Notre pays, comme d’autres pays Européens, connait une pénurie des traitements adjuvants pour les tumeurs de vessie n’infiltrant pas le muscle (TVNIM).

**La Mitomycine C** (MMC) est recommandée pour le traitement adjuvant des tumeurs de vessie de risque intermédiaire (pTa de bas grade (Gr 1-2) récidivantes et/ou multifocales). Commercialisée en Belgique par Kyowa Kirin Pharma SAS, l’approvisionnement en MMC connait un arrêt d’approvisionnement depuis de nombreux mois en raison de problèmes réglementaires entourant sa production. Une mise en quarantaine des lots produits a été imposée par la Food and Drug Administration (FDA) fin septembre 2019 et l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en France ainsi que la Belgique ont été informées de la rupture de stock à la mi-octobre 2019.

**Le BCG** est recommandé pour le traitement adjuvant des tumeurs de vessie de haut risque (pT1 et/ou haut grade et/ou présence de carcinome in situ). Après le retrait du marché de l’Immucyst (commercialisé par Sanofi) en septembre 2019, la souche Tice (OncoTice®) commercialisée par Merck Sharp and Dohme (MSD), a vu sa demande augmenter, conduisant à une tension d’approvisionnement. Elle connait également des difficultés de production conduisant à une rupture de stock le 16/10/2019. La souche Medac (BCG Medac®), n’a pas d’autorisation actuellement de mise sur le marché pérenne en Belgique.

Afin de maintenir le meilleur niveau de qualité possible pour le traitement des patients il est recommandé

**Concernant le traitement par MMC**, étant donné d’une part, la nécessité de prioriser le traitement de pathologies non urologiques pour lesquelles la MMC n’a pas d’alternative validée, et, d’autre part, l’alternative que constitue l’utilisation de l’Epirubicine, validée scientifiquement et d’utilisation courante dans certains centres Belges ou d’autres pays, il est recommandé l’utilisation en 1ère intention de l’Epirubicine en lieu et place de la MMC. Comme la MMC, l’efficacité de l’Epirubicine dépend de son mode d’utilisation et de sa concentration. Ainsi, les posologies recommandées sont :

* Pour le traitement du carcinome papillaire à cellules transitionnelles de la vessie, une thérapie de 8 instillations (1 par semaine pendant 8 semaines) de 50 mg (dans 25 à 50 ml de solution saline) est recommandée ;
* En cas de toxicité locale (cystite chimique), une réduction de dose allant jusqu'à 30 mg est recommandée ;
* Pour les carcinomes in situ, en fonction de la tolérance individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à 80 mg.

La préparation de la dose suit le même circuit que celui de la MMC avec une préparation par la pharmacie hospitalière et une utilisation immédiate après préparation :

* La stabilité physicochimique du produit dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % a été démontrée pendant 60 minutes à une température ambiante ;
* D'un point de vue microbiologique, en cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C3.

L’alcalinisaton urinaire préalable à l’instillation n’est pas nécessaire, la stabilité de l’épirubicine diminuant à pH basique. Le circuit d’élimination de l’épirubicine est le même que celui de la MMC avec l’application d’eau de Javel dans les WC pour neutraliser le produit et l’incinération à 1200°C du matériel.

**Concernant le traitement par BCG**

**Réserver le traitement par BCG aux patients dont le traitement est le plus urgent.** Les facteurs de pronostic défavorable sont *:* présence de carcinome in-situ (CIS), stade, grade, multifocalité, taille des lésions, nombre de récidives antérieures et alternatives possibles (cystectomie, traitement trimodal...). Les critères d’attribution de la BCG thérapie ont été définis par le CCAFU sous forme de score. , l’AFU a proposé un score afin de guider la décision d’attribution des doses disponibles en situation de pénurie. Ce score est basé sur les critères pronostiques validés dans les scores EORTC1 et CUETO2, et prend en compte les possibilités d’alternatives thérapeutiques et intégrant les impératifs d’utilisation du BCG liés à l’inclusion des patients dans un essai clinique.

|  |  |
| --- | --- |
| ****Critères d'attribution de la BCG thérapie**** | ****Nombre de points**** |
| Présence de carcinome in situ (CIS) | 6 |
| Haut Grade / Grade 3 | 5 |
| Stade T1 | 4 |
| Plus de 8 tumeurs | 3 |
| Dimension tumorale ≥ 3 cm | 3 |
| Récidive tumorale dans un délai de moins d’un an | 2 |
| Âge ≥ 70 ans | 2 |
| Patient inéligible pour un traitement radical (chirurgie / radio-chimiothérapie) | 4 |
| Accès impossible à la thermo-chimiothérapie | 1 |
| Participation du patient à un essai clinique imposant le BCG | 4 |
| **TOTAL sur 34** |   |

.

Ce score permet d’adapter les recommandations concernant les indications de la BCG thérapie et de ses alternatives, sachant que :

* La réalisation du traitement d’entretien par BCG (6 instillations d’induction + 3 instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) a été associée à une réduction de 32% du risque de progression des TVNIM.
* Inversement, lorsque seul le traitement d’induction par BCG a été réalisé, le traitement a été associé à une augmentation de 28% du risque de récidive comparativement au traitement par chimiothérapie endovésicale.
* La chimiothérapie endovésicale avec entretien (8 instillations d’induction suivies d’une instillation mensuelle pendant 1 an) réduit le risque de récidive de 30% par rapport aux instillations de BCG sans entretien.
* Les TVNIM combinant l’ensemble des facteurs de risque (pT1 de haut grade avec CIS), des tumeurs avec envahissement lymphovasculaire et des tumeurs non urothéliales ou présentant des formes anatomopathologiques agressives ont un risque de progression très élevé et précoce, soit parce que la probabilité d’éradication complète avant traitement est faible, soit parce qu’elles sont très agressives, qu’elles présentent un risque d’échec du traitement endovésical élevé ou qu’il existe un risque d’envahissement ganglionnaire dès le stade pT1. La cystectomie de première intention peut être proposée pour les traiter après avoir discuté de la morbidité de l’intervention avec le patient.

Ainsi, pour les patients classés par ce score comme étant prioritaires pour l’attribution du BCG, le traitement doit comprendre les 6 instillations d’induction et, de principe, les instillations d’entretien.
Pour les patients qui ne pourraient pas recevoir de BCG à cause de la pénurie, le traitement radical (cystectomie totale ou radio-chimiothérapie) doit être proposé en cas de score élevé. Inversement, pour les patients ayant un score faible, la chimiothérapie endovésicale par épirubicine et la thermo-chimiothérapie peuvent être proposées en association à une surveillance endoscopique et cytologique selon, a minima, le rythme trimestriel recommandé.

Le traitement des tumeurs de vessie n’infiltrant pas le muscle repose sur leur résection endoscopique complète. Elle doit impérativement permettre l’analyse du détrusor pour définir le stade anatomopathologique. Lorsque la certitude du caractère complet de la résection n’est pas acquise en fin d’intervention et/ou que l’analyse anatomopathologique ne permet pas de définir l’atteinte du détrusor et/ou que le stade tumoral est pT1 (infiltration du chorion), une résection dite de « 2nd look » est recommandée et ce d’autant que nous connaissons une situation de pénurie de traitements adjuvants.

**Références**

1. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol. 2006;49(3):466–477.
2. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol. 2009;182(5):2195–2203.