

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Génétique

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**Profil acétyleur lent du gène N-acétyltransférase – NAT2 – et
cancer vésical : Méta-analyse**

Présentée et soutenue par : - ATMANI Rania Fairouz
- HAMRAT Hind

Le 05/11/2020

Jury d'évaluation :

Président (e) : SATTI D. (Prof - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).
Rapporteur : CHAOUI-KHEROUATOU N. (MCA- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).
Co-encadreur : HIRECHE A. (MCB- Université Ahmed Draia Adrar)
Examineur : REZGOUNE-CHELLAT D. (MCA -Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire
2019 - 2020**

REMERCIEMENTS

Louanges à Dieu tout puissant, qui nous a maintenues en bonne santé en cette année difficile et nous a prodiguées courage et patience afin d'accomplir et d'achever ce travail de recherche et d'analyse.

On souhaite présenter nos remerciements les plus sincères et chaleureux à nos directeurs de recherche Mme. Chaoui N et Mr. Htèche A, qui malgré leurs contraintes, ont su nous diriger et nous orienter tout le long de ce parcours. Nous les remercions pour leurs précieux conseils, patience, et grande disponibilité, sans lesquels ce travail n'aurait pu être réalisé convenablement.

Nous tenons également à remercier tous les membres du jury, pour avoir accepté d'évaluer ce modeste travail, ainsi que tous nos professeurs qui nous ont accompagnées durant notre formation en génétique, et qui ont su nous inculquer le sens de l'effort et du travail bien accompli.

Un grand merci à Mr. Sayoud R pour nous avoir accueillies au sein du service d'urologie de la clinique rénale Daksi de Constantine, ainsi que tout le corps médical, paramédical et administratif, qui nous ont grandement facilitées la tâche malgré notre court passage dans cette structure.

Enfin, on remercie toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace :

Je dédie ce mémoire :

Aux personnes qui me sont les plus chères mes parents et mon chère frère Mustafa et son épouse Kenza, qui m'ont toujours soutenue et encouragée à aller de l'avant et continuer la route jusqu'au bout malgré toutes les difficultés.

A mes grands – parents, tous mes oncles et toutes mes tantes, mes cousins particulièrement : Oumnia et Moufida.

A mes chères amies : Safa, Yousra, et ma très chère Linda, avec laquelle on s'est battu, soutenu et encouragé moralement et physiquement afin d'accomplir ce travail.

A toutes les personnes que j'aime, je vous dis merci à tous....

Atmani Rania Fairouz

Dédicace :

Je dédie ce travail à :

Ma famille, qui a toujours été là pour moi, qui m'a soutenue et m'a encouragée dans tout ce que j'ai entrepris, dont la présence est un réel réconfort et qui m'a toujours poussé pour que je puisse donner le meilleur de moi-même.

A ma mère, Rabia, dont l'amour, la patience, le soutien et l'infinie tendresse a fait de moi celle que je suis aujourd'hui.

A mon père, Abderrahmane, qui m'a appris à toujours faire de mon mieux et à aller au-delà de mes craintes.

A mon grand-frère, Lotfi, mon confident, qui me donne toujours le sourire. A sa femme, Ibtissem, dont le prénom est à son image et à mon adorable neveu, Adam, qui égaille mes journées.

A ma grande sœur, Sonia, mon modèle, le rayon de soleil qui guide mes pas, et qui est toujours présente pour moi malgré la distance.

A ma tante Farida et mon oncle Abdelkader, qui me soutiennent et m'encouragent avec toute leur tendresse.

A mon défunt oncle Mehdi, qui m'a toujours encouragé et m'a appris la valeur du savoir.

A mon amie, Rania, avec qui je partage tout, même ce mémoire.

A mon ami, Karim, qui trouve toujours les mots qui réchauffe mon cœur.

A mon amie, Aya, avec qui j'ai partagé des moments de bonheur qui ne se comptent plus.

A ma cousine, Warda, ma petite sœur de cœur.

A mes amis, Chaima et Hamada, qui même de loin, sont toujours là pour moi.

Hamrat Hind

Table des matières

Introduction	1
---------------------------	---

Partie Bibliographique

Chapitre 1 : Rappel physiologique et anatomo-histologique

I. Rappel Anatomique	3
I.1. Description générale	3
I.2. Les reins.....	4
I.3. Les uretères.....	4
I.4. La vessie	4
I.5. L'urètre	5
II. Rappel Histologique	5
II.1. La muqueuse vésicale (urothélium)	6
II.2. La musculature (détrusor)	6
II.3. L'adventice.....	6
III. Fonctionnement et physiologie de la vessie	7
III.1. La continence	7
III.2. La miction	7
III.3. Les mécanismes de sécrétion urinaire.....	8
Chapitre 2 : Facteurs de risques et épidémiologie des cancers vésicaux	
I. Epidémiologie du cancer de la vessie	9
II. Facteurs de risques	10
II.1. Les facteurs environnementaux	10
II.2. Expositions professionnelles	11
II.3. Susceptibilité génétique.....	11
II.4. Autres facteurs	12

III. Classification des cancers de la vessie	13
III.1. Classification histologique.....	13
III.2. Classification anatomopathologique.....	13
III.2.1. Stade tumoral (infiltration).....	13
III.2.2. Grade tumoral.....	15

Chapitre 3 : Génétique des tumeurs vésicales

I. Les oncogènes	17
I.1. Le gène FGFR3.....	17
I.2. Le locus c-ha-ras.....	18
I.3. EGFR et ses ligands.....	18
I.4. Gène PI3K	19
II. Les gènes suppresseurs de tumeurs	19
II.1. Le gène (protéine) P53	20
II.2. Le gène RB.....	20
II.3. Le gène CDH1	20
II.4. Le gène de la PTEN.....	21
III. Gène d'intérêt : gène de détoxification NAT2	22
III.1. Mécanisme de détoxification	22
III.2. Localisation du gène NAT2	23
III.3. Polymorphisme du gène NAT2.....	24
IV. Profil cytogénétique des tumeurs vésicales	25

Chapitre 4 : Rappel sur les symptômes et la prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer vésical

I. Symptômes	29
II. Diagnostic	30

III. Traitements	32
IV. Impact du corona virus sur le cancer vésical	33

Partie Pratique : Méta-analyse

Matériel et méthodes	36
I. Etude génétique	36
I.1. Recrutement des sujets	36
I.2. Etude épidémiologique	36
I.3. Prélèvement sanguin	37
I.4. Extraction d'ADN	37
I.5. Analyse génotypique	37
II. Méta-analyse	38
II.1. Stratégie de recherche	38
II.2. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles utilisés.....	38
II.2.1. Critères d'inclusion	38
II.2.2. Critères d'exclusion.....	39
II.3. Extraction d'informations	39
II.4. Analyse statistique.....	39
Résultats & discussion	40
Conclusion & perspectives	52
Références bibliographiques	54

Annexes

Résumés

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification TNM 2010 du cancer de la vessie.	14
Tableau 2 : Equivalence entre les classifications OMS 1973 et OMS 2004.	16
Tableau 3 : Chromosomes généralement impliqués dans les cancers vésicaux.	26
Tableau 4 : Principales caractéristiques des 21 études cas-témoins incluses dans cette méta-analyse.	41
Tableau 5 : Calculs statistiques des Fractions Attribuables dans la Population – Chez les nord-africain.	49
Tableau 6 : Calculs statistiques des Fractions Attribuables dans la Population – Chez les asiatiques.	50
Tableau 7 : Calculs statistiques des Fractions Attribuables dans la Population – Chez les caucasiens.	51

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de l'appareil urinaire chez l'homme (gauche) et chez la femme (droite).	3
Figure 2 : Coupe frontale de la vessie – vue antérieur.	5
Figure 3 : Schéma montrant les différentes couches de la paroi de la vessie.	7
Figure 4 : Phase de remplissage et de vidange.	8
Figure 5 : Incidence et mortalité du cancer de la vessie chez l'homme dans le monde.	9
Figure 6 : Représentation de la classification des tumeurs de vessie.	15
Figure 7 : Fréquence relative et position des mutations de <i>FGFR3</i> dans les cancers de la vessie.	17
Figure 8 : Voie MAPK/PI3K dans les cancers de la vessie.	19
Figure 9 : <i>PTEN</i> : un acteur cytoplasmique et nucléaire.	21
Figure 10 : Activation et inactivation des arylamines par N-acétylation, O-acétylation, et N-, O-acétylation catalysées par la NAT2.	23
Figure 11 : Localisation du gène NAT2 sur le chromosome 8.	24
Figure 12 : Déséquilibres caryotypiques dans 205 carcinomes urothéliaux. Les pertes sont indiquées en rouge, les gains en bleu.	25
Figure 13 : La disposition des 677 points de cassures chromosomiques dans 205 carcinomes urothéliaux.	27
Figure 14 : Forest Plot représentant les 21 études cas-témoins de notre méta-analyse.	45

Liste des abréviations

ADN: Acide Désoxyribo- Nucléique.

CAT/CT: Tomodensitométrie.

CIRC: Centre International de Recherche sur le Cancer.

COVID-19: Coronavirus Disease 2019.

CU: Cytologie urinaire.

ECBU: Examen cytbactériologique des urines.

EGF: Epidermal Growth Factor.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.

FGFR3: Fibroblast Growth Factor Receptor 3.

GST: Glutathione S- transférases.

GSTM: Glutathione S- transférase- Mu.

GTP: Guanosine triphosphate.

GSTT: Glutathione S-transférase- theta.

HAP: Hydrocarbures aromatiques polycycliques.

IC: Intervalle de Confiance.

IRM: Imagerie par résonance magnétique.

M0: Absence de métastase à distance.

M1: Métastase (s) à distance.

MERS: Syndrome respiratoire du Moyen-Orient.

MTR : 5- méthylentetrahydrofolate réductase / Méthionine synthase.

Mx: Métastase non évaluable.

N0: Absence de métastase ganglionnaire régionale.

N1: Métastase ganglionnaire unique < 2 cm.

N2: Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm ou métastases ganglionnaires multiples < 5 cm.

N3: Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm.

NaCl: Chlorure de sodium.

NAT2: N- acétyltransferase 2 / arylamine N-acétyltransferase 2.

Nx: Ganglions non évaluables.

OMS: Organisation mondiale de santé.

OR: Odd ratio / rapport de cote.

PCR: Polymerase Chain Reaction.

P53/TP53: Tumor protein of 53 kilo Dalton.

Phase G1: Growth phase 1.

Phase S: Synthesis phase.

PIP: Phosphatidil inositol.

PT0: Tumeur primitive non retrouvée.

PT1: Tumeur envahissant le chorion.

PT2: Tumeur envahissant la musculature.

PT3: Tumeur envahissant le tissu péri-vésical.

PT4: Tumeur envahissant une structure péri-vésicale.

PTa: Carcinome papillaire non invasif.

PTEN: Phosphatase and TENsin homolog.

PTis: Carcinome in situ « plan ».

PTx: Tumeur primitive non évaluable.

RB: Retinoblastoma.

RFLP: Polymorphisme de longueur des fragments de restriction.

RTUV: Résection transurétrale de la vessie.

SNP: Single-nucleotide polymorphism.

SRAS: Syndrome respiratoire aigu sévère.

TCGA: The Cancer Genome Atlas.

TEP/ TEP-CT: Tomographie par émission de positons.

TGF: Transforming growth factor.

TNM: Tumor-Node- Metastasis.

TVIM : Tumeurs vésicale infiltrant le muscle.

TVNIM : Tumeurs vésicale n'infiltrant pas le muscle.

TURBT: Biopsie / résection transurétrale de la tumeur de la vessie.

XPC : Xeroderma pigmentosum, complementation group C.

Introduction

Le cancer, est une pathologie mortelle qui emporte chaque année plusieurs centaines de milliers de vies, et qui ne cesse d'évoluer de jour en jour. Selon le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer), plus de 18,1 millions de cas ont été diagnostiqués en 2018, et une progression inquiétante atteignant les 60% est attendue durant les deux prochaines décennies **(W1)**.

La tumeur vésicale est l'un des dix types de cancer les plus répandus au monde, il se classe à la sixième place chez les hommes et à la dix-septième place chez les femmes, avec environ 550 000 nouveaux cas rapportés chaque année et plus de 200 000 décès. Cette maladie touche 5 fois plus les hommes que les femmes, et cible majoritairement les individus de 70 ans et plus. Au cours du diagnostic, la tumeur peut se manifester sous deux formes maitresses : les TVNIM (tumeurs superficielle ou n'infiltrant pas le muscle), sont les plus répandus (80% des cas) contrairement aux TVIM (tumeurs infiltrantes) (20% des cas) qui nécessite un traitement beaucoup plus lourd **(Richters et al., 2020)**.

Bien que les raisons exactes de développer un cancer restent inconnues ou difficiles à distinguer en raison de la multifactorialité de cette étiologie, néanmoins le tabagisme, l'exposition professionnelle aux xénobiotiques ainsi que la prédisposition génétique et le vieillissement semblent nettement être liés à la carcinogénèse vésicale **(Richters et al., 2020)**.

Le gène *NAT2* est un gène hautement polymorphe qui code pour l'enzyme N-acétyltransferase 2 (arylamine N-acétyltransferase), qui agit comme un détoxifiant des agents chimiques et potentiellement cancérigènes notamment les amines aromatiques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les hydrocarbures chlorés. Les polymorphismes de ce gène permettent de déterminer les différents profils ou phénotypes acétyleurs des individus qui sont réparties en : phénotype acétyleur lent, rapide ou intermédiaire. La différence des profils phénotypiques *NAT2* explique la variabilité interindividuelle dans le métabolisme des xénobiotiques **(Song et al., 2000)**.

En effet plusieurs études épidémiologiques et moléculaires portées sur différentes populations ont réussi à démontrer qu'un taux de risque 6 fois plus important du cancer de la vessie était directement associé au phénotype acétyleur lent du *NAT2*, et plus particulièrement lorsqu'il est associé à d'autres facteurs défavorables qui sont soit évitables tel que le mode de vie, ou inévitables tel que les facteurs environnementaux **(Song et al., 2000)**.

Une recherche détaillée sous forme de méta-analyse regroupant 4477 cas souffrant de cancers vésicaux de différents stades et grades et 5443 témoins présumés sains a été établie. Les individus étaient originaires de plusieurs pays à travers le monde, et ont été classés en trois populations bien distinctes : nord-africaine, asiatique et caucasienne, afin de nous permettre de :

- Etudier et confirmer si la relation entre le facteur de risque : acétyleur lent *NAT2* et le cancer de la vessie est une relation causative.
- Explorer et comparer l'effet du facteur de risque : acétyleur lent *NAT2* dans les différents groupes ethniques.

Partie

Bibliographique

Chapitre 1

**Rappel physiologique et anatomo-
histologique**

I. Rappel anatomique :

I.1. Description générale :

L'appareil urinaire fait partie d'un ensemble de systèmes qui permet au corps de fonctionner correctement. Il comprend des organes, des vaisseaux sanguins et différentes structures.

Il y a tout d'abord **les reins**, se situant sous les côtes, de part et d'autre de la colonne vertébrale. Ce sont des organes qui assurent l'épuration du sang et la sécrétion d'hormones, **les uretères**, qui sont des tubes étroits reliant les reins à **la vessie** que l'on retrouve dans le bassin, considéré comme une structure en forme de sac servant de réservoir à l'urine qui est produite au préalable dans les reins. L'urine est, quant à elle, considérée, en format liquide, comme les produits du catabolisme dont le corps n'a plus besoin et dont il faut se débarrasser ; ce sont des déchets principalement constitués d'urée, tout aussi possible d'y trouver de l'ammoniaque – d'où vient d'ailleurs son odeur caractéristique – de l'acide urique, de la créatinine, et de l'eau, qui reste, son principal élément. Enfin, il y a **l'urètre**, qui est aussi un tube, reliant cette fois-ci la vessie à l'orifice urinaire, et donc, permet la communication avec l'extérieur (**W2**).

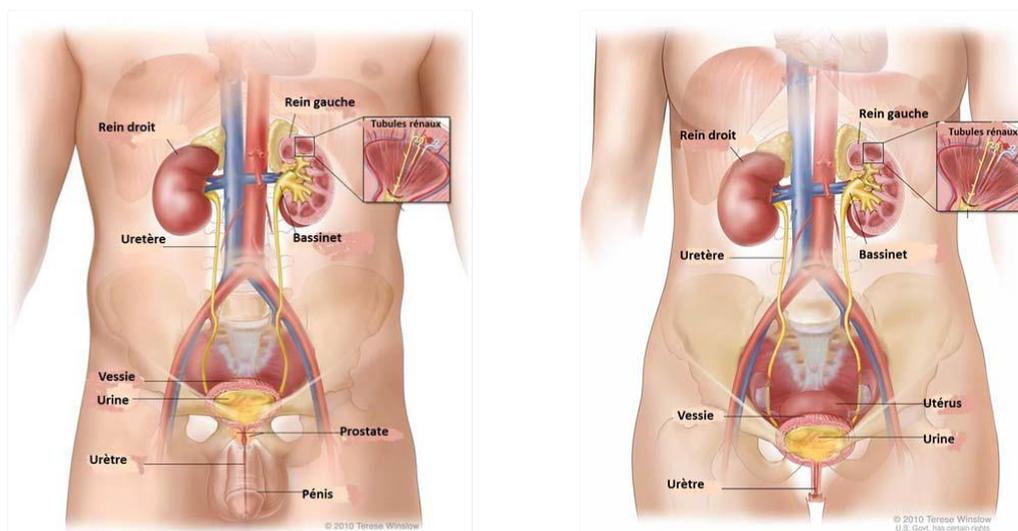


Figure 1 : Anatomie de l'appareil urinaire chez l'homme (gauche) et chez la femme (droite) (**Bourrillon et al., 2003**).

I.2. Les reins :

Les reins sont des organes assurant deux rôles des plus importants, la filtration du sang et la sécrétion d'un certain nombre d'hormones, d'enzymes et de vitamines. Le sang se déverse dans le rein et, grâce aux néphrons qui sont les unités fonctionnelles et structurales des reins, en ressortira filtré. Cette filtration permet ainsi de se débarrasser des substances toxiques produites par le fonctionnement normal de l'organisme et qui se retrouvent dans le sang, maintenant ainsi l'équilibre hydrique du corps, un niveau constant des minéraux et des acides. Et donc, un équilibre nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme, en éliminant les excès (W3).

I.3. Les uretères :

Ce sont des tubes étroits, avec environ 23,5 cm ($\pm 2,33$) de long et 3 mm de diamètre (Mansouri *et al.*, 2019). Il y en a deux et chacun part du bassin, partie du rein contenant l'urine pour descendre le long de la paroi postérieure de la cavité abdominale et parvenir ainsi à la vessie. Les uretères recueillent donc l'urine produite, celle-ci s'écoulera en un flux interrompu toutes les 20 à 30 secondes environ grâce à des contractions spontanées périodiques, propulsives et unidirectionnelles : ce sont des ondes péristaltiques, commençant dans le bassin et commandant l'ouverture de l'orifice urétéral (reliant l'uretère à la vessie), qui restera donc ouvert quelques secondes permettant ainsi le passage de l'urine et qui se refermera par la suite jusqu'à la prochaine onde (W2).

I.4. La vessie :

La **vessie** est un organe creux, du système urinaire. C'est un réservoir permettant l'évacuation de l'**urine** qui est produite au niveau des reins et sa conservation avant son élimination par la vidange de la vessie, au cours de la miction, qui est l'action d'uriner.

La paroi vésicale, mesurant environ un demi-centimètre d'épaisseur, est composée de plusieurs couches de tissus. La vessie est aussi composée de deux parties :

- **Dôme vésical**, qui représente sa partie supérieure et qui est très élastique permettant à la vessie de se distendre entre deux mictions. Ce dôme contient un muscle puissant appelé détrusor qui se contracte lors de la miction permettant ainsi l'évacuation de l'urine vers l'orifice urinaire ;

- **Col vésical**, qui est sa partie inférieure, c'est de là que part l'urètre. Il permet la rétention de l'urine à la manière d'un clapet, grâce au sphincter urétral qui est un muscle en forme d'anneau s'enroulant autour de l'urètre, et qui possède une double structure, interne et externe (**W4**) (**Figure 2**).

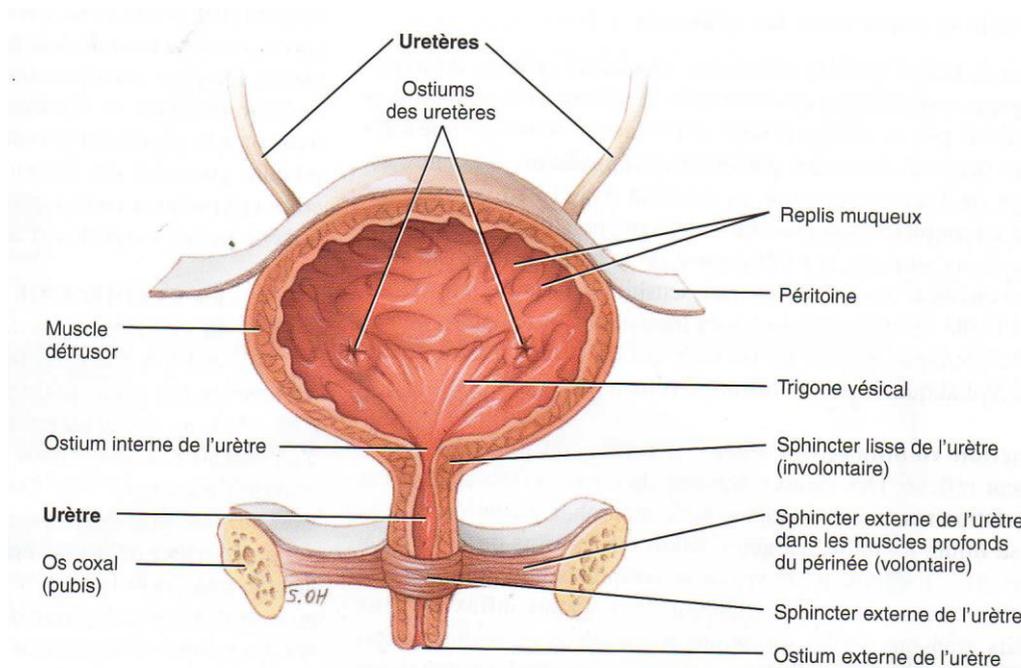


Figure 2 : Coupe frontale de la vessie-vue antérieure (**Tortora & Derrickson, 2007**).

I.5. L'urètre :

Au moment où la vessie est remplie, et que le besoin d'uriner se fait sentir, l'urine quitte la vessie par un canal membraneux, l'urètre, jusqu'au méat à l'extrémité du pénis, chez l'homme, ou jusqu'à l'orifice allongé qui se trouve au milieu de la vulve, chez la femme (**W4**).

II. Rappel histologique :

L'architecture générale de la paroi vésicale est uniforme bien que l'origine de la vessie soit double : la plus grande partie provient de l'allantoïde (entoblaste) tandis qu'une partie provient de l'étalement de la portion distale des canaux de WOLFF (cette portion d'origine mésoblastique est dite région du trigone vésicale) (**Sherwood, 2015**).

Tout comme dans le segment sus-vésical des voies urinaires, on peut distinguer trois couches de tissus : une muqueuse, une musculuse et une adventice (**Figure 3**).

II.1. La muqueuse vésicale (urothélium) :

Relativement épaisse et plissée lorsque la vessie est vide, elle est mince et étalée lors de la réplétion de l'organe. Elle est composée d'un épithélium transitionnel et d'un chorion sous-jacent.

- L'épithélium est pavimenteux, pluristratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires, dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou distendue. Dans sa partie moyenne, les cellules sont piriformes, emboîtées les unes dans les autres, ces cellules des couches moyennes sont dites « cellules en raquette ». En surface, les cellules sont larges, souvent binucléées et elles possèdent une différenciation apicale « cuticulaire »
- Le chorion est dense, riche en formations élastiques. Il ne détermine des papilles que dans la région du trigone vésical (Sherwood, 2015).

II.2. La musculieuse (détrusor) :

Elle comprend schématiquement 3 couches, comme la portion inférieure de l'uretère. En réalité, il s'agit d'un muscle plexiforme avec, selon les régions, des orientations préférentielles :

- Fibres externes, longitudinales, groupées en faisceaux antérieurs, postérieurs et latéraux.
- Fibres moyennes formant avec des fibres urétrales propres un renflement autour du point d'implantation de l'urètre : le sphincter lisse de l'urètre.
- Fibres internes, longitudinales, dont l'hypertrophie constante chez l'adulte et les vieilles personnes soulève la muqueuse « vessie à colonnes ».

L'ensemble de la musculieuse vésicale constitue le « muscle détrusor » ou « muscle expulseur de l'urine » (Nguyen *et al.*, 2008 ; Sherwood, 2015).

II.3. L'adventice :

C'est un tissu lâche, en continuité avec le tissu conjonctif lâche du petit bassin, seule une partie de la face postérieure et une partie des faces latérales de la vessie sont revêtues par la séreuse péritonéale (Nguyen *et al.*, 2008 ; Sherwood, 2015).

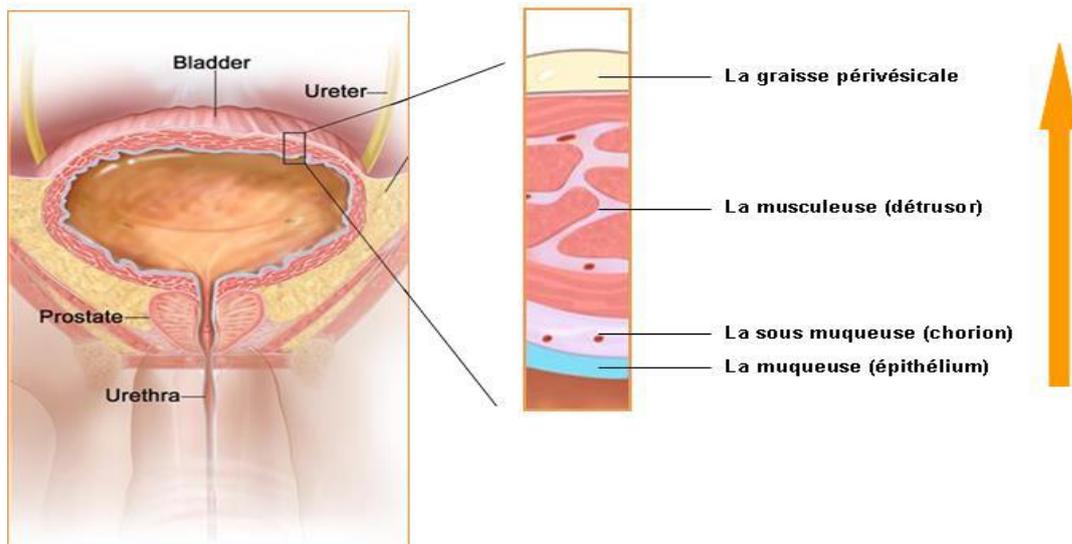


Figure 3 : Schéma montrant les différentes couches de la paroi de la vessie
(Nguyen *et al.*, 2008).

III. Fonctionnement et physiologie de la vessie :

III.1. La continence :

La continence urinaire est la faculté de retenir inconsciemment et volontairement les urines. C'est le résultat d'un équilibre entre la pression intravésicale et la pression intra-urétrale dépendantes d'un système neuro-musculaire complexe.

Il faut savoir que le rein produit continuellement de l'urine et que celle-ci est envoyée continuellement vers la vessie. Néanmoins, entre deux mictions, il y a une phase appelée « La phase de remplissage », phase pendant laquelle un mécanisme rend la vessie étanche, empêchant ainsi toute fuite. Quand cette phase est terminée, le besoin d'uriner se fait sentir grâce à des capteurs, les tensorécepteurs, qui se trouvent dans la paroi de la vessie et sont stimulés à chaque variation de la tension de celle-ci (Pan *et al.*, 2012).

III.2. La miction :

C'est l'action d'uriner afin d'expulser l'urine hors du corps. Cette action est appelée « La phase de vidange », ou miction. Phase pendant laquelle il y aura relâchement des sphincters, ordre qui sera reçu par le cerveau. La fréquence des mictions est d'environ 4 à 6 fois par jour. La vessie peut être remplie jusqu'à 500 à 600 ml, mais l'envie d'uriner est ressentie à partir de 300 ml (Pan *et al.*, 2012) (Figure 4).

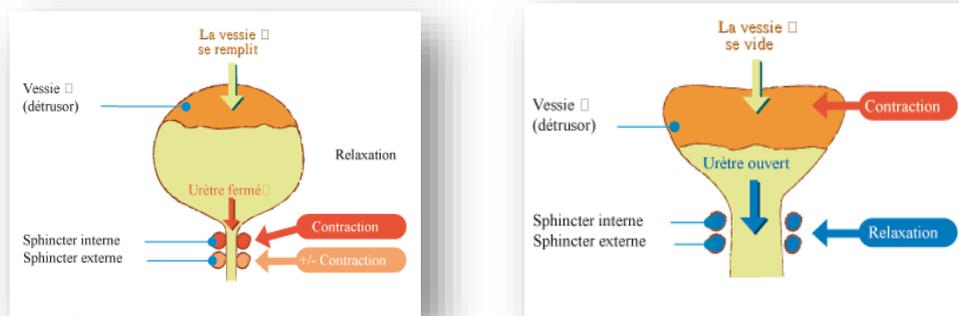


Figure 4. Phase de remplissage et de vidange (W5).

III.3. Les mécanismes de sécrétion urinaire :

Lors de la miction, il y a plusieurs mécanismes coordonnés et simultanés qui se mettent en marche entre vessie et sphincter :

- Les parties, interne et externe, du sphincter urétral se relâchent complètement et s'ouvrent, permettant le passage de l'urine vers l'urètre ;
- Le détrusor se contracte brutalement, permettant de chasser l'urine, en comprimant l'extrémité inférieure des uretères pour empêcher l'urine de remonter vers les reins, lors de la vidange, pour n'offrir qu'une seule issue, qui est donc la descente vers l'urètre, qui s'ouvre à ce moment précis.
- Après cela, le détrusor ainsi que le sphincter vont retrouver leurs fonctions d'avant miction (W5).

Chapitre 2

**Facteurs de risque et épidémiologie des
cancers vésicaux**

Le cancer vésical est une pathologie qui touche majoritairement la muqueuse vésicale (les cellules qui tapissent l'intérieure de la vessie). Ces cellules peuvent devenir anormales et enchaîner ainsi un système de multiplication irréversible et désordonné qui va très rapidement laisser place à une tumeur.

I. Epidémiologie du cancer de la vessie

En 2018, le cancer de la vessie a occupé le 10ème rang des cancers les plus répandus dans le monde, avec environ 549 393 nouveaux cas et 200 000 décès. Il est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (**Torre et al., 2015 ; Bray et al., 2018**). Il occupe la 6ème place en terme de fréquence avec une incidence de 9,6 pour 100 000 hommes et représente la 9ème cause de décès par cancer avec un taux de mortalité de 3,2 pour 100 000 hommes : environ 4 fois celles des femmes (0,9 pour 100 000 femmes) (**Bray et al., 2018**) (**Figure 5**).

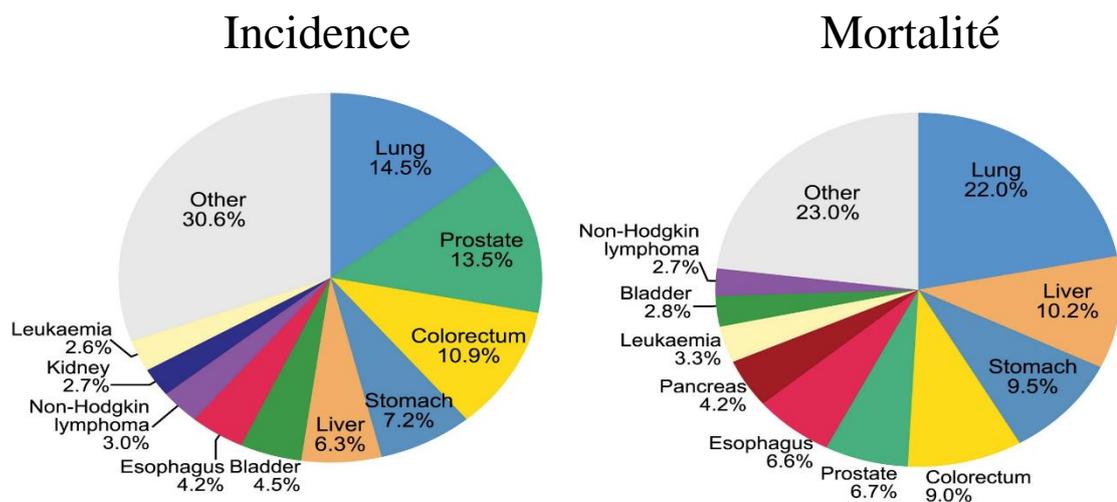


Figure 5 : Incidence et mortalité du cancer de la vessie chez l'homme dans le monde (**Bray et al., 2018**).

L'incidence du cancer vésical varie considérablement selon la localisation géographique et les différences ethniques (**Gandomani et al., 2017**).

En Algérie, en 2018, le cancer de la vessie a occupé le 4^{ème} rang des cancers les plus fréquents derrière le cancer du sein, le cancer broncho-pulmonaire et le cancer colorectal, avec un taux d'incidence de 7,5/100 000 personnes et un taux de mortalité de 3,4 / 100 000. Il représente également la 5^{ème} cause de décès par cancers et a été classé deuxième maladie

maligne d'origine génito-urinaire chez l'homme après le cancer de la prostate (**Bray et al., 2018**).

II. Facteurs de risques :

En fonction du cancer étudié, les risques varient d'un genre à l'autre. Dans le cas du cancer de la vessie, les risques peuvent être liés à l'activité professionnelle, l'environnement, et bien évidemment à la susceptibilité génétique de chaque individu.

II.1. Facteurs environnementaux :

Tabagisme : Le tabagisme est le facteur de risque le plus clairement démontré pour la cancérogenèse vésicale pour les deux sexes et serait responsable de 50 à 65% des cas diagnostiqués (**Gandomani et al., 2017**). Il a été démontré que la fumée de tabac contient de nombreux cancérogènes tels que les amines aromatiques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), ou encore les nitrosamines qui sont aussi présents dans l'urine des fumeurs (**Zeegers et al., 2004**). Ces substances chimiques causent des dommages aux cellules qui tapissent l'intérieur de la vessie (les cellules urothéliales) (**Burger et al., 2013**). En effet, l'exposition à ces différentes substances chimiques augmente le risque de l'accumulation d'altérations génétiques causant la transformation maligne et la carcinogenèse (**Matic et al., 2013**). Il a été rapporté également que ce risque serait lié également au nombre de cigarettes fumées par jour, au nombre d'années pendant lesquelles une personne a fumé et à l'âge auquel une personne a commencé à fumer (**Mitra & Cote, 2009, Hireche et al., 2018**).

Arsenic : Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (groupe 1), l'arsenic sous sa forme inorganique est classé depuis 1980 cancérogène pour l'homme. Le caractère cancérogène de l'arsenic est dû à la formation d'espèces réactives de l'oxygène qui favorisent la mutagénèse, à des modifications des processus de réparation et de méthylation de l'ADN, à des modifications de la prolifération cellulaire (**Schuhmacher-Wolz et al., 2009**). Il est admis que sa présence dans l'eau potable augmente significativement le risque de cancer de la vessie pour une ingestion supérieure à 80 µg/jour (**W6**).

Consommations : Le fait de manger régulièrement des fruits et des légumes, de boire beaucoup de liquide tel que l'eau, diminuerait le risque du cancer vésical. Cet effet protecteur serait dû au fait que les produits toxiques présents dans la muqueuse vésicale seront ainsi

dilués. Concernant la consommation de café et de thé, les résultats de la littérature semblent être controversés (Yu *et al.*, 2019 ; Hashemian *et al.*, 2019). L'implication de la consommation d'alcool dans l'apparition du cancer vésical a été un sujet de débat depuis toujours, cependant, très peu d'études ont révélé une association entre la consommation d'alcool et le risque de développer un cancer vésical (Pelucchi *et al.*, 2019).

Médicaments : Il a été rapporté que, l'utilisation de la pioglitazone, (anti-diabétique oral), augmente considérablement le risque de survenu d'un cancer vésical ; surtout si les doses utilisées sont élevées (Li *et al.*, 2017). La consommation d'antalgique, à base de phénacétine, a également été incriminée (Fortuny *et al.*, 2019).

II.2. Expositions professionnelles :

Le second facteur de risque le plus important du cancer de la vessie après le tabac est l'exposition professionnelle régulière et prolongée à certains produits chimiques tels que les amines aromatiques, les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) et les Nitrosamines (Héry, 2009; Matic *et al.*, 2013; Ferlay *et al.*, 2016).

L'exposition à ces produits chimiques est possible dans le cadre de certaines professions des secteurs des industries chimiques et pharmaceutiques, de colorants, de textile, de cuir, de caoutchouc, de métal, de papier, de l'automobile, des produits pétroliers, de fabrication de l'auramine et d'aluminium, de peinture, mécanique, imprimerie, coiffures en raison d'une forte exposition aux teintures capillaires ainsi que les chauffeurs de camion vu leur exposition aux vapeurs de diesel (Matic *et al.*, 2013).

II.3. Susceptibilité génétique :

Le cancer de la vessie est une maladie multifactorielle due à l'interaction entre plusieurs facteurs. Ainsi, en plus des facteurs environnementaux influençant le risque de survenue des cancers vésicaux, des facteurs génétiques peuvent également être à l'origine de l'émergence de ce type de cancer (Cumberbatch *et al.*, 2018). Ainsi, la susceptibilité de chaque individu par rapport au risque du cancer de la vessie est liée à l'expression de certains gènes impliqués dans le métabolisme des Xénobiotiques, dans le métabolisme du Folate, dans la réparation de l'ADN etc. L'expression de ces gènes est elle-même modulée par le polymorphisme génétique porté par ces gènes (Wu *et al.*, 2016).

Dans ce sens, il a été rapporté que certains gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques ont été déjà associés au cancer de la vessie notamment ceux codant la N-acétyltransferase (NAT) présentant le profil « acétyleur lent » et ceux codant les Glutathion S-Transférases incluant les délétions des gènes *GSTM1* et ou *GSTT1* (Wu *et al.*, 2016).

Par ailleurs, il a été démontré que l'effet additif du profil acétyleur lent du gène *NAT2*, de la délétion du gène *GSTM1*, du tabagisme ou de l'exposition professionnelle à certains composés carcinogènes augmenterait d'avantage le risque d'atteinte par ce type de cancer (Silverman *et al.*, 1989).

Des études cherchant l'implication des gènes de réparation de l'ADN dans l'étiologie du cancer vésical ont montré que les polymorphismes (Lys939Gln, Ala499Val and PAT-/+) du gène *XPC*, les polymorphismes *XRCC3* (Thr241Met), *XRCC1* (Arg399Gln, Arg280His) et *XRCC6* (rs2284082) augmentent considérablement le risque du cancer de la vessie (Li *et al.*, 2013; Dai *et al.*, 2014).

II.4. Autres facteurs :

Genre et âge : Environ 9 personnes sur 10 atteintes d'un cancer de la vessie ont plus de 55 ans. Et les hommes sont plus touchés que les femmes (W7).

Irritations et infections chroniques de la vessie : L'irritation chronique de la vessie semble augmenter le risque de développement de cancers vésicaux. Elle peut être due à une inflammation ou un traumatisme de la vessie. En effet, l'inflammation de la vessie peut être provoquée par une infection chronique des voies urinaires, des calculs vésicaux, ou peut être aussi causée par une schistosomiase (bilharziose) Egalement, le traumatisme vésical peut être causé par des calculs vésicaux ou une sonde à demeure en place depuis longtemps (Nesi *et al.*, 2015).

Chimiothérapie ou radiothérapie : La prise du médicament de chimiothérapie cyclophosphamide (Cytosan®), pendant une longue période, peut irriter la vessie augmentant ainsi le risque du cancer vésical (Hadkhale *et al.*, 2017). Ce risque se trouve augmenté pour ceux traités par radiothérapie pelvienne (Moschini *et al.*, 2019).

III. Classification des cancers de la vessie :

III.1. Classification histologique :

Les tumeurs vésicales, selon la classification histologique, peuvent se présenter sous différentes formes en fonction du type cellulaire qui compose la tumeur. Le carcinome transitionnel, aussi connu sous le nom de carcinome urothélial, est le type le plus fréquent des tumeurs vésicales avec une fréquence de 90%. Ces tumeurs sont caractérisées d'une part par leur degré d'infiltration dit : stade tumoral (T) et d'autre part par leur différenciation cellulaire dite : grade histologique (G). Dans ce contexte ces carcinomes peuvent être non infiltrants restreints aux couches superficielles de la paroi de la vessie (TVNIM) ou infiltrants (TVIM) s'ils envahissent le muscle vésical (**Camilo & Thomas, 2006**). Lors du diagnostic, on estime qu'environ 70% à 80 % des carcinomes transitionnels sont des tumeurs superficielles et que 15% à 20 % sont des tumeurs invasives (**Pan et al., 2012**).

Les autres types histologiques englobent 10 % des tumeurs vésicales. Ces tumeurs sont plus rares et sont représentées par les carcinomes à cellules squameuses ou épidermoïdes, qui sont causés généralement par la schistomiase et ne représentent que 5 % des tumeurs de la vessie. On retrouve également les adénocarcinomes avec une fréquence allant de 0,5 % à 2% des tumeurs malignes de vessie. Enfin, avec une fréquence d'environ 1%, vient les cancers à cellules indifférenciées qui regroupent tous les autres cancers y compris les cancers à petites cellules (**Prasad et al., 2011**).

III.2. Classification anatomopathologique :

La tumeur vésicale peut prendre deux aspects différents, soit être bénigne ou évoluer en tumeur maligne. Ces tumeurs peuvent être classées selon leur nature, leur degré d'infiltration dans le muscle et leur grade, dans l'objectif d'assembler le maximum d'informations sur la maladie et d'établir ainsi un diagnostic correcte (**W8**).

III.2.1. Stade tumoral (infiltration) :

Le stade tumoral est un facteur de pronostic très important qui décrit le degré d'infiltration de la tumeur dans la paroi vésicale, l'extension de la tumeur en dehors de la vessie et même l'envahissement éventuel des ganglions et d'autres organes à distance (**Adrian, 1998**).

La détermination du stade tumoral repose principalement sur la classification (Tumor-Node-Metastasis) TNM. Ce système repose sur l'évaluation de trois critères symbolisés par des lettres: la lettre « T » représente la taille de la tumeur et invasion des tissus avoisinants. Il est à noter que le suffixe « is » peut être ajouté à toute catégorie T pour indiquer l'existence de carcinome in situ associé, qui est une lésion de haut grade, développée en muqueuse plane. La lettre « N » représente l'atteinte des ganglions lymphatiques et enfin la lettre « M » indique la présence de métastases ou la propagation du cancer à un autre organe du corps. Les métastases du cancer de la vessie sont généralement les os, les poumons, et les ganglions lymphatiques éloignés de la vessie (**Pointreau *et al.*, 2010**).

L'étude de ces critères aboutira au classement du cancer dans l'un des stades présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Classification TNM 2010 du cancer de la vessie (**Pointreau *et al.*, 2010**).

T Tumeur primitive	PTx	Tumeur primitive non évaluable
	PT0	Tumeur primitive non retrouvée
	PTa	Carcinome papillaire non invasif
	PTis	Carcinome in situ « plan »
	PT1	Tumeur envahissant le chorion
	PT2	Tumeur envahissant la musculature – T2a Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne) – T2b Tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)
	PT3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical – T3a Envahissement microscopique – T3b Envahissement extra-vésical macroscopique
N Ganglions lymphatiques	PT4	Tumeur envahissant une structure péri-vésicale – T4a Prostate, vagin ou utérus – T4b Paroi pelvienne ou abdominale
	Nx	Ganglions non évaluables
	N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
	N1	Métastase ganglionnaire unique < 2 cm

régionaux	N2	Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm ou métastases ganglionnaires multiples < 5 cm
	N3	Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm
M	Mx	Métastase non évaluable
Métastases à distance	M0	Absence de métastase à distance
	M1	Métastase (s) à distance

Le système TNM est directement lié à la classification TVNIM / TVIM (**W9**) puisque les TVNIM ne touchent que la muqueuse et regroupent les stades PTis, PTa et PT1, alors que les TVIM atteignent le muscle vésical et englobent les PT2 et plus (**Figure 6**).

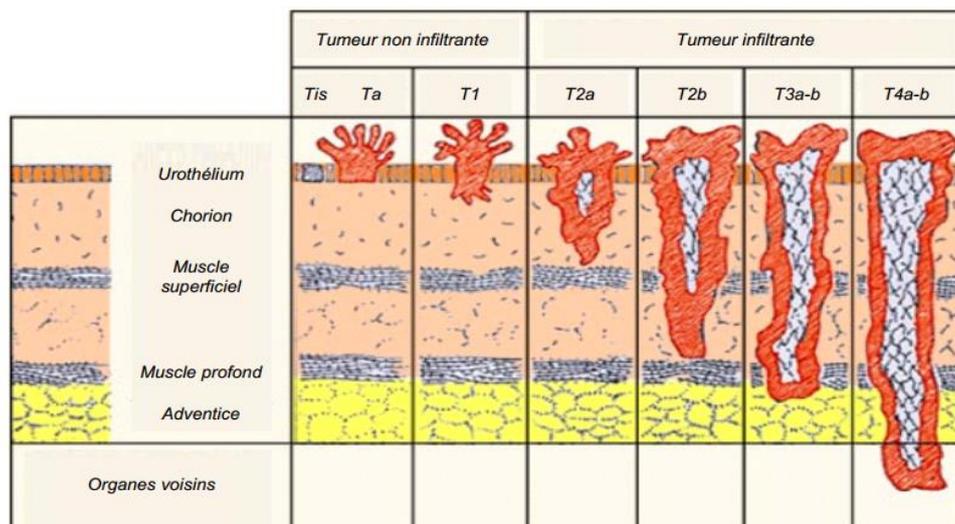


Figure 6 : Représentation de la classification des tumeurs de vessie (**Pointreau et al., 2010**).

III.2.2. Grade tumoral :

Repose sur l'examen microscopique de l'échantillon prélevé lors de la biopsie et permet d'analyser l'aspect architectural ainsi que le comportement et le degré de différenciation des cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales. Il permet également de présager l'agressivité des tumeurs vésicales.

Deux classifications décrivent le grade tumoral : la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de Santé) de 1973 et celle de l'OMS datant de 2004. La première classification distingue trois grades d'agressivité croissant : grade G1 : (cellules bien différenciées), G2

(cellules moyennement différenciées) et G3 (cellules faiblement indifférenciées). La 2ème classification de l’OMS classe les tumeurs en carcinome de bas grade (regroupant les G1 et certains G2) ou en carcinome de haut grade (regroupant certains G2 et les G3).

Nous pouvons proposer le tableau d’équivalence regroupant les 2 classifications de l’OMS (**Tableau 2**) :

Tableau 2 : Equivalence entre les classifications OMS 1973 et OMS 2004

OMS 1973	Carcinome G1	Carcinome G2	Carcinome G3
OMS 2004	Tumeur uréthéliale papillaire de faible potentiel de malignité	Carcinome bas grade	Carcinome de haut grade

Chapitre 3

Génétique

des tumeurs vésicales

I. Les oncogènes :

Le cancer est considéré comme une maladie génétique, qui entraîne une croissance cellulaire excessive et non contrôlée. Les proto-oncogènes, gènes normalement présents dans la cellule, sont ceux qui jouent un rôle dans la croissance et la différenciation cellulaire. Ces différents proto-oncogènes, dotés de propriétés transformantes lors de leur activation en oncogènes, sont des gènes dominants, conduisant à une transformation cancéreuse de la cellule par gain de fonction. Sachant que cette activation sera généralement due à une altération. Ces gènes codent ainsi pour des familles de protéines diverses tels que les facteurs de croissance, leurs récepteurs... (W10).

I.1. Le gène *FGFR3* :

Le *FGFR3* appartient à une famille de récepteurs à activité tyrosine kinase, codés par 4 gènes différents (*FGFR* 1-4). Il est codé par un gène de 19 exons localisé sur le bras court du chromosome 4, en position 4p16.3, et plus précisément de la paire de base 1795038 jusqu'à la paire de base 1810598.

Ce récepteur est une glycoprotéine transmembranaire de 115 kDa, formée de 806 acides aminés et divisée en 3 régions : un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire. La partie extracellulaire possède 2 à 3 domaines de type immunoglobuline et la partie intracellulaire un domaine tyrosine kinase (Figure 7).

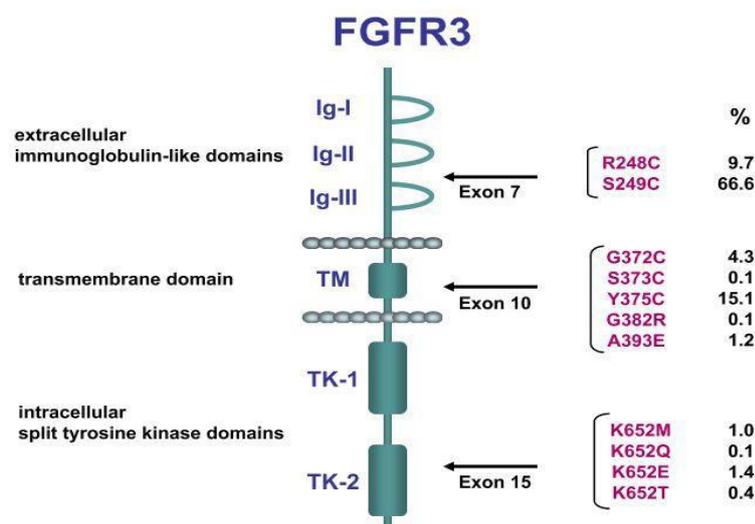


Figure 7 : Fréquence relative et position des mutations de *FGFR3* dans les cancers de la vessie (Tomlinson *et al.*, 2007).

L'activation de FGFR3 se fait par la fixation d'un ligand. Il peut aussi être actif constitutivement après mutation dans certains cancers. Environ 70% des tumeurs de la vessie stade Ta présentent des mutations activatrices du gène *FGFR3* contre une fréquence de 10 à 20% dans les tumeurs invasives (Neuzillet et al., 2012).

Ces mutations apparaissant généralement dans le domaine tyrosine kinase ou dans la région extracellulaire, induisant une stabilisation du dimère, sont susceptibles d'engendrer une activation constitutive du récepteur, et ainsi une activation permanente des cascades de signalisation (Tomlinson et al., 2007).

FGFR3 est à ce jour le premier gène trouvé préférentiellement muté dans les tumeurs de vessie de bon pronostic (tumeurs pTa G1 et pTaG2), ouvrant de ce fait des perspectives pour les protocoles de surveillance et de prise en charge thérapeutique. En raison du rôle important joué par les récepteurs tyrosine kinase dans la carcinogénèse, des traitements ciblant certains de ces récepteurs se mettent actuellement en place (W10).

I.2. Le locus c-ha-ras :

Le gène c-ha-ras 1 est localisé sur le bras court du chromosome 11, en position 11p5.5 et plus précisément de la paire de base 532241 jusqu'à la paire de base 535549.

Il code pour la protéine H-Ras ou la p21, impliquée dans la régulation du cycle cellulaire ainsi que la transduction du signal. C'est une protéine dite GTPase ; dont l'activation se fait après liaison à une molécule GTP.

Dans les cellules tumorales, les mutations du gène *HRAS* induisent l'activation permanente de la protéine *HRAS* qui va déclencher une cascade de phosphorylations conduisant à une augmentation de la prolifération cellulaire (W11). Il a été rapporté que des mutations du gène *HRAS* sont retrouvées dans 30 à 40% des carcinomes urothéliaux (Zhu et al., 2004).

I.3. EGFR et ses ligands :

Le facteur de croissance pour l'épiderme EGF (Epidermal Growth Factor), est une protéine de 53 acide aminés, dont le gène est localisé sur le bras court du chromosome 7, en position 7p12, et plus particulièrement de la paire de base 55086724 à la paire de base 55275030.

L'importance de l'EGF dans la carcinogénèse vésicale a été suggérée par de nombreuses études qui ont démontré l'association de la surexpression du récepteur EGFR ainsi que la

surexpression du récepteur EGFR associé à un de ces ligands (EGF, TGF alpha principalement) à la progression tumorale vésicale.

L'expression pathologique de l'EGFR conduit donc à une prolifération cellulaire incontrôlée. Il en résulte également une angiogenèse accrue et une apoptose réduite, processus nécessaires à la poursuite de la croissance maligne (Colquhoun & Mellon, 2002).

I.4. Gène *PI3K*

Le gène *PI3K*, situé sur le bras long du chromosome 3, en position 3q26.32, code pour une sous-unité catalytique appelée p110 α . Cette dernière associée à une autre sous-unité dite régulatrice (p85) forme la phosphoinositide tri-phosphate 3 kinase de type I (PI3K3 de type I), lequel constitue le messenger activateur d'AKT (Figure 8). Dans ce sens, le gène *PI3k* prend place dans une voie de signalisation intracellulaire indispensable dans l'homéostasie cellulaire, dont l'activation est dépendante de *FGFR3* et liée aux gènes *RAS*.

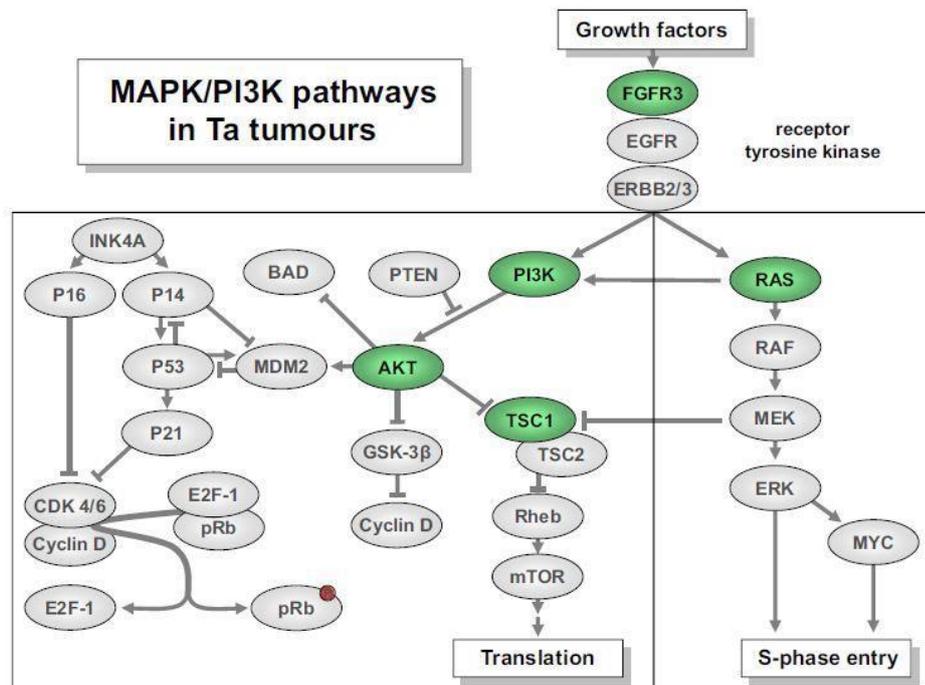


Figure 8 : Voie MAPK/PI3K dans les cancers de la vessie (Goebell & Knowles, 2010).

II. Les gènes suppresseurs de tumeurs :

Les gènes suppresseurs de tumeurs ou les anti-oncogènes sont des gènes ordinaires qui vont agir comme des freins, afin de ralentir la division cellulaire. Contrairement aux oncogènes, ces gènes agissent selon un mode récessif, en d'autres termes, l'inactivation des 2 allèles est nécessaire pour la perte de fonction. Les suppresseurs de tumeurs sont également

impliqués dans la réparation de l'ADN, et se tiennent responsables du devenir des cellules (si elles doivent ou non se diriger vers une mort programmée : "l'Apoptose"), contribuant ainsi à la protection contre les développements tumoraux.

II.1. Le gène (protéine) P53 :

Le gène *P53* est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le bras court du chromosome 17, en position 17p13.1. Il code pour une phosphoprotéine de 393 acides aminés et d'un poids moléculaire de 53 kDa, d'où il tient son nom. Il joue un rôle essentiel dans la régulation du cycle cellulaire, l'induction de l'apoptose et la réparation des altérations de l'ADN.

Les mutations sur ce gène sont observées dans 20% à 60% des tumeurs vésicaux. Elles sont absentes ou présentes avec une faible fréquence dans les tumeurs superficielles à bas grade et sont, par contre, plus fréquentes dans les tumeurs invasives (**Hernandez *et al.*, 2005**).

II.2. Le gène RB :

Le gène *RB* est un anti-oncogène, situé au niveau du locus 13q14.2 (**W11**). Il code pour une protéine de 928 acides aminés nommée RB (rétinoblastome) dont la fonction est de se lier et d'inhiber le facteur de transcription E2F. Ce dernier, lorsqu'il est libre, a pour rôle de promouvoir la transcription de gènes indispensables à la continuité du cycle cellulaire.

Il a été démontré que les mutations chromosomiques, conduisant à la perte de la fonction RB étaient fréquentes chez les patients atteints d'un cancer vésical en particulier dans les tumeurs invasives (**Elhawary *et al.*, 2017**).

II.3. Le gène CDH1 :

Le gène *CDH1*, situé au niveau du locus 16q22.1, code pour une protéine appelée cadhérine épithéliale ou la E-cadhérine. Cette protéine a plusieurs rôles très importants, notamment l'adhésion cellulaire, la transmission des signaux chimiques à l'intérieur des cellules, le contrôle de la maturation cellulaire et la régulation de certains gènes. La E-cadhérine va agir également comme un antioncogène en empêchant les cellules de croître et de se multiplier d'une façon anarchique.

Des mutations de ce gène entraîneraient la production d'une protéine non fonctionnelle. Cette perte de fonction aboutira à une croissance cellulaire rapide et des métastases. Dans le cas des

cancers vésicaux, l'altération se localise au niveau transcriptionnel, conduisant ainsi à une baisse d'expression de la E-cadhérine (W12).

II.4. Le gène de la PTEN :

Phosphatase and TENsin homolog (*PTEN*) est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10, et code pour une phosphatase antagoniste de *PI3K*. Il est impliqué dans la régulation du cycle cellulaire, la préservation de la stabilité génomique, et donc, dans le contrôle négatif des processus tumoraux d'où sa fonction oncosuppressive (Figure 8).

La *PTEN* ralentit et atténue la voie de signalisation *PI3K/AKT* en hydrolysant le phosphate situé en position 3 du phosphatidylinositol (3, 4, 5)-triphosphate *PIP3* (Figure 9). Le phosphatidil inositol bi-phosphate (PIP₂) ainsi formé ne peut plus activer la voie *AKT* (Thérier *et al.*, 2007).

La mutation du gène *PTEN* est responsable de plusieurs pathologies héréditaires, notamment le syndrome de Cowden qui est caractérisé par un risque élevé de développer des tumeurs malignes et des cancers tels que le cancer du poumon, de la thyroïde et de la vessie

Il a été rapporté que la délétion du gène *PTEN* est fréquemment retrouvée dans les tumeurs invasives, mais rare dans les tumeurs non invasives (Puzio-Kuter *et al.*, 2009).

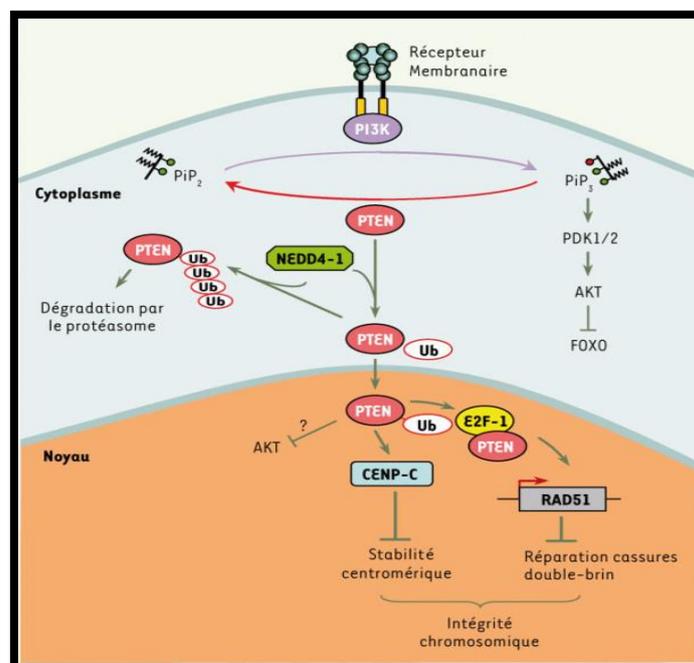


Figure 9 : *PTEN* : un acteur cytoplasmique et nucléaire (Thérier *et al.*, 2007).

III. Gène d'intérêt : gène de détoxification NAT2 :

D'ordre génétique, il existe une variabilité de la réponse de l'organisme entre les différents individus exposés aux xénobiotiques, pouvant être représentés par les toxiques industriels ou environnementaux, et qui sont donc, considérés comme des pro-carcinogènes pouvant induire les tumeurs vésicales.

Sachant qu'ils n'ont pas d'effet carcinogène direct, ils peuvent néanmoins être à l'origine de métabolites par biotransformation. Les enzymes, qui déterminent la transformation des xénobiotiques, agissent en deux phases réactionnelles qui facilitent l'élimination des carcinogènes : la phase d'activation et celle de désactivation (conjugaison).

Et donc, parmi les facteurs de risque connus du cancer de la vessie, telles que l'exposition chimique professionnelle ou le tabagisme, une susceptibilité individuelle est évoquée, celle de l'enzyme N- acétyltransférase 2 ou NAT2, qui est impliquée dans la détoxification d'agents chimiques, comme les amines aromatiques.

Cette enzyme, la **N-acétyltransférase 2 (arylamine N-acétyltransférase)** ou **NAT2**, est codée par le gène *NAT2*, et fonctionne, à la fois, pour activer et désactiver les médicaments et les cancérogènes de l'arylamine et de l'hydrazine. Il a été rapporté que l'existence de certains polymorphismes du gène *NAT2* définit le phénotype acétyleur d'un individu, séparant ainsi les populations humaines en phénotypes acétylateurs rapides, intermédiaires et lents. Un second gène polymorphe de l'arylamine N-acétyltransférase (*NAT1*), est situé à proximité de ce gène (*NAT2*) (**W13**).

III.1. Mécanisme de détoxification :

La métabolisation des amines aromatiques et des carcinogènes hétérocycliques par les NATs correspond à une activation ou une détoxification de ces xénobiotiques.

Les NATs acétylent les composés arylamines, arylhydrazines et arylhydroxylamines, en utilisant l'acétylcoenzyme A (acétylCoA) (**Weber & Hein, 1985**) comme cofacteur. Ils catalysent le transfert d'un groupement acétyl issu de l'acétylcoenzyme A, sur l'azote du groupement amine primaire (-NH₂) ou hydrazine (-NH-NH₂) d'une molécule aromatique ou arylamine receveuse. Le produit formé est une arylamide. En plus des réactions de N-acétylation, les NATs peuvent catalyser la O-acétylation de substrats aromatiques N-hydroxylés, ainsi que la N-, O-transacétylation intramoléculaire de composés N-hydroxylés et N-acétylés. La N-acétylation est considérée de façon générale comme exerçant une

détoxication relative des arylamines puisque cette réaction les rend en effet moins actives, alors que la *O*-acétylation serait plutôt activatrice (**Figure 10**).

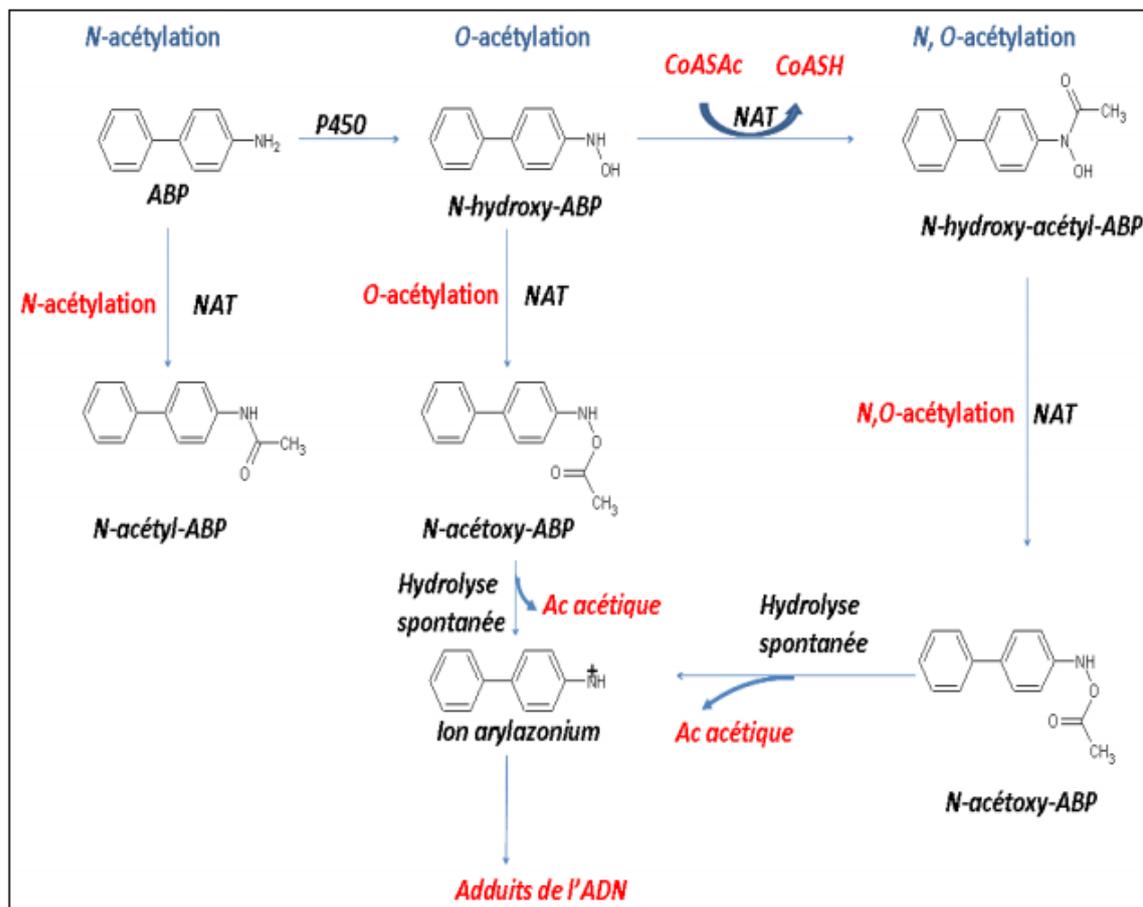


Figure 10 : Activation et inactivation des arylamines par N-acétylation, *O*-acétylation, et *N*-, *O*-acétylation catalysées par la NAT2. Ces réactions sont représentées pour le cancérigène ABP (arylamine 4-aminobiphényle), conduisant finalement à la formation d'électrophiles hautement réactifs qui se lie à l'ADN et pouvant entraîner des phénomènes de mutagénèse et de cancérogénèse (Hein *et al.*, 1992).

III.2. Localisation du gène NAT2 :

Le gène *NAT2* est localisé sur le bras court du chromosome 8 et plus précisément au niveau de la région 8p22. Avec un nombre d'exon égal à 3 et une taille de 9975 bases (**Figure 11**) (**W13**). Avec *NAT1*, il partage 87 % d'homologie nucléotidique dans la région codante, ce qui se traduit par 81 % d'homologie au niveau de la séquence des acides aminés (Blum *et al.*, 1990).

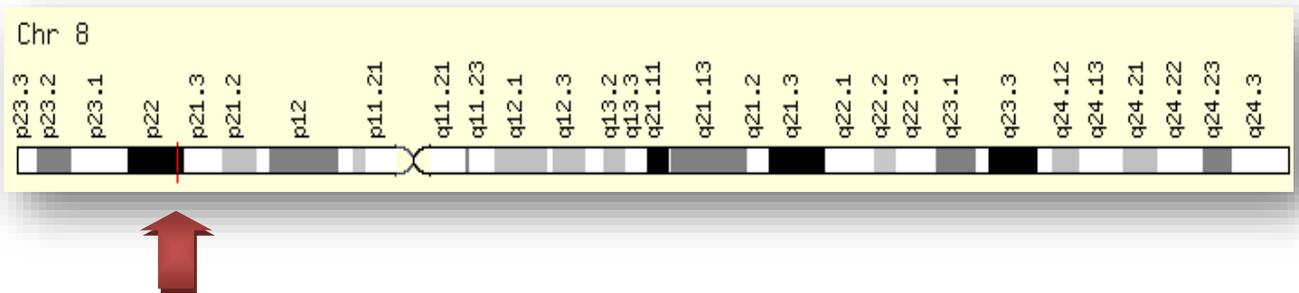


Figure 11 : Localisation du gène *NAT2* sur le chromosome 8 (W14).

III.3. Polymorphisme du gène *NAT2* :

Il est bien connu que le gène *NAT2* est polymorphe. En effet, plus de 25 polymorphismes dans la séquence codante du gène humains *NAT2* ont été mis en évidence à travers les différentes populations, dont treize substitutions nucléotidiques ou SNPs ponctuelles sont les plus représentées (c.191G>A, c.341T>C, c.590G>A, c.857G>A, c.803A>G, c.282C>T, c.481C>T, c.345C>T, c.403C>G, c.434A>C, c.481C>T, c.638G>A, c.838G>A) (Di Pietro *et al.*, 2012). En effet, dépendant de la nature de ces variations génétiques, l'activité enzymatique est affectée décrivant ainsi trois phénotypes différents de la N-acétyltransférase : lent, rapide et intermédiaire (Guaoua *et al.*, 2014).

Selon le consensus de la nomenclature du gène *NAT2* humain, la combinaison d'un ou de quatre SNPs présents dans le même allèle caractérise les variants alléliques (W15). Ainsi, 36 variants alléliques du gène *NAT2* existent selon la base de données sur la nomenclature des *NATs* (Di Pietro *et al.*, 2012 ; W13).

Il est intéressant de souligner que l'ensemble des allèles du *NAT2* connus sont issus de la combinaison d'une vingtaine d'SNPs seulement, situés aux positions 111, 190, 191, 282, 341, 345, 364, 403, 411, 434, 481, 499, 590, 638, 759, 803, 838, 845, 857 et 859 de la région codante de la *NAT2* (W15). Parmi ces allèles, nous avons déjà signalé, plus haut, que treize sont considérés comme majeurs, c'est-à-dire rencontrés à des fréquences significatives dans plusieurs populations (Hein, 2002).

*NAT2**4 est considéré comme l'allèle sauvage, et est associé au phénotype d'acétylation rapide. Il est l'allèle intacte qui ne présente aucun polymorphisme au sein de sa séquence nucléotidique (Toure *et al.*, 2012). En fait, les individus homozygotes pour l'allèle lent, sont considérés comme acétylateurs lent, les individus homozygotes pour l'allèle rapide sont considérés comme acétylateurs rapide, alors que les individus hétérozygotes possédant un allèle lent et un allèle rapide sont considérés comme acétylateurs intermédiaire (Hein, 2006).

Une très grande variation selon l'origine ethnique caractérise les différents polymorphismes - et donc formes alléliques - à travers les populations. C'est ainsi que les populations caucasiennes comptent en moyenne des proportions équivalentes d'acétyleurs rapides, intermédiaire et lents, alors que les populations nord-africaines comptent parmi les plus riches en acétyleurs lents (Hein, 2002).

De nombreuses études ont analysé la relation entre l'acétylation lente et le risque du cancer de la vessie, cependant, les résultats sont controversés à travers les populations (Vatsis *et al.*, 1995 ; Hein, 2002 ; García-Closas *et al.*, 2005 ; Sanderson *et al.*, 2007).

IV. Profil cytogénétique des tumeurs vésicales :

L'étude analytique, de 205 cas de tumeurs urothéliales, a réussi à mettre en évidence des profils caryotypiques anormaux, caractérisés par des aberrations chromosomiques à la fois structurales et numériques. Globalement, l'aspect cytogénétique est dominé par des pertes chromosomiques et des délétions de matériel génétique, contrairement aux translocations qui sont rarement observés (Figure 12) (Fadl-Elmula, 2005).

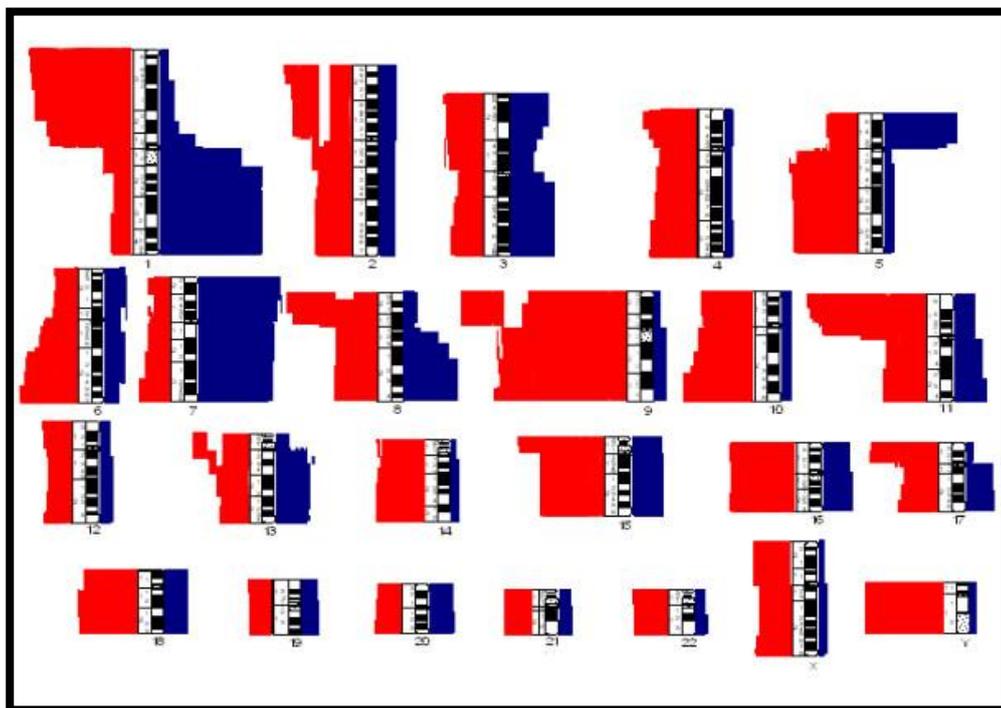


Figure 12 : Déséquilibres caryotypiques dans 205 carcinomes urothéliaux. Les pertes sont indiquées en rouge, les gains en bleu (Fadl-Elmula, 2005).

Il a été démontré que :

- Tous les chromosomes sont impliqués au moins une fois dans des anomalies numériques ou structurales dont les plus impliqués sont indiqués dans le tableau ci-dessous (**Tableau 3**) :

Tableau 3 : Chromosomes généralement impliqués dans les cancers vésicaux.

Chromosome	9	1	11	8	7
% des cas	45%	29%	27%	22%	20%

Y	5	17	3	15	6	14	18
20%	18%	18%	17%	15%	13%	13%	12%

- Plusieurs points de cassures chromosomiques (677 points) (**Figure 13**), illustrant des anomalies de structures, ont été observés, avec principalement 95 cassures touchant le chromosome 1 en : 1p12, 1q12, 1q25. Et plus de 40 cassures touchant les chromosomes : 2, 3, 5, 6, 8, 9,11 et 13 en : 2q21, 2q27, 5p10, 6q21, 9p10, 9q22, 10q22, 11p15, 11p11 et 13q12 (**Fadl-Elmula, 2005**).

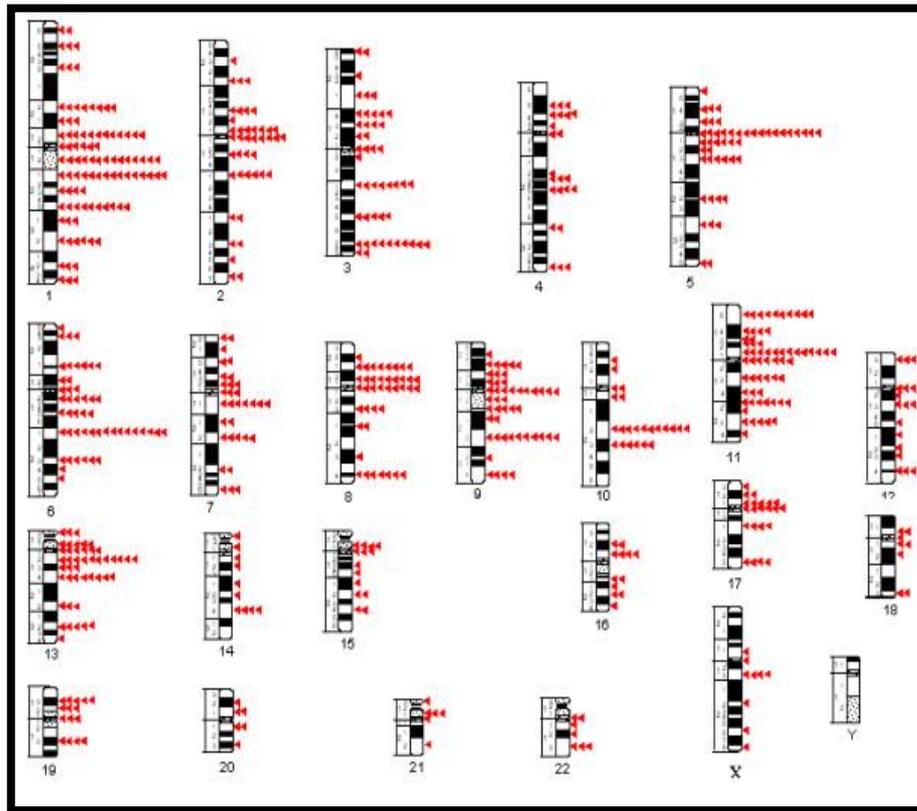


Figure 13 : La disposition des 677 points de cassures chromosomiques dans 205 carcinomes urothéiliaux (**Fadl-Elmula, 2005**).

- Plus de 10 réarrangements chromosomiques répétitifs ont été identifiés, dont les plus importants se résument à : del (1) (q21), i (1) (q10), i (5) (p10), del (6) (q21), i (11) (q10), del (1) (p11), add (3) (q21), add (5) (q11), del (6) (q13), i (13) (q10), del (14) (q24), et i (17) (q10) (**Fadl-Elmula, 2005**).
- Le profil cytogénétique est dominé par la perte d'une copie entière des chromosomes 4, 9, 10, 14, 15, 16, 18, 21, 22, X et Y, et par le gain de la copie entière des chromosomes 7, 16, 19 et 20. Les pertes des bras entiers ou des parties de 1p, 5q, 8p, 9p, 11p, 13p, 15p et 17p et le gain de 1q, 3q, 5p, 8q, 13q et 17q étaient également très communs (**Fadl-Elmula, 2005**).

Par ailleurs, ces dernières années, plus de 1000 fusions de gènes, incluant des translocations pouvant favoriser le développement et la progression du cancer, ont été identifiées par le groupement de chercheur TCGA (The Cancer Genome Atlas) (**TCGA, 2014**). Parmi celles-ci, dans le cas des cancers vésicaux, le *FGFR3* est retrouvé fréquemment dans les

translocations notamment avec *TACC3*, un gène jouant un rôle dans la stabilisation des microtubules durant la mitose. La fusion *FGFR3-TACC3* induit l'activation constitutive de *FGFR3*, générant l'activation de la voie des MAP-kinase et la prolifération cellulaire.

Chapitre 4

Rappel sur les symptômes et la prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer vésical

I. Symptômes :

Le cancer de la vessie peut se manifester au travers de multiples symptômes, tout comme il peut être complètement invisible, sans aucun signe, au début de la maladie. Il est tout aussi possible, pour d'autres maladies sans aucun rapport avec un cancer vésical, de manifester les mêmes symptômes que celui-ci.

Le principal symptôme, lié au cancer de la vessie, est l'hématurie qui consiste en la présence de sang dans les urines. Il est retrouvé chez environ 90 % des patients.

Les saignements apparaissent généralement à la fin de la miction, modifiant ainsi la couleur de l'urine. Les urines peuvent donc être légèrement rosées, rouge foncé ou bordeaux selon l'intensité du saignement. Néanmoins, il n'y a pas de lien entre l'importance du saignement et la sévérité du cancer (**Chopin *et al.*, 2001**).

Les hématuries sont parfois trop faibles pour être repérées à l'œil nu, nécessitant ainsi des analyses d'urines, afin de procéder à une observation sous microscope.

D'autres symptômes locaux peuvent se manifester : des mictions plus fréquentes, un besoin pressant d'uriner (mictions urgentes), des brûlures ou douleurs lors de la miction, difficulté à uriner ou faible jet d'urine, douleur au niveau du bas du dos ou au niveau du bassin (**W16, Koehly *et al.*, 2010 ; Witjes *et al.*, 2016**).

Dans le cas de découverte métastatique, ou plus avancée, les patients peuvent présenter d'autres symptômes comme : la fièvre, l'anorexie, douleurs dans la région rectale, anale ou pelvienne, douleurs lombaires et osseuses, manifestations hépatiques et altération de l'état général (**Bourillon *et al.*, 2003; Witjes *et al.*, 2015**).

Cependant, comme les symptômes du cancer de la vessie ne sont pas spécifiques et que d'autres maladies peuvent être évoquées en présence d'hématuries ou de mictions douloureuses, il faut procéder à une série d'examen plus approfondies afin de réellement confirmer la présence d'une tumeur vésicale.

II. Diagnostic :

La détection précoce du cancer vésical procure de meilleures chances de guérison et de réussite du traitement. Néanmoins, jusqu'à aujourd'hui, il n'existe pas d'exams assez précis pour le dépister ; suite à cela, la majorité des malades sont diagnostiqués avec un cancer de la vessie suite à l'apparition de symptômes (W17).

Pour bien diagnostiquer les tumeurs vésicales, les médecins suivent une série de tests :

II.1. Examen clinique :

Tout d'abord, le médecin effectue un examen clinique de la région pelvienne : une palpation de l'abdomen et un examen rectal et vaginal (pour les femmes) afin de détecter les éventuelles anomalies. Par contre, ce test ne pourra rien révéler, si les tumeurs sont superficielles (Bourillon *et al.*, 2003).

II.2. Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) :

Ce test est généralement prescrit lorsqu'une quantité de sang est retrouvé dans les urines. L'échantillon est recueilli de la première miction matinale, pour permettre ainsi de détecter la présence des bactéries et des germes qui sont responsables des infections urinaires, telles que les cystites et les pyélonéphrites (Pfister *et al.*, 2013).

II.3. La cytologie urinaire :

La cytologie urinaire est un test qui permet de révéler si l'urine contient des cellules tumorales ou non. L'échantillon est pris à partir d'urine aléatoire d'une miction normale, puis les cellules sont examinées au microscope (cytologie urinaire) ; d'autres tests d'urine utilisent l'analyse moléculaire qui peut être effectué, pour aider à détecter un cancer, généralement en même temps que la cytologie urinaire (W17).

II.4. La cystoscopie :

La cystoscopie est la technique fondamentale du diagnostic des tumeurs vésicales, elle est réalisée grâce à un tube mince, lumineux et flexible appelé cystoscope qui va être inséré dans l'urètre afin de mettre en évidence les excroissances de la vessie et désigner la nécessité d'une biopsie ou d'une intervention chirurgicale (W17).

II.5. La biopsie \ résection transurétrale de la tumeur de la vessie (TURBT) :

Si lors de la cystoscopie une anomalie est retrouvée, le médecin procède alors à une biopsie, qui est une intervention chirurgicale basée sur le prélèvement d'un morceau de tissu pour un examen microscopique. Dans le cas de la tumeur vésicale, elle est appelée la résection transurétrale d'une tumeur de la vessie. Cette technique aide à révéler le type, la profondeur et le développement de la tumeur et même servir de thérapie pour les tumeurs non invasives musculaires (W17).

II.6. Tomodensitométrie (CT ou CAT) :

La tomodensitométrie est une méthode d'imagerie médicale ou tout simplement un scanner qui prend des photos de l'intérieur du corps sous différents angles, puis l'ordinateur va traiter les combinaisons des nombreuses mesures de rayon X et donner une image détaillée en trois dimensions. Le scanner met en évidence la taille de la tumeur et identifie les ganglions lymphatiques hypertrophiés, ce qui signale la propagation cancéreuse (W17).

II.7. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Contrairement au scanner, l'IRM utilise le champ magnétique pour donner des images bien claires du corps. Elle est aussi utilisée pour mesurer la taille des tumeurs et révéler les ganglions lymphatiques hypertrophiés (W17).

II.8. Tomographie par émission de positons (TEP) ou TEP-CT :

La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle quantitative et dynamique qui crée des images d'organes et de tissus en trois dimensions, in vivo et de manière non invasive. Les dernières recherches ont rapporté que la TEP peut identifier le cancer de la vessie mieux qu'un simple scanner ou une IRM (Vodovar *et al.*, 2019).

II.9. L'ultrason/échographie :

Cette méthode donne des images d'organes internes grâce aux ondes sonores, et permet de détecter s'il y a un blocage au niveau des reins ou des uretères (W17).

III. Traitement :

III.1. La chirurgie :

Le traitement référentiel de la tumeur vésicale est la chirurgie, avec l'objectif d'éliminer la tumeur, et ainsi, éviter sa progression tout en réduisant, par la même occasion, les risques de récurrence.

Il existe plusieurs types d'opérations en fonction du stade de la tumeur. Lorsque le cancer n'infiltré pas le muscle, l'ablation de la tumeur est suffisante. Lorsque le risque de métastase est élevé, l'ablation de la vessie est alors nécessaire (Kim *et al.*, 2017).

III.1.1. La résection endoscopique transurétrale :

C'est un traitement conservateur utilisé pour retirer les tumeurs superficielles, préservant ainsi la vessie. Elle peut aussi être utilisée pour mieux évaluer le caractère infiltrant des tumeurs et décider du traitement à proposer par la suite.

Les tissus retirés sont analysés par microscopie pour préciser le stade et le grade de la tumeur. En cas de tumeurs infiltrantes, l'intervention aura permis d'orienter les médecins dans leur choix thérapeutique (Kim *et al.*, 2017).

III.1.2. La cystectomie :

Il s'agit de l'ablation totale de la vessie, c'est le traitement de référence des tumeurs infiltrantes (Kim *et al.*, 2017).

III.2. La chimiothérapie :

La chimiothérapie est un traitement, qui repose sur l'utilisation de médicaments, souvent associés entre eux, et dont le choix est adapté en fonction de chaque situation : chaque cancer est particulier et nécessite un traitement approprié.

La chimiothérapie peut être, soit avant, soit après la chirurgie. En pré-opératoire, elle a pour objectif d'éradiquer les éventuelles micro-métastases, tandis qu'en post-opératoire, celle-ci est utilisée pour compléter la chirurgie, pour les tumeurs à haut risque ou métastatiques.

En cas de refus d'intervention ou de patient non éligible à la chirurgie, d'autres options thérapeutiques sont disponibles, comme la réalisation d'une radiochimiothérapie ou le traitement trimodal qui consiste en une combinaison d'une radiothérapie, une chimiothérapie

et une résection transurétrale de la vessie qui permet la conservation de la vessie, mais jusqu'à nos jours, la cystectomie totale reste l'option la plus fiable (**Kim et al., 2017**).

III.3. La radiothérapie :

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional qui consiste à irradier la tumeur par des rayons très énergétiques, généralement grâce à des rayons X, qui peuvent détruire les cellules qui la composent. Elle peut compléter l'efficacité de la chimiothérapie dans le traitement des tumeurs non opérables (**Kim et al., 2017**).

III.4. L'immunothérapie :

L'immunothérapie non spécifique, qui vise à stimuler le système immunitaire sans cibler uniquement les cellules tumorales, est utilisée dans le cancer de la vessie. Des injections régulières de BCG (Bacille de Calmette et Guérin) à l'intérieur de la vessie permettent d'exciter le système d'immunité et donc d'améliorer la lutte contre la tumeur avec une diminution du risque de l'ordre de 60 %. Mais cela n'est efficace que pour les tumeurs non infiltrantes, c'est-à-dire, qui restent en surface, n'ayant donc pas encore envahi le muscle vésical. Elle est également inopérante pour les cancers métastasés (**Babjuk et al., 2013**).

IV. Impact du corona virus sur le cancer vésical :

Apparu pour la première fois, en décembre 2019, le nouveau coronavirus (2019-nCoV ou COVID-19) ravage le monde, celui-ci appartient à la grande famille de virus qui provoquent des maladies qui vont du simple rhume à des maladies plus graves, telles que le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV). Depuis le début de l'épidémie, la plupart des pays sont confrontés à une crise sanitaire majeure: déclarée pandémie par l'OMS (Genève, Suisse), il a déjà enregistré plus de 4 millions de cas et environ 300 000 décès dans le monde. Les manifestations cliniques les plus courantes sont non spécifiques (fièvre, toux, fatigue et essoufflement), néanmoins, une pneumonie et un syndrome de détresse respiratoire aiguë peuvent survenir, mettant ainsi la vie en danger, particulièrement dans la population immunodéprimée. Ainsi, les patients cancéreux sont considérés comme une population à haut risque : leurs traitements liés au cancer, ainsi que le cancer lui-même, entraînent un état immunosuppresseur qui les rend très sensibles aux complications infectieuses (**Sarkis et al., 2020**).

Afin de protéger leurs patients, la communauté oncologique a réagi rapidement et a élaboré des lignes directrices provisoires et des changements de pratique pour surmonter cette pandémie. Certaines de ces mesures comprennent le retard ou l'omission du traitement, la chirurgie retardée et le choix d'un traitement légèrement moins efficace mais avec un risque plus faible d'immunosuppression. Mais ces mesures semblent perturber le spectre des services de soins médicaux contre le cancer, avec un potentiel effet négatif sur la détection et le pronostic de celui-ci (**Sarkis *et al.*, 2020**).

La peur du patient, associée à la difficulté à s'engager avec le système de santé, sont les principaux facteurs qui entraînent des retards dans l'algorithme de diagnostic de cancers vésicaux. Sachant que plus de 80 % des décès par COVID-19 sont survenus chez des adultes ≥ 60 ans, cette crainte a été encore plus accentuée avec celle de contracter le COVID-19 et la peur de sa présence dans les établissements de santé conduisant au découragement de cette catégorie de patients à contacter leur médecin.

Toutes ces inquiétudes ont poussé les urologues à se poser plusieurs questions telles que :

- La pandémie mondiale modifiera-t-elle la progression à court terme et / ou les taux de mortalité pour les cancers urologiques agressifs?
- Et est-ce que cela affectera-t-il les taux de mortalité et de complications à l'hôpital, chez les patients fragiles atteints de tumeurs malignes génito-urinaires agressives?

Plusieurs départements urologiques aux États-Unis et en Europe ont recommandé des suggestions et des solutions, aussi bien pour les cas chirurgicaux (le report de la chirurgie jusqu'à ce que la demande de ventilateurs et de lits d'hospitalisation diminue, si possible), que pour les traitements non chirurgicaux tels que la chimiothérapie systémique qui peut exposer les patients à un risque accru de contracter et potentiellement de succomber au COVID-19 (**Stensland *et al.*, 2020**).

Dans le cas du cancer de la vessie les chirurgies qui sont recommandés sont :

- Les cystectomies pour TVIM, indépendamment de la réception d'une chimiothérapie néoadjuvante, avec une durée de séjour entre 5 à 8 jours.
- Les cystectomies pour carcinome in situ (CIS) avec une durée de séjour entre 5 à 8 jours.

Résection transurétrale pour les tumeurs vésicales suspectées pT1 +, Les tumeurs pT1 sont sous-évaluées dans jusqu'à 50% des cas, ce qui représente un risque significatif d'omission de TVIM. Cette procédure est ambulatoire (**Stensland *et al.*, 2020**).

Partie Pratique

Matériel
&
Méthodes

I. Etude Génétique :

L'étude entreprise est transversale de type cas-témoins :

I.1. Recrutement des sujets :

Patients : ce groupe est composé de 6 patients (3 hommes et 3 femmes) diagnostiqués porteurs de tumeurs vésicales (TV) de différents stades et grades de sévérité et ayant subis soit une cystectomie soit une résection trans-urétrale de la vessie. Ces patients recrutés au sein du département d'Urologie de la Clinique Rénale Daksi de Constantine sont âgés de 26 à 68 ans. Tous les cas présentaient un compte rendu anatomopathologique confirmant le diagnostic avec précision du stade -selon la classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC ; 1997)- et du grade -selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS ; 1973)- de la tumeur.

Seuls ont été exclus de l'étude les sujets métastatiques ou ayant subis une transfusion sanguine.

Témoins : 2 femmes présumées saines âgées de 22 et 23 ans ont été recrutées comme témoins dans cette étude, avec exclusion de tout sujet présentant un antécédent familial d'un type de cancer.

Un consentement éclairé a été signé par tous les patients et les témoins ayant participé dans cette étude, après lecture et explication nous autorisant à utiliser leur matériel génétique (Annexe 1).

I.2. Etude épidémiologique :

Un questionnaire détaillé a été établi et complété pour tous les patients suite à une étude exhaustive des dossiers médicaux, ainsi que des informations obtenues directement des patients ou de leurs médecins traitants (Annexe 2). Dans le cadre de l'étude cas-témoins, la traçabilité de chaque sujet témoin a été également enregistrée en utilisant un questionnaire (Annexe 3).

L'objectif de cette étude est d'établir la répartition des patients selon les paramètres étudiés (l'âge, le sexe, l'origine géographique, le statut tabagique, l'exposition aux risques professionnels, etc.) dont le but est de déceler lequel de ces facteurs est impliqué dans la carcinogénèse vésicale.

I.3. Prélèvement sanguin :

Pour chaque individu, un volume de 5 ml de sang destiné à l'extraction de l'ADN a été prélevé sous ponction veineuse par un personnel hospitalier dans des tubes vacutainer EDTA (Ethylène Diamine Tetra-Acetic) comme anticoagulant.

I.4. Extraction d'ADN :

L'extraction de l'ADN s'est réalisée au niveau du laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire de l'Université Constantine 3. L'ADN génomique est extrait à partir des leucocytes en utilisant la méthode d'extraction au NaCl (La méthode de "salting-out") (Miller *et al.*, 1988) (Annexe 4).

Le principe de la méthode de "salting-out" consiste à isoler l'ADN en solution (provenant de la lyse des cellules) suite à une précipitation des débris cellulaires, et ce grâce à une force ionique élevée apportée par une forte concentration en sel de Chlorure de Sodium (NaCl). L'ADN est ensuite traité par la protéinase K qui le débarrasse de toutes les protéines qui lui sont associées, puis précipité par l'éthanol sous forme d'une pelote de filaments blanchâtres appelée méduse. L'ADN ainsi obtenu est solubilisé en phase aqueuse.

I.5. Analyse génotypique :

L'étude du polymorphisme NAT2 nécessite l'utilisation de l'approche PCR-RFLP. La mutation T341C, spécifique de l'allèle NAT2*5, est caractérisée par la création d'un site de restriction de l'enzyme AccI sur le produit d'amplification de 243 pb. Malheureusement, cette étude n'a pas été réalisée suite aux circonstances difficiles vécues lors de la pandémie du Covid 19. Dans ces mêmes conditions le recrutement des sujets fut arrêté.

II. Méta-analyse :

II.1. Stratégie de recherche :

Notre étude analytique est basée sur une recherche d'articles scientifiques pertinents, qui traitent la relation entre le statut génétique du *NAT2* (N-acétyltransferase 2), et la carcinogénèse de la vessie. Afin d'extraire tous les documents nécessaires à notre méta-analyse, la totalité des textes sont étudiés et examinés par rapport au titre et au résumé en premier lieu. Si les renseignements fournis ne suffisent pas à prendre une décision, des recherches secondaires, à partir des listes de références, sont effectués pour éviter toute perte d'informations. L'analyse a été établie durant le mois d'août, à partir de (Google Scholar), (World Wide Science), (Science Research), (Science.gov), (Pubmed), (researchgate) et d'autres moteurs de recherches scientifiques, en utilisant « bladder cancer », « N-acétyltransferase 2 », « *NAT2* polymorphisme », et « risk factor » comme termes de recherche. L'anglais est la langue maitresse de notre étude, en vue de sa facilité et son universalité.

II.2. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles utilisés :

Les articles sont inclus ou exclus de notre méta-analyse selon les critères suivants :

II.2.1. Critères d'inclusion :

- L'association du phénotype acétyleur lent du gène *NAT2*, avec le cancer de la vessie.
- Les travaux ont porté sur des études récentes couvrant une période allant de 2004 à 2019.
- Les études suivent le plan « cas/témoins », en utilisant des méthodes de génotypage ou de phénotypage.
- Les rapports des odds ratios (ORs), et les intervalles de confiances (IC) à 95% étant fournis.
- Les articles comportant le plus de renseignements et de cas sont pris en compte.
- Toutes les études ont impliqué exclusivement les populations nord-africaines, asiatiques et caucasiennes.
- Seules les données génétiques sont incluses dans notre étude, conformément aux objectifs de notre méta-analyse.

II.2.2. Critères d'exclusion :

- Les travaux effectués sur des animaux ou des cellules, ainsi que les études in vitro, sont écartés.
- L'absence de données statistiques spécifiques au *NAT2*.
- Les articles publiés avant 2004 ne sont pas pris en considération.
- Les articles éditoriaux ainsi que les rapports de réunions sont également exclus.

II.3. Extraction d'informations :

Après l'analyse approfondie des textes, nous avons pu extraire les données suivantes :

- Le nom du premier auteur, et l'année de publication.
- Les groupes ethniques.
- Méthode de génotypage, et nombre total des cas et des témoins.
- Les valeurs des (ORs) et des IC à 95%.
- Le nombre et le pourcentage des cas et des témoins ayant un acétyleur lent ou rapide/intermédiaire.

II.4. Analyse statistique :

Au cours de cette étude nous avons mesuré la relation entre le facteur de risque (profil acétyleur lent du *NAT2*), et le cancer de la vessie, par le rapport des cotes « odd ratio » (OR) avec un seuil de signification maximum de 5 % et un « intervalle de confiance » (IC) de 95%. L'Odds ratio a été calculé par l'utilisation du logiciel R software version 3.2.3. Les résultats ont été confrontés à ceux calculés à partir du logiciel Epi-info (version 6). Pour mieux analyser la corrélation entre le cancer vésical et le facteur de risque, en fonction des paramètres environnementaux et ethniques combinés, nous avons divisé les études cas-témoins qu'on a sélectionnées en 3 sous-groupes de populations (nord-africaine, asiatique et caucasienne) selon la région d'étude. Ce qui nous permettra de pouvoir comparer l'ampleur des impacts (paramètres environnementaux et constitution génétique) sur l'incidence de la maladie dans chacune des populations.

Résultats
&
Discussion

Au cours de notre investigation, plus de 6782 documents potentiels ont été trouvés dans le cadre de notre stratégie de recherche, dont 6460 de (Google Scholar), 222 de (Pubmed), et 100 de (researchgate). Un total de 21 études cas-témoins sont sélectionnées pour cette méta-analyse, selon nos critères d'inclusion et d'exclusion (**Ribouh-Arras et al., 2019 ; Lukas et al., 2017 ; Krech et al., 2017; Ebbinghaus et al., 2017 ; Nasr et al., 2017 ; Lei et al., 2016 ; Hosen et al., 2014 ; Cui et al., 2013 ; Ovsianikov et al., 2012 ; MA et al., 2012 ; Klimčáková et al., 2011 ; Fontana et al., 2009 ; Rouissi et al., 2009 ; Lin et al., 2009 ; Song et al., 2009 ; Covolo et al., 2008 ; Murta-Nascimento et al., 2007 ; Zhao et al., 2007 ; Carreon et al., 2006 ; El Desoky et al., 2005 ; Mittal et al., 2004**) (Tableau 4).

Les 21 études ont englobé un total de 9920 sujets répartis en : 4477 cas souffrant de cancers vésicaux de différents stades et grades et 5443 témoins présumés sains. Les sujets sont des deux sexes, d'âge variable et venant de 17 pays différents à travers les quatre continents : l'Afrique, l'Asie, l'Amérique et l'Europe.

Selon les trois populations choisies (population nord-africaine, asiatique et caucasienne) le nombre total des cas et des témoins a été subdivisé comme suit :

- 355 cas et 375 témoins appartenant à la population nord-africaine.
- 1268 cas et 1607 témoins appartenant à la population asiatique.
- Et enfin, 2854 cas et 3461 témoins appartenant à la population caucasienne.

Un graphique en forêt « Forest plot » a été établi, afin d'indiquer les OR et les IC à 95% pour chaque étude (**Figure 14**).

Tableau 4 : Principales caractéristiques des 21 études cas-témoins incluses dans cette méta-analyse.

Nom de l'auteur principal et année	Groupe ethnique	Nombre de cas	Nombre de témoins	OR/IC à 95%	P valeur	Technique de génotypage	Acétyleur (%)			
							Cas		témoins	
Ribouh-Arras 2019	Algérien	175	189	2,45 (1,41-4,35)	0,0009	PCR/Séquençage	Lent	Rapide / Inter	Lent	Rapide/ Inter
							150 (85,71)	25 (14,29)	134 (70,90)	55 (29,10)
Rouissi 2009	Tunisien	125	125	1,39 (0,82-2,37)	0,28	PCR/RFLP	45 (36)	80 (64)	36 (28,8)	89 (71,2)
El Desoky 2005	Egyptien	55	61	1,75 (0,76-4,03)	0,26	PCR/Séquençage	43 (78,18)	12 (21,82)	41 (67,2)	20 (32,8)
Total :	Africain	355	375	1,58 (1,17-2,13)	0,0035	PCR/RFLP Séquençage	238 (67,04)	117 (32,96)	211 (56,27)	164 (43,73)
Lei 2016	Chinois	478	473	0,97 (0,68-1,39)	0,94	MASS Array	77 (16,11)	401 (83,89)	78 (16,49)	395 (83,51)

Hosen 2014	Bengalis	102	140	4,74 (2,42- 9,27)	3,8 ^{e-6}	PCR/RFLP	37 (36,27)	65 (63,73)	15 (10,71)	125 (89,29)
Cui 2013	Japonais	282	257	2,99 (1,52- 5,88)	0,0016	PCR/RFLP	36 (12,77)	246 (87,23)	12 (4,67)	245 (95,33)
MA 2012	Chinois	29	307	0,70 (0,24- 2,10)	0,7	PCR/RFLP	4 (13,79)	25 (86,21)	57 (18,56)	250 (81,44)
Song 2009	Chinois	208	212	2,42 (1,47- 4,00)	0,0007	PCR/RFLP	56 (26,92)	152 (73,08)	28 (13,20)	184 (86,8)
Carreon 2006	Chinois	68	108	0,32 (0,12- 0,83)	0,020	PCR/RFLP	6 (8,82)	62 (91,18)	25 (23,14)	83 (76,85)
Mittal 2004	Indien	101	110	0,88 (0,51- 1,51)	0,75	PCR/RFLP	51 (50,5)	50 (49,5)	59 (53,64)	51 (45,36)
Total :	Asiatique	1268	1607	1,30 (1,07- 1,57)	0,0073	PCR/ Technique RFLP/ MASS Array	267 (21,06)	1001 (78,94)	274 (17,05)	1333 (82,95)
Lukas 2017	Allemand	139	332	0,83 (0,56- 1,24)	0,42	PCR/RFLP	75 (53,95)	64 (46,05)	194 (58,43)	138 (41,57)

Krech 2017	Allemand	206	206	1,18 (0,79- 1,74)	0,48	PCR/RFLP	127 (61,65)	79 (38,35)	119 (57,76)	87 (42,24)
Ebbinghaus 2017	Allemand	181	74	1,22 (0,70- 2,12)	0,58	PCR/RFLP	116 (64,08)	65 (35,92)	44 (59,45)	30 (40,55)
Nasr 2017	Libanais	115	306	1,16 (0,74- 1,82)	0,6	PCR/RFLP	76 (66,09)	39 (33,91)	192 (62,75)	114 (37,25)
Ovsiannikov 2012	Allemand	196	235	0,95 (0,64- 1,41)	0,88	TaqMan	122 (62,24)	74 (37,76)	149 (63,40)	86 (36,60)
Klimčáková 2011	Slovaque	90	274	1,90 (1,15- 3,14)	0,016	PCR/RFLP	61 (67,78)	29 (32,22)	144 (52,55)	130 (47,45)
Lin 2009	Etats-Unis	452	504	1,49 (1,15- 1,93)	0,0028	PCR/RFLP	281 (62,16)	171 (37,84)	264 (52,38)	240 (47,62)

Fontana 2009	Français	51	45	2,37 (1,02- 5,53)	0,045	TaqMan	25 (49)	26 (51)	13 (29)	32 (71)
Covolo 2008	Italien	197	211	1,43 (0,97- 2,12)	0,09	PCR/RFLP	120 (60,91)	77 (39,09)	110 (52,13)	101 (47,87)
Zhao 2007	Caucasien	550	542	1,34 (1,05- 1,71)	0,021	PCR/RFLP	346 (62,9)	204 (37,1)	303 (55,9)	239 (44,1)
Murta- Nascimento 2007	Espagnol	677	732	1,31 (1,06- 1,63)	0,014	TaqMan	428 (63,22)	249 (36,78)	415 (56,69)	317 (43,31)
<u>Total :</u>	Caucasien	2854	3461	1,28 (1,16- 1,42)	1,5^{e-6}	PCR/RFLP/ TaqMan	1777 (62,26)	1077 (37,74)	1947 (56,26)	1514 (43,74)

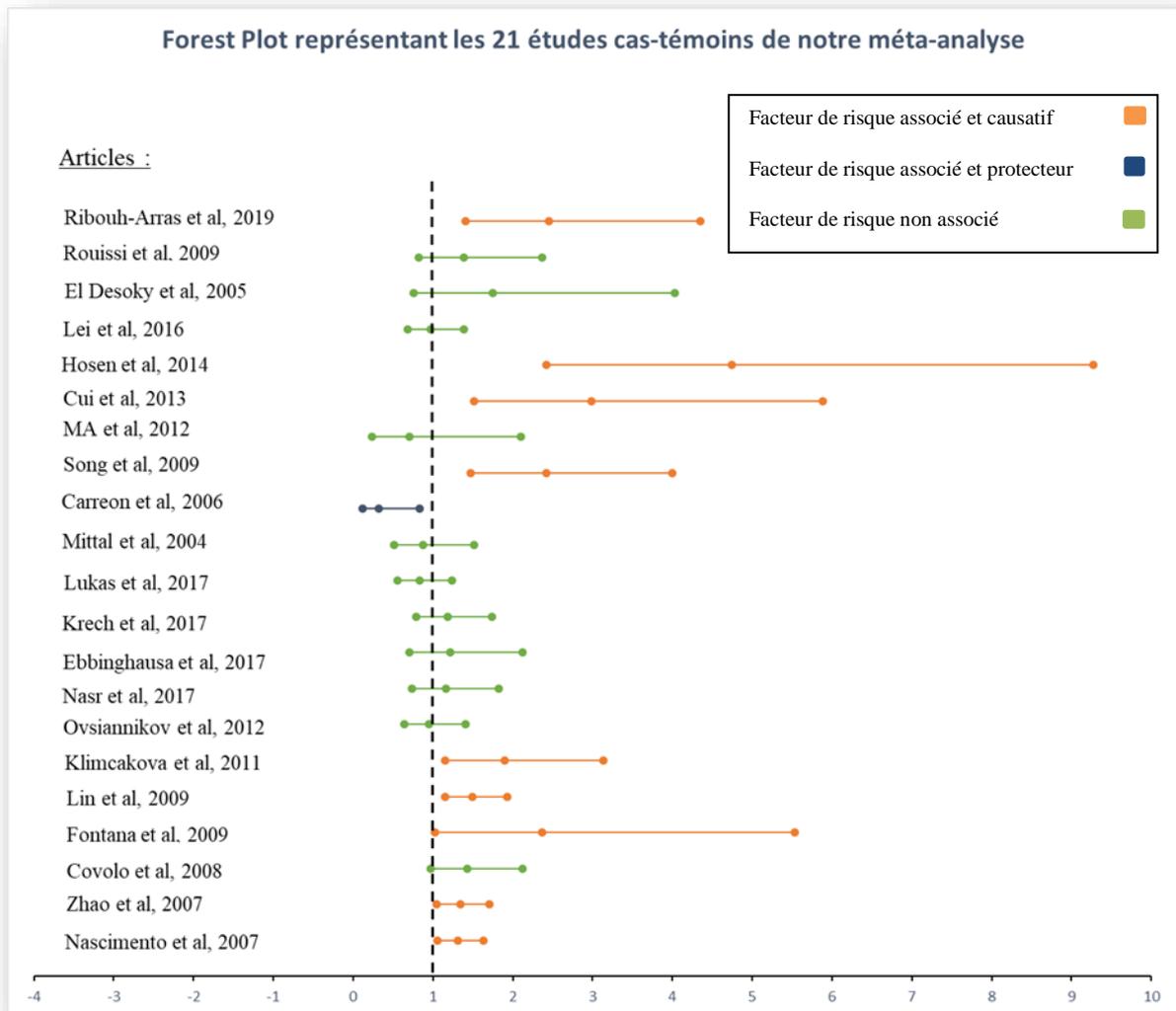


Figure 14 : Forest Plot représentant les 21 études cas-témoins de notre méta-analyse.

D'après le Tableau 4 et le graphique du Forest-Plot regroupant les 21 études cas-témoins choisies, on remarque bien pour certaines études qu'il existe bien une association entre le profil acétylateur lent *NAT2* et la carcinogénèse vésicale.

Dans le groupe ethnique nord-africain, cette association n'a été retrouvée que dans la population algérienne (**Ribouh-Arras *et al.*, 2019**) (OR= 2,45 ; 95%IC= [1,41-4,35] ; $P_{\text{Valeur}} = 0,0009$). Ces mêmes auteurs ont rapporté que les génotypes *NAT2**5/5 et *NAT2**5/6 - caractérisés par les SNPs T341C et G590A respectivement- été aussi associés au risque du cancer vésical (OR = 2,91 ; 95% IC = [1,55- 5,45] ; $P_{\text{Valeur}} = 0,0008$ et OR = 3,19 ; 95% IC =

[1,55- 6,68], $P_{\text{valeur}} = 0,0008$ respectivement). Ce résultat a été confirmé par d'autres études ayant montré que le risque de développer un cancer de la vessie été plus élevé chez les individus possédant l'allèle *NAT2**5 qui entraîne une dégradation accrue de la protéine *NAT2* s'exprimant par la diminution de son taux et de son activité enzymatique (**Brokmoller et al. 1996 ; Zang et al., 2004**).

Rouissi *et al.* (2009) ont rapporté que cette association n'a été constaté que chez les acétyleurs lents *NAT2**5/*7. Ce génotype s'est avéré surreprésenté chez les patients qui ont présenté un risque sept fois plus élevé que chez les témoins de développer un cancer vésical. Cette association s'expliquerait par la présence de l'haplotype *NAT2**5.

Dans le groupe ethnique asiatique sur un total de sept études trois ont montré l'association entre l'acétylation lente du *NAT2* et la carcinogénèse vésicale : celle de Hosen *et al.* (2014) (OR= 4,74 ; 95%IC= [2,42-9,27] ; $P_{\text{valeur}} = 3,8 \times 10^{-6}$), celle de Cui *et al.* (2013) (OR= 2,99 ; 95%IC= [1,52-5,88] ; $P_{\text{valeur}} = 0,0016$), et celle de Song *et al.* (2009) (OR= 2,42 ; 95%IC= [1,47-4,00] ; $P_{\text{valeur}} = 0,0007$).

Seule l'étude de Carreon *et al.* (2006) a rapporté que le facteur testé est un facteur protecteur contre le cancer de la vessie (OR = 0,32 ; 95%IC= [0,12-0,83] ; $P_{\text{valeur}}=0,026$). En effet, ces auteurs ont cherché l'association entre l'acétylation lente du *NAT2* et la carcinogénèse vésicale chez des travailleurs chinois ayant été exposé au benzidine dans leur secteur professionnel.

Selon ces auteurs, pour les monoarylamines aromatiques, telles que la 2-naphtylamine et le 4-aminobiphényle, également présentes dans la fumée de tabac, la N-acétylation semble être une voie de détoxification; le métabolite acétylé est excrété dans l'urine avant de pouvoir être N-oxydé en une forme réactive. La benzidine, en revanche, est une diarylamine. Dans le foie, la benzidine semble être acétylée en N-acétylbenzidine, qui à son tour peut être acétylée en N, N0-diacétylbenzidine par les enzymes N-acétyl-transférase (NAT). Contrairement aux monoarylamines, la N-acétylbenzidine possède un autre groupe amine libre qui est sensible à la N0-oxydation ou à la N0-glucuronidation. Par conséquent, la N-acétylation n'est pas un mécanisme de détoxification de la benzidine, mais probablement une étape d'activation importante. La benzidine et la N-acétyl-benzidine sont détoxifiées par glucuronidation hépatique et excrétées dans la lumière de la vessie sous forme de glucuronides. On a émis l'hypothèse que les amines aromatiques primaires libérées pourraient être davantage activées

dans la vessie pour initier la carcinogénèse. Par conséquent l'acétylation lente devient dans ce cas un facteur protecteur du cancer vésical induit par benzidine (**Carreon *et al.*, 2006**).

Dans le groupe ethnique caucasien sur un total de onze études cinq ont montré l'association entre l'acétylation lente du *NAT2* et la carcinogénèse vésicale : celle de Klimcakova *et al.* (2011) (OR= 1,90 ; 95%IC= [1,15-3,14] ; P_{valeur} = 0,016), Lin *et al.* (2009) (OR= 1,49 ; 95%IC= [1,15-1,93] ; P_{valeur} = 0,0028), Fontana *et al.* (2009) (OR= 2,37 ; 95%IC= [1,02-5,53] ; P_{valeur} = 0,045), Zhao *et al.*, 2007 (OR= 1,34 ; 95%IC= [1,05-1,71] ; P_{valeur} = 0,021) et enfin celle de Murta-Nascimento *et al.* (2007) (OR= 1,31 ; 95%IC= [1,06-1,63] ; P_{valeur} = 0,014).

L'absence d'association entre le statut d'acétylation *NAT2* et le risque du cancer vésical dans les études restantes (à savoir 11 études) peut être due à la taille relativement restreinte de l'échantillon, à l'indisponibilité de l'appariement des cas et des témoins par rapport au sexe, ainsi qu'au manque d'évaluation des interactions génétiques avec d'autres facteurs tels le tabagisme actif et passif, polluants environnementaux, alimentation et autres gènes.

D'après les résultats globaux tirés du Tableau 4 (si l'on comptabilise le effectifs de l'ensemble des populations étudiées), et suite à la comparaison au groupe de référence (acétyleurs rapides/intermédiaires), le phénotype acétyleur lent semble augmenter le risque de la tumeur vésicale (OR= 1,29 ; 95%IC= [1,19-1,39] ; P_{valeur} ≈ 0).

En effet, plusieurs études mentionnées ci-dessus ont montré que le facteur testé est causatif et ont expliqué que les acétyleurs lents sont moins efficaces dans la détoxification des arylamines et d'autres cancérigènes environnementaux. Effectivement il a été rapporté que la balance entre l'activation et la détoxification des carcinogènes affecte la quantité d'ADN endommagé dont l'effet sera traduit par la suite au niveau cellulaire (**Safarinejad *et al.*, 2013**). Les métabolites des arylamines ou des carcinogènes sont transportés par le système circulatoire et sont absorbés par l'épithélium de la vessie d'où l'activation métabolique aboutit à l'acquisition de propriétés cancérigènes par la formation d'adduits à l'ADN pouvant éventuellement conduire au développement d'un cancer vésical (**Zang *et al.*, 2004**).

Nous avons constaté aussi que le risque du cancer vésical lié au phénotype d'acétylation *NAT2* diffère d'une population à l'autre. En effet, si l'on tient compte des résultats de l'ensemble des études décrites pour chaque population étudiée, le risque du phénotype

d'acétylation *NAT2* semble être plus accru pour la population caucasienne (OR= 1,28 ; 95%IC= [1,16-1,42] ; $P_{\text{valeur}} = 1,5 \times 10^{-6}$) vs celui de la population africaine (OR= 1,58 ; 95%IC= [1,17-2,13] ; $P_{\text{valeur}} = 0,0035$) ou asiatique (OR= 1,30 ; 95%IC= [1,07-1,57] ; $P_{\text{valeur}} = 0,0073$). Ce résultat est conforme aux méta-analyses précédentes (**García-Closas *et al.*, 2005; Song *et al.*, 2020**).

D'après le Tableau 4, nous remarquons aussi, que les fréquences du phénotype lent, chez les témoins nord-africains et chez les témoins caucasiens, sont similaires (56,27% et 56,26, respectivement) contrairement à celles chez les asiatiques (17%). D'après l'étude de Daly *et al.* (2003), le pourcentage d'acétylateurs lents varie selon l'origine ethnique. La population nord-africaine est reconnue comme étant parmi les plus riches en phénotype lent, atteignant jusqu'à 90%. D'après ce même auteur, ce pourcentage est moins de 10% pour les asiatiques et de 50 % chez les caucasiens. Ce qui est partiellement en accord avec les pourcentages obtenus dans notre étude.

Néanmoins, pour pouvoir avoir une confirmation sur la différence qu'il y a entre les trois principaux groupes ethniques (l'Afrique du Nord, l'Asie et Caucase), d'autres tests statistiques doivent être pris en considération, particulièrement la valeur de la Fraction Attribuable sur la Population (FAP) représentée dans les tableaux 5,6 et 7.

Ainsi la différence entre les 3 groupes ethniques sera bien plus évidente.

Tableau 5 : Calculs statistiques des Fractions Attribuables dans la Population – Chez les nord-africains

Cancer de la vessie	Acétylateur lent (Exposé)	Acétylateur rapide/intermédiaire (Non Exposé)	Total
Atteint	238	117	355
Non Atteint	211	164	375
Total	449	281	730
Risque chez les exposés (RE) = $\frac{\text{Exposés Atteints}}{\text{Total des Exposés}} = 0,530066815 = 53 \%$			
Risque chez les non-exposés (RNE) = $\frac{\text{Atteints Non Exposés}}{\text{Total des Non Exposés}} = 0,416370107 = 41,6 \%$			
Risque Relatif (RR) = $\frac{\text{RE}}{\text{RNE}} = 1,273066453$			
Proportion Facteur de Risque (PFR) = $\frac{\text{Exposé Total}}{\text{Effectif Total}} = 0,615068493 = 61,5 \%$			
Fraction Attribuable dans la Population (FAP) = $\frac{\text{PFR (RR-1)}}{(1+\text{PFR (RR-1)})} = 0,143802316 = 14,4 \%$			

D'après le **Tableau 5**, nous pouvons dire que chez les nord-africains au moins 14% des cas incidents, observés dans cette cohorte, sont liés au phénotype d'acétylation lente. Dans ce cas, il apparaît que la susceptibilité génétique chez cette population a un impact plus important par rapport aux autres populations, sachant que chez les nord-africains le tabagisme (cigarettes ou tabac prisé) est chose courante, alors que celui-ci est bien connu comme étant le premier facteur multipliant le risque de manière significative s'il est associé à un acétylateur lent, comme le prouve plusieurs études, dont l'une, récente portée sur la population Algérienne (**Ribouh-Arras et al., 2019**) (OR = 6,77, 95% IC = [2,67-18,93] ; P_{valeur} = 7,20e⁻⁶).

Ainsi, le phénotype d'acétylation lent a été associé à un risque accru du cancer de la vessie chez les fumeurs (**Moore et al., 2011 ; Ribouh-Arras et al., 2019**) du fait que les acétylateurs lents ne peuvent pas détoxifier rapidement les amines aromatiques se trouvant dans la fumée du tabac par N-acétylation. Cette détoxification pourrait devenir saturée à une intensité de consommation tabagique très élevée, ce qui minimiserait davantage l'efficacité de détoxification par NAT2 chez les acétylateurs lents (**Lubin et al., 2007; Moore et al., 2011**).

Tableau 6 : Calculs statistiques des Fractions Attribuables dans la Population – Chez les asiatiques

Cancer de la vessie	Acétylateur lent (Exposé)	Acétylateur rapide/intermédiaire (Non Exposé)	Total
Atteint	267	1001	1268
Non Atteint	274	1333	1607
Total	541	2334	2875
Risque chez les exposés (RE) = $\frac{\text{Exposés Atteints}}{\text{Total des Exposés}} = 0,4935304 = 49,3 \%$			
Risque chez les non-exposés (RNE) = $\frac{\text{Atteints Non Exposés}}{\text{Total des Non Exposés}} = 0,4288774 = 42,8 \%$			
Risque Relatif (RR) = $\frac{RE}{RNE} = 1,150749375$			
Proportion Facteur de Risque (PFR) = $\frac{\text{Exposé Total}}{\text{Effectif Total}} = 0,188173913 = 18,8 \%$			
Fraction Attribuable dans la Population (FAP) = $\frac{PFR (RR-1)}{(1+PFR (RR-1))} = 0,027584603 = 2,7 \%$			

D'après le **Tableau 6**, il est montré que, chez les asiatiques, près de 2,7 % des cas incidents observés dans cette cohorte, sont liés au phénotype acétylation lente.

Ce faible pourcentage est expliqué par les faibles proportions d'individus possédant le phénotype acétylateur lent dans ce groupe ethnique que ce soit chez les cas ou témoins (21,06 % chez les cas vs 17,05% chez les témoins). Il ne peut être corrélé qu'à l'interaction entre l'exposition professionnelle et le phénotype acétylateur lent du gène *NAT2*. En effet, l'exposition aux différents éléments chimiques dans le cadre professionnel, pourrait en être la cause de l'atteinte par ce type de cancer dans ce groupe ethnique, au vu de leur avancée dans le monde de l'industrie, de tout type, allant du pharmaceutique au fabricant automobiles. Cette exposition régulière et prolongée à certains produits tels que les amines aromatiques, les hydrocarbures Aromatiques polycycliques HAP et les Nitrosamines, toujours associé à l'acétylateur lent, représente un risque accru de développer une tumeur vésicale. Plusieurs études ont rapporté que le risque de développer un cancer vésical augmenterait avec le nombre d'années de pratique des professions confirmant ainsi l'effet dose c'est-à-dire

l'accumulation des effets nocifs au fil des temps (Kogevinas *et al.*, 2003 ; Samanic *et al.*, 2008).

Tableau 7 : Calculs statistiques des Fractions Attribuables dans la Population – Chez les caucasiens

Cancer de la vessie	Acétylateur lent (Exposé)	Acétylateur rapide/intermédiaire (Non Exposé)	Total
Atteint	1777	1077	2854
Non Atteint	1947	1514	3461
Total	3724	2591	6315
Risque chez les exposés (RE) = $\frac{\text{Exposés Atteints}}{\text{Total des Exposés}} = 0,47717508 = 47,7 \%$			
Risque chez les non-exposés (RNE) = $\frac{\text{Atteints Non Exposés}}{\text{Total des Non Exposés}} = 0,41566963 = 41,6 \%$			
Risque Relatif (RR) = $\frac{\text{RE}}{\text{RNE}} = 1,14796716$			
Proportion Facteur de Risque (PFR) = $\frac{\text{Exposé Total}}{\text{Effectif Total}} = 0,58970705 = 59 \%$			
Fraction Attribuable dans la Population (FAP) = $\frac{\text{PFR (RR-1)}}{(1+\text{PFR (RR-1)})} = 0,08025449 = 8 \%$			

D'après le **Tableau 7**, chez les caucasiens, il n'y a que 8% des cas incidents qui sont liés au phénotype acétylation lente.

Selon la littérature, il est bien admis que l'âge avancé représente généralement un facteur de risque pour la carcinogénèse vésicale, surtout s'il est associé au tabagisme et l'exposition professionnelle (Bryan *et al.*, 2005). Un autre facteur contribuant à l'augmentation de la concentration de cancérigènes dans les urines des personnes âgées pourrait être la capacité réduite de détoxifier les cancérigènes potentiels du fait de la détérioration du système organique avec le vieillissement (Shariat *et al.*, 2010).

En effet, au fil du temps, l'exposition cumulative face aux carcinogènes qui sont présents en continue dans l'environnement, additionné à l'âge avancé, qui est à l'image que renvoie certaine population caucasienne, comme observée chez les européens, pourrait effectivement expliquer ces résultats liant le facteur acétylateur lent du *NAT2* avec le cancer vésical dans la population caucasienne.

**Conclusion
&
Perspectives**

Au terme de notre travail, nous pouvons conclure que le cancer de la vessie est une pathologie multifactorielle résultant des effets et interactions de nombreux facteurs comportementaux, environnementaux et génétiques.

L'exposition aux différents facteurs de risque est donc un élément déclencheur primordial des tumeurs vésicales. En effet, l'impact d'exposition peut varier d'une personne à une autre selon le degré d'exposition, la dose consommée et la prédisposition génétique (tels les polymorphismes des gènes impliqués dans les voies de détoxification).

Une analyse approfondie portée sur le gène de détoxification polymorphe *NAT2* (N-acétyltransferase 2) a été effectuée sous forme d'une méta-analyse, regroupant trois populations à travers le monde : nord-africaine, asiatique et caucasienne, afin d'affirmer ou d'infirmer d'abord l'implication du profil acétyleur lent du *NAT2* dans l'étiologie du cancer vésical et d'examiner en deuxième lieu la différence d'impact de ce phénotype lent dans les différents groupes ethniques.

Les résultats de notre méta-analyse ont réussi à prouver que le phénotype acétyleur lent du gène *NAT2* était effectivement lié à un risque accru de développer un cancer vésical, contrairement au phénotype acétyleur rapide ou intermédiaire. Ce risque s'avère différent d'une population à l'autre et semble être plus élevé pour la population caucasienne suivi de la population nord-africaine.

Concernant le nombre de cas de cancer vésical attribuables au facteur de risque testé a été estimé en utilisant une méthodologie de fraction attribuable et s'est avérée plus élevée dans la population nord-africaine. Cette fraction attribuable diffère d'un groupe ethnique à l'autre selon sa constitution allélique, ses propriétés démographiques (âge et sexe) et son exposition aux facteurs environnementaux.

En perspective : dans le but d'effectuer des recherches plus détaillées sur le continent africain, et de pouvoir déterminer quelle population africaine est majoritairement exposée au risque du cancer vésical, nous pouvons envisager de :

- Elargir notre échantillon d'étude cas / témoins, en visant toutes les populations africaines (l'Afrique noire et le sud Afrique), et non seulement les nord-africains,

car les effectifs disponibles par rapport à ce continent sont nettement plus bas en comparaison avec les autres populations.

- Examiner les différents types de polymorphismes (SNPs) du gène *NAT2*, et déterminer leur impact sur la carcinogénèse de la vessie. Chercher les polymorphismes les plus représentés dans chaque groupe ethnique et qui seraient associé au profil acétyleur lent *NAT2*.
- Réaliser une méta-analyse se rapportant sur l'effet combiné des gènes de détoxification tels les gènes GSTs (Glutathionne S- transférases) et *NAT2* en impliquant les facteurs environnementaux tels le tabagisme ou l'exposition professionnelle.

Références

Bibliographiques

Webographie

- W1.** Les Echos : Le nombre de cancers devrait exploser d'ici à 2040 dans le monde, (2020), [en ligne], disponible sur : « <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/le-nombre-de-cancers-devrait-exploser-dici-a-2040-dans-le-monde-1168840> ». (consulté le : 20/09/2020).
- W2.** Le Corps Humain, L'Encyclopédie du corps humain en 3D, TLC Edusoft, CDrom version 6.0, 1996. Les mystères du corps humain. [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.corps.dufouraubin.com/pipi/pipi.htm>> (Consulté le 29/03/2020).
- W3.** France Rein. France rein réseau solidaire en action [en ligne]. Disponible sur : <<https://www.francerein.org/articles/les-fonctions-du-rein>> (Consulté le 30/03/2020).
- W4.** Sphère Santé. Sphère-santé spécialiste des troubles urinaires [en ligne]. (2007, mise à jour le 30/10/2017). Disponible sur : <<https://www.sphere-sante.com/incontinence-information/description-systeme-urinaire.html>> (Consulté le 26/02/2020).
- W5.** Hanslik T, Flahault A (interne). Université Médicale Virtuelle Francophone. [en ligne]. (2010, mise à jour le 25/11/2013). Disponible sur : <http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio10/site/html/2_3.html#22> (Consulté le 31/03/2020).
- W6.** Centre International de Recherche Contre le Cancer. Agents classés par les monographies du CIRC, volume1-124. 2019. Available from: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>. Last update: 23/09/2019. Accessed: 08/10/2020.
- W7.** Stacy Simon, Kirsten Eidsmoe, Sandy McDowell et al. American Cancer Society [en ligne]. (Mise à jour le 30/01/2019) Disponible sur : <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html#written_by> (Consulté le 02/04/2020).
- W8.** Fiche info : L'essentiel sur le cancer de la vessie. (2016). D-16\0404. [en ligne]. Disponible sur : « <https://www. Roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/comprendre-cancer/cancer-de-la-vessie.html> ». (Consulté le 04/04/2020).
- W9.** Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw 16, 9; [10.6004/jnccn.2018.0072](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0072)

- W10.** Chopin D., Cappellen D., Radvanyi F., Gattegno B. Association française d'urologie [en ligne]. (Le 06/01/2002) Disponible sur : < <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-17> > (Consulté le : 05/04/2020).
- W11.** Hamosh A. Bladder cancer. Phenotype-Gene Relationships: OMIM; 2016 [cited 2018 30/03/2018]. Available from <https://www.omim.org/entry/109800?search=109800&> .
- W12.** Genetics Home Reference. (2020). CDH1 gene cadherin 1. [En ligne]. Disponible sur : « <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CDH1#sourcesforpage> _____ ». (Consulté le : 08/07/2020).
- W13.** Ref Seq. NCBI : National Center for Biotechnology Information. [en ligne]. (En Septembre 2019, mis à jour le 05/04/2020) Disponible sur : < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10#top> > (Consulté le : 02/05/2020).
- W14.** UniProtKB / Swiss-Prot. GeneCards ®: The Human Gene Database. [en ligne]. (Mis à jour le : 16/08/2019) (Disponible sur : < <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NAT2> > (Consulté le : 08/05/2020).
- W15.** Boukouvala. S. Human NAT2 Alleles (haplotypes). http://nat.mbg.duth.gr/Human%20NAT2%20alleles_2013.htm. Last update: 18/04/2016 Accessed: 09/10/2019.
- W16.** American Cancer Society. (2016, January 26). *Bladder Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging*. [en ligne]. (mise à jour le : 30/01/2019). Disponible sur : <<https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>>. (Consulté le : 26/06/2020).
- W17.** American Society of Clinical Oncology (ASCO), (2019), Bladder Cancer: Diagnosis. [en ligne]. Disponible sur : « <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/diagnosis> ». (Consulté le : 01/08/2020).

Références Bibliographiques

Adrian PM. Bladder cancer. *BMJ.* 1998; 317: 1366-1369.

Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol.* 2013 ; 64(4):639-53.

Blum M, Grant DM, McBride W, Heim M, Meyer UA. Human arylamine N-acetyltransferase genes: isolation, chromosomal localization, and functional expression. *DNA Cell Biol.* 1990; 9:193-203.

Bourrillon A, Cabanis EA, Chapuis Y. Larousse Médicale: Ed 3^{ème} édition. Tatiana Dellesalle-Féat, paris; 2003.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:394-424.

Brokmoller J, Cascorbi I, Kerb R, Roots I. Combined Analysis of Inherited Polymorphisms in Arylamine N-Acetyltransferase 2, Glutathione S-Transferases M1 and T1, Microsomal Epoxide Hydrolase, and Cytochrome P450 Enzymes as Modulators of Bladder Cancer Risk. *Cancer Res.* 1996 ; 56(17) : 3915-25.

Bryan RT, Hussain SA, James ND, Jankowski JA, Wallace MA. Molecular pathways in bladder cancer: part 1. *BJU Int.* 2005 ; 95:485–490.

Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013; 63(2):234-241.

Camilo A, Thomas P. Méméto de pathologie: Ed 2^{ème} édition. Editions Vernazobres-grégo; 2006.

Carreón T, Ruder AM, Schulte PA, Hayes RB, Rothman N, Waters M, et al. NAT2 slow acetylation and bladder cancer in workers exposed to benzidine. *Int J Cancer.* 2006 ; 118(1) :161-168.

Chopin D, Cappellen D, Fradvanyi F, Gattegno B. Tumeurs superficielles de la vessie. *Prog Urol.* 2001 ; 11 (5) : 879-924

Colquhoun A J, Mellon J K. Epidermal growth factor receptor and bladder cancer. *Postgrad Med J.* 2002 ; 78:584–589.

Covolo L, Placidi D, Gelatti U, Carta, A. Scotto Di Carlo A, Lodetti P, et al. Bladder cancer, GSTs, NAT1, NAT2, SULT1A1, XRCC1, XRCC3, XPD genetic polymorphisms and coffee consumption: a case–control study. *Eur J Epidemiol.* 2008 ; 23(5) :355-362.

Cui D, Wang Z, Zhao E, Ma J, and Lu, W. NAT2 polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis. *Lung cancer.* 2011 ; 73(2) :153-157.

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.* 2018; 74(6):784-795.

Dai QS, Hua RX, Zeng RF, Long JT, Peng ZW. XPC gene polymorphisms contribute to bladder cancer susceptibility: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014; 35:447-453.

Daly AK. Pharmacogenetics of the major polymorphicmetabolizing enzymes. *Fundam Clin Pharmacol.* 2003; 17: 27-41.

Di Pietro G, Gadelha SR, Sousa SMB, Santana de Melo PR, Rios Santos F. N-acetyltransferase 2: Slow, intermediate or fast? A booming question of the molecular epidemiology in cancer research. *Open J. Genet.* 2012 ; 2:221-35.

El Desoky ES, AbdelSalam YM, Salama RH, El Akkad MA, Atanasova S, Von Ahsen N, et al. NAT2*5/*5 Genotype (341T>C) Is a Potential Risk Factor for Schistosomiasis-Associated Bladder Cancer in Egyptians. *Ther Drug Monit.* 2005 ; 27(3) :297-304.

Elhawary NA, Nassir A, Saada H, Dannoun A, Qoqandi O, Alsharif A et al. Combined Genetic Biomarkers Confer Susceptibility to Risk of Urothelial Bladder Carcinoma in a Saudi Population. *Dis Markers.* 2017; 2017:14745-60.

Ebbinghaus D, Bánfi G, Selinski S, Blaszkewicz M, Bürger H, Hengstler JG, et al. Polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes in bladder cancer patients of the Semmelweis University Budapest, Hungary. *J Toxicol Environ Health Part A.* 2017, 80(7-8) :423-429.

Fadl-Elmula I. Chromosomal changes in uroepithelial carcinomas. *Cell & chromosome.* 2005 ; 4 : 1.

Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 2013 [30/05/2016]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.

Fontana L, Delort L, Joumard L, Rabiau N, Bosviel R, Satih S, et al. Genetic Polymorphisms in CYP1A1, CYP1B1, COMT, GSTP1 and NAT2 Genes and Association with Bladder Cancer Risk in a French Cohort. *Anticancer Res.* 2009 ; 29(5) :1631.

Fortuny J, Kogevinas M, Zens MS, Schned A, Andrew AS, Heaney J, et al. Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. *BMC Urology.* 2007 ; 7:13-21.

Gandomani H, Tarazoj A, Siri F, Rozveh A, Hosseini S, Borujeni N, et al. Essenciels of bladder cancer worldwide: incidence, mortality rate and risk factors. *Biomed Res Ther.* 2017 ; 4(9):1638-1655.

García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, et al. NAT2 slow acetylation, *GSTM1* null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet.* 2005; 366:649-59.

Goebell PJ, Knowles MA. Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium. *Urol Oncol.* 2010; 28:409-28.

Guaoua S, Ratbi I, Laarabi FZ, Chafai Elalaoui S, Charkaoui Jaouad I, Barkat A, et al. Distribution of allelic and genotypic frequencies of *NAT2* and *CYP2E1* variants in Moroccan population. *BMC Genet.* 2014; 15:156-61.

Hadkhale K, MacLeod J, Demers PA, Martinsen JI, Weiderpass E, Kjaerheim K, et al. Occupational variation in incidence of bladder cancer: a comparison of population-representative cohorts from Nordic countries and Canada. *BMJ Open.* 2017 ; 7(8) :e01653.

Hashemian M, Sinha R, Murphy G, Weinstein SJ, Liao LM, Freedman ND, et al. Coffee and tea drinking and risk of cancer of the urinary tract in male smokers. *Ann Epidemiol.* 2019; 34:33-39.

Hein DW. Molecular genetics and function of *NAT1* and *NAT2*: role in aromatic amine metabolism and carcinogenesis. *Mutat. Res.* 2002; 506(507) 65-77.

Hein DW. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism: effects of carcinogen and haplotype on urinary bladder cancer risk. *Oncogene.* 2006; 25(11):1649-58.

Hein DW, Rustan TD, Doll MA, Bucher KD, Ferguson RJ, Feng Y, et al. Acetyltransferases and susceptibility to chemicals. *Toxicol Lett.* 1992; 64(65):123-30.

Hernandez S, Lopez-Knowles E, Lloreta J, Kogevinas M, Jaramillo R, Amoros A et al. FGFR3 and Tp53 mutations in T1G3 transitional bladder carcinomas: independent distribution and lack of association with prognosis. *Clin Cancer Res.* 2005;11(15):5444-50.

Héry M. Cancers de la vessie et risques professionnels : INRS, Institut national de recherche et de sécurité ; 2009.

Hireche A, Chaoui-Kherouatou N, Ribouh A, Abadi N, Shi MJ, Satta D. Polymorphic deletions of glutathione S-transferases M1, T1 and bladder cancer risk in Algerian population. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018 ; 11(5) :458-462.

Hosen MB, Islam J, Salam MA, Islam M F, Hawlader M Z H, et al. N-acetyltransferase 2 gene polymorphism as a biomarker for susceptibility to bladder cancer in Bangladeshi population. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2015 ; 11(1) :78-84.

Kim YJ, Byun SJ, Ahn H, Kim CS, Hong BS, Yoo S, et al. Comparison of outcomes between trimodal therapy and radical cystectomy in muscle-invasive bladder cancer: a propensity score matching analysis. *Oncotarget.* 2017; 8(40): 68996-9004.

Klimčáková L, Habalová V, Sivoňová M, Nagy V, Šalagovič J, Židzik J. Effect of *NAT2* gene polymorphism on bladder cancer risk in Slovak population. *Mol Biol Rep.* 2011 ; 38(2) :1287-1293.

Koehly C, Rolling A.C, Marchand S. Cancer urothéliaux. In. *Cancérologie : Principaux processus* : Ed. De Boeck, Paris; 2010.

Kogevinas M, Mannetje A, Cordier S, Ranft U, Gonzalez CA, Vineis P, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer cause control.* 2003 ; 14(10) :907-14.

Krech E, Selinski S, Blaszkewicz M, Bürger H, Kadhum T, Hengstler JG, et al. Urinary bladder cancer risk factors in an area of former coal, iron, and steel industries in Germany. *J Toxicol Environ Health, Part A.* 2017 ; 80(7-8) :430-438.

Lei Q, Chattopadhyay K , NelsonHH , Chan KK, Xiang YB, Zhang W. Differential association for *N*-acetyltransferase 2 genotype and phenotype with bladder cancer risk in Chinese population. *Oncotarget.* 2016 ; 7(26) : 40012-40024.

Li S, Peng Q, Chen Y, You J, Chen Z, Deng Y, et al. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms, smoking, and bladder cancer risk: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(9):e73448.

Li Z, Sun M, Wang F, Shi J, Wang K. Association between pioglitazone use and the risk of bladder cancer among subjects with diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis. *Int J Clin Pharm Ther.* 2017 ; 55(3) :210-19.

Lin J, Kamat A, Gu J, Chen M, Dinney CP, Forman MR, et al. Dietary Intake of Vegetables and Fruits and the Modification Effects of GSTM1 and NAT2 Genotypes on Bladder Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 ; 18(7) :2090-2097.

Lubin JH, Kogevinas M, Silverman D, Malats N, García-Closas M, Tardón A, et al. Evidence for an intensity-dependent interaction of NAT2 acetylation genotype and cigarette smoking in the Spanish Bladder cancer study. *Int J Epidemiol.* 2007; 36:236-41.

Lukas C, Selinski S, Prager H, Blaszkewicz M, Hengstler JG, Golka, K. Occupational bladder cancer: Polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes, exposures, and prognosis. *J Toxicol Environ Health, Part A.* 2017 ; 80(7-8) :439-452.

Ma Q. N-Acetyltransferase 2 genotype, exfoliated urothelial cells and benzidine exposure. *Front Biosci.* 2012 ; E4(1) :1966.

Mansouri A, Tostivint V, Rouvellat P, Roumigué M, Gamé X, Huyghe E, et al. La longueur de l'uretère est-elle liée à la taille du patient ? Is the ureteral length associated with the patient's size? *Prog Urol.* 2019 ; 29 (2) :127-132.

Matic M, Pekmezovic T, Djukic T, Mimic-Oka J, Dragicevic D, Krivic B, et al. GSTA1, GSTM1, GSTP1, and GSTT1 polymorphisms and susceptibility to smoking-related bladder cancer: a case-control study. *Urol Oncol.* 2013 ; 31(7) :1184-1192.

Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215.

Mittal RD, Srivastava DS, Mandhani A. NAT2 gene polymorphism in bladder cancer: a study from North India. *Int Braz J Urol.* 2004 ; 30(4) :279-85.

Mitra AP, Cote RJ. Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer. *Ann Rev Pathol.* 2009 ; 4:251-285.

Moore LE, Baris1 DR, Figueroa JD, García-Closas M, Karagas MR, Schwenn MR, et al. GSTM1 null and NAT2 slow acetylation genotypes, smoking intensity and bladder cancer risk: results from the New England bladder cancer study and NAT2 meta-analysis. *Carcinogenesis.* 2010; 32(2):182-9.

Moschini M, Zaffuto E, Karakiewicz PI, Andrea DD, Foerster B, Abufaraj M, et al. External Beam Radiotherapy Increases the Risk of Bladder Cancer When Compared with Radical Prostatectomy in Patients Affected by Prostate Cancer: A Population-based Analysis. *Eur Urol.* 2019; 75(2):319-328.

Murta-Nascimento C, Silverman DT, Kogevinas M, Garcia-Closas M, Rothman N, Tardon A, et al. Risk of Bladder Cancer Associated with Family History of Cancer: Do Low-Penetrance Polymorphisms Account for the Increase in Risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 ; 16(8) :1595-1600.

Nasr R, Temraz S, Mukherji D, Shamseddine A, Akika R, Abbasi S, et al. Distribution and Role of N-acetyltransferase 2 Genetic Polymorphisms in Bladder Cancer Risk in a Lebanese Population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 ; 18(9) :2561-2568.

Nesi G, Nobili S, Cai T, Caini S, Santi R. Chronic inflammation in urothelial bladder cancer. *Virchows Archiv.* 2015; 467:623-633.

Neuzillet Y, Paoletti X, Ouerhani S, Mongiat-Artus P, Soliman H, de The H et al. A Meta-Analysis of the Relationship between FGFR3 and TP53 Mutations in Bladder Cancer. *PloS one.* 2012 ; 7(12):e48993

Nguyen SH, Allin-Pfister AC, Bourouina R. Manuel d'anatomie et de physiologie : Ed. Lamarre ; 2008.

Ovsiannikov D, Selinski S, Lehmann M, Blaszkewicz M, Moormann O, Haenel MW, Hengstler JG, et al. Polymorphic Enzymes, Urinary Bladder Cancer Risk, and Structural Change in the Local Industry. *J Toxicol Environ Health, Part A.* 2012 ; 75(8-10) :557-565.

Pan Q, Thariat J, Bogalhas F, Lagrange JL. Assessment of movements of the different anatomic portions of the bladder, implications for image-guided radiation therapy for bladder cancer. *Cancer /radiotherapie.* 2012; 16(3):167-78.

Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C. Alcohol drinking and bladder cancer. *J Clin Epidemiol.* 2012; 55(7):637-641.

Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larré S, Pignot G, Quintens H et al. Recommandations en onco-urologie 2013 DU CCAFU : Tumeurs de la vessie. *Prog Urol.* 2013 ; 23:105-25.

Pointreau Y, Klotz S, Denis F, Durdux C. Cancer de la vessie. *Cancer/radiothérapie.* 2010 ; 14(1) :189-197.

Prasad SM, Decastro G, Steinberg GD, Medscape. Urothelial carcinoma of the bladder: definition, treatment and future efforts. *Nature Rev Urol.* 2011; 8(11):631-642.

Puzio-Kuter AM, Castillo-Martin M, Kinkade CW, Wang X, Shen TH, Matos T, et al. Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer. *Genes Dev.* 2009; 23:675-80.

Ribouh-Arras A, Kherouatou-Chaoui N, Hireche A, Abadi N, Satta D. Joint effect of N-acetyltransferase 2 gene and smoking status on bladder carcinogenesis in Algerian population. *BioTechnologia.* 2019 ; 100 (2) : 155–168.

Richters A, Aben KKH, Kiemeny LALM. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol.* 2020 ; 38 :1895–1904.

Rouissi K, Ouerhani S, Marrakchi R, Ben Slama MR, Sfaxi M, Ayed M, et al. Combined effect of smoking and inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 on bladder cancer in a Tunisian population. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009 ; 190(2) :101-107.

Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Association of genetic polymorphism of glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1, GSTP1) with bladder cancer susceptibility. *Urol Oncol.* 2013; 31(7):1193-203

Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT, Tardon A, Serra C, Malats N, et al. Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. *Occup Environ Med.* 2008; 65:347-53.

Sanderson S, Salanti G, Higgins J. Joint Effects of the N-Acetyltransferase 1 and 2 (*NAT1* and *NAT2*) Genes and Smoking on Bladder Carcinogenesis: A Literature-based Systematic HuGE Review and Evidence Synthesis. *Am J Epidemiol.* 2007; 166:741-51.

Sarkis J, Samaha R, Kattan J, Sarkis P. Bladder cancer during the COVID-19 pandemic: the calm before the storm? *Future Sci.* 2020 ; 6(8) : FSO615.

Schuhmacher-Wolz U, Dieter HH, Klein D, Schneider K. Oral exposure to inorganic arsenic: evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Crit Rev Toxicol.* 2009 ; 39:271-298.

Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int.* 2010 ;105(3): 300-8

Sherwood L. *Physiologie humaine* : Ed, 3^{ème} édition. De boeck ; 2015.

Silverman DT, Levin LI, Hoover RN. Occupational risks of bladder cancer in the United States: II Nonwhite men. *J Natl Cancer Inst.* 1989 ; 81(19):1480-1483.

Song D, Xing D, Zhang L, Li Z, Liu J, Qiao B. Association of NAT2, GSTM1, GSTT1, CYP2A6, and CYP2A13 gene polymorphisms with susceptibility and clinicopathologic characteristics of bladder cancer in Central China. *Cancer Detect Prev.* 2009 ; 32(5-6) :416-423.

Song Y, Qi X, Liu X. Acetyltransferase 2 Polymorphism is Associated With Bladder Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis Based on 54 Case-Control Studies. *Gene.* 2020 ; 75, 144924.

Stensland KD, Morgan TM, Moinzadeh A, Lee CT, Briganti A, Catto JWF, et al. Considérations relatives au triage des chirurgies urologiques pendant la pandémie COVID-19. *Eur Urol.* 2020 ; 77(6) : 663–666.

TCGA: The Cancer Genom Atlas. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014 ; 507(7492) :315-22.

Thérier J, Solari F, Billaud M. PTEN est un gardien de la sûreté nucléaire. *Med Sci.* 2007 ; 23(5) : 453–454.

Tomlinson DC, Baldo O, Harnden P, Knowles MA. FGFR3 protein expression and its relationship to mutation status and prognostic variables in bladder cancer. *J Pathol.* 2007; 213:91-98.

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: Cancer Journal Clin.* 2015 ; 65(2) :87-108.

Tortora J, Derrickson B. Principes d'anatomie et de physiologie : Ed, 4^{ème} édition. De boeck; 2007.

Toure A, Diop C, Cabral M, Fall M, Lhermitte M, Diouf A, et al. Study of *NAT2* genetic polymorphism in West African subjects: example of an healthy non-smoker Senegalese population. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39: 10489-10496.

Vatsis KP, Weber WW, Bell DA, Dupret JM, Evans DA, Grant DM, et al. Nomenclature for N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics.* 1995; 5(1):1-17.

Vodovar D, Aboab J, Silva S, Tournier N. Comprendre la tomographie par émission de positons (TEP) - une modalité d'imagerie pour la réanimation ? *Méd Intensive Réa.* 2019 ; 28 : 347-352.

Weber WW, Hein DW. N-acetylation pharmacogenetics. *Pharmacol Rev.* 1985; 37:25-79.

Witjes JA. Bladder cancer in 2015: Improving indication, technique and outcome of radical cystectomy. *Nat Rev Urol.* 2016 ; 13(2) :74-76.

Wu H, Wang X, Zhang L, Mo N, Lv Z. Association between N-acetyltransferase 2 polymorphism and bladder cancer risk: Results from studies of the past decade and a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2016 ; 14:122-129.

Yu EY, Wesselius A, van Osch F, Stern MC, Jiang X, Kellen E, et al. The association between coffee consumption and bladder cancer in the bladder cancer epidemiology and nutritional determinants (BLEND) international pooled study. *Cancer Causes Control.* 2019 ; 30(8) :859-870.

Zang Y, Zhao S, Doll MA, States JC, Hein DW. The T341C (Ile114Thr) polymorphism of N-acetyltransferase 2 yields slow acetylator phenotype by enhanced protein degradation. *Pharmacogenetics*. 2004; 14(11):717-23.

Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, Van den Brant PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol*. 2004 ; 21(6) :392-401.

Zhao H, Lin J, Grossman HB, Hernandez LM, Dinney CP, Wu X. Dietary isothiocyanates, GSTM1, GSTT1, NAT2 polymorphisms and bladder cancer risk. *Int J Cancer*. 2007 ; 120(10) :2208-2213.

Zhu D, Xing D, Shen X, Liu J. A method to quantitatively detect H-ras point mutation based on electrochemiluminescence. *Biochem. Biophys Res. Commun*. 2004 ; 324(2) :964-9.

Annexes

Annexe 1 : Formulaire de Consentement

Je soussigné (e), certifie, donner mon consentement éclairé pour participer à l'étude sur le cancer de la vessie, en autorisant les responsables de la présente étude : Mlle Hamrat Hind et Mlle Atmani Rania Fairouz à consulter mes données médicales et à effectuer des prélèvements sanguins dans le but de procéder à une étude génétique.

Patient :

Nom et prénom (en Majuscule) :

Tuteur légal du patient :

Signature : **Date :**

Médecin traitant :

Je soussigné (e), avoir expliqué (e) l'étude au patient ou à son représentant légal.

Nom et prénom (en Majuscule) :

Signature : **Date :**

Annexe 2 : Questionnaire Patient

Date de prélèvement : / /

N° du patient :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

Adresse :

Profession :

Age du diagnostic :

Consommation :

- **Fumeur :** oui non ancien fumeur

Nb de cigarette par jour :

- **Tabac à priser :** oui non ancien consommateur

- **Consommation d'alcool :** oui non ancien consommateur

- **Infection urinaire :** oui non Fréquence :

- **Calculs vésicaux :** oui non Fréquence :

- **Consommation de :**

- **Eau :** En excès Modéré
 Du robinet Minérale Citerne Puits

- **Graisse animale :** En excès Modéré

- **Produits laitiers :** En excès Modéré

- **Fruits et légumes :** En excès Modéré
- **Thé :** En excès Modéré
- **Café :** En excès Modéré
- **Antalgique :** En excès Modéré
- **Antidiabétique :** Oui Non Fréquence :

▪ **Antécédants familiaux :**

- **Cancer de la vessie :** oui non
- **Autres cancers :** oui non

Si oui de quel degré :

Examens :

- Cytologie urinaire
- Biopsie
- Cystoscopie
- Echographie
- ECBU

Traitements :

- Chirurgie : Endoscopie Nb d'intervention :
- Générale
- Chimiothérapie
- Immunothérapie BCG

Histologie :

- Classification TNM :
- Envahissement ganglionnaire : oui non
- Récidive : oui non
- D'autres tumeurs : oui non

Durée du traitement :

Annexe 3 : Questionnaire Témoin

Date de prélèvement : / /

N° du Témoin :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

Adresse :

Profession :

Consommation :

- **Fumeur :** oui non ancien fumeur

Nb de cigarette par jour :

- **Tabac à priser :** oui non ancien consommateur
- **Consommation d'alcool :** oui non ancien consommateur

- **Infection urinaire :** oui non Fréquence :
- **Calculs vésicaux :** oui non Fréquence :

- **Consommation de :**

- **Eau :** En excès Modéré Citerne Puits
 Du robinet Minérale

- **Graisse animale :** En excès Modéré

- **Produits laitiers :** En excès Modéré

- **Fruits et légumes :** En excès Modéré

- **Thé :** En excès Modéré

➤ **Café :** En excès Modéré

➤ **Antalgique :** En excès Modéré

➤ **Antidiabétique :** En excès Modéré Fréquence :

▪ **Antécédants familiaux :**

➤ **Cancer de la vessie :** oui non

➤ **Autres cancers :** oui non

Type de cancer :

Annexe 4 : Protocole de l'extraction d'ADN

L'ADN génomique a été extrait à partir de leucocytes en utilisant la méthode d'extraction au **NaCl**.

La séparation des leucocytes du sang total se fait par lyse hypotonique des globules rouges, en suivant les étapes qui suivent :

- Dans un tube Falcon de 50ml, mettre le sang et compléter à 25ml avec du **TE 20 : 5** et laisser 10min dans la glace.
- Centrifuger à 3900 g (3900 rpm) pendant 10min.
- Aspirer le surnageant avec la trompe à vide.
- Ajouter une nouvelle fois quelques ml de **TE 20 : 5** au culot et le remettre en suspension avec une pastette stérile.
- Compléter à 25ml de **TE 20 : 5** et laisser dans la glace pendant 10min.
- Centrifuger dans les mêmes conditions que précédemment.
- Aspirer le surnageant avec une trompe à vide afin d'obtenir le culot de leucocytes.

A partir de là, il y a le début de **l'extraction d'ADN** qui se fait selon les étapes suivantes :

- Transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15ml.
- Ajouter 3ml de tampon de lyse (**NaCl 400mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, pH 8.2**)
- Ajouter 200µl de **DodécylSulfate de Sodium – SDS** – (détergent qui supprime les liaisons non-covalentes des protéines, permettant ainsi sa dénaturation) à 10%.
- Ajouter 100µl de **protéinase K** (enzyme utilisé pour digérer les protéines, enlevant ainsi les contaminants pour purifier les acides nucléiques) à 10mg/ml.
- Agiter le tube sur une roue rotative à 37°C pendant toute une nuit.
- Le lendemain, refroidir dans de la glace.
- Ajouter 1ml de **NaCl 4M** et agiter vigoureusement à la main.
- Remettre 5min dans de la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15min à 2500 rpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 15ml, ajouter 2 fois son volume d'**éthanol** absolu préalablement refroidi (environ 8ml) et agiter en retournant le tube plusieurs fois et ainsi, **la pelote d'ADN se forme** devenant visible à l'œil nu (Laisser éventuellement 30min à -20°C si la pelote ne se forme pas).

- Récupérer la pelote d'ADN grâce à une pipette Pasteur et la rincer 2 fois avec de l'**éthanol** à 70% dans un tube eppendorf stérile.

Enfin vient la dernière partie du protocole qui est **la solubilisation de l'ADN** :

- Ajouter entre 300 et 1000µl de **TE** 10 : 1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.
- Laisser une nuit sur l'agitateur rotateur à 37°C, puis à une température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jours).

Résumés

Résumé :

Objectif : Le cancer de la vessie est une maladie multifactorielle due à l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. La susceptibilité individuelle par rapport au risque du cancer de la vessie est modulée par les polymorphismes génétiques portés par certains gènes dont les gènes codant pour les enzymes de détoxification. Parmi ces gènes les N -Acétyltransférases (*NAT*) impliqués dans la phase II de détoxification de plusieurs xénobiotiques. Cependant, les études, cherchant l'implication des profils acétyleurs *NAT2*, ne sont pas toujours concluantes. Afin d'illustrer si le phénotype de l'acétylateur lent *NAT2* peut influencer la susceptibilité au cancer de la vessie, nous avons réalisé cette méta-analyse.

Méthodes : Une méta-analyse, regroupant un total de 21 études cas-témoins portées sur trois groupes ethniques et explorant l'association entre l'acétylateur lent du gène *NAT2* et le risque du cancer de la vessie, a été réalisée. Des bases de données, notamment Google Scholar, World Wide Science, Science Research et (Pubmed), ont été consultées. Les odds ratios (OR), les intervalles de confiance (IC) à 95% et les P valeurs ont été calculés. Concernant le nombre de cas de cancer vésical, attribuables au facteur de risque testé, a été estimé en utilisant une méthodologie de fraction attribuable.

Résultats : Le phénotype acétyleur lent du gène *NAT2* est lié à un risque accru de développer un cancer vésical, contrairement au phénotype acétyleur rapide/ intermédiaire (OR= 1,29 ; 95%IC= [1,19-1,39] ; P_{valeur} ≈ 0). Ce risque s'avère différent d'une population à l'autre et semble être plus élevé pour la population caucasienne (OR= 1,28 ; 95%IC= [1,16-1,42] ; P_{valeur} = 1,5^{e-6}). La FAP de la population nord-africaine (14%) est plus élevée que celle des autres populations.

Conclusion : Le phénotype acétyleur lent *NAT2* représente un facteur de risque du cancer vésical. Ce risque diffère d'un groupe ethnique à l'autre selon sa constitution allélique, ses propriétés démographiques (âge et sexe) et son exposition aux facteurs environnementaux.

Mots clés : Cancer de la vessie, Facteur de risque, N-acétyltransférase 2, Polymorphismes, Acétylateur lent, Méta-Analyse.

Abstract :

Objective: Bladder cancer is a multifactorial disease due to the interaction between genetic factors and environmental factors. The individual susceptibility to the risk of bladder cancer is modulated by genetic polymorphisms carried by certain genes including the genes encoding the detoxifying enzymes. Among these genes, the N-acetyltransferases (NAT) involved in the detoxification phase II of several xenobiotics. However, studies looking for the involvement of NAT2 acetylator profiles are not always conclusive. In order to illustrate whether the NAT2 slow acetylator phenotype may influence the susceptibility to bladder cancer, we conducted this meta-analysis.

Methods: A meta-analysis involving 21 case-control studies in three ethnic groups exploring the association between slow acetylator of the NAT2 gene and the risk of bladder cancer was performed. Databases including Google Scholar, World Wide Science, Science Research and (Pubmed) were consulted. Odds ratios (OR), 95% confidence intervals (CI), and P values were calculated. Regarding the number of bladder cancer cases attributable to the tested risk factor was estimated using an attributable fraction methodology.

Results: The slow acetylator phenotype is linked to an increased risk of developing bladder cancer, unlike the rapid / intermediate acetylator phenotype (OR = 1.29; 95% CI = [1.19-1.39]; P value \approx 0). This risk turns out to differ from one population to another and seems to be higher for the Caucasian population (OR = 1.28; 95% CI = [1.16-1.42]; P value = $1.5e^{-6}$). The FAP of the North African population (14%) is higher than that of others populations.

Conclusion: The NAT2 acetylator phenotype represents a risk factor for bladder cancer. This risk differs from one ethnic group to another depending on its allelic constitution, demographic properties (age and sex) and exposure to environmental factors.

Keywords: Bladder Cancer, Risk Factor, N-acetyltransferase 2, Polymorphisms, Slow Acetylator, Meta-Analysis.

ملخص:

الغرض: يعد تفاعل العوامل الوراثية والعوامل البيئية عامل من بين عدة عوامل التي تؤدي إلى ظهور مرض سرطان المثانة. تتغير قابلية كل فرد لإصابة بسرطان المثانة على حسب الأشكال الجينية المتعددة التي تحملها جينات معينة كالجينات التي ترمز لإنزيمات طرح السموم، من بين هذه الجينات جين (NAT) N-Acétyltransférases الذي يشارك في المرحلة II لطرح السموم لعدة أكسينوبيوتيكات، ومع ذلك هناك عدة دراسات تبحث عن تورط NAT2 التي لم تتحصل على نتيجة، لتوضيح ما إذا كان النمط الظاهري للاستيل البطيء NAT2 قد يؤثر على قابلية الإصابة بسرطان المثانة قمنا بتحقيق هذا التحليل البعدي.

المنهجية: قمنا بتحليل بعدي بجمع 21 دراسة (سليمين- مصابين) من ثلاث مجموعات عرقية للكشف على الرابط بين الأستيل البطيء لجين NAT2 وخطر الإصابة بسرطان المثانة، حققنا قاعدة معطيات كما تم استخدام بحوث ودراسات والبحث في Science Research World Wide Science, Google Scholar, (Pubmed) و (OR) odds ratios بقيمة P بنسبة مصداقية 95%. فيما يخص عدد حالات سرطان المثانة التي سببها يرجع إلى عامل الخطر قد تم حسابها باستعمال منهجية الكسر المنسوب.

النتيجة: يرتبط النمط الظاهري للاستيل البطيء NAT2 بزيادة خطر الإصابة بسرطان المثانة على عكس النمط الظاهري السريع/المتوسط. (OR= 1,29 ; 95%IC= [1,19-1,39] ; P Valeur ≈0). وجد هذا الخطر يختلف من مجموعة إلى أخرى ويبدو أن أعلى نسبة لسكان القوقاز (OR= 1,28 ; 95%IC= [1,16-1,42] ; P Valeur = 1,5^{e-6}) لسكان شمال إفريقيا (14%) من السكان الآخرين.

الخاتمة: يمثل النمط الظاهري لاستيل البطيء NAT2 عامل خطر للإصابة بسرطان المثانة، ويختلف هذا الخطر من مجموعة عرقية إلى أخرى حسب تركيبها الأليلية وخصائصها الديمغرافية (العمر، الجنس) والتعرض لعوامل بيئية.

الكلمات المفتاحية: سرطان المثانة، عامل الخطر، N-acétyltransférase 2، تعدد الأشكال، الأستيل البطيء، الدراسة التحليلية.

**Profil acétyleur lent du gène N-acétyltransférase – NAT2 – et cancer
vésical : Méta-analyse**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique.

Résumé :

Objectif : Le cancer de la vessie est une maladie multifactorielle due à l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. La susceptibilité individuelle par rapport au risque du cancer de la vessie est modulée par les polymorphismes génétiques portés par certains gènes dont les gènes codant pour les enzymes de détoxification. Parmi ces gènes les N -Acétyltransférases (NAT) impliqués dans la phase II de détoxification de plusieurs xénobiotiques. Cependant, les études, cherchant l'implication des profils acétyleurs NAT2, ne sont pas toujours concluantes. Afin d'illustrer si le phénotype de l'acétylateur lent NAT2 peut influencer la susceptibilité au cancer de la vessie, nous avons réalisé cette méta-analyse.

Méthodes : Une méta-analyse, regroupant un total de 21 études cas-témoins portées sur trois groupes ethniques et explorant l'association entre l'acétylateur lent du gène NAT2 et le risque du cancer de la vessie, a été réalisée. Des bases de données, notamment Google Scholar, World Wide Science, Science Research et (Pubmed), ont été consultées. Les odds ratios (OR), les intervalles de confiance (IC) à 95% et les P valeurs ont été calculés. Concernant le nombre de cas de cancer vésical, attribuables au facteur de risque testé, a été estimé en utilisant une méthodologie de fraction attribuable.

Résultats : Le phénotype acétyleur lent du gène NAT2 est lié à un risque accru de développer un cancer vésical, contrairement au phénotype acétyleur rapide/ intermédiaire (OR= 1,29 ; 95%IC= [1,19-1,39] ; P Valeur \approx 0). Ce risque s'avère différent d'une population à l'autre et semble être plus élevé pour la population caucasienne (OR= 1,28 ; 95%IC= [1,16-1,42] ; P Valeur = 1,5e-6). La FAP de la population nord-africaine (14%) est plus élevée que celle des autres populations.

Conclusion : Le phénotype acétyleur lent NAT2 représente un facteur de risque du cancer vésical. Ce risque diffère d'un groupe ethnique à l'autre selon sa constitution allélique, ses propriétés démographiques (âge et sexe) et son exposition aux facteurs environnementaux.

Mots clés : Cancer de la vessie, Facteur de risque, N-acétyltransférase 2, Polymorphismes, Acétylateur lent, Méta-Analyse.

Président (e) : SATT A D.

(Prof - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Rapporteur : CHAOUI-KHEROUATOU N.

(MCA- Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Co-encadreur : HIRECHE A.

(MCB- Université Ahmed Draia Adrar)

Examineur : REZGOUNE-CHELLAT D.

(MCA -Université des Frères Mentouri, Constantine 1).