueuse vésicale avoisinante). Lorsqu'une anomalie est visualisée, il convient de réaliser un schéma de la vessie. L'utilisation de PDD (*photodynamic diagnostic*) peut être réalisée, avec une haute sensibilité pour la détection de CIS associé.

A l'issue de ces deux examens, une résection transurétrale de vessie (RTUV), réalisée sous anesthésie, permettra l'obtention d'un diagnostic anatomopathologique de la tumeur. Le muscle vésical, appelé le détroisor, devra être visible sur la pièce de résection. Dans le cas contraire, une nouvelle résection devra être réalisée. Une biopsie de l'urètre prostatique doit être réalisée chez les hommes, dans le cas d'une tumeur de la vessie bas située.

Chez les sujets âgés, en cas d'hématurie, il y a souvent un retard à l'instauration d'examens complémentaires. Deux facteurs expliquent ceci : le premier étant la prescription fréquente dans la population âgée d'anti-agrégants ou anticoagulants, pourvoyeurs d'hématuries. Dans l'étude de Yu et al. (7) rapportant les conclusions des explorations menées chez plus de 5 800 patients hématuriques dont 3 798 étaient traités par anticoagulants, la fréquence des cancers de la vessie était évaluée à plus de 1% des causes d'hématurie chez les patients de plus de 75 ans. Le second facteur est la prévalence augmentée des causes bénignes responsables d'hématuries (hypertrophie bénigne de prostate chez les hommes, prolapsus génitaux chez la femme, et des infections urinaires pour les deux sexes)

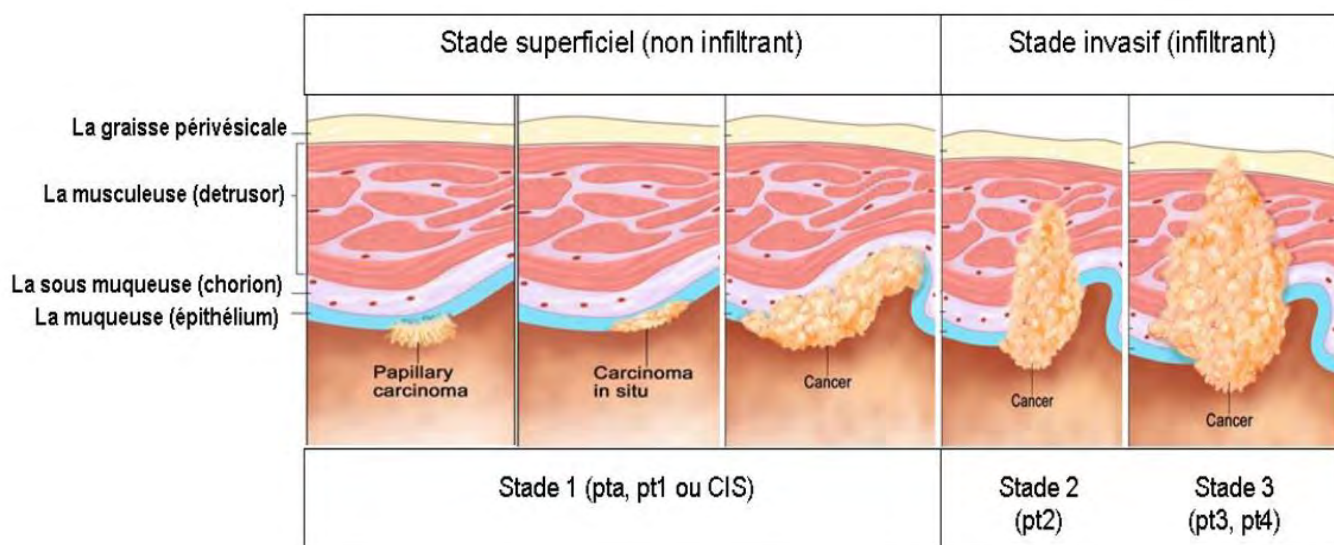
Anatomopathologie

Selon le niveau d'infiltration dans la musculature (c'est-à-dire dans le détrusor), le stade de la maladie, le traitement et le pronostic varient :

- Dans 70 à 80 % des cas il s'agit de tumeurs n'infiltrant pas le muscle (TVNIM), ce qui correspond aux stades de la classification TNM : Ta, Tis ou T1. Elles sont alors d'aspect macroscopique papillaires, uniques ou multiples et présentent un potentiel de malignité variable, avec un fort taux de récurrence locale (50 à 70%) mais une progression vers l'infiltration du muscle qui ne se fait que dans 15 à 25% des cas. De bon pronostic, traitées par les urologues, avec une survie à 5 ans estimée à 90%, elles ne font pas l'objet de cette étude.
- Les tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) représentant 20% des cas, sont plus agressives et imposent un traitement plus radical. Leur infiltration dans le muscle est associée à un haut risque d'infiltration ganglionnaire et métastatique, et de décès.
- Les tumeurs métastatiques (dites M+) : ici, un traitement systémique palliatif est proposé et la guérison n'est plus l'objectif principal. Elles ne font pas l'objet de ce travail.

La classification des tumeurs de la vessie repose sur la classification TNM OMS (2017, 8ème édition, disponible en Annexe n°1) repose sur le principe schématisé suivant.

Figure 2 : Schématisation classification TNM OMS 2017 (8^{ème} édition)



Environ 90% des tumeurs vésicales sont des carcinomes urothéliaux. Elles peuvent être unifocales ou multifocales, car véritable maladie de l'urothélium. Une TVIM peut être associée à des carcinomes in situ, des dysplasies ou des lésions planes.

Le grade tumoral, utilisé selon la Classification WHO 2004, permet de faire une distinction entre les tumeurs de bas risque de malignité (= Bas grade) versus à haut risque de malignité (= Haut grade) (8)

Plus le grade tumoral est élevé, plus il apparaît des variants (environ 15% des tumeurs urothéliales), importantes à connaître en raison du caractère péjoratif de certaines et des difficultés diagnostiques engendrées : (9,10)

- Les métaplasies épidermoïdes (10-15%), habituellement plus résistantes aux traitements de radio-chimiothérapie. On parle de carcinome épidermoïde lorsque plus de 95% de la masse tumorale examinée est infiltrée par ce type de prolifération.
- Les métaplasies glandulaires, moins fréquentes. Si plus de 95% de la masse tumorale est envahie, on parle d'adénocarcinome
- Les variants à types de nids, mycrokystique et micronodulaire, tous très rares et de mauvais pronostic également.
- Le carcinome sarcomatoïde : à stade égal, leur pronostic est voisin de celui des carcinomes urothéliaux communs.

Dans la littérature, les facteurs histologiques de mauvais pronostiques principaux sont :(10)

- Le stade tumoral T et le statut ganglionnaire N
- La présence d'embols vasculaires
- La présence concomitante de carcinome in situ (CIS)
- La localisation tumorale particulière : le trigone et le col
- La présence d'une invasion prostatique associée

A l'heure de l'émergence des thérapies ciblées et de la médecine personnalisée en oncologie, et surtout avec l'apport de la biologie moléculaire, plusieurs études tendent à classer les TVIM selon des sous types moléculaires. Un consensus a été trouvé récemment autour de 5 sous-types : basal (à différenciation squameuse), papillaire (avec mutation de FGFR-3), luminal p53-like, infiltré (forte expression de la réponse immunitaire) ; et neuro endocrine. Cette classification est encore, en pratique, très peu utilisée, avec peu de conséquence thérapeutique à l'heure actuelle. (11)

Bilan d'extension

Lors du diagnostic de TVIM, un bilan d'extension de la pathologie tumorale s'impose.

C'est l'Uro-scanner avec injection de produit de contraste iodé, associé à un scanner thoracique, qui est l'examen de référence. La stadification tumorale T est globalement bonne avec la tomodensitométrie avec une sensibilité entre 55 et 92% selon les études (12–14). En revanche, pour l'atteinte ganglionnaire, la sensibilité de cet examen est mauvaise, (inférieure à 50% dans les études) justifiant l'intérêt d'un autre examen compagnon pour évaluer cette atteinte N.

L'IRM de vessie multiparamétrique, avec des performances de stadification tumorale (T) supérieures à l'uro-TDM, a toute sa place dans le bilan d'extension et permet de faire des différences entre des tumeurs superficielles et profondes. (15,16)

La stadification ganglionnaire (N) est également améliorée par rapport au scanner.

Des recommandations, publiées en 2018, nommées *Vesical imaging-reporting and Data System (VI-RADS)* permettent de bonnes performances diagnostiques et limitent la variabilité inter lecteurs (17,18). Classées de 1 à 5, les lésions tumorales visibles en IRM sont plus ou moins susceptibles d'être des lésions infiltrant le muscle en anatomopathologie.

La séquence de diffusion est particulièrement intéressante pour l'invasion tumorale dans le détrusor.

Cependant, du fait des délais d'obtention de cet examen, sa réalisation est souhaitable mais non obligatoire avant une résection. Elle doit être réalisée avant le geste pour ne pas artéfacter les séquences IRM.

La scintigraphie osseuse, n'est pas systématique, à ne réaliser qu'en cas de point d'appel clinique évocateur.

La Tomographie par émissions de positons (TEP), est là aussi non systématique, en dehors des essais cliniques. Les performances diagnostiques concernant la stadification ganglionnaire est parallèle la tomodensitométrie simple. (19,20)

Un scanner cérébral n'est à réaliser qu'en cas de suspicion clinique. En effet le risque de métastases cérébrales des cancers de la vessie infiltrant le muscle est faible (environ 3% selon les études). (21)

Le Tableau n°1 résume les sensibilités et spécificités diagnostiques de chaque examen (22–24).

Tableau n°1 : Sensibilité et spécificité diagnostiques des examens radiologiques (statut T et N)

	Sensibilité		Spécificité	
	T	N	T	N
Uro-TDM	55-92%	30-53%	83-99%	68-100%
IRM de la vessie	84-92%	56-60%	79-91%	91-94%
TEP-TDM	70-99%	56%	74-100%	92-95%

Ces examens permettent également de diagnostiquer des tumeurs des voies excrétrices supérieures (TVES). Cancers rares, elles représentent 5 à 10 % des carcinomes urothéliaux. L'histoire naturelle et les étiologies des TVES diffèrent légèrement de celles des cancers de la vessie, plus souvent infiltrantes (60% des cas). Elles peuvent s'inscrire dans le cadre de syndrome de Lynch. Leur siège varie mais les tumeurs pyélocalicielles sont deux fois plus fréquentes que les tumeurs urétérales. Dans 17% des cas, une tumeur vésicale synchrone est présente au moment du diagnostic. Le traitement de référence est la néphro-urétérectomie totale, mais des traitements endoscopiques peuvent être réalisés dans des indications bien définies.(25)

Spécificités chez les personnes âgées

Principalement touchée par cette pathologie, la population âgée présente des particularités indéniables, modifiant leur prise en charge par rapport aux patients plus jeunes, atteints de TVIM.

- Le sous-traitement des patients âgés

Des données américaines de l'*American Cancer Society and the National Cancer Database (NCDB)*, (26) montrent que le traitement curatif est sous-utilisé chez les individus de plus de 70 ans. Seulement 50 à 55 % des septuagénaires bénéficient d'une chirurgie, d'une radio-chimiothérapie ou d'une radiothérapie.

Cette différence s'accroît avec l'âge.

Dans une étude de 40 000 patients, le taux de cystectomie est de 55 % pour les patients de 70 ans, versus 21 % s'ils sont âgés de plus de 79 ans. Parmi ces octogénaires non traités chirurgicalement, seulement 30 % reçoivent d'autres traitements (chimiothérapie et/ou radiothérapie). Au total près de 1 patient sur 2 de plus de 80 ans n'est pas traité. (27)

- Avec un impact sur la durée de survie...

Dans une étude de la NCDB, Smith et al. ont démontré que les patients qui reçoivent un traitement curatif (défini par cystectomie radicale ou radio-chimiothérapie) ont une médiane de survie de 39 mois, alors que ceux qui n'en bénéficient pas ont une médiane de survie divisée par deux (soit 19 mois).(27). Il n'y a pas de différence entre les deux types de traitements curatifs.

Le stade de la maladie (pT), l'envahissement ganglionnaire (pN) font chuter ce taux de survie, ce sont les facteurs prédictifs les plus forts de mortalité dans la littérature.

- Une sous-représentation dans les études

Le manque de données pour les patients âgés, quel que soit le type de cancer, est un problème de santé publique, soulevé par les multiples Plans Cancers. Les études cliniques présentent des critères d'exclusion qui ne permettent pas aux sujets âgés comorbides d'y participer, et quand des sujets âgés sont inclus, il s'agit principalement de sujets sélectionnés, au vieillissement harmonieux.

Aujourd'hui, environ 1 à 2% de la population âgée de 75 à 85 ans est incluse dans des essais cliniques en cancérologie.

La structuration de la recherche clinique en oncogériatrie s'est consolidée avec la labellisation par l'INCa (Institut National du cancer) d'un Intergroupe de recherche en oncogériatrie nommé DIALOG, dont le but est de promouvoir la recherche oncogériatrique. C'est ainsi que plusieurs essais ont été lancés, et en 2014, 4400 personnes de plus de 75 ans atteintes de cancer ont été incluses dans des essais cliniques.

Début janvier 2016, 520 essais cliniques sont ouverts aux seniors : ces essais sont pour la plupart des essais sans limite d'âge supérieure ; néanmoins, 27 de ces essais sont dédiés aux sujets « âgés » (avec des limites d'âge allant de plus de 55 ou 60 ans à plus de 70 ou 75 ans). Les essais à promotion industrielle sont peu nombreux. L'offre des essais cliniques ne reflète pas l'épidémiologie des cancers du sujet âgé.

Il est donc recommandé de créer des essais cliniques adaptés aux sujets « oncogériatriques » pour qu'ils puissent bénéficier eux aussi de nouveaux traitements, et de permettre d'établir des recommandations spécifiques dans cette population. Il faut définir des critères de jugements spécifiques et pertinents tels que l'acceptabilité du traitement par les patients, la qualité de vie, la faisabilité du traitement ou la préservation de l'autonomie.

Dans le domaine de l'onco-urologie, de grandes études prospectives gériatriques sont peu présentes. Cependant et fort heureusement, des cohortes rétrospectives et de petites études prospectives, s'intéressent à ces questions, et nous permettent d'avoir des repères pour guider les décisions thérapeutiques.

- Les TVIM, une maladie biologiquement différente chez les personnes âgées ?

Plusieurs études menées sur des registres américains (SEER) rapportent respectivement des proportions de TVNIM vs. TVIM d'environ 70% vs. 30% chez les patients de plus de 85 ans contre 77,5% vs. 22,5% chez les patients de 65-75 ans (28,29). L'augmentation de la proportion des TVIM au moment du diagnostic chez les patients de plus de 85 ans peut avoir plusieurs explications.

Le vieillissement favorise l'exposition aux carcinogènes (augmentation de l'absorption des carcinogènes inhalés, diminution de la capacité de détoxification des carcinogènes, augmentation des concentrations urinaires en carcinogènes favorisant la carcinogénèse urothéliale, la prévalence des pathologies altérant la vidange vésicale engendrant une stase urinaire)

La biologie du cancer de la vessie serait différente chez le patient âgé. L'article de Kamoun et al., qui propose un consensus de classification moléculaire des tumeurs de la vessie, fait apparaître une fréquence accrue de tumeurs lumorales non spécifiques chez les patients de plus de 80 ans (30). Les patients âgés ne présentent donc pas sur le plan moléculaire de particularités.

Toutefois, les phénomènes moléculaires de sénescence cellulaire ont été rapportés par de nombreuses études fondamentales. Le vieillissement s'associe à un phénomène d'immunosénescence décrit par Pawelec en 1998 qui s'accompagne de l'apparition d'un état d'inflammation chronique de bas grade appelé « inflammaging » caractérisé par un niveau accru de cytokines inflammatoire comme le TNF-alpha, l'interleukine 1 β et l'interleukine 6, modifiant ainsi la réponse lymphocytaire vis-à-vis de la tumeur (31)

Au total, les données disponibles permettent de formuler l'hypothèse que le vieillissement modifie la biologie cellulaire de la cellule tumorale et le micro-environnement tumoral de son hôte et peut altérer le pronostic du cancer de la vessie au travers d'une agressivité tumorale accrue et d'une veille immune à son égard réduite.

- La sélection des patients âgés

Comment définir une population âgée ? Peut-on parler en âge chronologique ou en âge physiologique, plus difficile à estimer, et pourtant plus pertinent ?

L'âge chronologique a été démontré dans plusieurs études comme un facteur indépendant de mortalité (32). Il faut distinguer 2 types de mortalité :

- La mortalité spécifique (soit le fait de décéder de la pathologie tumorale) : plus on vieillit, plus le risque de décéder à 5 ans du cancer de la vessie est important. Dans l'étude post-opératoire de Lughezzani et al. (32), le risque de décéder du cancer est

estimé à 65,5% si le patient est N+ et de plus de 80 ans, versus 45,9% si moins de 59 ans et N+. La mortalité spécifique est importante quel que soit l'âge et le stade tumoral.

- La mortalité non spécifique (le fait de décéder d'une autre cause que le cancer de la vessie) : ce risque est également augmenté avec l'âge. Dans le même exemple, un patient de 80 ans N+, a 17.3% de chance de décéder d'une autre pathologie, alors qu'un patient de 50 ans n'en a que 8.5%. Les maladies cardiovasculaires, respiratoires et autres néoplasies étaient les trois principales autres causes de décès.

La figure n°4, extraite de cette étude, schématise ces deux risques, selon l'âge chronologique et le degré d'infiltration tumorale. Face à cette maladie au pronostic fonctionnel altéré, en termes de qualité de vie et de survie, il faut envisager une prise en charge quel que soit l'âge chronologique. C'est donc sur l'âge physiologique (soit l'état de santé global incluant les comorbidités) que s'appuiera notre décision thérapeutique.

Figure n°4 : Mortalité spécifique et autre cause à 5 ans chez des patients traités par cystectomie radicale selon l'âge et le statut TNM

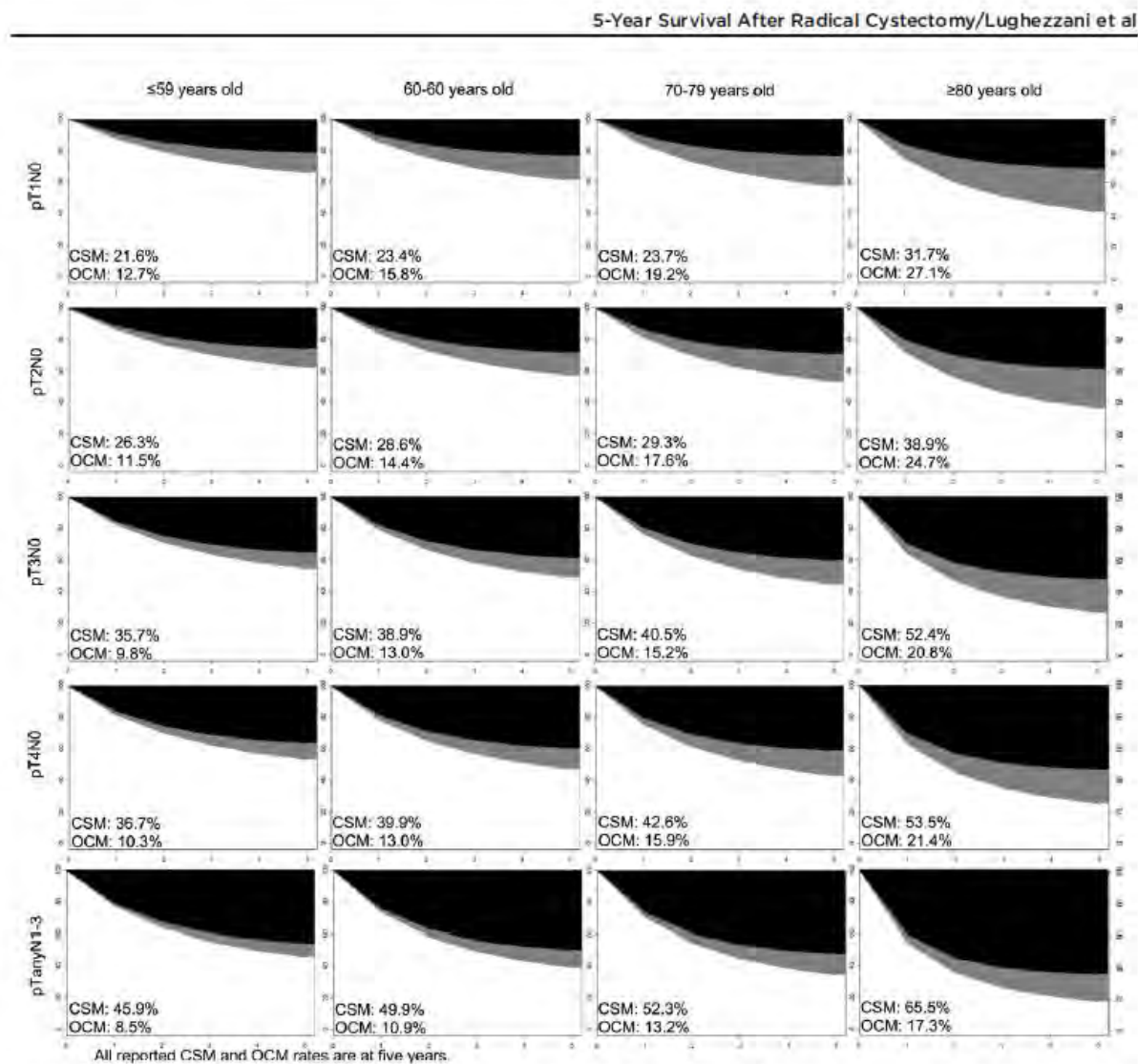


Figure 1. Smoothed, model-derived, cumulative mortality estimates are shown. CSM indicates cancer-specific mortality; OCM, other-cause mortality; black, CSM; grey, OCM; white, survival.

L'âge physiologique semble donc plus pertinent, impacté notamment par les comorbidités du patient, prises en compte dans l'évaluation gériatrique standardisée. fréquentes dans la pathologie oncologique. Il existe plusieurs façons de les évaluer.

Le score de Charlson, présenté par Charlson en 1987 (33), ajusté à l'âge en 1994 (34) et actualisé en 2011 (35), pondère les comorbidités et leur avancement. Il a été démontré dans plusieurs études que le fait d'avoir un score de Charlson ajusté à l'âge élevé (> 5) est corrélé à la survie globale, et d'avoir une prise en charge moins optimale (36). C'est le plus communément utilisé et facile d'utilisation (Annexe n°2).

Il existe d'autres échelles d'évaluation, qui sont :

- L'échelle ACE 27 (*Adult Comorbidity Evaluation-27*)

- L'ASA score (*American Society of Anesthesiologists*) développé pour prédire la mortalité à 30 jours post-opératoires, plus générique et non spécifique de la personne âgée.

Dans l'étude de Mayr et al. publiée en 2012, qui étudie ces trois scores, il est prouvé une association entre mortalité indépendante du cancer de la vessie et comorbidités (37). Il n'a cependant pas été retrouvé de lien avec la mortalité spécifique, quelle que soit l'échelle de comorbidités utilisée. Un groupe à haut risque de mortalité indépendante du cancer a été défini dans cette étude, à savoir les patients de plus de 75 ans avec un score ASA 3-4 et un score ACE > 27, avec presque 7 fois plus de risque de décès d'une autre pathologie à 3 ans.

Il existe d'autres nomogrammes comme celui de Aziz et al, qui étudie les facteurs de mortalité à 90 jours post cystectomie. Les critères retenus sont l'âge, le score ASA, l'intervention en centre expert, l'infiltration ganglionnaire et le statut métastatique. Ce nomogramme semble fiable mais il manque des données externes pour valider cet outil (38).

D'autres auteurs ont eux aussi essayé de réaliser des scores de survie spécifique au cancer de la vessie, mais aucun d'eux ne sort vraiment du lot et il manque des données externes pour valider ces outils. (39,40)

Le statut fonctionnel (défini le plus souvent par l'index de Karnofsky ou le statut ECOG de l'OMS) n'est pas corrélé aux comorbidités. Cependant, comme les échelles de comorbidités, il est lui aussi un facteur prédictif de la survie globale (Karnofsky < 80%) (41) et donc important à connaître au diagnostic.

Pris indépendamment, les scores de comorbidités, le statut fonctionnel, ou l'âge biologique ne sont pas assez puissants pour aider la décision thérapeutique. La méthode la plus fiable pour réaliser une vue d'ensemble du patient est une Evaluation Gériatrique Standardisée (EGS), ou CGA (*Comprehensive Geriatric Assessment*). C'est un processus pluri-dimensionnel et multidisciplinaire qui étudie les besoins médicaux, sociaux et fonctionnels, pour proposer des soins en vue de répondre à ces besoins.

Elle permet de guider la décision thérapeutique en évaluant les réserves fonctionnelles, les capacités intrinsèques, et permet de mettre en évidence des facteurs de fragilité gériatrique, de préconiser des interventions gériatriques et un suivi personnalisé.

Parmi ces domaines étudiés, résumés dans le Tableau n°2, on retient :

- L'évaluation sociale, qui consiste à rechercher le mode de vie du patient, son statut socio-économique, son entourage familial, et la présence ou non d'aidants. Il faut rechercher si des aides professionnelles sont déjà mises en place, et si oui, sous quelle forme (ex : tutelle/curatelle, aides ménagères ...)

- L'évaluation de l'autonomie du patient via des échelles telles que :
 - L'échelle ADL (*Katz Activities of Daily Living* - (42)) évaluant les activités basiques de la vie quotidienne (se laver, manger, aller aux toilettes...) – (Annexe n°3)
 - L'échelle IADL (*Lawton Instrumental Activities of Daily Living* - (43)) qui concerne les activités instrumentales de la vie quotidienne comme par exemple faire le ménage, faire sa lessive, se préparer à manger... (Annexe n°4)
- Les performances fonctionnelles, c'est-à-dire une évaluation de la mobilité :
 - Y a-t-il un antécédent ou un risque de chute ? Le patient marche-t-il avec une aide technique ? (cane, déambulateur ...)
 - La vitesse de marche, évaluée en m/s (mètre par seconde) sur 4 mètres, excellent reflet de mortalité précoce en gériatrie, résumée par le slogan : « la mort marche à moins de 1m/s ». (44)
 - Il existe d'autres échelles comme le Short Physical Performance Battery (SPPB) qui regroupe la vitesse de marche, l'équilibre bipodal et le lever de chaise, prédictif en gériatrie de perte d'autonomie, de risque d'institutionnalisation et de décès. (45)
- Les comorbidités, notamment compétitives, déjà expliquées précédemment, et pouvant jouer un rôle dans la prise de décisions.
 - Le Charlson Comorbidités Index (33) disponible en Annexe n° 2
 - Citons également la CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric) fréquemment utilisée en gériatrie également.(46)
- Le domaine cognitif
 - La présence ou non d'une confusion lors de l'évaluation gériatrique doit être recherchée car pouvant fausser les valeurs des échelles utilisées pour l'évaluation cognitive
 - Le score MMSE (*Mini Mental State Examination* - (47) – Annexe n°5) est le plus utilisé, mais pas le plus récent. Il peut être long à réaliser, c'est pourquoi d'autres échelles de screening peuvent être utilisées.
 - Le MiniCOG (48) cumule un test de l'horloge et un rappel de 3 mots. Rapide et facile d'utilisation, c'est un outil de dépistage, qui en cas d'anomalie, doit faire mener une évaluation plus complète. (Annexe n°6)
- L'exploration thymique à la recherche principalement d'une dépression. Il a été démontré dans une étude publiée en 2020 que la dépression est facteur de sous-traitement des TVIM chez les personnes âgées, avec un impact direct sur leur survie (49). La recherche d'anxiété est également primordiale dans le cas de ces annonces diagnostiques difficiles. Certaines échelles peuvent être réalisées :

- la GDS (*Geriatric depression Scale* - (50)), ou sa version plus courte en 4 questions, la mini-GDS.
- D'autres échelles existent mais sont peu utilisées.
- La polymédication, souvent en lien avec les comorbidités, est un facteur potentiel d'interactions médicamenteuses. Dans plusieurs études, c'est le seuil de 5 qui est souvent retenu. Cette notion est importante car associée le plus souvent à une fragilité gériatrique, et à une survie moins importante selon des études oncologiques, tous cancers confondus. (51)
- Le domaine nutritionnel, indispensable à évaluer, car environ 20 à 40% des patients sont dénutris au diagnostic.
 - L'échelle MNA (*Mini Nutritional Assessment* - (52) - Annexe n°7) évalue le risque nutritionnel à l'aide d'un questionnaire et de mesures anthropométriques (mesure du périmètre brachial et du mollet)
 - La perte de poids >10% au cours des six derniers est un des critères qui définit la dénutrition, avec un IMC < 21 kg/m² et une hypoalbuminémie < 35 g/L, selon les critères HAS.

Tableau n° 2 : Description des principaux domaines gériatriques étudiés lors d'une EGS

DOMAINES EVALUES	MOYENS D'EVALUATION	DESCRIPTION DU SCORE	SCORE ANORMAL (rang)	INTERVENTIONS POSSIBLES
SOCIAL	Mode de vie, catégorie socio-professionnelle, aides professionnelles	Interrogatoire sur ces différents thèmes		Mise en place d'aides via une assistance sociale (APA, téléassistance par exemple)
AUTONOMIE	ADL (Katz Activities of Daily Living)	6 Items sur les activités de la vie quotidienne	≤5 (0-6)	
	IADL (Lawton Instrumental Activities of Daily Living)	8 items sur les activités instrumentales de la vie	≤7 (0-8)	
PERFORMANCES FONCTIONNELLES	Vitesse de la marche	Sur 4 mètres	< 1 m /seconde	Kinésithérapie, aides techniques, aménagement du domicile
	Short Physical Performance Battery (SPPB)	Vitesse de marche + équilibre bipodal + lever de chaise	<10	
COGNITION	Mini Cog	Test de rappel et test de l'horloge	<3 (0-5)	
	MMSE (Mini Mental Status examination)	11 questions (étude de l'attention, du calcul, du rappel, de langage et de l'orientation)	≤23 (0-30)	
THYMIE	GDS (Geriatric Depression Scale)		>5 (0-15)	Aide psychologique +/- thérapeutique médicamenteuse
NUTRITION	MNA (Mini Nutritional assessment)	18 items pour identifier les patients à risque de dénutrition ou dénutris	<24 (0-30)	Evaluation diététique +/- supplémentation
	Perte de poids en 6 mois	En pourcentage de perte de poids	>10%	
COMORBIDITES	CCI (Charlson Comorbidities Index)	Revue des comorbidités pondérés selon leur sévérité	≥1	
POLYMEDICATION	Nombre de médicaments pris par jour		> 5	Analyse de l'ordonnance et conciliation pharmaceutique si nécessaire

La CGA a été validée en oncogériatrie et montre une supériorité par rapport au Performance Statut seul de l'OMS. Elle permet d'identifier de façon plus pertinente la faisabilité du traitement par rapport au jugement subjectif de l'évaluateur.

La CGA est plus fine pour découvrir des vulnérabilités : à score ECOG 0-1 ou score ASA normal, la CGA permet de découvrir dans plus de 60% des cas une fragilité, sur laquelle une intervention peut être effectuée.

L'évaluation gériatrique standardisée est un long examen (environ 1h) mais sa robustesse et sa fiabilité le placent comme un examen de choix dans la prise en charge des TVIM.

Pour pallier cette chronophagie importante, et pour ne pas réaliser cette évaluation aux patients les plus robustes, il existe des questionnaires de screening, qui concernent des patients âgés de plus de 70 ans, permettant de réserver une évaluation oncogériatrique aux patients les plus à risque.

Il en existe plusieurs, mais la plus utilisée est le questionnaire G8, conçu par une équipe bordelaise et publié en 2014 (53). Il comprend 8 questions, dont 7 sont issues du MNA. Son temps de réalisation est estimé entre 5 et 10 minutes.

Un score ≤ 14 (sur une échelle de 0 à 17) est un cut-off pour réaliser une CGA complète, c'est également un facteur indépendant de décès à un an. Il est d'une bonne sensibilité (76,5%) et d'une spécificité à 64,4%. (Annexe n°8)

D'autres échelles de screening existent, mais elles sont moins utilisées en France (CGA-GOLD, Vulnerable elders survey 13...)

L'utilisation de l'évaluation gériatrique standardisée a fait l'objet d'une revue systématique par Feng et al. en 2015, en préopératoire des chirurgies invasives carcinologiques. Les composants de la CGA étaient évalués comme prédicteur de morbi-mortalité post-opératoire. Une déficience dans un de ces domaines (IADL- ADL – fatigue - déficience cognitive...) est associée à un surrisque de complications post opératoires. Aucun facteur prédictif n'a été retrouvé comme facteur de mortalité mais un IADL bas et une dépression sont des facteurs de risque d'institutionnalisation (45).

La CGA fait partie des examens complémentaires utiles à la décision thérapeutique mais, si aucune action n'est entreprise pour augmenter la robustesse du patient, elle reste sans effet sur le pronostic. En effet, dans cette étude randomisée multicentrique, le fait d'avoir eu une évaluation oncogériatrique en préopératoire ne réduit pas le risque de faire une confusion postopératoire. (54)

Il est cependant à noter qu'il n'existe pas d'études analysant la CGA dans les TVIM spécifiquement et qu'elles ont concerné tout type de tumeurs solides.

Prise en charge thérapeutique des TVIM et spécificités gériatriques

La chirurgie radicale

La cystectomie radicale des TVIM est le traitement de référence, recommandée par les instances nationales et internationales. (9,55)

Malgré ce gold standard établi, tous les patients ne bénéficient pas de ce traitement. Dans une analyse du NCDB, Fedeli et al. démontre qu'environ 40–50% des septuagénaires ont eu une cystectomie radicale et que seulement 13 à 30% des octogénaires ont eu cette chirurgie. (26)

Il convient de réaliser cette chirurgie dans les moins de 3 mois après le diagnostic, pour ne pas déplorer une perte de chance de survie globale. (56)

Cette partie développe les techniques, les résultats carcinologiques attendus, les morbi-mortalités et l'importance de la bonne sélection des patients pour ce projet curatif.

- Les techniques

Les voies d'abord chirurgicales sont multiples :

- La voie laparotomique est la plus ancienne, et la plus étudiée, c'est la technique de référence.
- La laparoscopie permet de limiter les complications post-opératoires et la durée opératoire. Les résultats carcinologiques sont identiques.(57)
- La voie robotisée est moins étudiée car de développement plus récent, mais semble donner de bons résultats carcinologiques et une diminution des complications post opératoires, même chez les personnes âgées de plus de 80 ans. Elle diminue la durée d'hospitalisation de 2,5 jours. (58,59)

Une récente analyse de la Cochrane Review ne retrouve pas de différence en termes de récurrence, de marges ou de complications majeures entre les techniques utilisées, confirmées par l'essai randomisé prospectif RAZOR. (60) (50)

Dans tous les cas, l'expérience du chirurgien et du centre dans lequel l'opération est réalisée est prédictive de meilleure réussite. (62)

L'opération chirurgicale de cystectomie radicale consiste en :

- Chez les hommes : une cysto-prostatectomie totale avec exérèse de la prostate et des vésicules séminales.

- Chez la femme : une pelvectomie antérieure avec exérèse de l'utérus et des ovaires.

Une urétrectomie complémentaire peut se discuter selon l'infiltration de la maladie.

Il faut y associer un curage ganglionnaire pelvien étendu jusqu'à la bifurcation iliaque (ganglions obturateurs, iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitives distales) pour contrôler et stadifier le statut ganglionnaire. Il est d'une importance capitale et augmente la survie des patients, quel que soit le curage réalisé (limité ou étendu). (63)

Concernant les dérivations urinaires, l'entérocystoplastie est une contre-indication relative chez les patients de plus de 75 ans, selon l'AFU, mais peut se discuter au cas par cas selon le souhait du patient. C'est donc une urétérostomie cutanée transiléale de type Bricker qui sera donc proposée dans la plupart des cas.

- Les résultats carcinologiques

Il a été démontré dans une cohorte de plus de 3200 patients de plus de 65 ans, que ce sont les patients opérés qui ont le meilleur taux de survie avec une survie à 5 ans de 42.2% [95% CI = 39.1% à 45.4%] si cystectomie, versus 14.5% [95% CI = 13.0% à 16.2%] si surveillance simple. (64)

L'étude de Smith sur les données du NCDDB en 2013 confirment ces chiffres et soulignent la sous-utilisation des projets curatifs dans ce type de pathologie, avec des taux de survie globale en analyse multivariée identiques entre la cystectomie vs radio chimiothérapie, mais nettement inférieur si utilisation des autres traitements ou aucun traitement. (27)

- La morbi-mortalité

Ce geste chirurgical n'est pas anodin, et une étude montre une mortalité à 90 jours de 12,5% chez les patients de plus de 75 ans (65), et un taux qui atteint les 15% en analyse en sous-groupe chez les patients de plus de 80 ans.

Les complications post opératoires immédiates peuvent être :

- D'ordre médical (telles infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, détresse respiratoire, sepsis, anémie, confusion...)
- D'ordre chirurgical (fistules digestives ou urinaires, sténose des anastomoses, éviscération ...) avec un risque de reprise opératoire dans un deuxième temps.

Leur taux varient selon les études, mais peuvent atteindre 60%, pour les complications mineures (66) et 15% pour les complications dites majeures (58). Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés :

- L'âge : Il semble clairement y avoir une ascension de la morbi-mortalité avec l'âge chronologique.

Une des plus grandes études rétrospectives du *National Surgical Quality Improvement* (67) a compilé les données des patients septuagénaires et octogénaires qui ont eu une cystectomie (N = 1 170 patients). Le temps opératoire, la durée d'hospitalisation (11.9 vs 10.4 jours, $p = 0.0016$), et le taux de mortalité précoce (4.3% vs 2.3%, $p = 0.04$) étaient plus élevés chez les octogénaires. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour les complications cardiaques, pulmonaires ou thrombo-emboliques.

Fonteyne et al. confirme dans une revue de la littérature de 2017 que la mortalité péri-opératoire est plus importante chez les patients plus âgés (risque absolu de complications précoces de 1–6% pour les patients de moins de 70 ans, vs 0–15% pour les patients âgés de plus de 70 ans). Cependant, le taux de complications tardives est équivalent chez les jeunes et les personnes âgées.(68)

- Le statut nutritionnel : La sarcopénie est un facteur de risque prédictif de survie globale et de survie spécifique (69,70). En effet, dans ces études, en cas de sarcopénie, la survie à 5 ans chute à 38.3% (vs. 50.5% ; $P = 0.002$) . Il en est de même pour l'albumine, qui est facteur pronostic. Un taux bas d'albumine pré-opératoire (<40 g/l) (65,71) est un facteur prédictif de complications post-opératoires (OR 0.61, 95% CI 0.42–0.90) et de mortalité à 90 jours (OR 0.33, 95% CI 0.14–0.75). Il s'agit donc là d'un moyen biologique simple d'identifier les patients à haut risque de complications.
- Les comorbidités, représentées sous la forme de plusieurs scores (Score de Charlson (CCI), le score Ace-27, ou le score ASA) sont nettement prédictives de complications à 90 jours. (72)
- D'autres facteurs plus minoritaires semblent être retrouvés : le sexe féminin, un indice IMC élevé, chirurgie abdominale antérieure, antécédents de radiothérapie.

La durée d'hospitalisation moyenne est de 9.5 jours, avec une augmentation d'environ 2.5 jours si le patient est octogénaire. (59)

Les complications tardives (>30 jours) sont dominées par les sténoses urétéro-intestinales et la détérioration au long cours de la fonction rénale.

Chez les hommes, comme chez la femme, une atteinte de la fonction sexuelle est attendue.

Cette opération n'est pas sans séquelles sur la qualité de vie. Ainsi l'incontinence urinaire, la dysfonction érectile et les dyspareunies sont souvent sous estimées, voire non demandées à la population gériatrique.

- L'optimisation péri-opératoire pour les patients âgés

Pour les patients opérables, une optimisation péri-opératoire est recommandée pour réduire les complications et permettre un retour précoce à domicile.

En pré-opératoire :

Un programme de pré-habilitation est recommandé :

- Une préparation nutritionnelle : avec une alimentation riche en protéines (pendant 2 semaines) et une immunonutrition (5 jours avant la chirurgie). Ceci permet de réduire le risque de complications post-opératoires dans cette étude pilote. (73)
- Veiller à ne pas méconnaître une déshydratation, pourvoyeuse de complications : le protocole ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) suggère une hydratation à base d'hydrate de carbones 800ml la veille de l'opération, et 400mL 2 à 3h avant.
- Un programme de réhabilitation physique est recommandé, la durée et l'intensité des exercices ne sont pas encore bien connues.

Dans cette étude de phase 1-2 publiée en 2020, des patients de plus de 60 ans, avec un score de Karnofsky > 70% et un mode de vie sédentaire ont participé à un programme d'entraînement pré-opératoire (3 x 90 minutes par semaine) pendant 4 semaines. L'adhérence était bonne (> 80% observance), et les performances physiques s'amélioraient avec ce programme, de même que la qualité de vie des patients. Il n'y avait pas de groupe contrôle, mais un taux de complications post-opératoires encourageant. (74)

- L'anémie pré-opératoire est fréquente et touche > 75% des patients. Parallèlement, une carence en fer est souvent associée. La perte de sang per-opératoire est estimée à >500mL. Une supplémentation martiale (+/- vitamine B9/B12) intra-veineuse est donc préconisée en cas de carence. Le fait d'être transfusé en per-opératoire ou en post-opératoire est à lui seul un facteur impactant la survie dans cette étude rétrospective de plus de 700 patients, au titre éloquent. (75)

En péri-opératoire :

Le changement des répartitions de masse maigre et de masse grasse, la diminution du débit de filtration glomérulaire et de la pharmacocinétique chez le sujet âgé, rend le management de l'anesthésie plus difficile. Une adaptation des doses d'anesthésiants (privilégier les demi-vies courtes) est donc recommandée, le maintien d'une normothermie également.

Concernant la chirurgie en elle-même, les taux de complications sont plutôt liés à la chirurgie intestinale et au curage. C'est pourquoi la dérivation transiléale de Bricker est la plus utilisée chez les patients âgés.

Un séjour en soins intensifs adaptés permet d'éviter et de prévenir les décompensations des comorbidités, avec une surveillance accrue.

En post-opératoire :

Un protocole de type RAAC ou ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) peut être mis en place : avec mise au fauteuil à J1, reprise de la marche à J2, un retrait précoce de la sonde nasogastrique, des voies d'abord veineuses, une prévention de l'iléus (chewing-gum ≥ 3 fois/jour à J1 jusqu'à la reprise du transit), ainsi qu'une réalimentation précoce, et une prévention des douleurs post-opératoires.

Une thromboprophylaxie utilisant les HBPM pendant 4 semaines en post-opératoire permet de nettement diminuer le risque d'événement thrombo-embolique.

En conclusion, l'intérêt oncologique de la cystectomie est donc primordial, et doit être réalisé dès que possible si l'état général et les comorbidités du patient âgé, sans limite d'âge chronologique. Une bonne sélection des patients s'avère nécessaire...

La chimiothérapie péri-opératoire

Le gold standard est la cystectomie radicale avec curage ganglionnaire, mais devant une survie d'environ 50% à 5 ans, une optimisation de ce geste par des produits cytotoxiques est nécessaire.

La chimiothérapie péri-opératoire, développée dès les années 1990, avec plusieurs drogues, a pris son élan avec l'apport du cisplatine. Son association avec d'autres produits a permis un gain en survie globale d'environ 8 % à 5 ans par rapport à la cystectomie seule, confirmée dans une méta-analyse récente de 2016. (76)

La chimiothérapie a été testée en adjuvant ou en néoadjuvant. C'est l'approche néoadjuvante (CNA) qui a démontré le plus d'efficacité.(77)

La chimiothérapie est mieux tolérée en pré-chirurgical, avec une meilleure observance, et doit être débutée le plus tôt possible après le diagnostic.

Il n'a pas été démontré de surmortalité ou de surmorbidity post CNA dans l'essai princeps de Grossman (77), avec des toxicités de grade 3-4 comparables.

La peur d'augmenter le délai avant la cystectomie chez les patients réfractaires à la chimiothérapie, n'a jamais été étudiée dans un essai prospectif. Dans les derniers essais, plus de 90% des patients qui ont de la CNA auront bel et bien une cystectomie.

Une analyse de Zachary D. Reardon et al, montre que :

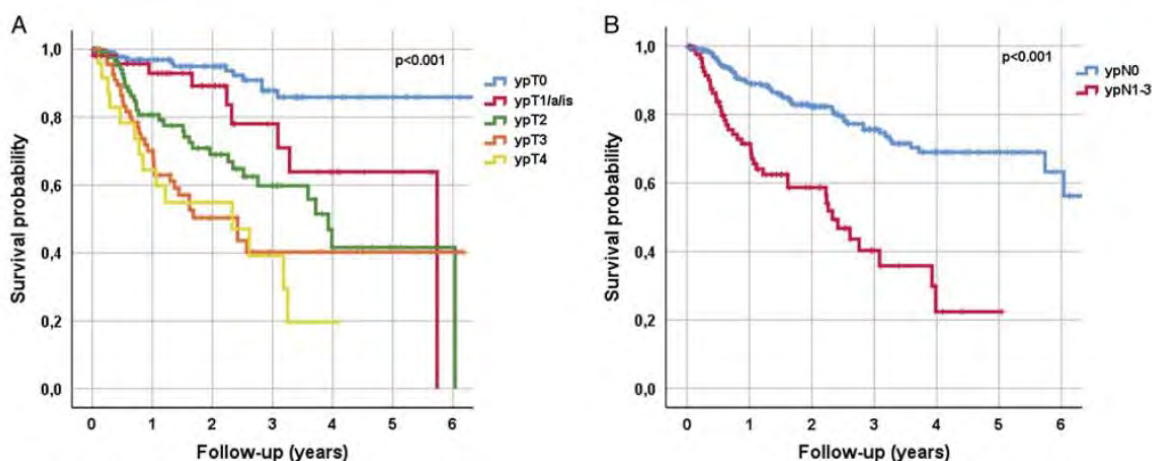
- Chez les plus de 70 ans, 33% ont bénéficié d'une cystectomie seule, 23% d'une chimiothérapie néoadjuvante + cystectomie et 27% d'une chimiothérapie post-opératoire
- Chez les plus de 80 ans, seuls 4,5 % de la population a reçu une chimiothérapie néoadjuvante, et 4,7% une chimiothérapie post-opératoire(78)

- Les résultats carcinologiques

La réponse complète (définie par ypT0N0) avec marges saines, après chimiothérapie néoadjuvante, est un facteur d'allongement de la survie globale. (c'est ce que l'on appelle un « surrogate marker ») comme nous le montrent les courbes ci-dessous, issues de l'étude de Voskuilen et al (79). La réponse complète est obtenue dans plus de 30% des cas selon les études.

On parle de réponse majeure si \leq ypT1 et pN0, alors qu'on parle de mauvais répondeurs si \geq ypT2 or pN+.

Figure n° 5 : Probabilité de survie selon la réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante
(extrait de l'étude de Voskuilen)



Un score de régression (appelé *TRG pour Tumor Regression Grades*) a été créé, (de 1 (= réponse majeure à 3 (= non répondeur)) et son association avec la classification TNM font d'eux un excellent score pronostic.

Il n'y a pas encore de marqueurs forts pour sélectionner les patients qui pourraient être répondeur à la CNA. Dans l'avenir et grâce aux progrès de la recherche, une décision guidée par la médecine personnalisée sera probablement de mise.

Plusieurs études rétrospectives montrent que chez les patients âgés de plus de 70 ans robustes, une chimiothérapie néoadjuvante reste indiquée. En effet il n'a pas été montré de différence de survie globale, de survie sans récurrence et de profil de toxicité par rapport avec des personnes plus jeunes. (80). A noter toutefois que ces données ne concernent que les patients septuagénaires, il y a très peu de données sur les octogénaires.

- Les modalités pratiques

Quelles drogues ?

Le cisplatine est le plus actif des agents cytotoxiques contre les tumeurs urothéliales. Utilisé depuis de nombreuses années, c'est le sel de platine de référence.

Il n'est toutefois pas dénué d'effets secondaires, et sa tolérance est parfois médiocre. Les différents effets secondaires sont principalement les toxicités rénales, cardiaques, neurologiques, et son haut potentiel émétisant. Une hyperhydratation est nécessaire lors de l'utilisation du cisplatine haute dose.

Un panel d'experts a récemment développé un consensus sur l'inéligibilité au cisplatine, en particulier pour harmoniser les essais cliniques, mais ces critères s'adaptent à la pratique clinique également.

Une seule de ces conditions contre-indique l'usage du cisplatine : (81)

- ECOG PS ≥ 2 , ou Karnofsky $< 60\%$ – 70%
- Clairance de la créatinine < 60 ml/min
- Neuropathie périphérique de grade ≥ 2 (CTCAE v4)
- Perte auditive \geq grade 2 (CTCAE v4)
- Dyspnée de classe \geq III (selon NYHA) ou insuffisance cardiaque

Dash et al. ont estimé que sur le seul critère de clairance rénale, environ 40 % des patients de plus de 70 ans sont inéligibles au cisplatine. (82)

Plusieurs essais randomisés de phase III et des méta-analyses ont confirmé le bénéfice de la CNA, avec des types de chimiothérapie différents, des nombres de cycles variables, ou d'intensité différente.

C'est la quadri-chimiothérapie de type MVAC comprenant : Méthotrexate, Vincristine, Adriamycine, Cisplatine, évaluée par Grossman et al, publiée en 2003 (77) qui a initialement démontré un gain de survie globale à 5 ans (57 vs. 43 %) par rapport à la chirurgie seule.

Développé par la suite, le MVAC Haute Dose (MVAC HD), intensifié tous les 15 jours avec prévention primaire par GCSF systématique, permet un taux accru de réponse complète (pCR) et de downstaging dans un essai de phase II (83). Le nombre optimal de cycles de chimiothérapie n'a jamais été déterminé précisément, et varie de 4 à 6 cycles pour le protocole MVAC HD et de 3 à 4 cycles pour le MVAC.

L'association GC (Gemcitabine Cisplatine) explorée dans de nombreuses études rétrospectives semblait montrer une efficacité comparable dans des méta-analyses (84). Un essai du groupe français GETUG V05 nommé VESPER, a enfin comparé dans un essai randomisé de phase III le MVAC HD et le GC. Les taux de réponses complètes sont semblables (42 vs 36% respectivement, $p = 0.2$), avec des données de survie sans progression (PFS) non encore matures à ce jour. (85)

Une autre approche a également été développée, appelée « split-dose », la posologie du cisplatine (70 mg /m² à J1) étant séparée en deux doses de 35 mg/m² à J1 et J2 ou à J1 et J8. Il n'y a pas d'essais randomisés évaluant cette approche mais seulement des études rétrospectives semblant montrer une baisse de réponse complète. Cette approche n'est donc pas à réaliser hors essai.

Concernant les histologies chimio-sensibles, on peut citer les tumeurs à différenciation neuroendocrine. A l'opposé, les patients présentant un carcinome épidermoïde de la vessie ne tirent pas de bénéfice de la CNA.

Une réévaluation scanographique pré-opératoire est recommandée à l'issue de la chimiothérapie néo adjuvante. Beaucoup d'équipes réalisent aussi une imagerie après deux cycles (car la très bonne réponse après deux cycles est prédictive de réponse complète) mais

également afin de ne pas méconnaître des progressions en cours de chimiothérapie qui pourraient remettre en cause le projet chirurgical.

Les délais pour la cystectomie sont environ de 6 à 8 semaines, sans dépasser les 5 mois.

Que faire pour les patients « unfit » au cisplatine ?

Le cisplatine est donc le sel de platine de référence. Cependant, il est parfois substitué par le carboplatine, notamment dans les situations métastatiques, en vue de diminuer les toxicités. En néo adjuvant, le carboplatine n'est pas un substitut aussi efficace que le cisplatine et diminue le taux de réponse. Il ne doit pas être utilisé. (86)

Dans ces situations, pour les patients qui présenteraient des contre-indications à une chimiothérapie au cisplatine, mais qui seraient opérables, une cystectomie radicale seule est l'option recommandée.

A l'heure de l'essor de l'immunothérapie en oncologie, les inhibiteurs de check point (aussi appelés ICP), les anti PDL-1/PD-1, ont montré leur efficacité dans les tumeurs de la vessie métastatique ou non résécables.

L'approche néoadjuvante a été testée dans deux essais de phase II (pembrolizumab (87) et atezolizumab (88)) avec des taux de réponse complète encourageant de l'ordre de 30 à 50%. Il manque encore des données fiables pour leur utilisation en routine, mais reste une piste intéressante pour l'avenir, notamment chez les personnes âgées pour qui l'éligibilité aux lourds protocoles de CNA est difficile.

Les traitements adjuvants

- La chimiothérapie adjuvante

Si la chimiothérapie néoadjuvante est un standard acquis, le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante, est lui, bien moins clair. Plusieurs études randomisées de phase III n'ont pas réussi à démontrer un avantage en survie globale de la chimiothérapie adjuvante versus chimiothérapie à la récidive pour les tumeurs pT3-T4 ou pN+.

En 2005, une méta analyse ABC suggère que les chimiothérapies basées sur le cisplatine en adjuvant permettent un bénéfice de 9 % à 3 ans en survie globale mais cette analyse n'incluait que 490 patients, avec une qualité des études très peu fiable. Un *update* de cette méta-analyse en 2014 incluant 3 nouveaux essais a été réalisé, incluant cette fois 945 patients, et retrouvant un léger avantage en survie globale (HR 0.77 (95% [CI], 0.59–0.99; p = 0.049), surtout retrouvé en PFS (HR 0.66 (95% CI, 0.45–0.91; p = 0.014), prédominant nettement chez les patients N+ (p = 0.010). (89)

Une étude récente de l'EORTC 30994, comprenant les patients pT3-4 et N+ retrouvait un bénéfice en survie sans progression à 5 ans (47,6 % versus 31,8%), mais sans effet sur la survie globale.(90)

Les produits de chimiothérapie utilisés et qui semblent les plus efficaces sont les polychimiothérapies à base de cisplatine.

Basée sur ces résultats peu clairs et équivoques, une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine est donc possible en cas de tumeur à haut risque de récurrence (T3 et T4, N+, marges chirurgicales positives), si aucune chimiothérapie néoadjuvante n'avait été réalisée.

Des essais de phase III d'immunothérapie adjuvante sont également en cours, mais non utilisés en dehors des essais cliniques.

- La radiothérapie adjuvante

Devant un risque de récurrence locale estimé à 30% environ, la place de la radiothérapie est à discuter dans les tumeurs de haut grade pT3-T4.

Plusieurs essais ont été réalisés, mais souvent de manière rétrospective, et plus ou moins associés à la chimiothérapie adjuvante. Une méta-analyse de 2019 réalisée par Iwata et al. (91) ne retrouve pas de bénéfice clair à la radiothérapie adjuvante, en tout cas pas en termes de survie globale.

Il semble cependant se dégager un bénéfice en survie sans progression en cas de radio-chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs pT3-T4 ou N+, d'où les recommandations internationales de la *National Comprehensive Cancer Network*, dans cette indication.

La radiothérapie pré-opératoire est quant à elle moins étudiée, et les données non assez robustes pour en déduire une recommandation forte.

Pour résumer ici, si les conditions d'éligibilité au cisplatine sont retenues, une chimiothérapie néoadjuvante est recommandée, sans limite d'âge chronologique mais adaptée aux comorbidités. En cas d'inéligibilité au cisplatine, et si le sujet âgé reste opérable, une chirurgie d'emblée est une option recommandée. Une radio-chimiothérapie adjuvante pourra alors se discuter en post opératoire, selon les critères anatomopathologiques de la pièce opératoire (pT3-T4, N+, marges positives).

La préservation vésicale ou traitement trimodal

Bien que la cystectomie radicale reste le traitement de référence, nous avons vu qu'elle ne peut pas être proposée à tous les sujets âgés, souvent comorbides et fragiles.

Une alternative est donc la préservation vésicale grâce à un traitement dit trimodal. Ce traitement consiste en l'association d'une radio-chimiothérapie et d'une RTUV (résection transurétrale de la vessie)

Il existe deux catégories de patients éligibles à ce type de traitement :

- Les patients éligibles à la cystectomie, mais qui refusent la chirurgie, souvent à cause de la stomie de type Bricker.
- Les patients dits « unfit », plus comorbides, qui ont une contre-indication chirurgicale.

Pour être mené à bien et avoir des résultats carcinologiques satisfaisants, il nécessite plusieurs critères qui doivent être respectés. La tumeur doit donc être unifocale, de stade pT2 maximum, sans invasion ganglionnaire (N0), sans CIS (carcinome in situ) et sans hydronéphrose. Les patients doivent avoir une fonction urinaire adéquate (notamment une capacité vésicale d'au moins 200 mL).

Ces critères ne sont pas toujours remplis en pratique clinique, en particulier, le traitement trimodal est parfois utilisé pour les atteintes cN+. De moins bons résultats carcinologiques sont alors attendus.

- Les modalités pratiques

Le traitement trimodal associe plusieurs techniques, et plusieurs spécialités médico-chirurgicales :

- Une résection transurétrale de la vessie initiale et maximale, c'est-à-dire une tumeur réséquée intégralement. Son caractère complet ou non est fortement corrélé à la survie sans récurrence. Elle doit être réalisée dans les 4 à 8 semaines précédant les autres traitements.
- Une radiothérapie externe, selon un schéma dit normofractionné : au rythme d'une séance de 2 Gy par jour, à la dose totale de 60-64Gy, pour une durée de 6 à 7 semaines de traitement. L'irradiation ganglionnaire prophylactique chez les patients cN0 n'est pas consensuelle et toujours débattue. En cas de cN+, une irradiation ganglionnaire doit être proposée.
- Une chimiothérapie concomitante, radio-sensibilisante, qui peut être du cisplatine pour les patients « fit » ou une association 5FU-mitomycine C ou encore la Gemcitabine, pour les patients « unfit ». (92)

Il existe plusieurs approches de ce traitement trimodal notamment un protocole de conservation sélectif, dit de « split course ». Dans ce cas, les séances de radiothérapie ont lieu

2 fois par jour, associées à une chimiothérapie à base de cisplatine, et une RTUV en milieu de traitement est réalisée. En cas de réponse complète, le traitement trimodal est poursuivi avec le boost radiothérapique. En cas de réponse incomplète, c'est une cystectomie de rattrapage qui est directement réalisée.

Cette approche a été étudiée chez des patients de plus de 75 ans par Clayman. Environ 33 % des patients ont eu une cystectomie car en réponse incomplète, et 60 % ont finalisé le traitement par radio-chimiothérapie. (93) Cette approche de conservation sélective n'est utilisable que chez les patients éligibles à la cystectomie, ce qui ne concerne pas la majorité des sujets âgés fragiles.

C'est donc une autre approche, avec une phase unique de traitement par radio-chimiothérapie, sans cystoscopie intervallaire qui est privilégiée. Une réévaluation scanographique et endoscopique est prévue à la fin du traitement.

Des protocoles de radiothérapie hypo fractionnée (55 Gy en 20 séances soit 4 semaines de traitement) sont également bien supportés par les patients âgés, avec de bons résultats, sans infériorité en terme de contrôle local, toxicité tardive ou survie globale (94).

Parmi les options thérapeutiques, une chimiothérapie néo-adjuvante peut parfois se discuter au cas par cas.

Une étude parue en 2020 de Tanaka et al. analyse la faisabilité d'un traitement tétramodal chez les personnes de plus de 75 ans. En cas de bonne réponse après radio-chimiothérapie hypofractionnée, une cystectomie partielle (préservant la fonction vésicale) était réalisée. Cette étude incluait des patients fragiles (20% des patients) et sarcopéniques, et il n'y avait pas de différence de PFS entre les sujets jeunes et les sujets âgés, qu'ils soient fragiles ou non. Les auteurs concluent à la faisabilité et à la bonne tolérance de ce traitement dans cette population. Les effectifs étaient cependant faibles. (95)

- Les résultats carcinologiques

Il n'existe pas d'études comparant directement la chirurgie radicale et le traitement trimodal et un très faible nombre de séries rétrospectives sont consacrées à la radio-chimiothérapie des cancers de la vessie du sujet âgé, en intention curative.

La difficulté d'inclure des patients dans des études prospectives comparant les deux approches s'explique par le souhait des patients d'avoir un traitement conservateur de la fonction vésicale.

Cependant, il existe notamment une méta analyse récente (2018) de plus de 30 000 patients ne montrant pas de différence de survie. La survie globale à 10 ans étant de 30,9 % dans le bras trimodal et de 35,1 % avec cystectomie radicale, sans différence significative ($p=0.32$). Il n'y a pas de différence en survie sans progression à 10 ans (50,9% dans le bras trimodal vs 57.8% dans le bras cystectomie, $p=0.26$). (96)

Un score de propension (c'est-à-dire la probabilité qu'un patient de recevoir un traitement plutôt qu'un autre, conditionnellement à ses caractéristiques) a été réalisé dans plusieurs études et ne retrouve pas de différence ni en SG ni en PFS dans les 2 types de traitement. (97)

Cependant, les résultats semblent partagés car il existe d'autres études rétrospectives de grande ampleur, où un bénéfice significatif pour la chirurgie semble se dessiner. (98)

A notre connaissance il n'y a qu'une seule grande étude rétrospective, menée par Williams et al. chez les patients de plus de 65ans. Dans cette étude de plus de 3 200 patients, après score de propension incluant les données démographiques et les caractéristiques cliniques, les patients qui ont eu le traitement trimodal ont une survie globale plus basse (HR 1.49; 95%CI [1.31-1.69]) et une mortalité spécifique également plus faible (HR 1.55; 95%CI [1.32-1.83]). Il y a de grandes limites à cette étude, notamment le fait que les doses de radiothérapie utilisées ne semblent pas toujours avoir été réalisées à dose curative mais parfois à dose hémostatique, et il y avait 20% de patients métastatiques. (72)

La plupart des rechutes sont intra-vésicales sous la forme de TVNIM, pouvant être traitées de façon conservatrice (injections intra vésicales BCG, nouvelles RTUV...)

Le taux de rechute nécessitant une cystectomie de rattrapage est évalué à 10-15% environ à 5 ans. (97)

Les études rapportent de faibles toxicités, précoces comme tardives. Les principales toxicités sont vésicales, génito-urinaires et digestives, de l'ordre de moins de 5% de toxicité de grade 3.(99). Ces toxicités ne semblent pas être plus invalidantes chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. L'apport de l'IMRT (*image-guided radiotherapy*) a permis de réduire ces toxicités.

Des questionnaires d'auto-évaluation révèlent une qualité de vie supérieure à la cystectomie, avec une fonction vésicale satisfaisante pour plus de 60 % des patients.

Au total, la radio-chimiothérapie des cancers de la vessie, pratiquée après RTUV complète, est une option validée pour les patients âgés présentant des contre-indications à la cystectomie, ou encore en cas de refus du patient. Les toxicités digestives et urinaires tant aiguës que tardives sont acceptables, la qualité de vie et la fonction vésicale sont satisfaisantes.

Les alternatives non curatives

Les deux traitements à visée curative sont donc :

- La cystectomie radicale +/- chimiothérapie (néo)adjuvante
- Le traitement trimodal.

Chez les patients très fragiles, ces options ne peuvent être proposées. Dans cette situation, d'autres thérapeutiques, mieux tolérées, peuvent être mises en œuvre, avec des résultats carcinologiques certes moins bons, mais ils permettent d'améliorer une symptomatologie invalidante.

- La radiothérapie seule

Elle peut être indiquée chez les patients inopérables et non éligibles à la chimiothérapie. Dans une étude de 2012 (100), la radiothérapie seule est associée à une survie globale à 5 ans de 35 %, et une survie sans progression de 54 %.

Elle peut également être utilisée à but hémostatique et décompressif, avec une bonne efficacité : en effet, une radiothérapie hypo fractionnée peut être proposée. Ce schéma hypofractionné de 30 ou 36 Gy en 6 Gy/fraction donne une palliation complète des symptômes pour 51 % des patients et 92 % d'arrêts des hématuries. (101)

Les toxicités de la radiothérapie sont principalement digestives et génito-urinaires, comme décrites précédemment.

Une alternative à la radiothérapie seule est l'ajout de carboplatine (+/- 5FU) à la radiothérapie, pour les patients unfit au cisplatine, comme dans le protocole Schiplis (102). Cette décision doit être prise au cas par cas en RCP.

- La chimiothérapie seule

La chimiothérapie seule permet rarement des réponses complètes et durables. La plupart des études concernent des patients traités à base de cisplatine, ce qui n'est souvent pas le cas de cette population non chirurgicale.

Une étude récente rétrospective de NCDB publiée en 2018, retrouve une SG à 2 ans de 49%, et à 5 ans de 32.9%, mais la sélection des patients reste à définir.

Bien que ces données montrent qu'il peut exister des répondeurs à la chimiothérapie seule, il n'y a pas de place pour cette approche curative en routine, mais elle peut se discuter à visée palliative. (103,104)

- Y a-t-il une place pour la résection trans-urétrale de la vessie seule dans le cadre de petites tumeurs localisées ?

Il faut savoir que jusqu'à 30% des tumeurs cT2N0 après RTUV, qui ont une cystectomie, ont avec des pièces opératoires blanches pT0, ce qui signifie que la lourdeur d'un geste de cystectomie aurait pu être évité chez 30% de ces patients. Il est cependant difficile de sélectionner a priori ces patients.

Peu d'études, et souvent vieilles (105,106), ont étudié cette stratégie de résection complète, suivie d'une nouvelle endoscopie de seconde look avec biopsies sur le lit tumoral négatives, en monothérapie.

Des résultats intéressants peuvent en découler, avec un taux de récurrence de TVNIM aux alentours de 30%, une récurrence de TVIM localisée à la vessie de 25% et une nécessité de cystectomie de sauvetage réalisable dans 50% des cas.

Les résultats actualisés à 15 ans de suivi montrent que 20% de ces patients sont décédés de ce cancer, et 60% des patients sont décédés d'une autre cause, sans tumeur vésicale.

Chez des patients âgés, comorbides, non éligibles à un traitement trimodal, cette stratégie de RTV maximale avec biopsies négatives sur le lit tumoral, peut-être une alternative chez des patients très sélectionnés et très suivis.

- La cystectomie palliative sans curage

Cette approche est à considérer pour les tumeurs responsables de symptômes invalidants (en cas d'hématurie ou de douleurs)

Seuls les patients qui peuvent subir une anesthésie générale avec les complications péri-opératoires de cette intervention sont à sélectionner. Un score ASA supérieur ou égal à 3 est prédictif de complications.

- La dérivation urinaire sans cystectomie

En cas d'obstruction du haut appareil, une dérivation des urines est une option envisageable. Dans ce cas, des urétérostomies ou néphrostomies bilatérales peuvent être proposées. Ce geste est réalisé sous anesthésie locale ou générale. Les principales complications de ce geste sont hémorragiques et infectieuses, mais restent rares.

- Les soins de confort (« best supportive care »)

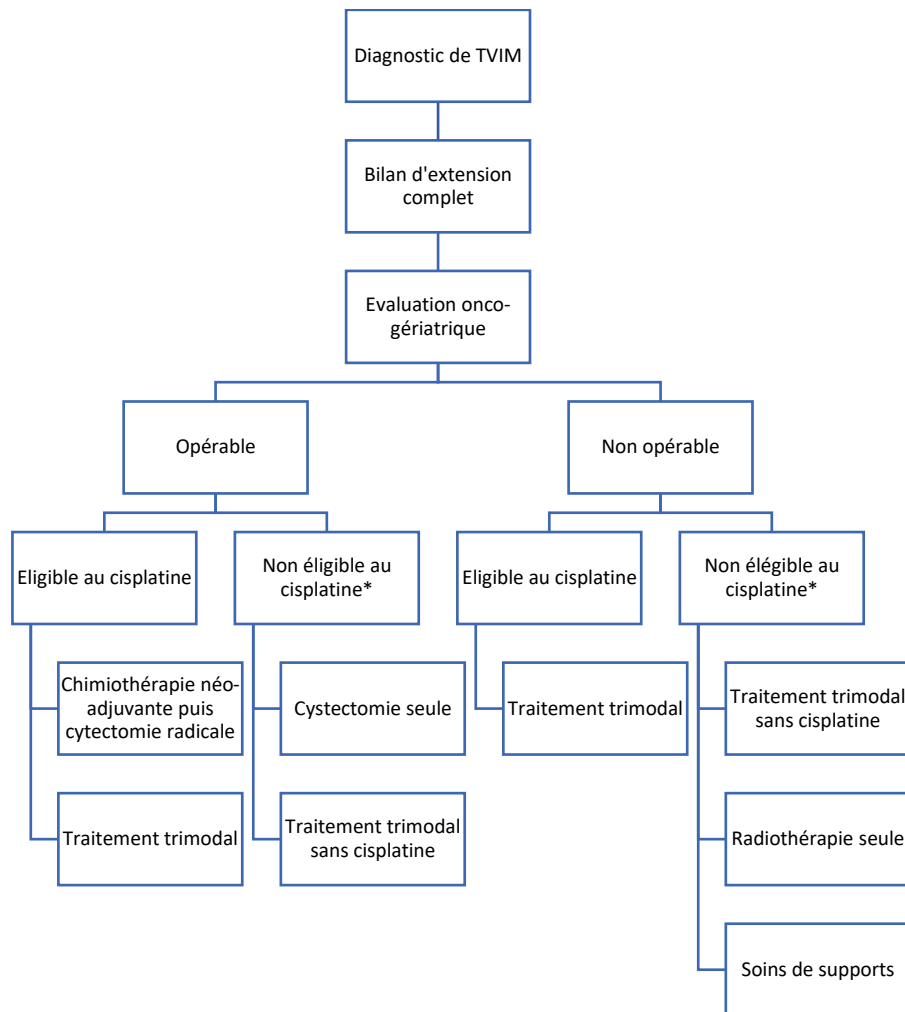
Chez les patients très fragiles ou dépendants, et où aucun traitement curatif n'est possible, une prise en charge exclusive en soins de confort est possible. Le traitement des symptômes (douleur, hématurie, obstruction urinaire.) peut reposer sur les traitements préalablement décrits ci-dessus.

La dénutrition, la dépression, l'altération cognitive, la grabatisation, les douleurs, etc., sont à rechercher et à prévenir, en lien étroit entre oncologues, palliatologues et gériatres.

Un accompagnement du patient âgé et de sa famille doit être proposé. Les différents acteurs des soins de supports (psychologue, diététicienne, socio-esthéticienne, sophrologue, kinésithérapeute...) doivent être mis à disposition du patient et de sa symptomatologie, à toutes les étapes de sa maladie.

En résumé, les traitements curatifs des tumeurs vésicales non métastatique sont accessibles aux personnes âgées bien sélectionnées, après évaluation oncogériatrique. Les différents traitements proposés sont résumés dans la figure n°6, selon les recommandations de Galsky (107)

Figure n° 6 : Arbre décisionnel d'aide à la prise en charge thérapeutique des TVIM



* Critères d'inéligibilité au cisplatine :

- ECOG PS ≥ 2 , ou Karnofsky < 60%–70%
- Clairance de la créatinine < 60 ml/min
- Neuropathie périphérique de grade ≥ 2 (CTCAE v4)
- Perte auditive \geq grade 2 (CTCAE v4)
- Dyspnée de classe \geq III (selon NYHA) ou insuffisance cardiaque

Matériels et méthodes

Objectifs de l'étude

Nous venons de voir qu'il existe donc plusieurs modalités de traitements curatifs chez les patients atteints de TVIM, mais que chez les personnes âgées, leur mise en œuvre était plus difficile.

Depuis 2013 au CHU de Toulouse, une équipe mobile d'oncogériatrie (appelée communément EMOG), réalise des évaluations oncogériatriques au diagnostic des TVIM, pendant le traitement ou à la récurrence, et aide à la prise en charge thérapeutique.

Tous les patients âgés n'étaient pas évalués, mais ceux reconnus subjectivement comme fragiles par l'oncologue, l'urologue ou le radiothérapeute lors du diagnostic, ou après screening par score G8, ou sur décision de la RCP d'onco-urologie.

Aucune étude n'a été réalisée à notre connaissance pour évaluer les facteurs cliniques gériatriques au diagnostic des patients atteints de TVIM. L'objectif principal de cette étude est de découvrir si des facteurs gériatriques sont pronostiques d'une décision de traitement.

Parmi les objectifs secondaires, la survie globale (OS) et la survie sans récurrence (RFS) étaient étudiées. Nous avons également recherché un éventuel caractère prédictif des paramètres gériatriques sur la survie de ces patients.

Nous avons également évalué la mortalité précoce à 30 et 90 jours, le taux de complications en cas de prise en charge chirurgicale, et le taux de toxicité > grade 2 en cas de chimiothérapie.

Patients et critères d'inclusion

Nous avons mené une étude rétrospective bi-centrique de Janvier 2013 à Juin 2020 chez les patients évalués par l'EMOG du CHU de Toulouse. Les patients ont pu être évalués sur le site du CHU de Toulouse, ou sur le site de l'IUCT-Oncopole. Par ailleurs, après l'évaluation, les patients ont pu être pris en charge dans plusieurs centres de la région Occitanie.

Les données gériatriques étaient collectées prospectivement, à chaque évaluation dans une base de données dédiée (Microsoft Excel)

Tous les patients inclus devaient avoir une TVIM, histologiquement prouvée, non métastatique, qui pouvait être localisée (T2 N0) ou localement avancée (T3/T4 et/ou N+). Il n'y avait pas de critères d'âge mais devaient tous avoir été évalués par l'EMOG au diagnostic.

Une ou plusieurs évaluations pouvaient avoir été réalisées, mais au moins une au diagnostic était nécessaire, puis soit pendant ou après le traitement, soit à la récurrence.

L'évaluation oncogériatrique comprenait :

- Le score G8 du patient
- Le score de Charlson ajusté à l'âge
- La polymédication (> 5 médicaments)
- Le mode de vie du patient (domicile vs institution, marié/veuf/célibataire), la présence d'aides professionnelles au domicile.
- La catégorie socio-professionnelle
- L'autonomie du patient, comprenant le score ADL et IADL
- La vitesse de marche (en m/s), la notion de chute dans les 6 derniers mois, la marche avec ou sans aides techniques
- Le poids du patient, son IMC, le score MNA, le taux d'albumine en g/l
- La notion de dépression ou d'anxiété (sans échelles spécifiques).
- L'évaluation cognitive (via le MMSE ou le MiniCOG) et la présence ou non d'une confusion
- Les paramètres biologiques suivants : le débit de filtration glomérulaire en ml/min (selon CKD-EPI), la présence ou non de cytopénies définies par : Hémoglobine < 11g/dl, plaquettes < 150 G/L, Leucocytes < 1.5 G/L

D'autres informations plus générales étaient recherchées comme les antécédents d'autres néoplasies, la consommation de tabac (sevrée ou non), l'exposition professionnelle aux hydrocarbures.

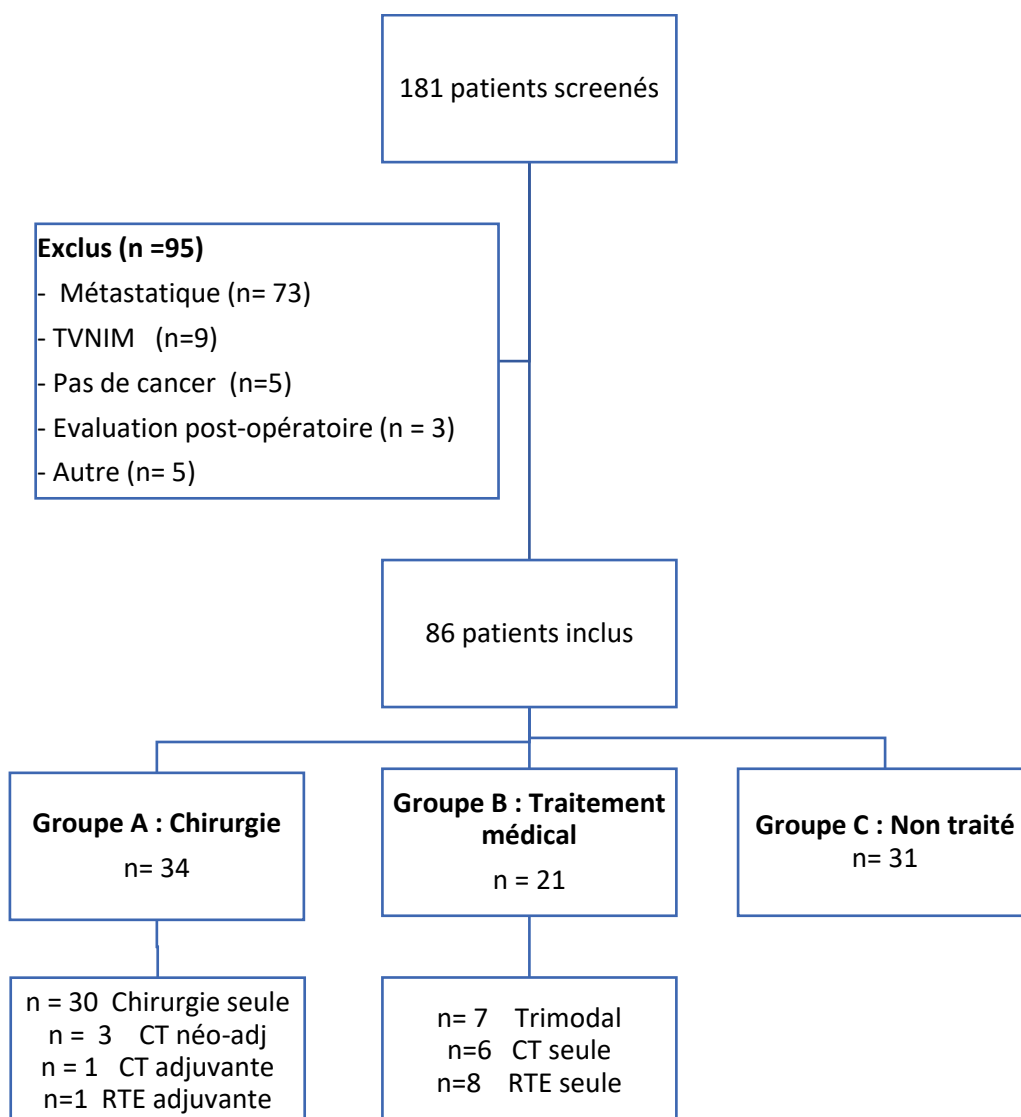
Aucune donnée de qualité de vie n'était disponible puisqu'elles n'étaient pas recueillies de manière systématique dans la base de données de l'EMOG.

Au total, après analyse de la base de données de l'EMOG, 86 patients répondant aux critères d'inclusion ont été retenus.

Les patients ont été séparés en trois groupes selon leur prise en charge. (Figure n° 7)

- Le bras A « Chirurgie » comprenait les patients qui ont bénéficié d'une cystectomie et qui ont pu avoir reçu de la chimiothérapie (néo)adjuvante ou de la radiothérapie adjuvante.
- Le bras B « Prise en charge médicale » comprenait les patients qui ont reçu un traitement trimodal, une radiothérapie seule, ou une chimiothérapie seule
- Le bras C « Sans Traitement », comprenait les patients non traités, en surveillance seule.

Figure n°7 : Flow Chart de l'étude



Analyses statistiques

Les caractéristiques de la population seront décrites par les statistiques usuelles. Les variables quantitatives seront décrites par la médiane, le minimum, le maximum et le nombre de données manquantes et les variables qualitatives par les nombres, les pourcentages et le nombre de données manquantes de chaque modalité. Les comparaisons entre les groupes sont réalisées par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Kruskal Wallis pour les variables continues.

La Survie Globale (OS) sera définie comme le délai entre la date de dernière évaluation pré-traitement et la date de décès (toutes causes confondues). Les patients vivants seront censurés à leurs dates de dernières nouvelles

La Survie sans Récidive (RFS) sera définie comme le délai entre la date de dernière évaluation pré-traitement et la date de récurrence ou de décès (toutes causes confondues). Les patients en vie et sans récurrence seront censurés à leurs dates de dernières nouvelles.

Les taux de survie seront estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier avec leurs intervalles de confiance à 95%. Les analyses univariées et multivariées seront réalisées à l'aide du test du Logrank et du modèle de Cox à risques proportionnels. Les Hazards Ratios (HR) seront estimés avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Afin de ne pas induire un biais d'immortalité, une analyse avec landmark à 2 mois a été utilisée.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel STATA®, version 11.2.

Cette étude rétrospective est approuvée par le CHU de Toulouse qui confirme que les exigences éthiques ont été totalement respectées dans ce rapport. Elle est enregistrée au numéro RnIPH 2021-81 et couverte par la méthodologie de référence MR-004 (Numéro CNIL : 2206723 v 0)

Résultats

Description des groupes et des traitements reçus

- Groupe « Traitement Chirurgical » dit « groupe A »

Dans le groupe A, 34 patients ont eu une chirurgie :

- 30 patients ont eu une cystectomie radicale, avec curage dans 79.3% des cas (soit 23 patients), ce qui est le gold standard. Le principal type de dérivation urinaire était une iléostomie de type Bricker chez 21 patients (72.4% des dérivations, suivie par des néphrostomies chez 6 patients)
- 4 patients ont eu une néphro-urétérectomie, pour des tumeurs des voies hautes, dont 2 avec curage.

Ces patients pouvaient avoir reçu un traitement adjuvant ou néo-adjuvant :

- 3 patients ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante.
- Un patient a une chimiothérapie adjuvante
- Un patient a reçu de la radiothérapie adjuvante.

Les principales voies d'abord étaient par laparotomie dans 79.4% des cas, la voie robot-assistée dans 11.8% des cas et laparoscopie dans 8.8% des cas.

Les résections étaient : R0 dans 62.9% des cas (22 patients) , R1 dans 14.7% des cas (5 patients) et R2 dans 20.6% des cas (7 patients).

Les lésions étaient majoritairement :

- De grosses lésions (T3 ou T4) dans 66.7% des cas (22 patients)
- Un taux de N0 de 60% (15/25 curages).
- Il y avait également 6 lésions pT0pN0 soit 17% des effectifs. Dans ce sous-groupe, un seul patient avait reçu une chimiothérapie néoadjuvante

La durée moyenne d'hospitalisation était de 22.5 jours, dont 12.5 jours de soins intensifs.

25 patients ont eu des complications post-opératoires précoces (soit 73.5% des patients). Les principales étant :

- Une complication infectieuse dans 35.3% des cas (12 patients)
- Un iléus ou une occlusion dans 12 cas soit 35.3%.
- Une fistule chez 6 patients soit 17.6% des cas

- Une décompensation cardiaque chez 5 patients soit 14% des cas.
- Un événement thrombo-embolique chez 2 patients soit 5.9% des cas
- Une confusion post-opératoire dans 5.9% des cas (2 patients)

Une reprise chirurgicale a été réalisée chez 10 patients soit un taux de 29.4%.

Le taux de mortalité précoce à 30 jours est à 11.8%, et la mortalité à 90 jours est de 23.5%.

Dans ce groupe, 32.4% des patients ont eu une hospitalisation poursuivie en Soins de Suite et de Réadaptation (SSR).

- Groupe « Traitement Médical » dit « Groupe B »

Ce groupe de 21 patients, regroupe plusieurs types de prise en charge non chirurgicale :

- 7 patients traités par traitement trimodal, dont 2 ont en plus reçu une chimiothérapie préalable.
- 6 patients traités par chimiothérapie seule (pouvant être initialement à visée néo-adjuvante, mais finalement non opérés)
- 8 patients traités par radiothérapie seule

Il est à noter que 6 patients soit 25% des patients de ce groupe ont eu un arrêt de traitement prématuré.

Pour le traitement trimodal, soit 7 patients, les critères d'éligibilités théoriques ont été respecté pour 6 d'entre eux. La dose médiane de radiothérapie délivrée était de 64 Gy (non hypofractionnée). Une chimiothérapie concomitante n'a été délivrée finalement que chez 5 patients, qui ont tous reçu du Carboplatine, avec une réduction de dose chez 2 patients.

Les patients traités par chimiothérapie seule (soit 6 patients) ont été traités par le protocole Gemcitabine-cisplatine dans la moitié des cas (aucun protocole MVAC, l'autre moitié a reçu du Carboplatine-Gemcitabine). 4 cycles en moyenne ont été réalisés. Que ce soit d'emblée ou secondairement, 4/6 patients ont eu des réductions de dose, et la moitié des patients ont reçu des GCSF en prophylaxie primaire. Des toxicités de grade ≥ 3 ont été rapportées dans 45% des cas.

Les patients traités par radiothérapie seule (n=8) ont reçu un protocole de radiothérapie standard dans 50% des cas (64Gy dose moyenne). L'autre moitié a reçu une radiothérapie à visée hémostatique.

- Groupe « Non traité » dit « Groupe C »

31 patients (soit 36% de la population étudiée) n'ont reçu aucun traitement, comprenant une surveillance seule et/ou une prise en charge palliative exclusive. Seule une RTUV avait été réalisée au diagnostic.

Description de la population d'étude

Le tableau n°3 décrit la population de cette étude.

Sur le plan démographique, les patients étaient majoritairement des hommes (73%), et l'âge moyen était de 83.5 ans. Ils étaient significativement plus jeunes dans le groupe Chirurgie (81 ans) vs Traitement Médical (83 ans) et Non traités (85 ans, $p = 0.035$)

36,5% de la population avait déjà un autre antécédent de cancer dont la majorité étaient des adénocarcinomes prostatiques de bas grade.

Ces TVIM survenaient également en terrain vésical prétraité, et des récives de TVNIM dans 17% des cas. Les TVNIM avaient été traitées par RTUV seule ou RTUV + instillations endovésicales.

Les principaux symptômes conduisant au diagnostic de TVIM étaient l'hématurie en première position, puis l'insuffisance rénale aigue, et la dysurie.

Concernant les données radiologiques, les patients qui finalement n'étaient pas traités n'avait qu'à 70% un bilan d'extension complet (un scanner TAP ou un TEP), ce qui n'est pas le cas des patients traités dans les groupes A et B, où ce dernier était réalisé à plus de 90%.

Les patients étaient cN+ (lésions visibles radiologiquement) dans 16.9% des cas. Dans près de la moitié des cas, les tumeurs mesuraient au moins 3cm de diamètre au scanner. Une utéro-hydronephrose uni ou bilatérale était présente dans 42.5% des cas (soit une contre-indication relative au traitement trimodal).

Sur le plan anatomopathologique, les lésions étaient pour la plupart de haut grade, associée à du carcinome in situ dans près de 40% des cas.

Les lésions étaient majoritairement des T2 (à plus de 80%) et une localisation ganglionnaire étaient reconnue sur le bilan d'extension (N+) dans 16,9% des cas, avec une prédominance non significative dans le groupe Sans Chirurgie.

Il existe des variants anatomopathologiques, spécifiées dans les comptes rendus de biopsies dans près de 25% des cas, avec une prédominance pour la forme épidermoïde ou malpighienne dans 11.6% des cas, suivies des formes sarcomatoides dans 4.7%. D'autres formes étaient plus minoritaires (cellules isolées, variants en nids...)

Sur le plan biologique, les patients étaient, pour la plupart en insuffisance rénale modérée au diagnostic avec un DFG médian de 48 ml/min (CKD-EPI). Les cytopénies étaient

fréquentes (51.2% des patients) mais touchaient principalement les patients non traités (p = 0.029)

L'albumine, reflet de la dénutrition, était disponible dans 77, 9% des cas, et elle était en moyenne de 30 g/l, significativement plus basse dans le bras non traité (27,5 g/l) , que dans le bras Sans Chirurgie (34 g/l, p=0.003)

Concernant la réunion de concertation pluridisciplinaire, 83 patients sur 86 (soit 96.5% des patients) ont été discuté en RCP. Il a été proposé à 9 patients un screening dans un essai clinique, mais finalement aucun patient n'a été inclus.

20 patients ont, en plus d'avoir été discuté dans une RCP d'urologie, été discuté également dans la RCP de recours régionale d'oncogériatrie (soit 24.1% des dossiers).

Dans 81,3% des cas, l'avis de l'équipe d'oncogériatrie était en accord avec la décision de la RCP. Cet avis final était toujours respecté.

Au final, dans 80.0% des cas, la décision de la RCP a été suivie, avec une homogénéité dans les 3 groupes (p-value = 0.731)

Tableau n° 3 : Caractéristiques de la population étudiée

	Total (N = 86)	Groupe A (N = 34)	Groupe B (N = 21)	Groupe C (N = 31)	p-value
Données démographiques					
Sexe (n=86)					0.304
Homme	63 (73.3%)	28 (82.4%)	14 (66.7%)	21 (67.7%)	
Femme	23 (26.7%)	6 (17.6%)	7 (33.3%)	10 (32.3%)	
Age au diagnostic (ans) (n=86)	83.5 (70.0 ;96.0)	81.0 (70.0 ;93.0)	83.0 (74.0 ;94.0)	85.0 (70.0 ;96.0)	0.035
Antécédents autre cancer (n=84)	31 (36.9%)	11 (33.3%)	6 (28.6%)	14 (46.7%)	0.362
Bilan d'extension complet (n=85)	72 (84.7%)	31 (91.2%)	20 (95.2%)	21 (70.0%)	0.030
Facteurs de risque					
Tabac (n= 53)	44 (83.0%)	24 (88.9%)	10 (66.7%)	10 (90.9%)	0.189
Exposition aux hydrocarbures (n=86)	15 (17.4%)	6 (17.6%)	5 (23.8%)	4 (12.9%)	0.629
Récidive (n=85)	15 (17.4%)	5 (14.7%)	4 (19.0%)	6 (19.4%)	0.877
pTa	9 (64.3%)	3 (60.0%)	2 (50.0%)	4 (80.0%)	
pT1	5 (35.7%)	2 (40.0%)	2 (50.0%)	1 (20.0%)	
Si récidive, traitement antérieur (n=14)					
RTUV (n=14)	13 (92.9%)	5 (100.0%)	3 (100.0%)	5 (83.3%)	
RTUV et instillations endo-vésicales (n=14)	9 (64.3%)	4 (80.0%)	1 (33.3%)	4 (66.7%)	
Symptômes au diagnostic (n=80)					
Hématurie	55 (68.8%)	19 (61.3%)	16 (80.0%)	20 (69.0%)	
Dysurie	5 (6.3%)	3 (9.7%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	
Insuffisance rénale aiguë	14 (17.5%)	4 (12.9%)	1 (5.0%)	9 (31.0%)	
Données radiologiques					
N (n=83)					0.209
NO	69 (83.1%)	29 (85.3%)	14 (70.0%)	26 (89.7%)	
N+	14 (16.9%)	5 (14.7%)	6 (30.0%)	3 (10.3%)	
Lésion visible au TDM de plus de 3 cm (n=79)	36 (45.6%)	14 (41.2%)	6 (30.0%)	16 (64.0%)	0.060
Urétéro-Hydronéphrose (n=80)	34 (42.5%)	17 (50.0%)	5 (25.0%)	12 (46.2%)	0.180
Données anatomopathologiques					
Résection initiale complète (n=65)	21 (32.3%)	7 (26.9%)	10 (58.8%)	4 (18.2%)	0.020
Grade histologique (n=84)					
Bas grade	3 (3.6%)	2 (5.9%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0.354
Haut grade	81 (96.4%)	32 (94.1%)	20 (95.2%)	29 (100.0%)	
Présence de carcinome in situ associé (n=51)	20 (39.2%)	13 (48.1%)	3 (23.1%)	4 (36.4%)	0.354
Données biologiques					
Albumine (g/l) (n=67)					0.003
Median (Range)	30.0 (17.0 ;41.0)	29.0 (17.0 ;40.0)	34.0 (26.0 ;41.0)	27.5 (19.0 ;39.5)	

Clairance de la créatinine (DFG en ml/min) (n=82)					0.168
Median	48.0	48.0	52.0	35.5	
(Range)	(3.0 ;92.0)	(3.0 ;90.0)	(26.0 ;80.0)	(6.0 ;92.0)	
Cytopénies (n=84)	43 (51.2%)	16 (48.5%)	6 (30.0%)	21 (67.7%)	0.029

Une ou plusieurs évaluations pouvaient avoir été réalisés. La totalité des patients ont eu une évaluation au diagnostic, 14% en ont eu deux, et 5,8% en ont eu trois. Cela représente peu de personnes revues au décours de la prise en charge. Les patients pouvaient être revus avant, pendant ou après le traitement ainsi qu'à la récurrence.

Les délais entre le diagnostic et l'évaluation étaient de l'ordre de 1.6 mois. Dans un second temps, si un traitement était décidé, un délai de 1,2 mois était de nouveau nécessaire avant la mise en traitement. Au total, entre diagnostic et traitement, dans plus de 90% des cas, un délai de moins de 3 mois a été respecté. (Tableau n° 4)

Tableau n°4 : Délai entre diagnostic, évaluation et début de traitement.

	Total (N = 86)	Groupe A (N = 34)	Groupe B (N = 21)	Groupe C (N = 31)	p-value
Délai entre diagnostic et l'évaluation pré-traitement (m) (n=86)					0.039
Médiane	1.6	1.6	2.1	1.1	
(Rang)	(0.0;23.7)	(0.2;5.4)	(0.3;7.9)	(0.0;23.7)	
Délai entre évaluation pré-traitement et début de traitement (m) (n=55)					0.083
Médiane	1.2	1.1	1.5		
(Rang)	(0.0;5.7)	(0.0;3.8)	(0.2;5.7)		
Délai entre dernière évaluation pré-traitement et début de traitement (n=55)					0.064
<= 3 mois	50 (90.9%)	33 (97.1%)	17 (81.0%)		
> 3 mois	5 (9.1%)	1 (2.9%)	4 (19.0%)		

Les données de l'évaluation oncogériatrique sont décrites dans le Tableau n°5.

Comme expliqué précédemment, le score G8 ≤ 14 est un seuil de dépistage de la fragilité en oncogériatrie, présent ici dans 94% des cas. La médiane du score était à 10. Dans le groupe non traité, elle était significativement plus faible à 7.5 vs 10.5 dans le groupe avec chirurgie et 12.0 dans le groupe sans chirurgie (p value < 0.001)

La polymédication, définie par la prise d'au moins 5 médicaments par jour, concernait 57,3 % des patients avec une nette prédisposition dans le groupe finalement Non traité atteignant 75.9% des patients. (p value < 0.043)

Le score de Charlson ajusté à l'âge, reflet des comorbidités, a une médiane à 6. La différence est non significative dans les 3 groupes.

Concernant le mode de vie des patients, leur statut marital n'était pas significatif dans les 3 groupes. Presque 3/4 des patients avaient des aidants familiaux, quel que soit le groupe de traitement ($p = 0.102$). Cependant, 50.6 % d'entre eux avaient de aides professionnelles à domicile (comprenant infirmières, kinésithérapie libérale, auxiliaire de vie, aides ménagères) avec une nette prédominance dans le groupe Non traité (73.3% vs 29,4% dans le groupe prise en charge chirurgicale. ($p = 0.002$)

Les échelles d'autonomie ADL et IADL étaient significativement diminuées dans les bras sans prise en charge (respectivement pour l'ADL et l'IADL : 4.5 et 4.5 dans le bras non traité, versus 5.5 et 6 dans le bras chirurgie, avec p -value < 0.001 et 0.002). Dans le bras traitement médical, les scores d'autonomie étaient encore plus élevés, respectivement 6 et 7.

Sur le plan fonctionnel, une vitesse de marche < 1 mètre par seconde, était corrélée à un plus grand risque de prise en charge palliative exclusive (85% des patients vs 56.3% et 52.4% dans les groupes A et B, ($p = 0.016$)). Parallèlement, en cas de chute dans les 6 derniers mois, le risque que de ne pas être traité était également significativement plus élevé (64% dans le groupe sans traitement, versus 19.4% et 23.8% dans les groupes traités, $p = 0.001$). À noter que le fait de marcher avec une aide technique, concernait 38.3% des patients, sans différence significative dans les 3 groupes.

Sur le plan nutritionnel, ni le poids avant traitement, ni l'indice de masse corporelle n'était significativement différent dans les 3 groupes. Le résultat du test MNA était quant à lui significatif : plus bas dans le groupe non traité (MNA à 17,5 vs 23,0 et 23,5 dans les groupes A et B, $p < 0.001$). Au total, 23,1% des patients étaient dénutris (avec un score < 17) dans la population totale, mais jusqu'à 40% dans le groupe C. ($p < 0.048$).

La perte de poids supérieure à 10% du poids total dans les 6 derniers mois concernait 38.2% de la population étudiée, avec une nette moindre proportion dans le groupe « Prise en charge médicale » seulement à 10% ($p < 0.014$)

Sur le plan thymique, les symptômes et les signes cliniques de dépression étaient présents majoritairement chez les patients non traités (36,0% vs 9,7% et 4,8% dans les groupes « Traitements », $p = 0.011$). Ces symptômes étaient retrouvés à l'interrogatoire, mais non évalués par une échelle ou un score validé. Les signes d'anxiété étaient présents dans plus de $\frac{1}{4}$ des cas, mais non significatifs dans les 3 groupes, et souvent liés au contexte d'annonce de cancer.

Sur le plan cognitif, l'évaluation par un score tel le MMSE ou le miniCOG n'a été réalisée que dans 44.6%, probablement par un manque de temps. Lorsqu'un test a été réalisé, il s'agit en majorité du MMSE, car le miniCOG n'a été réalisé que dans moins de 5% des cas. Si un MMSE a été effectué, la médiane se situait à 23.0, sans différence significative dans les 3 groupes. Un score altéré, soit ≤ 24 , concernait 63.3% des patients.

Le MMSE n'était pas réalisé non plus si le patient était confus, ce qui concernait tout de même 12.7% des évaluations, mais surtout plus d'1/3 des évaluations des patients non traités (34.8% vs 0% dans le bras chirurgie, et 5.6% dans le bras traitement médical, $p < 0.005$)

Concernant le statut OMS avant traitement, il était plus élevé (c'est-à-dire OMS 2 à 4) dans le groupe non traité (84%) et plus bas dans les groupes de traitements (respectivement 38.2% et 42.9%, $p = 0.001$)

Tableau n°5 : Données oncogériatriques de la dernière évaluation pré-traitement

	Total (N = 86)	Groupe A (N = 34)	Groupe B (N = 21)	Groupe C (N = 31)	p-value
Score G8 (n=84)					<0.001
Median	10.0	10.5	12.0	7.5	
(Range)	(1.5;15.0)	(3.0;15.0)	(5.0;15.0)	(1.5;12.5)	
Score G8 (cl) (n=84)					0.134
≤14	79 (94.0%)	30 (88.2%)	19 (95.0%)	30 (100.0%)	
Polymédication					
>=5 médicaments (n=82)	47 (57.3%)	15 (46.9%)	10 (47.6%)	22 (75.9%)	0.043
Comorbidités					
Score de Charlson modifié (n=86)					0.074
Median	6.0	5.0	6.0	6.0	
(Range)	(3.0;14.0)	(3.0;14.0)	(3.0;8.0)	(3.0;14.0)	
Mode de vie					
Statut marital (n=86)					0.079
Célibataire	6 (7.0%)	4 (11.8%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)	
Marié	57 (66.3%)	22 (64.7%)	11 (52.4%)	24 (77.4%)	
Veuf	23 (26.7%)	8 (23.5%)	10 (47.6%)	5 (16.1%)	
Aidants familiaux (n=84)	60 (71.4%)	21 (63.6%)	18 (90.0%)	21 (67.7%)	0.102
Mode de vie (n=86)					0.061
Domicile	81 (94.2%)	34 (100.0%)	20 (95.2%)	27 (87.1%)	
Institutionnalisation	5 (5.8%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	4 (12.9%)	
Aides professionnelles (n=85)	43 (50.6%)	10 (29.4%)	11 (52.4%)	22 (73.3%)	0.002
Autonomie					
ADL (n=83)					<0.001
Median	5.5	5.5	6.0	4.5	
(Range)	(0.0;6.0)	(1.5;6.0)	(3.0;6.0)	(0.0;6.0)	
IADL (n=73)					0.002
Median	5.0	6.0	7.0	4.5	
(Range)	(0.0;8.0)	(1.0;8.0)	(1.0;8.0)	(0.0;8.0)	
Capacités Fonctionnelles					
Marche avec aide technique (n=81)	31 (38.3%)	7 (22.6%)	9 (42.9%)	15 (51.7%)	0.060
Vitesse de marche (m/s) (n=81)					<0.001
Median	0.8	0.9	0.8	0.5	
(Range)	(0.0;1.2)	(0.2;1.2)	(0.3;1.2)	(0.0;1.0)	
Vitesse de marche (m/s) (n=82)					0.016
<1 m/s	53 (64.6%)	18 (54.5%)	11 (52.4%)	24 (85.7%)	
>=1 m/s	29 (35.4%)	15 (45.5%)	10 (47.6%)	4 (14.3%)	
Chute dans les 6 derniers mois (n=77)	27 (35.1%)	6 (19.4%)	5 (23.8%)	16 (64.0%)	0.001
Nutrition					
Poids avant traitement (n=84)					0.792
Median	69.5	71.3	68.8	67.0	
(Range)	(33.0;118.0)	(41.0;97.0)	(43.0;85.5)	(33.0;118.0)	
BMI (n=79)					0.835
Median	24.2	24.8	23.8	23.9	
(Range)	(14.8;35.0)	(17.3;31.4)	(15.8;30.0)	(14.8;35.0)	
MNA (n=65)					<0.001
Median	21.5	23.0	23.5	17.5	
(Range)	(6.0;30.0)	(14.0;30.0)	(7.0;26.0)	(6.0;24.5)	
MNA (cl) (n=65)					0.048
<17	15 (23.1%)	2 (10.0%)	3 (15.0%)	10 (40.0%)	
>=17	50 (76.9%)	18 (90.0%)	17 (85.0%)	15 (60.0%)	
Perte de 10% du poids dans les 6 derniers mois (n=76)	29 (38.2%)	14 (43.8%)	2 (10.5%)	13 (52.0%)	0.014

Thymie					
Dépression (n=77)	13 (16.9%)	3 (9.7%)	1 (4.8%)	9 (36.0%)	0.011
Anxiété (n=72)	19 (26.4%)	8 (27.6%)	3 (15.0%)	8 (34.8%)	0.334
Cognition					
Confusion (n=71)	9 (12.7%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	8 (34.8%)	<0.001
Evaluation MMSE ou Mini Cog (n=82)					
Non évalué	50 (59.5%)	19 (55.9%)	10 (50.0%)	21 (70.0%)	
Oui avec MMSE	30 (35.7%)	12 (35.3%)	9 (45.0%)	9 (30.0%)	
Oui avec Mini Cog	4 (4.8%)	3 (8.8%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	
MMSE (sur 30) (n=30)					0.085
Median	23.0	25.0	21.0	20.0	
(Range)	(10.0;30.0)	(17.0;30.0)	(16.0;29.0)	(10.0;27.0)	
Performans Status					
OMS avant traitement (n=80)					0.001
[0-1]	37 (46.3%)	21 (61.8%)	12 (57.1%)	4 (16.0%)	
[2-4]	43 (53.8%)	13 (38.2%)	9 (42.9%)	21 (84.0%)	

Analyses de Survie

- Survie Globale

Avec un suivi médian de 23.8 mois (95% CI [17.8 ;30.4]), la médiane de survie globale est de 9.5 mois, quel que soit le groupe de traitement. (95% CI [5.2; 16.0]). (Figure n°8)

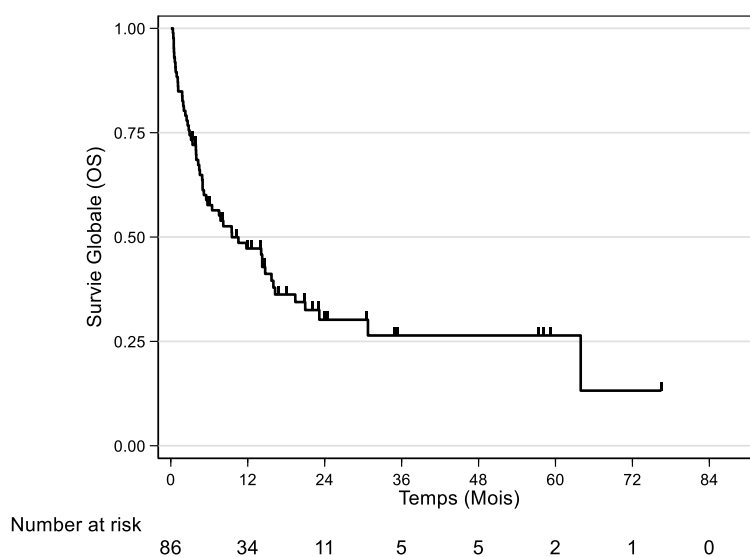


Figure n° 8: Survie Globale

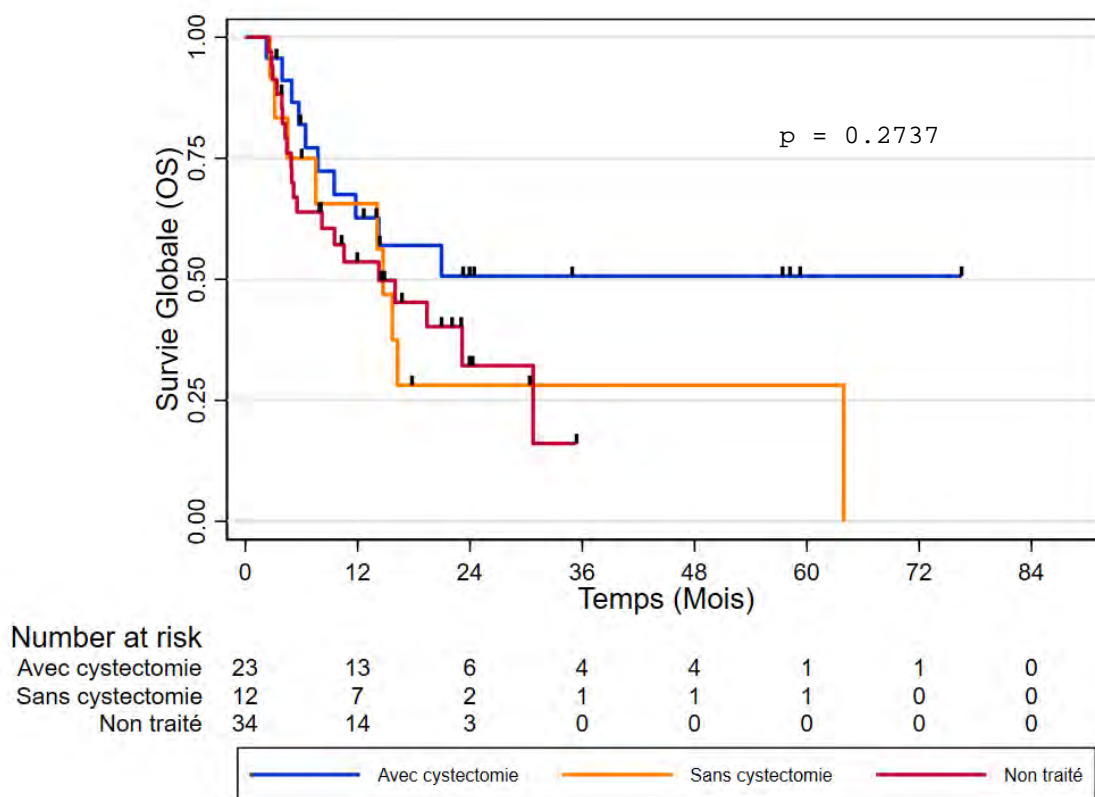
La survie globale n'est pas différente quel que soit le groupe de traitement. En effet, comme le montre le tableau n°6, le groupe « non traité » a une tendance à une moins bonne survie mais ce résultat n'est pas significatif statistiquement (HR 1.66 [0.85; 3.25], $p = 0.136$). Le groupe « Traitement médical » semble comparable au groupe « Chirurgie », sans différence significative. (HR 0.91 [0.43; 1.92], $p = 0.812$).

La Figure n°9 représente la survie globale selon les 3 groupes de traitement, en utilisant un test du logrank.

Tableau n°6 : Analyse univariable OS – Modèle de Cox

	HR [IC 95%]	p-value
Groupes :		
Avec chirurgie (A)	1.00	
Sans chirurgie (B)	0.91 [0.43; 1.92]	0.812
Non traité (C)	1.66 [0.85; 3.25]	0.136

**Figure n°9 : Survie Globale en fonction du groupe de traitement
(Test du logrank avec analyse landmark à 2 mois)**



Dans la population étudiée, aux dernières nouvelles, 50 patients sur 86 sont décédés, soit 65.1% des patients. Parmi ces patients, 60.7 % sont décédés du cancer (c'est la mortalité spécifique), 39.2% d'une autre cause.

Des analyses complémentaires ont été réalisées à la recherche de facteurs gériatriques, démographiques, radiologiques pouvant être pronostic de la survie globale dans cette population âgée. Le tableau n°7 rapporte ces différents résultats.

En analyse univariée, plusieurs facteurs sont pronostiques de la survie globale : la polymédication, le stade OMS avant traitement, le score de Charlson, la présence d'aide professionnelles, la marche avec aide technique, la vitesse de marche, la présence de chutes, le score MNA, la perte de > 10% du poids du corps en 6 mois, la confusion, la dépression.

Après ajustement sur les facteurs de confusion, en analyse multivariée, le statut OMS [2-4] est un facteur de mauvais pronostic (HR 3.08 [1.31; 7.27], avec p-value = 0.01). La perte de poids > 10% en 6 mois est également un autre facteur de mauvais pronostic. (HR 5.04 [2.04; 12.47], p < 0.001).

Tableau n° 7: Analyses univariées et multivariées de la Survie Globale

Variables d'identification		Analyse univariée		Analyse multivariée	
		HR [95%CI]	P value	HR [95%CI]	P Value
Sexe	Homme	1.00	p = 0.0534		
	Femme	1.73 [0.98;3.05]			
Age au diagnostic	< 80 ans	1.00	p = 0.4775		
	>= 80 ans	0.81 [0.45;1.45]			
Lésion visible au TDM de plus de 3 cm :		1.89 [1.08;3.33]	p = 0.0245	1.08 [0.41; 2.81]	p = 0.879
Urétéro-Hydronéphrose :		1.61 [0.93;2.79]	p = 0.0872		
Polymédication (>=5 médicaments) :		2.41 [1.34;4.33]	p = 0.0024	1.44 [0.52; 4.02]	p = 0.487
OMS avant traitement :	[0-1]	1.00	p < 0.0001	3.08 [1.31; 7.27]	p = 0.010
	[2-4]	3.78 [2.03;7.04]			
Clairance de la créatinine (en ml/min)	<= 50	1.00	p = 0.6902		
	> 50	0.90 [0.53;1.53]			
Statut marital	Célibataire/veuf	1.00	p = 0.0902		
Score de Charlson modifié	Marié	0.63 [0.36;1.08]	P = 0.0381	1.16 [0.90; 1.50]	p = 0.238
Aides professionnelles		1.91 [1.10;3.32]	p = 0.0186	1.29 [0.40; 4.20]	p = 0.674
ADL (cl)	[0;5]	1.00	p = 0.0003	0.86 [0.23; 3.14]	p = 0.817
]5;6]	0.37 [0.22;0.65]			
IADL (cl) :	<=5	1.00	p = 0.2465		
	>5	0.73 [0.43;1.24]			
Marche avec aide technique		2.74 [1.57;4.77]	p = 0.0002		
Vitesse de marche (m/s) :	<1 m/s	1.00	p < 0.0001	0.84 [0.28; 2.50]	p = 0.756
	>= 1m/s	0.29 [0.15;0.56]			
Chute dans les 6 mois :		2.76 [1.55;4.94]	p = 0.0004		
MNA (cl) :	<17	1.00	p = 0.0085		
	>=17	0.41 [0.21;0.81]			
Perte de 10% du poids dans les 6 derniers mois :		2.72 [1.51;4.88]	p = 0.0005	5.04 [2.04; 12.47]	p <0.001
Dépression :		3.25 [1.66;6.37]	p = 0.0003	1.50 [0.47; 4.82]	p=0.498
Anxiété :		1.00 [0.51;1.97]	p = 0.9983		
MMSE (cl) :	<=24	1.00	p = 0.1022		
	>24	0.43 [0.16;1.22]			
Confusion :		3.63 [1.66;7.94]	p = 0.0006	0.62 [0.05; 7.54]	p= 0.704

- Survie sans récidive

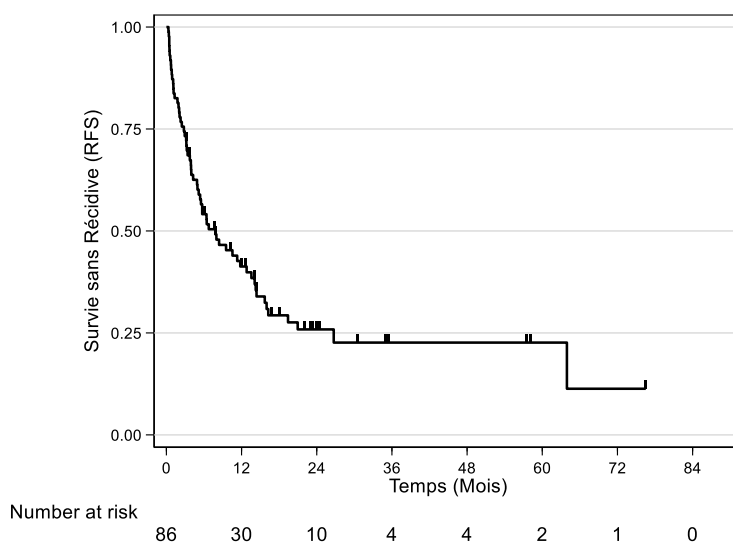
La Survie sans Récidive (RFS) est définie par le délai entre la date de dernière évaluation pré-traitement et la date de récidive (locale ou métastatique) ou de décès.

21 patients sur 86 ont présenté au moins une récidive soit 24.4% des patients.

La RFS médiane est à 7.8 mois (95% CI [5.0; 13.6]), représentée sur la figure n°10.

La survie sans récidive à 12 mois est à 41.2% [30.57 ; 51.67], et tombe à 25% à 24 mois [16.39 ; 36.37]

Figure n° 10: Survie sans récidive dans la population étudiée



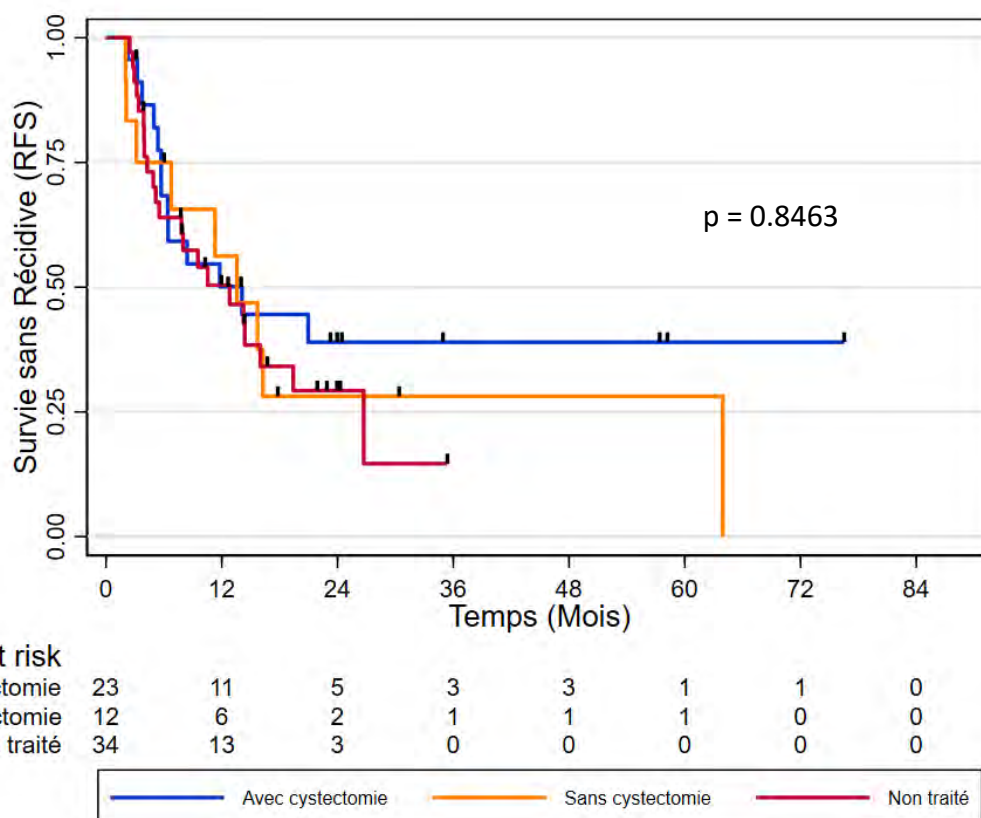
Dans les différents groupes, on note une tendance à une moins bonne survie sans récidive dans le groupe « Non traité » mais cette différence n'est pas significative. (HR 1.26, 95% CI [0.67; 2.39], p = 0.476) (tableau n°8)

Les courbes de la figure n°11, schématisent cette tendance.

Tableau n° 8 : Survie sans récidive selon le traitement reçu (méthode de Cox)

	HR [IC95%]	p-value
Prise en charge :		
Groupe Chirurgie (A)	1.00	
Groupe Ttt médical (B)	0.87 [0.44; 1.73]	0.690
Groupe Non traité (C)	1.26 [0.67; 2.39]	0.476

Figure n° 11 : Survie sans récurrence (RFS) selon les groupes étudiés,
(Test du log rank, analyse landmark à 2 mois)



Les facteurs pronostiques de la survie sans récurrence en analyse univariée sont : le score G8, les lésions visibles > 3cm au scanner, l'urétéro-hydronephrose, la polymédication, le statut OMS, le score ADL, la marche avec aide technique, la vitesse de marche, la présence d'une chute récente, le score MNA <17, la perte de poids > 10% du corps en 6 mois, la dépression et la confusion. (cf tableau n°9)

Après correction des facteurs de confusion, en analyse multivariée, seule la perte de poids > 10% en 6 mois est associée à 3.5 fois plus de risque de récurrence, statistiquement significatif. (HR 3.53 , 95% CI [1.61; 7.73], p = 0.002)

Tableau n° 9 : Analyses univariées et multivariées de la Survie Sans récidive

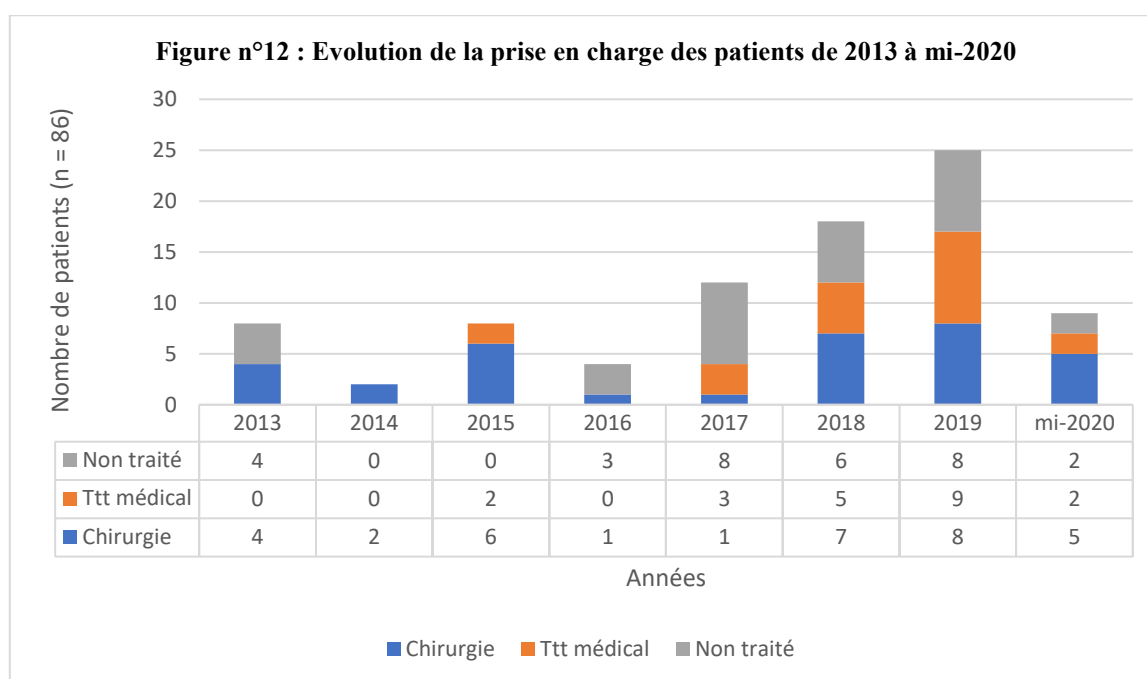
Variables d'identification		Analyse univariée		Analyse multivariée	
		HR [95%CI]	P value	HR [95%CI]	P Value
Sexe	Homme	1.00	p = 0.1584		
	Femme	1.49 [0.85;2.58]			
Age au diagnostic	< 80 ans	1.00	p = 0.4454		
	>= 80 ans	0.80 [0.46;1.41]			
Score G8		0.81 [0.74;0.88]	P= 0.0001		
Lésion visible au TDM de plus de 3 cm :		1.84 [1.08;3.16]	p = 0.0236	0.89 [0.38; 2.06]	p = 0.777
Urétéro-Hydronephrose :		1.74 [1.03;2.95]	p = 0.0355		
Polymédication		2.17 [1.25;3.76]	p = 0.0047	1.24 [0.51; 3.01]	p = 0.636
OMS avant traitement :	[0-1]	1.00	p = 0.0005	1.00	p = 0.371
	[2-4]	2.60 [1.49;4.55]		1.53 [0.61; 3.85]	
Clairance de la créatinine	<= 50	1.00	p = 0.2852		
	> 50	0.76 [0.45;1.26]			
Statut marital	Célibataire/veuf	1.00	p = 0.3190		
	Marié	0.77 [0.45;1.30]			
Score de Charlson modifié		1.12 [0.99;1.28]	P=0.0713	1.15 [0.93; 1.42]	p = 0.204
Aides professionnelles		1.59 [0.94;2.66]	p = 0.0784	1.28 [0.45; 3.64]	p = 0.643
ADL (cl)	[0;5]	1.00	p = 0.0024	1.00	p = 0.966
]5;6]	0.45 [0.27;0.77]		0.97 [0.30; 3.17]	
IADL (cl) :	<=5	1.00	p = 0.4343		
	>5	0.82 [0.49;1.36]			
Marche avec aide technique		2.18 [1.29;3.71]	p = 0.0030		
Vitesse de marche (m/s) :	<1 m/s	1.00	p = 0.0002	1.00	p = 0.431
	>= 1m/s	0.33 [0.18;0.61]		0.69 [0.27; 1.76]	
Chute dans les 6 mois :		2.49 [1.43;4.35]	p = 0.0009		
MNA (cl) :	<17	1.00	p = 0.0378		
	>=17	0.50 [0.26;0.97]			
Perte de 10% du poids dans les 6 derniers mois :		2.43 [1.39;4.23]	p = 0.0013	3.53 [1.61; 7.73]	p = 0.002
Dépression :		3.27 [1.66;6.46]	p = 0.0003	2.13 [0.64; 7.07]	p=0.219
Anxiété :		1.00 [0.53;1.90]	p = 0.9921		
MMSE (cl) :	<=24	1.00	p = 0.2892		
	>24	0.60 [0.23;1.56]			
Confusion :		3.13 [1.45;6.76]	p = 0.0023	0.51 [0.05; 5.45]	p= 0.579

Evolution selon les années de traitement

Des analyses complémentaires ont été réalisées, afin de voir s'il existe ou non une évolution dans la prise en charge des patients âgés. En effet, l'équipe mobile d'oncologie gériatrique de Toulouse a débuté son activité en 2013, et cette dernière s'est intensifiée au cours des années.

A noter que les recommandations nationales et internationales n'ont pas changé entre 2013 et 2020. Cette analyse complémentaire a été réalisée pour voir si les pratiques cliniques ont évolué au cours du temps.

La Figure n° 12 ci-dessous représente les pratiques selon les années.



En dehors d'une augmentation d'activité ces dernières années, on note une augmentation de l'option thérapeutique « traitement médical », totalement absent dans les années 2013-2014, puis représentant plus d'1/3 des patients en 2019. De même, les chimiothérapies (néoadjuvantes ou seules) ont toutes été réalisées à partir de 2017.

Si la proportion de chirurgie diminue, il faut également indiquer que la mortalité à 30 et 90 jours, respectivement, s'améliore avec le temps, passant de 15.4% à 5.8% pour la première, et de 38.5% à 15.7% pour la seconde. Ceci concerne de faibles effectifs de population (au total, 4 décès à 30 jours, et 8 à 90 jours).

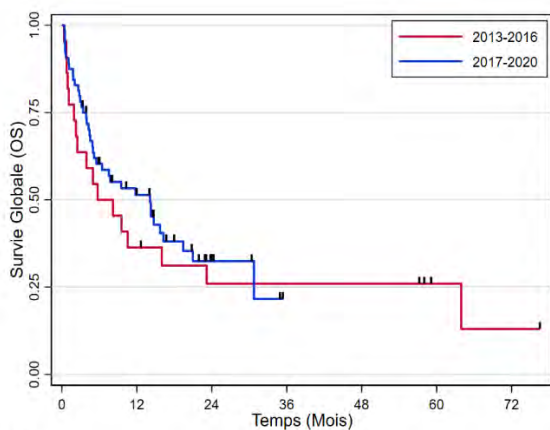
Le tableau n°10 représente les survies globales et sans récurrence selon les années de traitements. Sans obtenir une différence significative, nous observons une nette tendance à l'amélioration des médianes de survie depuis 2017.

La survie globale passe de 5.7 mois dans les années 2013-2016 à 14.1 mois dans les années 2017-2020 (HR 0.83 [0.46;1.49], p = 0.5320). La survie sans récurrence suit les mêmes tendances (5.4 mois en 2013-2016, vs 11.3 mois en 2017-2020 (HR 0.78 [0.44;1.37], p = 0.3903).

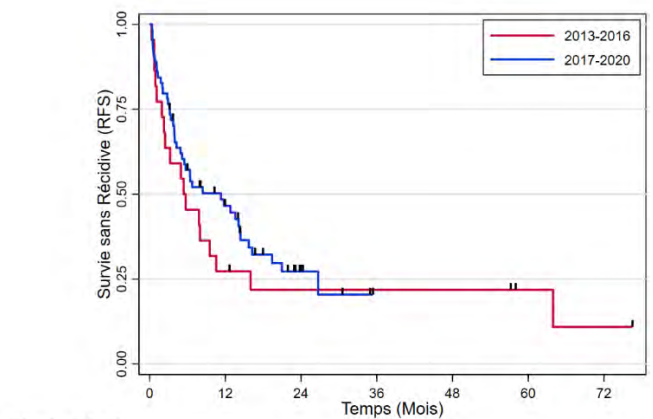
Les paramètres gériatriques des 2 « populations » ont été comparées, et il n’y a pas de différence significative dans les profils des patients gériatriques. (Tableau n°11)

On peut donc émettre l’hypothèse que ce sont les thérapeutiques de type radiothérapie-chimiothérapie, plus développées ces dernières années qui ont favorisé cette amélioration. Les patients ayant une prise en charge chirurgicale ont probablement été mieux sélectionnés également, comme le montre la baisse de mortalité précoce post opératoire.

Tableau n° 10 : Evolution des survies entre 2013-2016 et 2017-2020



Number at risk		0	12	24	36	48	60	72
2013-2016	22	8	5	5	5	2	1	
2017-2020	64	26	6	0	0	0	0	



Number at risk		0	12	24	36	48	60	72
2013-2016	22	6	4	4	4	2	1	
2017-2020	64	24	6	0	0	0	0	

Survie globale :

HR 0.83 [0.46;1.49] , p = 0.5320

Médiane OS :

2013-2016 : 5.7mois [1.9 ;23.2]
 2017-2020 : 14.1 mois] [5.2 ;19.4]

Survie sans récurrence

HR 0.78 [0.44;1.37], p = 0.3903

Médiane RFS :

2013 – 2016 : 5.4 mois [1.9;10.5]
 2017-2020 : 11.3 mois [4.9;14.4]

Tableau n° 11 : Evolution des paramètres gériatriques selon les années de traitement

	Total (n= 86)	2013-2016 (n= 22)	2017-2020 (n= 64)	P value
Age Median (n=86) (Range)	84.0 (70.0;97.0)	80.5 (70.0;94.0)	84.0 (70.0;97.0)	0.274
OMS avant traitement (n=80)				0.678
[0-1]	37 (46.3%)	8 (42.1%)	29 (47.5%)	
[2-4]	43 (53.8%)	11 (57.9%)	32 (52.5%)	
Traitement trimodal (n=86)	7 (8.1%)	0 (0.0%)	7 (10.9%)	0.183
CT néo (n=86)	10 (11.6%)	0 (0.0%)	10 (15.6%)	0.058
Chirurgie (n=86)	35 (40.7%)	13 (59.1%)	22 (34.4%)	0.042
Traitement adjuvant (n=86)	2 (2.3%)	1 (4.5%)	1 (1.6%)	0.448
Aides professionnelles (n=85)	43 (50.6%)	10 (45.5%)	33 (52.4%)	0.576
ADL (cl) (n=83)				0.282
[0;5]	37 (44.6%)	11 (55.0%)	26 (41.3%)	
]5;6]	46 (55.4%)	9 (45.0%)	37 (58.7%)	
IADL (n=73) (range)	5.0 (0.0;8.0)	6.0 (0.0;8.0)	5.0 (0.0;8.0)	0.753
Vitesse de marche (m/s) (n=81)	0.8	0.8	0.8	0.638
MNA (n=65) (Range)	21.5 (6.0;30.0)	22.5 (17.0;30.0)	20.0 (6.0;27.0)	0.317
Perte de 10% du poids dans les 6 derniers mois (n=76)	29 (38.2%)	11 (55.0%)	18 (32.1%)	0.071
MMSE médian (n=30) (Range)	23.0 (10.0;30.0)	26.0 (17.0;30.0)	21.0 (10.0;29.0)	0.033

Discussion

L'étude que nous présentons est originale car elle s'intéresse à l'impact des critères gériatriques dans la décision de prise en charge d'une population de patients atteints de cancers de la vessie infiltrant le muscle et sur le résultat de cette prise en charge. Notre série regroupe les résultats de 86 évaluations gériatriques standardisées, concernant principalement des patients octogénaires et fragiles, présentant des critères de vulnérabilités élevés. Les éléments principaux qui ressortent de ce travail sont :

- Les patients pour lesquels il n'est pas réalisé de traitement spécifique sont ceux qui ont les caractéristiques gériatriques les plus altérées.
- Malgré cette constatation, on ne met pas de différence de survie entre les patients traités et ceux qui ont été pris en charge par soins de support exclusifs.

D'importantes questions sur leur prise en charge se posent donc. Y a-t-il un intérêt à traiter cette population fragile au risque d'une toxicité importante ou de décès précoce accru ? Quels sont les paramètres gériatriques participants à la décision de traitement ? Comment mieux traiter et suivre cette population âgée fragile ?

Dans la prise en charge des TVIM, plusieurs facteurs gériatriques ont déjà été évalués, notamment dans une optique chirurgicale. Peu d'études les ont analysés pour les traitements trimodaux, radiothérapie ou chimiothérapie.

A notre connaissance, aucune étude n'a pris en compte autant de facteurs gériatriques dans la prise en charge des TVIM. En effet, grâce à une évaluation oncogériatrique standardisée, réalisée de manière homogène par l'équipe mobile d'oncogériatrie du CHU de Toulouse, le statut social, fonctionnel, nutritionnel, cognitif et thymique, les comorbidités, la polymédication et le mode de vie ont été analysés de manière systématique.

Cette étude révèle principalement que la décision thérapeutique finale est aidée par l'évaluation gériatrique. Les patients sans traitement spécifique avaient un profil gériatrique plus altéré comparativement aux patients traités avec une différence significative en analyse univariée sur quasiment tous les domaines de l'évaluation gériatrique (Tableau n°5). Ils étaient significativement plus âgés, moins autonomes, et plus comorbides. De plus, ils présentaient plus souvent une altération des performances fonctionnelles, des troubles cognitifs, une dépression et une dénutrition.

En oncologie générale les critères de l'évaluation gériatrique peuvent être utilisés dans la prise de décision thérapeutique. L'ADL, reflet de l'autonomie, est un marqueur fort dans la décision thérapeutique, comme le montre plusieurs études (108–110). La dénutrition est également un facteur majeur d'aide décisionnelle, et de surrisque de toxicité lors de l'exposition aux chimiothérapies (111). La dépression est associée quant à elle à un risque d'hospitalisation non programmée et de déclin fonctionnel, en plus d'affecter la qualité de vie des patients.

Cependant, les facteurs gériatriques cités ci-dessus n'ont encore jamais été étudiés spécifiquement pour les tumeurs de la vessie localisées et localement avancées, au contraire d'autres paramètres, mais non spécifiques de la population gériatrique.

Les comorbidités, à travers notamment le Charlson Comorbidity Index, ont été analysées avant cystectomie (34,36). Elles sont prédictives de complications et de mortalité péri-opératoire plus importantes. Du fait de leur nombre et surtout de leur impact, les comorbidités ont un poids important lors de la décision thérapeutique, comme le démontre l'étude de Koppie et al. (36). Dans cette même analyse, non spécifique de la population gériatrique, un score de comorbidité >5 était associé significativement à une moindre réalisation de curage ganglionnaire. La survie globale diminue également avec un score de comorbidité élevé, multipliant le risque de décès par 3. Notre cohorte était très comorbide, comme le démontre un score médian de 6, mais sans différence quel que soit le mode de prise en charge.

Le Performance Status (37) est également connu pour être un facteur pronostique de mortalité, selon l'étude de Mayr et al. En effet, un score OMS ≥ 2 était associé à un risque de mortalité spécifique multiplié par 2. Son importance a été également démontré notre étude, avec ici un risque de décès tout cause 3 fois plus élevé si le score OMS est ≥ 2 .

La sarcopénie est aussi reconnue comme prédictive de mortalité indépendante (70), comme le taux d'albumine sérique en pré-opératoire des cystectomies. (71). Dans notre étude, la perte de poids de plus de 10% en 6 mois est un facteur pronostic de survie globale, augmentant le risque décès de plus de cinq fois si cette variable est présente au diagnostic, confirmant l'impact de la dénutrition.

Il existe donc dans cette cohorte deux facteurs pronostiques de la survie globale, en analyse multivariée : le statut OMS 2-4 et la perte de poids > 10% dans les 6 derniers mois. Bien qu'ils ne soient pas spécifiques d'une population gériatrique, le Performance Status et le statut nutritionnel sont des variables indépendantes de mortalité déjà reconnues dans la littérature. Notre étude confirme bien ces données.(37,69–71)

Les autres variables, bien que pour la plupart positives en univariées, disparaissent après ajustement aux facteurs de confusion, probablement par manque de puissance statistique.

Notre étude souligne donc l'importance de l'évaluation gériatrique standardisée, qui permet une approche multidisciplinaire du patient. Dans 20% des cas, l'évaluation gériatrique a permis de modifier la décision de la RCP et le traitement reçu.

Le passage en RCP d'urologie, quasiment systématique pour tous les patients (96%), est un facteur de bonne qualité de prise en charge. Il a été démontré dans plusieurs études épidémiologiques sur des localisations tumorales différentes, que l'âge chronologique est un facteur limitant de passage en RCP (112). De même, tous les patients traités ont eu un bilan d'extension complet et une preuve anatomopathologique, ce qui est parfois omis chez les personnes âgées.

Ces trois points (présentation en RCP, preuve anatomopathologique et bilan d'extension complet) montrent l'application des bonnes pratiques cliniques chez les personnes âgées au CHU de Toulouse et à l'IUCT Oncopole. Parallèlement, dans la plupart des cas, entre le diagnostic et le début du traitement, un délai de moins de 3 mois a été respecté, critère de qualité d'une prise en charge optimale (56).

Les données de survie de notre série sont-elles en rapport avec celles de la littérature ? Globalement, les patients de notre étude sont plus âgés, plus comorbides que ceux des autres cohortes, souvent plus larges mais composées de patients plus jeunes et sélectionnés.

Les patients traités par cystectomie présentent une survie globale médiane de 48% à deux ans dans notre étude. Dans celle de Zatoni et al. qui regroupait des données post-opératoires chez des octogénaires, la survie à deux ans était à 62.5%. (113). D'autres petites études chez les octogénaires retrouvaient des survies globales à trois ans entre 36 et 54% (114–116). Pour reprendre l'étude de Koppie et al., à score de comorbidités égal (CCI de 6), la médiane de survie est de 1.7 ans (36), et de 1.8 ans dans la série toulousaine. Nos résultats de survie sont donc globalement comparables aux données de la littérature.

Les taux de complications opératoires sont globalement comparables aux données publiées, avec un taux avoisinant les 70%. (66,113). Cependant la durée d'hospitalisation dans notre cohorte est nettement plus importante (22 jours vs 11-13 jours dans les autres études). De même, la mortalité précoce à 90 jours est particulièrement élevée ici, habituellement plus proche de 15% que de 22%. (115,116). Cette importante toxicité est retrouvée alors que le curage ganglionnaire, pourvoyeur de morbi-mortalité, a été omis dans 21% des cas. Bien qu'obligatoire dans les recommandations, il est fréquent que le curage ne soit pas pratiqué en vie réelle quand les patients sont à risque et comorbides (36). Le taux important de résection R2 (20%) retrouvé dans notre série est également un indice de prise en charge chirurgicale sous-optimale par rapport aux recommandations.

Concernant le groupe des patients traités médicalement, la médiane de survie globale est à 14.7 mois. Peu de données sur le traitement trimodal des patients octogénaires sont disponibles, mais dans l'étude de Williams et al., la survie médiane est aux alentours de 24 mois (72). Cette baisse peut probablement s'expliquer de plusieurs façons. Dans notre étude, la moitié des patients n'ont pas reçu la dose de radiothérapie optimale, l'irradiation ayant été réalisée à visée hémostatique et non à doses curatives. Dans le même sens, la chimiothérapie a dû être stoppée dans 25% des cas en raison d'une toxicité importante ou d'une progression métastatique en cours de traitement. Ce sous-traitement explique très probablement une baisse d'efficacité.

Concernant le groupe des patients n'ayant pas reçus de traitements spécifiques au-delà de la RTUV, une étude intéressante publiée en 2020 (119) compare les patients atteints de TVIM traités ou non. En cas de surveillance ou de soins palliatifs exclusifs, la médiane de survie globale est à 9 mois, et la survie globale chute à 5% à cinq ans, ce qui est comparable à nos patients du groupe C.

L'absence de différence significative de survie entre nos trois groupes peut donc s'expliquer par une prise en charge sous optimale, que ce soit chirurgicale ou médicale. Cependant, dans les analyses des objectifs secondaires, on note une tendance à l'amélioration avec le temps. Ceci pourrait-être expliqué par une meilleure prise en charge, en privilégiant les traitements multimodaux, et une sélection plus fine des patients opérés.

Les stades localisés (pT2 N0) et les stades localement avancés (pT3/T4 N+) regroupent des maladies différentes avec des pronostics différents. La mortalité spécifique reste élevée dans les stades localisés, d'où l'intérêt d'un traitement même au stade précoce. (32)

La place des RTUV itératives dans les petites tumeurs doit être discutée car cela permettrait de surseoir à de potentiels lourds traitements. Par exemple, dans notre étude, parmi les patients opérés après RTUV, 14% des patients ont une pièce de cystectomie blanche. Dans les petites tumeurs pT2 maximum, unifocales, de moins de 3cm, cette attitude conservatrice avec une surveillance rapprochée est une option à envisager.

Dans une population gériatrique, le vieillissement est responsable d'une morbi-mortalité importante, même en l'absence de toute pathologie cancéreuse. Les données de survie des patients doivent être mises en regard de leur espérance de vie. Dans une étude épidémiologique américaine de plus de 160 000 personnes âgées, il est démontré qu'un sujet masculin de 83 ans (soit la médiane d'âge des sujets de notre étude) a une espérance de vie de 7.5 ans si son score ADL est strictement normal. En cas de score ADL altéré (<6), l'espérance de vie chute à 5.8 ans, dont seulement 1.5 an en espérance de vie sans incapacités. (120)

Notre population a un score ADL médian de 5.5, donc une espérance de vie sans déficience déjà réduite. Le pronostic péjoratif des TVIM aggrave d'autant plus l'espérance de vie de ces patients âgés. Selon le profil gériatrique du patient, il est important de préciser avec lui le poids respectif des objectifs de sa prise en charge : la survie et la qualité de vie.

Bien entendu, notre travail souffre de limites. Il existe d'abord un biais de recrutement. En effet, le nombre de patients âgés ayant une TVIM au CHU de Toulouse et à l'IUCT Oncopole entre 2013 et 2020 dépasse les 86 patients de notre étude. Cependant, ils n'ont pas tous été évalués par l'EMOG. Plusieurs biais sont donc possibles :

- Les patients très « fit », selon une évaluation subjective par le chirurgien, l'oncologue ou le radiothérapeute, ne sont pas vus en évaluation par l'EMOG. Ceci explique probablement que seulement 6% des patients évalués dans cette étude ont un score G8 > 14.
- Les patients extrêmement fragiles voire grabataires, ne seront pas traités, et des soins palliatifs exclusifs seront prodigués, sans forcément avoir rencontrés les oncogéiatres, n'espérant que peu de bénéfice dans cette situation de ce type d'intervention.

Ce n'est que pour les situations plus complexes, chez les patients considérés « à risque », qu'une évaluation a effectivement lieu. Il existe donc dans notre étude un biais de sélection, malheureusement obligatoire dans notre situation. En effet, l'objectif principal de cette étude

était de rechercher des facteurs gériatriques pronostiques d'une efficacité thérapeutique. Une évaluation était donc indispensable au diagnostic, et son absence un critère d'exclusion.

Une autre limite importante de cette étude est l'absence de suivi gériatrique des patients. En effet, très peu de patients ont été réévalués au cours de leur prise en charge, les paramètres d'évaluation gériatrique ne sont donc pas disponibles en per-thérapeutique, à l'issue du traitement, et/ou à la récurrence. Seul le statut OMS est retrouvé au moment de la rechute, avec une augmentation médiane de 1 point. L'évolution des paramètres gériatriques positive ou négative, notamment les personnes traitées, n'est pas connue. Ce manque d'information est une vraie limite, un des objectifs du traitement de cette population âgée étant de maintenir une autonomie, un mode de vie indépendant et une vieillesse « en bonne santé » (121). Il manque donc des données de réévaluation robustes, idéalement recueillies de manière prospective.

L'absence de données sur la qualité de vie est une autre limite. En effet, dans cette pathologie où la survie est limitée, l'importante d'une vie « en qualité », est essentielle, et un des points fondamentaux de la prise en charge oncogériatrique au sens large. Les durées d'hospitalisation longues et les complications post-opératoires, sources de déconditionnement, de même que les toxicités des chimiothérapies, diminuent la qualité de vie des patients. En pratique, on peut la mesurer avec des échelles de qualité de vie, tel le questionnaire EORTC QLQ-ELD14, souvent utilisé dans les études oncogériatriques (122) (Annexe n°9). Cependant, cette donnée n'était pas disponible ici.

Si aucun facteur gériatrique clinique ne ressort clairement de cette analyse de survie, il ne faut pas méconnaître d'autres facteurs non explorés dans cette étude, par manque de renseignements. Les données anatomopathologiques, et l'apport de la biologie moléculaire probablement sous-estimée, devraient être mieux explorés et pourraient contribuer utilement à sélectionner les patients à qui proposer une prise en charge active.

Enfin, il s'agit d'une étude rétrospective, bi-centrique avec de petits effectifs. Il existait des données manquantes, telles l'évaluation de la cognition (longue et parfois difficile à interpréter dans le contexte d'hospitalisation), ou l'évaluation de la thymie, ici subjective (pas de score GDS, ou mini-GDS réalisé par exemple). Ces paramètres mériteraient d'être analysés plus en détail, car connus comme facteur de mauvais pronostic en cas d'altération.

Dans cette étude, nous avons vu que l'évaluation gériatrique permettait une aide décisionnelle, mais que les traitements n'augmentaient pas la survie de nos patients de manière significative, car probablement déjà trop fragiles pour bénéficier d'une efficacité thérapeutique à long terme. Les objectifs de prise en charge sont différents : pour les patients robustes, le gain en survie avec maintien de l'autonomie est l'objectif principal. Pour les patients fragiles ou grabataires, la prise en charge palliative vise la qualité de vie et le confort des patients.

A la lumière de ces informations, de la multitude des profils gériatriques, et au-delà de l'âge chronologique, il nous semble important d'élaborer un parcours de soins oncogériatrique plus systématisé, avec un suivi régulier.

L'oncogériatrie doit également se tourner vers des patients âgés dont les scores gériatriques ne sont pas altérés dès le diagnostic. Un recrutement de patients plus robustes serait souhaitable, avec des profils gériatriques différents de ceux qui ont été évalués dans notre étude. En effet, nous savons désormais qu'il peut exister une ou des déficiences de leurs capacités intrinsèques dès le diagnostic, mais avec des scores de screening de fragilité normaux. L'OMS définit les capacités intrinsèques comme étant l'ensemble des capacités physiques et mentales d'un individu (locomotion, cognition, statut psychologique, fonctions sensorielles, vitalité...). Dans la lutte contre le vieillissement de la population, il est désormais indispensable de trouver des approches complètes et coordonnées de soins de santé qui permettront de prévenir, de ralentir ou d'inverser la baisse des capacités intrinsèques, afin de maintenir une vieillesse en santé. (121)

Dans cette population robuste, la découverte d'un cancer pourrait accélérer la baisse de leurs capacités intrinsèques et favoriser leur dépendance et leur perte d'autonomie. Il nous semble important de se tourner vers cette population spécifique et de lui proposer un parcours de soins dédié, et une prise en charge adaptée. Dans le cas des TVIM avec indication chirurgicale par exemple, une réhabilitation pré- , mais surtout post-opératoire optimale pourrait être proposée avec mise en place systématique des protocoles RAAC, selon les recommandations des sociétés savantes ERAS (123). Le devenir de ces patients est également un enjeu de santé publique dans la lutte contre le vieillissement, et ces données semblent importantes à collecter.

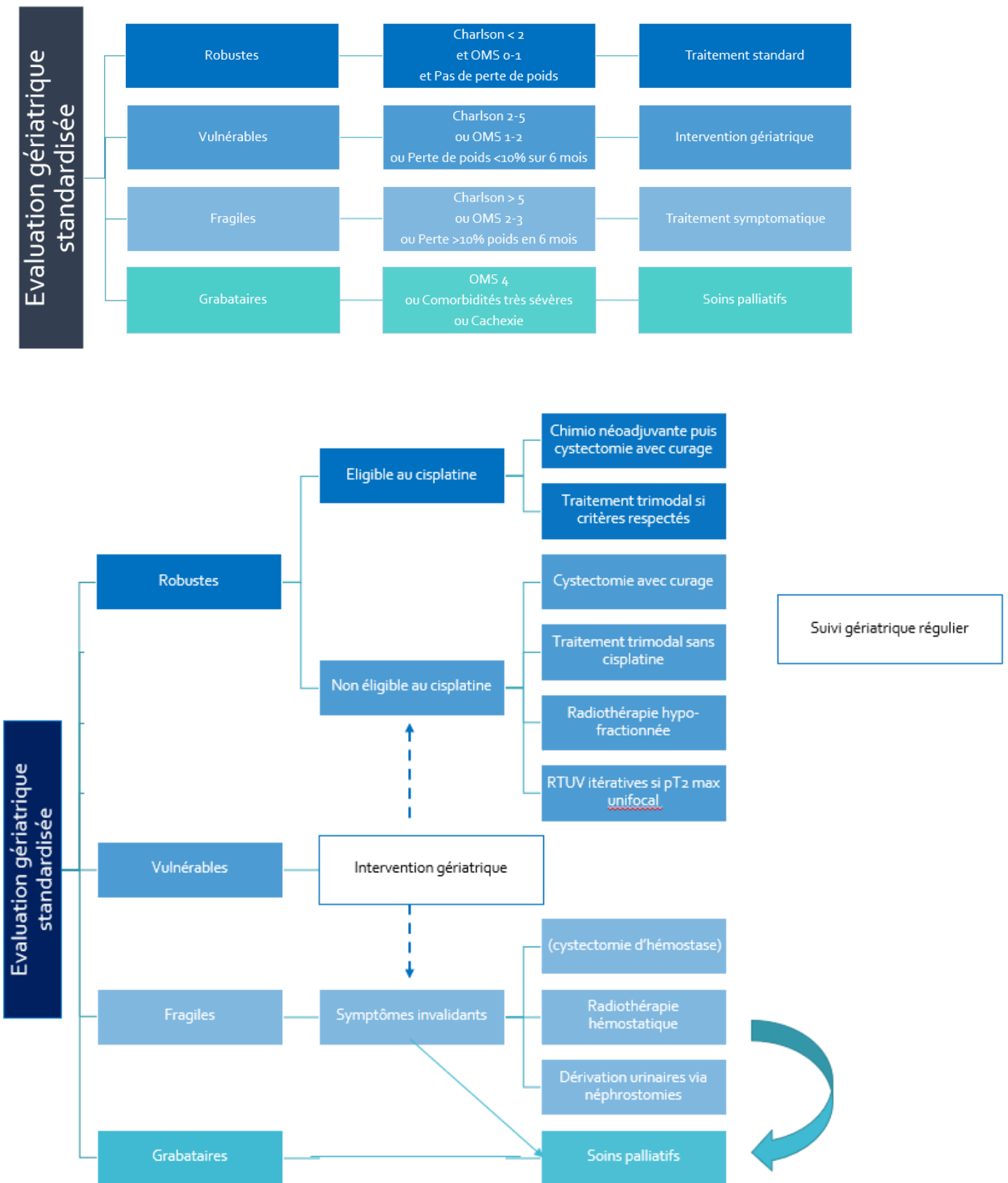
Ce projet de parcours de soins, dans le cadre si possible d'une cohorte prospective, est détaillé en Annexe n°10. Un recueil prospectif de données biologiques, anatomopathologiques, biomoléculaires, et cliniques avec des réévaluations gériatriques régulières des patients, pourrait être réalisé dans le cadre de cette cohorte.

Les patients éligibles à ce suivi doivent être repérés dès le diagnostic, afin de bénéficier de ce parcours de soins, et leur screening pourrait s'effectuer dès la RCP d'Urologie. L'importance du maintien de l'autonomie et de la qualité de vie des patients font de ces deux critères des objectifs principaux de notre prise en charge.

Afin d'aider à la prise en charge décisionnelle et d'harmoniser les pratiques, comme Droz et al. (124) dans le cancer de la prostate, nous proposons selon les données de la littérature un arbre décisionnel, complétant ainsi avec des données gériatriques les recommandations de Galsky ((107) – Figure n° 6).

La Figure n°13 ci-dessous résume cette prise en charge.

Figure n°13 : Arbre d'aide décisionnelle incluant les données de la littérature et les spécificités gériatriques



Conclusion

Cette étude rétrospective a donc étudié pour la première fois les facteurs gériatriques liés à la prise en charge des TVIM non métastatiques. La décision de traiter ou non des patients dépend des paramètres oncogériatriques de la CGA, confirmant ainsi l'importance de l'évaluation gériatrique.

Cependant, il n'y a pas de différence de survie significative entre les patients traités et les non traités dans notre cohorte de patients âgés, évalués en oncogériatrie. Leur fragilité et leur sous traitement sont probablement responsables de cette non-significativité des résultats.

Ils ne remettent pas en question le gold standard de la cystectomie, prouvée comme traitement de référence dans plusieurs grandes études randomisées, mais posent des questions intéressantes sur la prise en charge des patients âgés vulnérables et surtout sur la sélection des patients, question clinique quotidienne des onco-urologues. Les alternatives comme les traitements trimodaux, ou la radiothérapie et/ou chimiothérapie devraient être plus étudiés.

Le vieillissement de la population va entrainer dans les années à venir une augmentation des cas, et ces questions méritent des réponses plus claires, afin de proposer à chaque patient un parcours de soins le plus adapté à sa situation personnelle et à son profil gériatrique. Des études prospectives complémentaires doivent être menées.

Bien sûr, la prévention par l'arrêt précoce du tabac, et/ou le dépistage précoce au stade de CIS ou de TVNIM permettrait de diminuer les prises en charge lourdes, sources de morbi-mortalité non négligeable.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

13/9/21
E. SERRANO

Pr. Jean Pierre DELORD
Coordonnateur DES Oncologie Médicale
INSTITUT CLAUDIUS REGAUD
1 avenue Irène Joliot-Curie
IUCT-O
31059 TOULOUSE CEDEX 9
RPPS 10002903362 - Finess 31 078 2347
Tél. 05 31 15 51 01 - Fax 05 31 15 57 87

Annexes

Annexe n°1 : Classification TNM (8^{ème} édition)

<i>T—primary tumour</i>	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
	Ta Noninvasive papillary carcinoma
	Tis Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscularis
T3	Tumour invades beyond muscularis into peripelvic fat or renal parenchyma (renal pelvis)
	Tumour invades beyond muscularis into periureteric fat (ureter)
T4	Tumour invades adjacent organs or through the kidney into perinephric fat
<i>N—regional lymph nodes</i>	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node ≤2 cm in the greatest dimension
N2	Metastasis in a single lymph node >2 cm, or multiple lymph nodes
<i>M—distant metastasis</i>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

TNM = tumour, node, metastasis (classification).

Annexe n°2 : Score de Charlson ajusté à l'âge (33)

Number of points	Conditions
1	50–60 years
	Myocardial infarction
	Heart failure
	Peripheral vascular insufficiency
	Cerebrovascular disease
	Dementia
	Chronic lung disease
	Connective tissue disease
	Ulcer disease
	Mild liver disease
	Diabetes
2	61–70 years
	Hemiplegia
	Moderate to severe kidney disease
	Diabetes with organ damage
	Tumours of all origins
3	71–80 years
	Moderate to severe liver disease
4	81–z years
5	> 90 years
6	Metastatic solid tumours
	AIDS

Interpretation:

1. Calculate Charlson Comorbidity Score or Index = i
 - a. Add comorbidity score to age score
 - b. Total denoted as 'i' in the Charlson Probability calculation (see below).
 i = sum of comorbidity score to age score
2. Calculate Charlson Probability (10-year mortality = Y)
 - a. Calculate $Y = 10^{(i \times 0.9)}$
 - b. Calculate $Z = 0.983^Y$ (where Z is the 10-year survival)

Annexe n° 3 : L'échelle ADL de Katz (42)

Items	Valeu rs	Résult at
Hygiène corporelle		
Autonomie	1	
Aide partielle	0,5	
Dépendant	0	
Habillage		
Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage	1	
Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais a besoin d'aide pour se chausser	0,5	
Dépendant	0	
Aller aux toilettes		
Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1	
Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller	0,5	
Ne peut aller aux toilettes seul	0	
Locomotion		
Autonomie	1	
A besoin d'aide	0,5	
Grabataire	0	
Continence		
Continent	1	
Incontinence occasionnelle	0,5	
Incontinent	0	
Repas		
Mange seul	1	

Annexe n°4 : L'échelle IADL de Lawton (43)

IADL: INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING (Echelle de LAWTON)

Evaluation du niveau de dépendance dans les activités instrumentales de la vie quotidienne

1. Aptitude à utiliser le téléphone		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Se sert normalement du téléphone	1	
2. Compose quelques numéros très connus	1	
3. Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1	
4. N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0	
5. Incapable d'utiliser le téléphone	0	
2. Courses		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Fait les courses	1	
2. Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats)	0	
3. Doit être accompagné pour faire ses courses	0	
4. Complètement incapable de faire ses courses	0	
3. Préparation des aliments		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais préparé de repas		
1. Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1	
2. Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0	
3. Réchauffe ou sert des repas qui sont préparés, ou prépare de façon inadéquate les repas	0	
4. Il est nécessaire de lui préparer les repas et de les lui servir	0	
4. Entretien ménager		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais eu d'activités ménagères		
1. Entretien sa maison seul ou avec une aide occasionnelle	1	
2. Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que faire les lits, laver la vaisselle	1	
3. Effectue quelques tâches quotidiennes, mais ne peut maintenir un état de propreté normal	1	
4. A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien ménager	1	
5. Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	0	
5. Blanchisserie		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais effectué de blanchisserie		
1. Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1	
2. Lave des petits articles (chaussettes, bas)	1	
3. Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0	
6. Moyens de transport		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Utilise les moyens de transports de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1	
2. Organise ses déplacements en taxi ou n'utilise aucun moyen de transport public	1	
3. Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un	1	
4. Déplacement limité en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0	
7. Responsabilité à l'égard de son traitement		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1	
2. Est responsable de la prise de ses médicaments si les doses ont été préparées à l'avance	0	
3. Est incapable de prendre seul ses médicaments même si ceux-ci ont été préparés à l'avance	0	
8. Aptitude à manipuler l'argent		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais manipulé d'argent		
1. Gère ses finances de façon autonome	1	
2. Se débrouille pour les achats quotidiens, mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque et les achats importants	1	
3. Incapable de manipuler l'argent	0	
Total score IADL/ 8	
Nombre items non applicables/ 8	

Annexe n°5 : Score MMSE (47)

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)	Etiquette du patient
Date :	
Évalué(e) par :	
Niveau socio-culturel	

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

☞ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | | | |
|----------------------------------|--------|------------------------------|--------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | !0ou1! | 4. Quel jour du mois ? | !0ou1! |
| 2. en quelle saison ? | ! | 5. Quel jour de la semaine ? | ! |
| 3. en quel mois ? | ! | | |
- ☞ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- | | |
|--|---|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? | ! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | ! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | ! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | ! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | ! |

APPRENTISSAGE

☞ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|---|
| 11. Cigare | ou | [citron | ou | [fauteuil | ! |
| 12. fleur | | [clé | | [tulipe | ! |
| 13. porte | | [ballon | | [canard | ! |

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

☞ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

- | | |
|--------|---|
| 14. 93 | ! |
| 15. 86 | ! |
| 16. 79 | ! |
| 17. 72 | ! |
| 18. 65 | ! |

☞ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

☞ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|---|
| 19. Cigare | ou | [citron | ou | [fauteuil | ! |
| 20. fleur | | [clé | | [tulipe | ! |
| 21. porte | | [ballon | | [canard | ! |

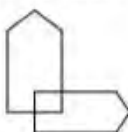
LANGAGE

- | | |
|--|---|
| 22. quel est le nom de cet objet? Montrer un crayon. | ! |
| 23. Quel est le nom de cet objet Montrer une montre | ! |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | ! |
- ☞ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :
- | | |
|---|---|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | ! |
| 26. Pliez-la en deux. | ! |
| 27. et jetez-la par terre ». | ! |
- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
- | | |
|---------------------------------|---|
| 28. «faites ce qui est écrit ». | ! |
|---------------------------------|---|
- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :
- | | |
|---|---|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | ! |
|---|---|

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

☞ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

- | | |
|---|---|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin », | ! |
|---|---|



SCORE TOTAL (0 à 30) ! | | |

Annexe n° 6: Score MiniCOG (48)

Étape 1 : Mémorisation de trois mots

Regardez directement la personne et dites : « Veuillez écouter attentivement. Je vais vous dire trois mots que je veux que vous me répétiez maintenant et que vous tenterez de retenir. Les mots sont [sélectionnez une liste de mots parmi les versions ci-dessous]. Redites-les-moi maintenant. » Si la personne ne peut pas répéter les mots après trois tentatives, passez à l'étape 2 (dessin d'une horloge).

Les listes de mots suivantes ont été utilisées dans une ou plusieurs études cliniques¹⁻³. Pour les administrations répétées, il est recommandé d'utiliser une autre liste de mots.

Version 1	Version 2	Version 3	Version 4	Version 5	Version 6
Banane	Leader	Village	Rivière	Capitaine	Fille
Aube	Saison	Cuisine	Nation	Jardin	Paradis
Chaise	Table	Bébé	Doigt	Photo	Montagne

Étape 2 : Dessin d'une horloge

Dites : « Ensuite, je veux que vous me dessiniez une horloge. Tout d'abord, inscrivez tous les chiffres sur l'horloge. » Lorsque ce sera terminé, dites : « Maintenant, placez les aiguilles à 11 h 10. »

Utilisez un cercle préimprimé (voir page suivante) pour cet exercice. Répétez les instructions au besoin, car il ne s'agit pas d'un test de mémoire. Passez à l'étape 3 si l'horloge n'est pas terminée dans les trois minutes.

Étape 3 : Rappel des trois mots

Demandez à la personne de se rappeler les trois mots que vous avez énoncés à l'étape 1. Dites : « Quels sont les trois mots que je vous ai demandé de retenir? » Notez le numéro de version de la liste de mots et les réponses de la personne ci-dessous.

Version de la liste de mots : _____ Réponses de la personne : _____

Notation :

Rappel des trois mots : _____ (0 à 3 points)	1 point pour chaque mot indiqué spontanément sans indice.
Dessin d'une horloge : _____ (0 ou 2 points)	Horloge normale = 2 points. Une horloge normale comporte tous les chiffres placés dans le bon ordre et à peu près au bon endroit (p. ex. 12, 3, 6 et 9 bien disposés) sans qu'il manque des chiffres ou qu'il y en ait en double. Les aiguilles pointent vers le 11 et le 2 (11 h 10). La longueur des aiguilles n'est pas notée. Incapacité ou refus de dessiner une horloge (anormal) = 0 point.
Note totale : _____ (0 à 5 points)	Note totale = note du rappel des trois mots + note du dessin d'une horloge. Un seuil de < 3 sur le Mini-Cog™ a été validé pour le dépistage de la démence, mais plusieurs personnes présentant une déficience cognitive cliniquement significative obtiennent une note plus élevée. Pour obtenir plus de précision, il est recommandé de mettre le seuil à < 4, car toute mesure plus basse que 4 peut indiquer la nécessité d'une évaluation plus approfondie de l'état cognitif.

Annexe n°7 : L'échelle MNA (52)

DEPISTAGE	J. Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ? (petit déjeuner, déjeuner, dîner > 2 plats) 0 = 1 repas / 1 = 2 repas / 2 = 3 repas
A. Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ? 0 = anorexie sévère 1 = anorexie modérée 2 = pas d'anorexie	K. Consomme-t-il : - une fois par jour ou moins des produits laitiers ? oui / non - une ou 2 fois par semaine des œufs ou des légumineuses ? oui / non - chaque jour de la viande, du poisson ou de la volaille ? oui / non 0 = si 0 ou 1 oui 0,5 = si 2 oui 1 = si 3 oui
B. Perte récente de poids (< 3 mois) 0 = perte > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	L. Consomme-t-il 2 fois par jour au moins des fruits et légumes ? 0 = non / 1 = oui
C. Motricité 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	M. Combien de verres de boissons consomme-t-il par jour ? 0 = < 3 verres 0,5 = de 3 à 5 verres 1 = plus de 5 verres
D. Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois ? 0 = oui / 1 = non	N. Manière de se nourrir 0 = nécessité d'une assistance 1 = se nourrit seul avec difficultés 2 = se nourrit seul sans difficultés
E. Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence ou dépression modérée 2 = pas de problème psychologique	O. Le patient se considère-t-il bien nourri ? 0 = malnutrition sévère 1 = ne sait pas ou malnutrition modérée 2 = pas de problème de nutrition
F. Indice de masse corporelle ($IMC = \text{poids}/\text{taille}^2 \text{ en kg/m}^2$) 0 = $IMC < 19$ 1 = $19 \leq IMC < 21$ 2 = $21 \leq IMC < 23$ 3 = $IMC \geq 23$	P. Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ? 0 = moins bonne / 0,5 = ne sait pas 1 = aussi bonne / 2,0 = meilleure
Score de dépistage (sous total max. 14 points)	Q. Circonférence brachiale (CB en cm)
12 points ou plus : normal, pas besoin de continuer l'évaluation 11 points ou moins : possibilité de malnutrition, continuez l'évaluation	0 = $CB < 21$ 0,5 = $21 \leq CB \leq 22$ 1 = $CB > 22$
EVALUATION GLOBALE	R. Circonférence du mollet (CM en cm) 0 = $CM < 31$ 1 = $CM \geq 31$
G. Le patient vit-il de façon indépendante au domicile ? 0 = non / 1 = oui	Evaluation globale (max. 16 points) Score de dépistage Score total (max. 30 points) Appréciation de l'état nutritionnel De 17 à 23,5 points : risque de malnutrition Moins de 17 points : mauvais état nutritionnel
H. Prend plus de 3 médicaments ? 0 = oui / 1 = non	
I. Escarres ou plaies cutanées ? 0 = oui / 1 = non	

Annexe n°8 : Le score G8 (53)

Items	Réponses possibles (items)
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins, ces 3 derniers mois, par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 Kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg 3 : pas de perte de poids
Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
Indice de masse corporelle (IMC)	0 : IMC < 18,5 1 : 18,5 ≤ IMC < 21 2 : 21 ≤ IMC < 23 3 : IMC ≥ 23
Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
Age (ans)	0 : > 85 1 : 80 – 85 2 : < 80
Total	0 - 17

Annexe n°9: Echelle EORTC QLQ-ELD14



EORTC QLQ-ELD14

Les patients rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, au cours de la semaine passée, vous avez été affecté(e) par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

Au cours de la semaine passée:		Pas du tout	Un peu	Assez	Beau- coup
31.	Avez-vous eu des difficultés à monter les marches ou les escaliers ?	1	2	3	4
32.	Avez-vous eu des problèmes d'articulation (ex. raideur, douleur) ?	1	2	3	4
33.	Avez-vous eu l'impression de ne pas très bien tenir sur vos jambes ?	1	2	3	4
34.	Avez-vous eu besoin d'aide pour les tâches ménagères comme le nettoyage ou les courses ?	1	2	3	4
35.	Vous êtes-vous senti(e) capable de parler de votre maladie avec votre famille ?	1	2	3	4
36.	Avez-vous craint que votre famille ne puisse faire face à votre maladie et votre traitement ?	1	2	3	4
37.	Avez-vous été préoccupé(e) au sujet de l'avenir de vos proches ?	1	2	3	4
38.	Vous êtes-vous fait du souci pour votre santé à l'avenir ?	1	2	3	4
39.	Avez-vous douté de l'avenir ?	1	2	3	4
40.	Avez-vous eu peur de ce qui pourrait arriver à l'approche de la mort ?	1	2	3	4
41.	Avez-vous continué à considérer la vie de manière positive ?	1	2	3	4
42.	Vous êtes-vous senti(e) motivé(e) à poursuivre vos loisirs et activités habituels ?	1	2	3	4
43.	A quel point votre maladie vous a-t-elle pesé ?	1	2	3	4
44.	A quel point votre traitement vous a-t-il pesé ?	1	2	3	4

Annexe n° 10 : Proposition de parcours de soins des TVIM localisées et localement avancées

Rapporteurs principaux	Dr Laurent BALARDY (PH Gériatrie CHU Toulouse – Hôpital Purpan) balardy.l@chu-toulouse.fr Dr Loic MOUREY (PH Oncologie – IUCT Oncopole) Mourey.loic@iucct-oncopole.fr
Rapporteurs secondaires	Auranne WINOCK (interne en oncologie - CHU Toulouse) winock.a@chu-toulouse.fr Dr Stéphane GERARD (PH Gériatrie CHU Toulouse – Hôpital Garonne) Gerard.s@chu-toulouse.fr

1. RATIONNEL, ETATS DES LIEUX ET ARGUMENTAIRE

Le cancer de la vessie, est plus particulièrement les TVIM localisées ou localement avancées, sont des cancers des personnes âgées, dont l'incidence augmente ces dernières années avec le vieillissement de la population. Les gold standard de prise en charge ont été étudiés chez une population jeune, dont le profil n'est souvent pas superposable aux sujets âgés comorbides de la vraie vie.

Plusieurs études montrent une baisse de survie liées à un sous traitement des personnes âgées, à des toxicités accrues et des prises en charge globalement plus complexes. Nous proposons ici une étude inédite, une cohorte prospective de patients de plus de 70 ans atteints de TVIM, dont l'objectif principal est d'étudier leur autonomie et leur qualité de vie durant leur prise en charge. Ces parcours de soins seront mis en place au CHU de TOULOUSE, avec plusieurs cohortes thérapeutiques différentes.

2. OBJECTIF PRINCIPAL

- Evaluation combinée de la qualité de vie et de l'autonomie des patients atteints de TVIM localisées, au cours de leur prise en charge thérapeutique.

3. OBJECTIFS SECONDAIRES

- Evaluation de la survie globale (OS), de la survie sans récurrence (RFS)

- Evaluer la mortalité spécifique et la mortalité toute cause confondue.
- Description de l'évolution des autres paramètres gériatriques selon le temps, et selon la prise en charge du patient
- Evaluation des toxicités induites par les traitements :
 - o Mortalité précoce à 30 jours et 90 jours pour les patients opérés
 - o Taux de complications post-opératoires (mineures et majeures) et taux de reprise chirurgicale, pour les patients opérés.
 - o Toxicité de grade > ou = à 3 chez les patients traités par radiothérapie ou chimiothérapie
- Rechercher des paramètres biomoléculaires et anatomopathologiques spécifiques des tumeurs de la vessie du patient âgé.

4. SCHEMA DE L'ETUDE

- Etude prospective, multicentrique, ouverte, non randomisée
- Ouverte au CHU de TOULOUSE et IUCT Oncopole. Autres villes à solliciter via l'intergroupe DIALOG

5. CRITERES DE JUGEMENT

- **Critère principal** composite associant :
 - o La qualité de vie, via l'échelle EORTC QLQ-ELD14, définit par le gain ou la perte de 10 points à 6 mois de la prise en charge initiale
 - o L'autonomie du patient via l'échelle ADL (défini par le gain ou la perte de 1 point) à 6 mois de la prise en charge initiale.
- **Critères secondaires** :
 - o OS à 6 mois, 1 an et 3 ans,
 - o RFS à 6 mois, 1 an et 3 ans
 - o Toxicités de grade > 2 selon CTCAE
 - o Mortalité précoce à 30 et 90 jours post-opératoires
 - o Evolution des score SPPB, MNA, IADL, Mini-cog à 6 mois et 1 an

6. CRITERES D'INCLUSION / CRITERES DE NON INCLUSION

- Patients atteints de TVIM localisées ou localement avancées (N+), dont le diagnostic anatomopathologique est formel, avec bilan d'extension négatif.
- Patients âgés entre 70 et 80 ans inclus

- Patients affiliés à un régime de sécurité sociale
- Recueil du consentement éclairé écrit
- Exclusion des patients sous tutelle ou curatelle.

7. DEROULEMENT DE L'ETUDE

Lors du diagnostic, après un bilan d'extension complet, le patient est inclus dans la cohorte, après recueil du consentement écrit. Son dossier est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire, où une décision théorique est retenue.

A J0, une évaluation gériatrique complète est réalisée.

A l'issue de cette évaluation, et selon la décision thérapeutique envisagée, le patient est inclus dans une des 3 cohortes :

- La cohorte A CHIRURGIE : prise en charge chirurgicale validée, plus ou moins associée à une chimiothérapie néo(adjuvante). Un traitement adjuvant peut être réalisé à l'issue de la chirurgie, après décision de la RCP
- La cohorte B TRIMODAL : en respectant les critères d'éligibilité et en précisant : radiothérapie hypofractionnée oui/non et le protocole de chimiothérapie (cisplatine oui/non). La RTUV doit être maximale.
- La cohorte C TRAITEMENT A VISEE PALLIATIVE, pouvant correspondre à une radiothérapie seule, une chimiothérapie seule, des RTV itératives, ou une cystectomie d'hémostase. Il peut y avoir des prises en charge par surveillance seule.

Selon la cohorte attribuée, les réévaluations gériatriques ont lieu à des moments différents de prise en charge. Tous les patients ont une évaluation initiale. Les figures suivantes expliquent les réévaluations selon chaque cohorte :

Figure 1 : Prise en charge des patients dans la cohorte CHIRURGIE

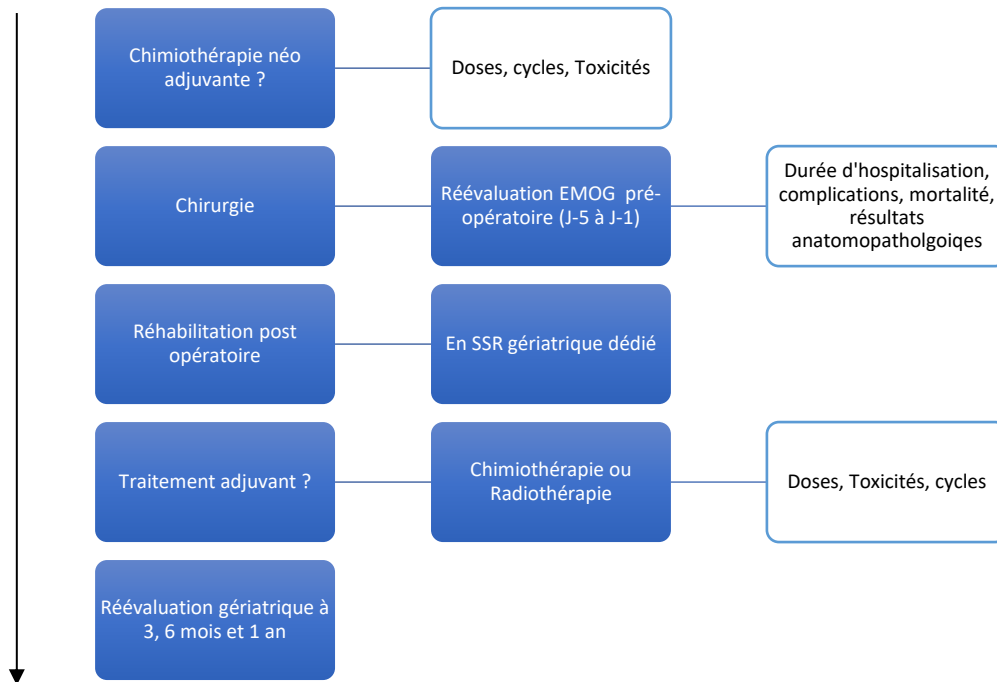


Figure 2 : Prise en charge des patients dans la cohorte TRIMODAL

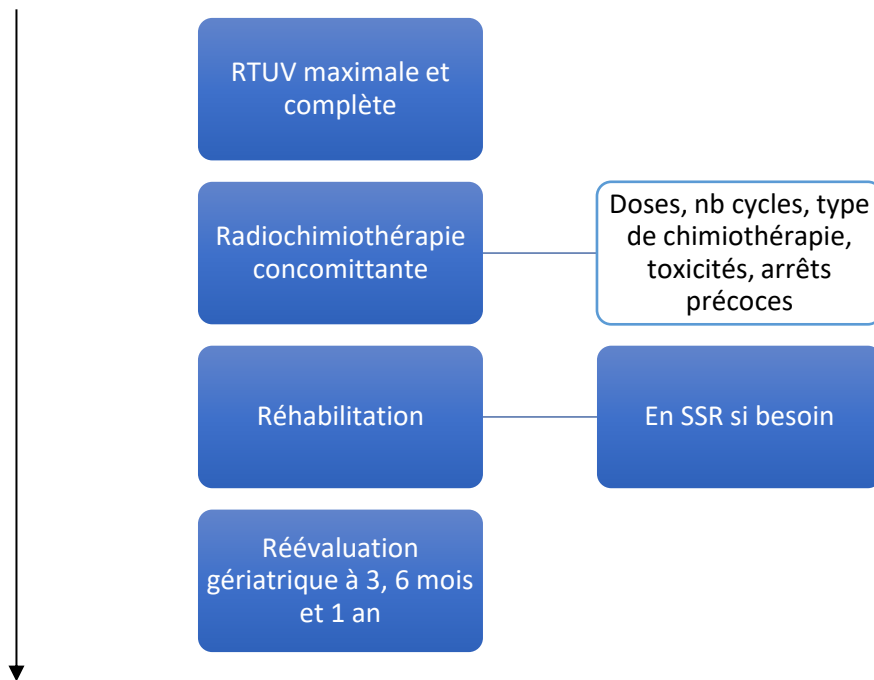
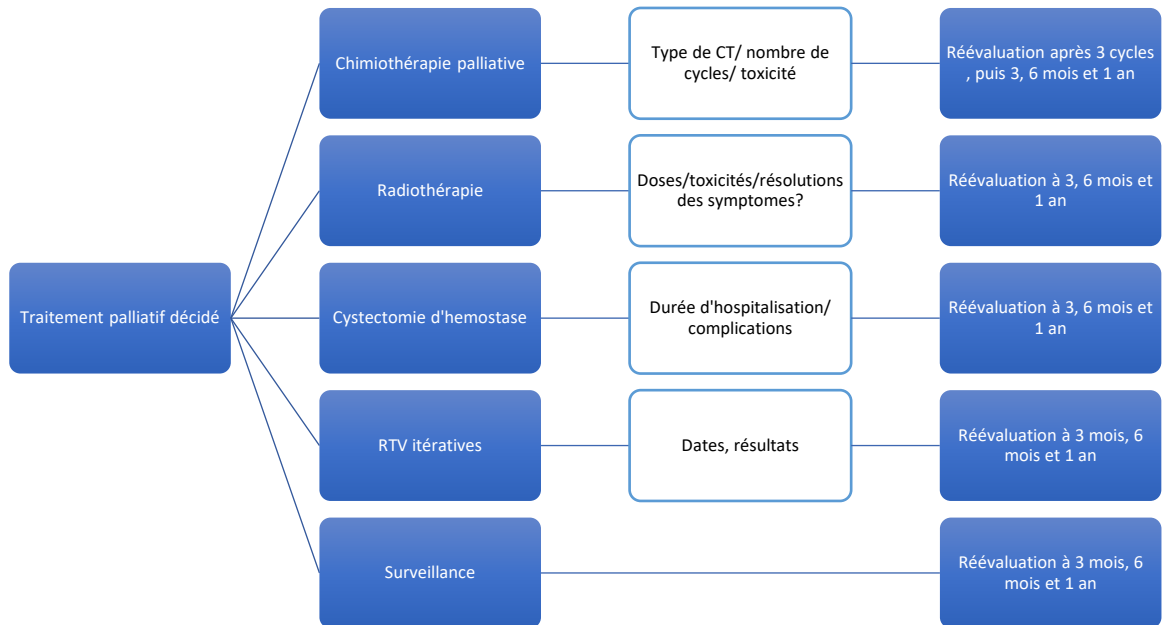


Figure 3 : Prise en charge des patients dans la cohorte PALLIATIF



8. ANALYSE STATISTIQUE

Les données démographiques et clinico-pathologiques seront décrites par les statistiques usuelles. Les variables quantitatives seront décrites par la médiane, le minimum, le maximum et le nombre de données manquantes et les variables qualitatives par les fréquences, les pourcentages et le nombre de données manquantes de chaque modalité.

9. DUREE PREVISIONNELLE DE RECRUTEMENT

- Début de l'étude : Janvier 2022
- Fin de l'étude : Janvier 2024

10. RESULTATS ATTENDUS : BENEFICES ATTENDUS POUR LE PATIENT ET/OU POUR LA SANTE PUBLIQUE

- L'intérêt de cette étude est de démontrer s'il y a un bénéfice en termes de qualité de vie et d'autonomie à traiter les personnes âgées atteintes de TVIM.

- L'évolution des paramètres gériatriques dans le temps après traitement des TVIM est jusque là inconnu, les patients augmentent-ils leur performances après traitements (car altérés par le cancer initialement) ou perdent-ils en autonomie du fait de la lourdeur des traitements ?
- Le vieillissement de la population étant un enjeu de santé publique dans les futures années, optimiser la prise en charge de ces patients est une priorité.

Bibliographie

1. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist*. 2000;5(3):224-37.
2. Defossez G. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019 372 p.
3. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol*. janv 2017;71(1):96-108.
4. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol*. déc 2018;74(6):784-95.
5. Haute autorité de Santé, LABEL INCA-HAS, Surveillance médicale des travailleurs ayant été exposés à des substances carcinogènes : applications aux cancérogènes pour la vessie. 2014;
6. Edwards TJ, Dickinson AJ, Gosling J, McInerney PD, Natale S, McGrath JS. Patient-specific risk of undetected malignant disease after investigation for haematuria, based on a 4-year follow-up. *BJU International*. Aug 19 2010;107(2):247-252.
7. Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S, Kim J-Y, Pak H-N, Lee M-H, et al. Clinical Significance of Hematuria in Atrial Fibrillation With Oral Anticoagulation Therapy. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 25 janv 2017;81(2):158-64.
8. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol*. 1 nov 2017;72(5):801-13.
9. Rouprêt M, Pignot G, Masson-Lecomte A, Compérat E, Audenet F, Roumiguié M, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : tumeurs de la vessie. *Prog En Urol*. nov 2020;30(12):S78-135.
10. J.A. Witjes (Chair), H.M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, J.A. Efstathiou, R. Fietkau, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M.I. Milowsky, M.J. Ribal (Vice-chair), G.N. Thalmann, A.G. van der Heijden, E. Veskimäe, Guidelines Associates: E. Linares Espinós, M. Rouanne, Y. Neuzillet, et al. EAU Guidelines: Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [Internet]. Uroweb. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>
11. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*. 2017;171(3):540-56.e25.
12. Baltaci S., Resorlu B., Yagci C., Turkolmez K., Gogus C., Beduk Y. Computerized tomography for detecting perivesical infiltration and lymph node metastasis in invasive bladder carcinoma *Urol Int* 2008 ; 81 (4) : 399-402.
13. Oz I.I., Altinbas N.K., Serifoglu I., Oz E.B., Yagci C. The role of computerized tomography in the assessment of perivesical invasion in bladder cancer. *Pol J Radiol* 2016 ; 81 : 281-287.
14. Horn T., Zahel T., Adt N., Schmid S.C., Heck M.M., Thalgott M.K., et al. Evaluation of computed tomography for lymph node staging in bladder cancer prior to radical cystectomy. *Urol Int* 2016 ; 96 (1) : 51-56.
15. Gandhi N., Krishna S., Booth C.M., Breau R.H., Flood T.A., Morgan S.C., et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for tumour staging of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2018 ; 122 (5) : 744-753.
16. Huang L., Kong Q., Liu Z., Wang J., Kang Z., Zhu Y. The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Radiology* 2018 ; 286 (2) : 502-511.

17. Luo C., Huang B., Wu Y., Chen J., Chen L. Use of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) for detecting the muscle invasion of bladder cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Radiol* 2020 ; 30 (8) : 4606-4614.
18. Woo S., Panebianco V., Narumi Y., Del Giudice F., Muglia V.F., Takeuchi M., et al. Diagnostic Performance of Vesical Imaging Reporting and Data System for the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2020 ; 3 (3) : 306-315.
19. Dason S., Wong N.C., Donahue T.F., Meier A., Zheng J., Mannelli L., et al. Utility of routine preoperative 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (18F-FDG PET/CT) in identifying pathologic lymph node metastases at radical cystectomy. *J Urol* 2020 ; 204 (2) : 254-259.
20. Lodde M., Lacombe L., Friede J., Morin F., Saourine A., Fradet Y. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron-emission tomography with computed tomography for staging of urothelial carcinoma. *BJU Int* 2010 ; 106 (5) : 658-663.
21. Mahmoud-Ahmed AS, et al. Brain metastases from bladder carcinoma: presentation, treatment and survival. *J Urol*. 2002;167:2419–2422. doi: 10.1016/S0022-5347(05)64996-8.
22. Crozier J., Papa N., Perera M., Ngo B., Bolton D., Sengupta S., et al. Comparative sensitivity and specificity of imaging modalities in staging bladder cancer prior to radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2019 ; 37 (4) : 667-690.
23. Lu Y.Y., Chen J.H., Liang J.A., Wang H.Y., Lin C.C., Lin W.Y., et al. Clinical value of FDG PET or PET/ CT in urinary bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012 ; 81 (9) : 2411-241.
24. Wong VK, Ganeshan D, Jensen CT, Devine CE. Imaging and Management of Bladder Cancer. *Cancers* [Internet]. 19 mars 2021 [cité 9 mai 2021];13(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8003397/>
25. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Tumeurs de la voie excrétrice urinaire supérieure [Internet]. 2020 [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-en-onco-urologie-2013-du-ccafu-tumeurs-de-la-voie-excretrice>
26. Fedeli U, Fedewa SA, Ward EM. Treatment of Muscle Invasive Bladder Cancer: Evidence From the National Cancer Database, 2003 to 2007. *J Urol*. janv 2011;185(1):72-8.
27. Smith AB, Deal AM, Woods ME, Wallen EM, Pruthi RS, Chen RC, et al. Muscle-invasive bladder cancer: evaluating treatment and survival in the National Cancer Data Base. *BJU Int*. nov 2014;114(5):719-26.
28. Nielsen ME, Smith AB, Meyer A-M, Kuo T-M, Tyree S, Kim WY, et al. Trends in stage-specific incidence rates for urothelial carcinoma of the bladder in the United States: 1988 to 2006. *Cancer*. 1 janv 2014;120(1):86-95.
29. Prout GR, Wesley MN, Yancik R, Ries LAG, Havlik RJ, Edwards BK. Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients: a population-based study. *Cancer*. 15 oct 2005;104(8):1638-47.
30. Kamoun A, Reyniès A de, Allory Y, Sjö Dahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *bioRxiv*. 27 avr 2019;488460.
31. Pawelec G, Remarque E, Barnett Y, Solana R. T cells and aging. *Front Biosci J Virtual Libr*. 15 janv 1998;3:d59-99.
32. Lughezzani G, Sun M, Shariat SF, Budäus L, Thuret R, Jeldres C, et al. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer*. 1 janv 2011;117(1):103-9.
33. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. janv 1987;40(5):373-83.
34. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. nov 1994;47(11):1245-51.

35. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 15 mars 2011;173(6):676-82.
36. Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Donat SM, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer.* 1 juin 2008;112(11):2384-92.
37. Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Comploj E, Pycha A, et al. Comorbidity and Performance Indices as Predictors of Cancer-Independent Mortality But Not of Cancer-Specific Mortality After Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol.* oct 2012;62(4):662-70.
38. Aziz A, May M, Burger M, Palisaar R-J, Trinh Q-D, Fritsche H-M, et al. Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort. *Eur Urol.* juill 2014;66(1):156-63.
39. Dell'Oglio P, Tian Z, Leyh-Bannurah SR, Trudeau V, Larcher A, Moschini M, et al. Short-Form Charlson Comorbidity Index for Assessment of Perioperative Mortality After Radical Cystectomy. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2017;15(3):327-33.
40. M F, R K, U H, V N, M H, Mp W. An easily applicable single condition-based mortality index for patients undergoing radical prostatectomy or radical cystectomy. *Urol Oncol.* 9 août 2016;35(1):32.e17-32.e23.
41. Bolenz C, Ho R, Nuss GR, Ortiz N, Raj GV, Sagalowsky AI, et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. *BJU Int.* nov 2010;106(9):1324-9.
42. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA.* 21 sept 1963;185:914-9.
43. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
44. Pamoukdjian F, Lévy V, Sebbane G, Boubaya M, Landre T, Bloch-Queyrat C, et al. Slow Gait Speed Is an Independent Predictor of Early Death in Older Cancer Outpatients: Results from a Prospective Cohort Study. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(2):202-6.
45. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* avr 2000;55(4):M221-231.
46. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* mars 1992;41(3):237-48.
47. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* nov 1975;12(3):189-98.
48. Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc.* oct 2003;51(10):1451-4.
49. Sathianathen NJ, Fan Y, Jarosek SL, Konety I, Weight CJ, Vinogradov S, et al. Disparities in Bladder Cancer Treatment and Survival Amongst Elderly Patients with a Pre-existing Mental Illness. *Eur Urol Focus.* 15 nov 2020;6(6):1180-7.
50. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983 1982;17(1):37-49.
51. Sharma M, Loh KP, Nightingale G, Mohile SG, Holmes HM. POLYPHARMACY AND POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATION USE IN GERIATRIC ONCOLOGY. *J Geriatr Oncol.* sept 2016;7(5):346-53.

52. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* févr 1999;15(2):116-22.
53. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *Williams BO, éditeur. PLoS ONE.* 11 déc 2014;9(12):e115060.
54. Hempenius L, Slaets JPJ, Asselt D van, Bock GH de, Wiggers T, Leeuwen BL van. Outcomes of a Geriatric Liaison Intervention to Prevent the Development of Postoperative Delirium in Frail Elderly Cancer Patients: Report on a Multicentre, Randomized, Controlled Trial. *PLOS ONE.* 19 juin 2013;8(6):e64834.
55. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur Urol.* janv 2018;73(1):111-22.
56. Russell B, Liedberg F, Khan MS, Nair R, Thurairaja R, Malde S, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Delay in Radical Cystectomy and the Effect on Survival in Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol.* avr 2020;3(2):239-49.
57. Tang K, Li H, Xia D, Hu Z, Zhuang Q, Liu J, et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PloS One.* 2014;9(5):e95667.
58. Nguyen DP, Awamlh BAHA, Charles Osterberg E, Chrystal J, Flynn T, Lee DJ, et al. Postoperative complications and short-term oncological outcomes of patients aged ≥ 80 years undergoing robot-assisted radical cystectomy. *World J Urol.* sept 2015;33(9):1315-21.
59. Faraj K, Chang Y-HH, Neville MR, Blodgett G, Etzioni DA, Habermann EB, et al. Robotic vs. open cystectomy: How length-of-stay differences relate conditionally to age. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* juin 2019;37(6):354.e1-354.e8.
60. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet.* juin 2018;391(10139):2525-36.
61. Rai BP, Bondad J, Vasdev N, Adshead J, Lane T, Ahmed K, et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 avr 2019;4:CD011903.
62. Nielsen ME, Mallin K, Weaver MA, Palis B, Stewart A, Winchester DP, et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base: Hospital volume and conditional 90-day post-cystectomy mortality. *BJU Int.* juill 2014;114(1):46-55.
63. Bruins HM, Veskimae E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The Impact of the Extent of Lymphadenectomy on Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* déc 2014;66(6):1065-77.
64. Gore JL, Litwin MS, Lai J, Yano EM, Madison R, Setodji C, et al. Use of radical cystectomy for patients with invasive bladder cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2 juin 2010;102(11):802-11.
65. Morgan TM, Keegan KA, Barocas DA, Ruhotina N, Phillips SE, Chang SS, et al. Predicting the Probability of 90-Day Survival of Elderly Patients With Bladder Cancer Treated With Radical Cystectomy. *J Urol.* sept 2011;186(3):829-34.
66. Novara G, Catto JWF, Wilson T, Annerstedt M, Chan K, Murphy DG, et al. Systematic Review and Cumulative Analysis of Perioperative Outcomes and Complications After Robot-assisted Radical Cystectomy. *Eur Urol.* mars 2015;67(3):376-401.
67. Haden TD, Prunty MC, Jones AB, Deroche CB, Murray KS, Pokala N. Comparative Perioperative Outcomes in Septuagenarians and Octogenarians Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer—Do Outcomes Differ? *Eur Urol Focus.* déc 2018;4(6):895-9.
68. Fonteyne V, Ost P, Bellmunt J, Droz JP, Mongiat-Artus P, Inman B, et al. Curative Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Elderly Patients: A Systematic Review. *Eur Urol.* janv 2018;73(1):40-50.

69. Lyon TD, Frank I, Takahashi N, Boorjian SA, Moynagh MR, Shah PH, Magloire D et al. Sarcopenia and Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. juin 2019;17(3):216-222.e5.
70. Mayr R, Gierth M, Zeman F, Reiffen M, Seeger P, Wezel F, et al. Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer: Sarcopenia and radical cystectomy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. juin 2018;9(3):505-13.
71. Garg T, Chen LY, Kim PH, Zhao PT, Herr HW, Donat SM. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy: Preoperative albumin and radical cystectomy outcomes. *BJU Int*. juin 2014;113(6):918-23.
72. Williams SB, Kamat AM, Chamie K, Froehner M, Wirth MP, Wiklund PN, et al. Systematic Review of Comorbidity and Competing-risks Assessments for Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol*. juin 2018;1(2):91-100.
73. Hamilton-Reeves JM, Bechtel MD, Hand LK, Schleper A, Yankee TM, Chalise P, et al. Effects of Immunonutrition for Cystectomy on Immune Response and Infection Rates: A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial. *Eur Urol*. 1 mars 2016;69(3):389-92.
74. Kaye DR, Schafer C, Thelen-Perry S, Parker C, Iglay-Reger H, Daignault-Newton S, et al. The Feasibility and Impact of a Presurgical Exercise Intervention Program (Prehabilitation) for Patients Undergoing Cystectomy for Bladder Cancer. *Urology*. nov 2020;145:106-12.
75. Buchner A, Grimm T, Schneevoigt B-S, Wittmann G, Kretschmer A, Jokisch F, et al. Dramatic impact of blood transfusion on cancer-specific survival after radical cystectomy irrespective of tumor stage. *Scand J Urol*. 4 mars 2017;51(2):130-6.
76. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist*. juin 2016;21(6):708-15.
77. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 28 août 2003;349(9):859-66.
78. Reardon ZD, Patel SG, Zaid HB, Stimson CJ, Resnick MJ, Keegan KA, et al. Trends in the Use of Perioperative Chemotherapy for Localized and Locally Advanced Muscle-invasive Bladder Cancer: A Sign of Changing Tides. *Eur Urol*. janv 2015;67(1):165-70.
79. Voskuilen CS, Oo HZ, Genitsch V, Smit LA, Vidal A, Meneses M, Beub BG et al. Multicenter Validation of Histopathologic Tumor Regression Grade After Neoadjuvant Chemotherapy in Muscle-invasive Bladder Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. déc 2019;43(12):1600-10.
80. Chau C, Wheeler M, Geldart T, Crabb SJ. Clinical outcomes following neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy for bladder cancer in elderly compared with younger patients: Outcome post-neoadjuvant chemotherapy in elderly. *Eur J Cancer Care (Engl)*. mars 2015;24(2):155-62.
81. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of Patients With Metastatic Urothelial Cancer "Unfit" for Cisplatin-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 10 juin 2011;29(17):2432-8.
82. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, Serio AM, Koppie TM, Dalbagni G, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*. 1 août 2006;107(3):506-13.
83. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, Trabulsi EJ, Ross EA, Greenberg RE, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2014;32(18):1895-901.

84. Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, Harshman LC, Crabb SJ, Wong Y-N, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. 1 août 2015;121(15):2586-93.
85. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Soulié M, Guy L, Laguerre B, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*. févr 2021;79(2):214-21.
86. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, Bellmunt J, Roth BJ, Petrioli R, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. févr 2012;23(2):406-10.
87. Necchi A, Anichini A, Raggi D, Briganti A, Massa S, Lucianò R, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*. 1 déc 2018;36(34):3353-60.
88. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, Duran I, Crabb SJ, Van Der Heijden MS, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med*. nov 2019;25(11):1706-14.
89. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, Samilimumab et al. Adjuvant Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer: A 2013 Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Eur Urol*. juill 2014;66(1):42-54.
90. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. janv 2015;16(1):76-86.
91. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Karakiewicz PI, Seebacher V, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. oct 2019;37(10):659-71.
92. Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, Lee CT, Wu C-L, Parker W, et al. Bladder Preservation With Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/ROG 0712-A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2019;37(1):44-51.
93. Clayman RH, Shipley WU, Galland-Girodet S, Niemierko A, Gray PJ, Paly J, et al. Outcomes of Selective Bladder Preservation in the Elderly Treated With Conservative Surgery and Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2013;87(2):S83.
94. Choudhury A, Porta N, Hall E, Song YP, Owen R, MacKay R, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol*. févr 2021;22(2):246-55.
95. Tanaka H, Fukushima H, Kijima T, Nakamura Y, Yajima S, Uehara S, et al. Feasibility and outcomes of selective tetramodal bladder-preservation therapy in elderly patients with muscle-invasive bladder cancer. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. mars 2020;27(3):236-43.
96. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kübler H, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. févr 2018;36(2):43-53.
97. Kulkarni GS, Hermanns T, Wei Y, Bhindi B, Satkunasivam R, Athanasopoulos P, et al. Propensity Score Analysis of Radical Cystectomy Versus Bladder-Sparing Trimodal Therapy in the Setting of a Multidisciplinary Bladder Cancer Clinic. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juill 2017;35(20):2299-305.
98. Cahn DB, Handorf EA, Ghiraldi EM, Ristau BT, Geynisman DM, Churilla TM, et al. Contemporary use trends and survival outcomes in patients undergoing radical cystectomy or bladder-preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. 15 nov 2017;123(22):4337-45.

99. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Kaufman DS, Hagan MP, Heney NM, et al. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2009;27(25):4055-61.
100. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med*. 19 avr 2012;366(16):1477-88.
101. McLaren DB, Morrey D, Mason MD. Hypofractionated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer in the elderly. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mai 1997;43(2):171-4.
102. Masson E. Chimioradiothérapie adaptée aux patients fragiles dans la prise en charge des tumeurs localement évoluées de vessie : protocole Schiplis [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1081792/article/chimioradiotherapie-adaptee-aux-patients-fragiles->
103. Audenet F, Waingankar N, Ferket BS, Niglio SA, Marqueen KE, Sfakianos JP, et al. Effectiveness of Transurethral Resection plus Systemic Chemotherapy as Definitive Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Population Level Data. *J Urol*. nov 2018;200(5):996-1004.
104. Als AB, Sengelov L, von der Maase H. Long-term survival after gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: focus on supplementary treatment strategies. *Eur Urol*. août 2007;52(2):478-86.
105. Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-Briones J, Casanova J, Calatrava A. Feasibility of Radical Transurethral Resection as Monotherapy for Selected Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol*. août 2010;184(2):475-81.
106. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2001;19(1):89-93.
107. Galsky MD. How I treat bladder cancer in elderly patients. *J Geriatr Oncol*. janv 2015;6(1):1-7.
108. Caillet P, Canoui-Poitaine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2011;29(27):3636-42.
109. Sourdret S, Brechemier D, Steinmeyer Z, Gerard S, Balardy L. Impact of the comprehensive geriatric assessment on treatment decision in geriatric oncology. *BMC Cancer*. 6 mai 2020;20(1):384.
110. Farcet A, de Decker L, Pauly V, Rousseau F, Bergman H, Molines C, et al. Frailty Markers and Treatment Decisions in Patients Seen in Oncogeriatric Clinics: Results from the ASRO Pilot Study. *PloS One*. 2016;11(2):e0149732.
111. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 1 juill 2012;118(13):3377-86.
112. Huo Yung Kai S, Delpierre C, Gaudin C, Goddard J, Daubisse-Marliac L, Soulié M, et al. [Completeness and quality of multidisciplinary team meetings: the example of prostate cancer in the Mid-Pyrenees region]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. nov 2011;21(12):879-86.
113. Zattoni F, Palumbo V, Giannarini G, Crestani A, Kungulli A, Novara G, et al. Perioperative Outcomes and Early Survival in Octogenarians Who Underwent Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *Urol Int*. 2018;100(1):13-7.
114. Lance RS, Dinney CP, Swanson D, Babaian RJ, Pisters LL, Palmer LJ, et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer in the octogenarian. *Oncol Rep*. août 2001;8(4):723-6.
115. Liguori G, Trombetta C, Pomara G, Amodeo A, Bucci S, Garaffa G, et al. Major invasive surgery for urologic cancer in octogenarians with comorbid medical conditions. *Eur Urol*. juin 2007;51(6):1600-4; discussion 1605.

116. Game X, Soulié M, Seguin P, Vazzoler N, Tollon C, Pontonnier F, et al. Radical Cystectomy in Patients Older than 75 Years: Assessment of Morbidity and Mortality. *Eur Urol.* 2001;39(5):525-9.
117. Froehner M, Brausi MA, Herr HW, Muto G, Studer UE. Complications Following Radical Cystectomy for Bladder Cancer in the Elderly. *Eur Urol.* sept 2009;56(3):443-54.
118. Fedeli U, De Paoli A, Corti MC, Cacciamani GE, Gill IS, Zattoni F, et al. Perioperative Mortality and Long-Term Survival after Radical Cystectomy: A Population-Based Study in a Southern European Country on 4,389 Patients. *Urol Int.* 2020;104(7-8):559-66.
119. Martini A, Sfakianos JP, Renström-Koskela L, Mortezaei A, Falagario UG, Egevad L, et al. The natural history of untreated muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* févr 2020;125(2):270-5.
120. Jia H, Lubetkin EI. Life expectancy and active life expectancy by disability status in older U.S. adults. *PLoS ONE.* 25 sept 2020;15(9):e0238890.
121. World Health Organization. World report on ageing and health: summary [Internet]. World Health Organization; 2015 [cité 4 sept 2021]. Report No.: WHO/FWC/ALC/15.01. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/186468>
122. A-S Darlington, Fitzsimmons D, Fayers P, Arraras JI, Bonnetain F, Brain E, et al. International validation of the EORTC QLQ-ELD14 questionnaire for assessment of health-related quality of life elderly patients with cancer, Wheelwright S. *Br J Cancer.* août 2013;109(4):852-8.
123. Cerantola Y, Valerio M, Persson B, Jichlinski P, Ljungqvist O, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Clin Nutr.* 1 déc 2013;32(6):879-87.
124. Droz J-P, Albrand G, Gillessen S, Hughes S, Mottet N, Oudard S, et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol.* oct 2017;72(4):521-31.

Abstract

Author: Auranne WINOCK

Title : VELDERLY : Are they prognostic factors allowing optimization of the management of elderly patients with a localized bladder cancer ?

Directors : Dr Loïc MOUREY et Laurent BALARDY

Localized or locally advanced bladder cancers are tumors of elderly, with a poor prognosis in the absence of treatment. The treatments used are heavy, with significant morbidity and mortality. The main of our study is to determine the impact of geriatric factors on the management of elderly patients.

We retrospectively included 86 patients evaluated by Toulouse University Hospital Oncogeriatrics Mobile Team from 2013 to 2020 (31 untreated patients, 34 patients treated by surgery and 21 with medical care). Untreated patients were more likely to have impaired geriatric status (ADL, IADL, CCI, MMS, MNA, Gait Speed and Walking Disorders, $p < 0.05$).

There is no difference in OS or PFS between the 3 groups of treatment ($p = 0.27$) The median overall survival is 9.5 months. WHO status 2 to 4 and weight loss $> 10\%$ in the last 6 months are factors of poor prognosis.

Key words : elderly, bladder cancer, geriatric factors, mortality, therapeutic decision

**Caractéristiques et survie de patients âgés atteints de tumeurs localisées de la vessie infiltrant le muscle :
Etude d'une série de 86 évaluations gériatriques au CHU de Toulouse entre 2013 et 2020**

RESUME EN FRANÇAIS :

Les TVIM localisées ou localement avancées sont des tumeurs du sujet âgé, au pronostic sombre en l'absence de traitement. Les thérapeutiques utilisées reposent sur des prises en charges lourdes, avec une morbi-mortalité non négligeable.

L'objectif de notre étude est de déterminer l'impact des facteurs gériatriques sur la prise en charge des patients évalués en oncogériatrie

Notre étude bicentrique toulousaine a inclus rétrospectivement 86 patients évalués par l'équipe mobile d'Oncogériatrie en 2013 et 2020. 31 patients n'ont pas été traités, 34 ont été traités par chirurgie et 21 patients ont reçu un traitement médical.

Les patients non traités présentaient significativement un statut gériatrique plus altéré (ADL, IADL, CCI, MMS, MNA, Vitesse de marche et troubles de la marche, $p < 0,05$).

Il n'y pas de différence en survie globale ou en survie sans récurrence entre les 3 groupes de traitements ($p = 0,27$) La survie globale médiane est à 9.5 mois. Le statut OMS 2 à 4 et la perte de poids $> 10\%$ dans les 6 derniers mois sont des facteurs de mauvais pronostic.

TITRE EN ANGLAIS : Are they prognostic factors allowing optimization of the management of elderly patients with a localized bladder cancer ?

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Oncologie médicale

MOTS-CLÉS : cancer de la vessie, facteurs gériatriques, personnes âgées, oncogériatrie, mortalité, décision thérapeutique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR:
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeurs de thèse : Loïc MOUREY et Laurent BALARDY