

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

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 Moléculaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé

L'apport de la cytogénétique au Cancer de la Vessie

Présenté et soutenu par :

Le 23 /09/2021

- BELHANNACHI MALEK
- AKAAR RANIA

Jury d'évaluation :

Présidente : Mme. CHELAT-REZGOUNE Djalila Professeur- UFM Constantine 1.

Encadreur : Mme. BENHIZIA Hayet MCA. UFM Constantine 1.

Examinatrice : Mme. SEDTRATI Wissem MCB. UFM Constantine 1.

Année universitaire
2020 - 2021



Remerciements

Tout d'abord nous remercions DIEU pour nous avoir donné la santé, la volonté, le courage pour affronter la pression continue et réussir nos études comme nous l'avons toujours souhaité.

Qu'il nous soit permis d'exprimer nos sentiments d'estime et de considération pour notre promotrice Dr. Benhizia Hayet qui nous a honoré en acceptant la direction de ce mémoire. On la remercie vivement pour sa grande gentillesse, sa patience, son encouragement, sa constante disponibilité, son soutien indéfectible et sa grande expérience dans ce domaine.

On tient aussi à adresser nos sincères remerciements au Pr. CHELLAT-REZGOUNE D, pour nous avoir fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de ce mémoire.

Nous n'allons surtout pas oublier de remercier Dr. SEDRATI Wissem pour avoir accepté d'examiner et de juger notre travail.

Merci à tous les enseignants du département de biologie animale artisans de notre formation universitaire, on vous remercie infiniment pour toutes ces précieuses années d'étude.



Table des matières

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

Chapitre I. Généralités sur l'Appareil Urinaire

1-La vessie	3
1-1- Définition	3
1-2- Anatomie	3
1-2-1- Position	3
1-2-2- Capacité.....	3
1-2-3- Structure.....	3
1-2-3-1-Configuration extérieure.....	3
1-2-3-2-Configuration intérieur.....	4
1-2-3-3-Moyens de fixité.....	4
1-2-3-4-Rapports	5
1-3-Histologie	5
1-3-1- La muqueuse	5
1-3-2- La musculuse	7
1-3-3- L'adventice	7
1-4- Physiologie de la vessie.....	8
1-4-1- La continence.....	8
1-4-2- La miction	8
2- Les voies urinaires	8
2-1- Définition.....	8
2-2- Rappel anatomique	8

2-3- Rappel physiologique	9
---------------------------------	---

Chapitre II. Tumeurs de la vessie

1- Principaux facteurs de risque.....	11
1-1- Tabac.....	11
1-2- les carcinogènes industriels	11
1-3- La bilharziose urinaire.....	12
1-4-Irritations vésicales chroniques.....	13
1-5-Cancers de la vessie liés au traitement.....	13
1-6-L'irradiation pelvienne	13
2- Epidémiologie.....	13
2-1-Dans le monde.....	13
2-2-En Afrique	15
3- Diagnostic.....	15
3-1- Symptomatologie	15
3-2- Examen clinique.....	15
3-2-1- Interrogatoire	15
3-2-2- Examen abdominal	16
3-3- Moyens d'exploration du cancer de la vessie	16
3-3-1- Biologie.....	16
3-3-1-1-Examen cytbactériologie urinaire	16
3-3-1-2-Cytologie urinaire.....	16
3-3-2- Imagerie	17
3-3-2-1-Echographie par voie sus pubienne	17

3-3-2-2-Urographie intra veineuse	18
3-3-2-3-Endoscopie vésicale	18
3-3-2-4-Résection endoscopique.....	19
3-4- Bilan d'extension.....	19
3-4-1-Uro-tomodensitométrie ou uro-scanner	19
3-4-2-TDM thoraco-abdomino pelvienne.....	19
3-4-3-Imagerie par résonance magnétique.....	20
3-4-4-La scintigraphie osseuse	20
3-4-5-Tomographie à émission de positrons couplée au scanner.....	20
3-4-6-Curage ganglionnaire.....	21
4- Etude Anatomopathologique de la tumeur.....	21
4-1- Caractérisation des tumeurs	21
4-2- Classification des tumeurs primitives.....	22
4-2-1- Classification histologique.....	22
4-2-2- Stade.....	22
4-2-2-1- Tumeurs de vessie superficielles.....	24
4-2-2-2- Tumeurs de vessie profondes.....	24
4-2-2-3- A part le carcinome in situ.....	25
4-2-3- Le grade tumoral	25
5- Pronostic.....	25
5-1- Les informations importantes à propos du patient.....	25
5-2- La détermination du stade du cancer.....	26
5-3- La détermination du grade du cancer.....	26

5-4-Le nombre et la taille de la tumeur	26
6- Traitement.....	26
6-1-Résection transurétrale de la vessie.....	26
6-2-Cystectomie totale.....	26
6-3-Chimiothérapie.....	27
6-4-Radiothérapie.....	27
6-5-Immunothérapie par BCG	27

Chapitre III. Etude Cytogénétique des gènes impliqués dans les tumeurs vésicales

1- Génétique des carcinomes de la vessie.....	29
1-1-Les pertes de matériel génétique.....	30
1-2-Les amplifications géniques.....	36
Conclusion et perspectives.....	38
Références bibliographiques	39
Résumés	

Liste des abréviations

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CGH : Hybridation génomique comparative

CHED : Chemoreceptor glutamine deam

CIS : Carcinome in situ

CMV : Cisplatine, Méthotrexate, Vinblastine

ECBU : Examen cyto-bactériologique des urines

EXT 2: Exostosinglycosyltransferase -2

FDG: Deoxy-2-fluoro-D-glucose

FISH: Hybridation in situ fluorescente.

GAS1: GrowthArrestSpécific 1

GC: Gemcitabineciplatine

IARC: International agency research on cancer

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MMC : Mitomycine C

MVAG : Méthotrexate vinblastine,Adrincine, cysplatine

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PAT : Phosphinothricin N-acetyl transférase

PET : Tomographie à émission de positrons

PTC : Phénylthiocarbamide

RTUV : Résection trans-urétrale de la vessie

Ta-T1 : Tryptophane amino-acidepremease

TDM : Tomodensitométrie

TNM : Tumeur, node , métastasis

TVIM : Tumeur de vessie infiltrant le muscle

TVNIM : Tumeur de vessie non infiltrant le muscle

UIV : Urographie intra veineuse

OMS : organisation mondiale de santé

INRSP : institut national de recherche en santé publique

CIRC : centre international de recherche sur le cancer

Liste des figures

Figure 1 : Aspect de la vessie et de sa paroi sur une coupe frontal.....	7
Figure 2 : L'appareil génito-urinaire chez la femme.....	10
Figure 3 : L'appareil génito-urinaire chez l'homme.....	10
Figure 4 : Schéma de la classification des tumeurs de la vessie.....	22
Figure 5 : Récapitulatif des anomalies chromosomiques dans les carcinomes de la vessie.....	30

Liste des tableaux

Tableau 1 : TNM 1997 concernant le cancer de la vessie.....	23
--	----

Introduction

La vessie est le siège privilégié de développement de tumeurs du tractus urinaire, effet « réservoir » avec un temps de contact urine/muqueuse particulièrement long. Les tumeurs de vessie font partie des tumeurs dérivées de l'urothélium des voies urinaires décrites sous diverses appellations tumeurs urothéliales, excréto-urinaires, paramalpighiens, tumeurs à cellules transitionnelles.

Elles sont caractérisées par leur multifocalité et leur grande tendance à récidiver sur l'ensemble de l'urothélium, d'où la nécessité d'une surveillance régulière et prolongée [1]. Les tumeurs de vessie se divisent en deux sous-groupes, les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle qui posent deux problèmes majeurs le risque de récurrence et le risque de progression vers un stade ou un grade plus élevé. Les tumeurs de vessie infiltrant le muscle dont le risque de métastase et de décès est important, ce qui justifie un traitement locorégional radical [2].

Survenant fréquemment vers la cinquième décennie, les cancers de vessie occupent le deuxième des cancers urologiques après celui de la prostate et la première cause de mortalité par cancer en clinique urologique [3]. De multiples facteurs de risque sont incriminés. Les plus importants sont le tabac, les infections et irritations chroniques de la vessie et l'exposition professionnelle. Le diagnostic d'une tumeur de vessie est devenu facile grâce aux moyens d'explorations modernes mais pose des problèmes de prise en charge thérapeutique et de pronostic surtout pour les formes infiltrantes [1].

C'est une pathologie redoutable tant par la nature pénible des symptômes au cours de son évolution que par la difficulté et le caractère souvent mutilant de sa thérapeutique. Le diagnostic est tardif du fait que, d'une part l'hématurie, signe majeur est un signe capricieux le plus souvent banalisé dans notre contexte, et d'autre part les difficultés financières des populations qui ne peuvent faire face à des frais médicaux de plus en plus élevés.

Le traitement de référence des tumeurs infiltrantes de la vessie est la cystectomie totale avec curage ganglionnaire pelvien. Depuis, la fin des années 1990, une stratégie conservatrice par chimiothérapie concomitante s'est progressivement développée et peut actuellement constituer une alternative thérapeutique à la chirurgie radicale chez les patients bien sélectionnés [4].

Des études antérieures ont démontré que le stade pathologique, la multifocalité, le grade de tumeur, la présence du carcinome in situ et l'envahissement ganglionnaire constituent les principaux facteurs pronostiques chez les patients atteints de tumeur de la vessie [5,6].

La cytogénétique médicale est en pleine révolution. Le caryotype mis au point en 1956, n'est désormais plus l'examen de première intention pour l'exploration des anomalies chromosomiques. Il est aujourd'hui supplanté par l'hybridation in situ fluorescente (FISH) et l'hybridation génomique sur réseau d'ADN ou CGH array qui est l'aboutissement du développement des techniques de cytogénétique moléculaire dont le début remonte aux années 80.

L'ère moderne de la cytogénétique oncologique a débuté en 1960 avec la découverte, par Nowell et Hungerford, du chromosome Philadelphie, caractéristique de la leucémie myéloïde chronique, interprété comme le résultat de la délétion d'un chromosome 22. La cytogénétique oncologique a déjà permis d'identifier de nombreuses altérations génomiques.

La CGH array détecte des déséquilibres génomiques avec une résolution 10 à 500 fois supérieure à celle du caryotype (qui est de 5 à 10 millions de paires de bases). De ce fait, la taille d'un segment chromosomique remanié peut être déterminée avec précision ce qui permet de connaître, son contenu génique et donc de faciliter l'établissement des corrélations phénotype – génotype

L'objectif de ce travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques des tumeurs de la vessie, déterminer les facteurs de risque et décrire la symptomatologie des tumeurs de la vessie. Comme objectif spécifique, nous ferons ici un état des acquis et des perspectives de la cytogénétique dans les tumeurs de la vessie.

Chapitre I

Généralités sur l'appareil urinaire

1- LA VESSIE

1-1 Définition

La vessie est un organe musculo-membraneux de forme sphérique situé en position rétro péritonéale, dans lequel l'urine qui s'écoule par les uretères s'accumule et séjourne dans l'intervalle des mictions [7].

1-2 Anatomie

1-2-1 Position

Chez l'adulte, vide, la vessie est contenue dans la cavité pelvienne en arrière de la symphyse pubienne. Pleine est distendue, elle déborde en haut l'excavation pelvienne et fait saillie dans l'abdomen. Chez l'homme, elle repose sur la prostate qui la sépare du plancher pelvien. Elle répond en bas aux vésicules séminales et en arrière au rectum.

Chez la femme, la vessie repose en avant de l'utérus et du vagin, au - dessus du plancher pelvien. Chez le nouveau-né, elle occupe une place plus haute dans la cavité abdominale. Elle s'enfonce peu à peu dans la cavité pubienne [8].

1-2-2 Capacité

Pour un diamètre moyen de 6 à 8 cm, la capacité physiologique moyenne de la vessie est d'environ 350 ml. Cette capacité moyenne correspond à un besoin pressant d'uriner. En dessous de 200 ml, la réplétion vésicale est réelle et entraîne un besoin moins pressant ; au-dessus de 500 ml le besoin est alors franchement douloureux. La capacité maximale de la vessie peut dans certains états pathologiques dépasser 3 litres [9].

1-2-3 Structure

1-2-3-1 Configuration extérieure

La vessie présente :

- Une face supérieure tapissée par le péritoine : vide, elle est triangulaire à sommet antérosupérieur et concave en haut. Pleine, elle se distend en dôme qui s'élève au-dessus de l'implantation de l'ouraque d'où la formation du cul de sac péritonéal pré-vésical d'autant

plus profond que la réplétion vésicale est plus importante ;

- Une face postéro inférieure ou base ;
- Une face antéro- inférieure ou espace pré-vésical ou espace de Retzius convexe ;
- Un bord postérieur ;
- Deux bords latéraux longés par l'artère ombilicale ;
- Trois angles : un angle antérieur et deux angles latéraux (droit et gauche) [10].

1-2-3-2 Configuration intérieure

La cavité vésicale est tapissée d'une muqueuse blanc rosée sillonnée de vaisseaux. Lisse chez l'enfant, elle peut être soulevée chez l'adulte par des saillies de la couche musculaire qui sont très accentuées dans la vessie de lutte.

A la base, le col vésical qui est une région de partage entre la vessie et l'urètre. Il constitue avec les orifices urétéraux en arrière et en dehors les trois sommets du trigone de lieutaud. Le col est en général circulaire, souple, normalement fermé mais admettant la pulpe du petit doigt [10].

1-2-3-3 Moyens de fixité

La vessie est maintenue :

- A son sommet par l'ouraque fibreux ;
- En bas par le bloc urétroprostatique chez l'homme et l'urètre chez la femme ;
- En avant par l'aponévrose ombilico-prévésicale ;
- En arrière : chez l'homme par l'aponévrose de Denonvilliers ;
- Latéralement par les lames sacro génito-pubiennes ;
- En haut, le péritoine ferme la loge.

La vessie est séparée de la loge par une couche cellulo-conjonctive qui permet le clivage, mais la cystectomie totale pour une tumeur maligne doit passer en dehors de la loge [10].

1-2-3-4 Rapports

La face supérieure est en rapport avec le péritoine qui répond aux anses grêles, au colon pelvien et chez la femme au corps de l'utérus en arrière. La face antéro- inférieure répond à la symphyse pubienne, au pubis, à la partie antérieure de l'obturateur interne et des releveurs revêtus de leurs aponévroses. Elle est séparée de ces éléments par l'aponévrose ombilico-prévésicale, et en avant d'elle par l'espace cellulaire de Retzius [10].

La face postéro inférieure ou base :

Chez l'homme : en bas, à la prostate à laquelle elle est unie de façon intime. En arrière aux vésicules séminales obliques en bas les uretères, les ampoules des canaux déférents qui convergent en descendant vers la base de la prostate. Au-dessus, le péritoine tapisse la vessie, le fond des vésicules et décrit le cul de sac de Douglas en se réfléchissant sur le rectum.

Chez la femme : dans son tiers supérieur au col de l'utérus dont elle est séparée par le tissu cellulaire aisément clivable. Dans son tiers inférieur au vagin, dont le clivage surtout en bas est difficile [10].

Les bords latéraux :

-A vessie vide, ils sont longés par l'artère ombilicale. Les canaux déférents croisent cette artère en dedans en se dirigeant vers la face postérieure.

-A vessie pleine, les bords deviennent des faces qui, en se développant, attirent le péritoine pelvien et s'en revêtent [10].

1-3 Histologie de la vessie

La paroi vésicale est constituée de trois plans.

1-3-1 La muqueuse

La muqueuse est constituée d'un épithélium et d'un chorion.

a- L'épithélium

L'épithélium vésical appelé l'urothélium est un épithélium pseudostratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou distendue [11]. Il repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou

lamina propria. On décrit trois couches de cellules urothéliales :

-La couche de cellules basales comporte des noyaux non alignés. Au sein de l'assise basale, il existe des cellules endocrines éparses, exprimant les marqueurs des cellules neuroendocrines. Ces cellules sont très rares dans la vessie, mais plus fréquentes dans la partie proximale de l'urètre. Elles sont susceptibles de sécréter diverses hormones telles que la sérotonine, l'HCG, la somatostatine et la bombésine [11].

-La couche de cellules intermédiaires est formée de 1 à 4 assises. Ces cellules sont à distinguer des cellules basales ; elles sont ovoïdes avec un grand axe perpendiculaire. Elles sont aussi appelées cellules en raquette car certaines d'entre elles possèdent un prolongement cytoplasmique amarré à la membrane basale épithéliale. Cette particularité a valu à cet épithélium d'être parfois considéré comme un épithélium pseudostratifié [11].

-La couche superficielle est en contact avec la lumière vésicale, et est composée de cellules de grandes tailles, encore appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou en parapluie. Ces cellules comportent parfois plusieurs noyaux, chacune d'elle coiffe plusieurs cellules intermédiaires, et elles n'ont aucun contact avec la membrane basale épithéliale [11].

Le pôle apical de ces cellules est tapissé d'un film de sialomucines qui constitue le glycocalyx et se colore par le PAS (Periodic Acid Schiff), le mucicarmin et le bleu alcian à pH acide. Chez la femme le trigone est recouvert par un épithélium malpighien non kératinisé qui est soumis aux mêmes exigences hormonales cycliques œstrogéniques que la muqueuse vaginale, ce qui explique que l'examen cytologique urinaire a pu être utilisé dans le passé pour étudier le statut hormonal de la femme [11].

b- Le chorion ou lamina propria

Il est composé d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous-jacent. Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais aux pourtours des orifices urétraux et sur le dôme. Il comporte deux parties l'une superficielle, et l'autre profonde, qui sont séparées par la musculaire muqueuse [11].

La musculaire muqueuse se présente comme une mince couche de cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus. Elle fait souvent

défaut au niveau du trigone vésical où le chorion est particulièrement mince. La musculature muqueuse est située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculature propre [11].

1-3-2 La musculature

La musculature appelée aussi détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Au niveau du trigone, la musculature résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche longitudinale de l'urètre intra-mural et du muscle détrusor ; ce qui explique que les faisceaux musculaires sont de plus petite taille et moins ordonnés. Le col vésical est formé par la contribution du muscle lisse venant du trigone, du détrusor et de l'urètre [11].

1-3-3 L'adventice

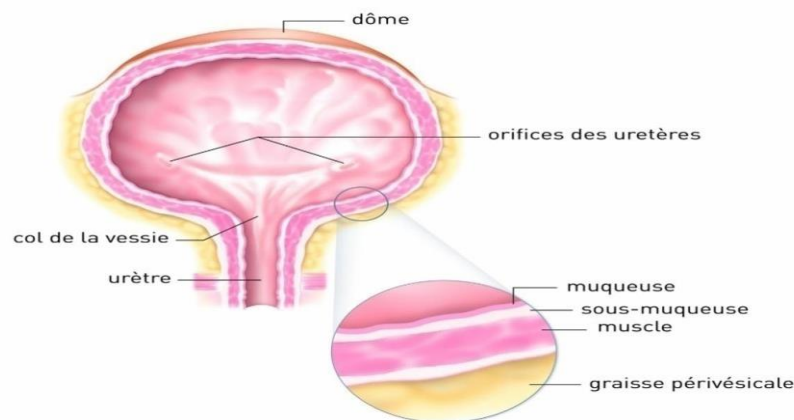


Figure1. Aspect de la vessie et de sa paroi sur une coupe frontale [12].

L'adventice couverte par la séreuse à la partie supérieure de la vessie. Elle est composée de tissu adipeux, elle couvre le plan musculaire et est tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale [11].

1-4 Physiologie de la vessie

L'urine est un liquide jaune ambré, d'odeur spéciale, de réaction en général acide de densité de 1,020. Le rein élimine en les concentrant certains éléments du sang, cette élimination est sélective puisque le rein retient, sans les éliminer, d'autres éléments (protides). Enfin, le rein a des fonctions de synthèse puisque l'urine contient des éléments que l'on

ne trouve pas dans le sang et qui ne peuvent avoir été fabriqués que par le rein [13].

1-4-1 La continence

La continence urinaire est le résultat d'un équilibre entre la pression intra vésicale et la pression intra urétrale. Elle dépend d'un système neuromusculaire complexe. Pendant la phase de remplissage vésical, la pression urétrale reste supérieure à la pression vésicale chez le sujet continent [14,15 ,16].

Le cycle continence miction est rendu possible par une succession de réflexes intégrés, l'ensemble étant sous contrôle de la volonté. Ainsi la phase de continence est plus longue que la phase mictionnelle vu que la vessie se remplit d'urine et à un certain degré ça se ressent grâce à des capteurs nerveux, des tensio-récepteurs, sensibles à la différence de tension de la paroi de la vessie dans laquelle ils sont situés [17].

1-4-2 La miction

Au moment d'uriner ce qui est l'atteinte de la capacité physiologique (300 ml) , les récepteurs à l'étirement de la paroi vésicale transmettent des influx nerveux aux centres cérébraux supérieurs qui nous informent de l'envie d'uriner ce qui fait que la paroi musculaire de la vessie « le détrusor » se contracte , l'orifice situé à la base de la vessie s'ouvre et l'urine s'évacue par l'urètre ; c'est la phase de vidange , qu'on appelle aussi la miction[14 ,15 , 18].

2-LES VOIES URINAIRES

2-1 Définition

L'appareil urinaire est un ensemble d'organes assurant l'épuration du sang ainsi que la production et l'élimination de l'urine. L'appareil urinaire se compose de deux reins, des uretères, d'une vessie, d'un urètre et d'un méat urinaire. Il se forme et commence à fonctionner avant la naissance [19].

2-2 Rappel anatomique

Le corps humain possède deux reins fixés sous les côtes, ils sont en liaison avec l'artère rénale, par laquelle arrive le sang à filtrer [20]. Chez l'adulte, chaque rein pèse environ 150g

et mesure 12cm de haut, 7cm de large et 3cm d'épaisseur. Sa face interne concave présente une dépression ou hile, où les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques, les nerfs et l'uretère pénètrent dans le rein ou le quittent [21].

Le rein est entouré de trois couches de tissus qui le protègent et le maintiennent : un tissu externe conjonctif dense, une couche moyenne de tissu adipeux, et au contact du rein, un tissu fibreux transparent ainsi une capsule [22].

Les uretères sont des conduits longs de 22 à 25cm et très fins, avec un diamètre de 3mm [22]. Ils ont pour rôle d'acheminer l'urine dès sa formation dans les bassinets jusqu'à la vessie. Cette fonction est facilitée par la structure de leur paroi, qui est formée de trois couches tissulaires superposées :

- Une couche interne, dite la muqueuse, qui sécrète du mucus la protégeant contre l'érosion que peuvent causer certains composants urinaires,
- Une couche musculaire intermédiaire, constituée de fibres musculaires lisses longitudinales et circulaires,
- Une couche externe, faite de tissu conjonctif fibreux.

C'est grâce à l'activité péristaltique de la couche musculaire que l'urine progresse dans l'uretère jusqu'à la vessie [23]. La vessie qui est l'appareil urinaire inférieur stocke l'urine. C'est un réservoir musculo-membraneux, extensible, sa contenance est variable, 300ml en moyenne [22]. L'urètre est le conduit qui achemine l'urine de la vessie vers l'extérieur [16]. Son aspect est différent dans les deux sexes [24].

Chez l'homme, l'urètre permet aussi le passage de sperme à partir des orifices d'abouchement des canaux éjaculateurs. Ce canal va du col de la vessie à l'extrémité de la verge et mesure environ 16cm. Il traverse d'abord la prostate puis pénètre dans le corps spongieux, qui l'entoure jusqu'à sa terminaison. Chez la femme, l'urètre étend du col de la vessie à la vulve et mesure environ 3cm [25].

2-3 Rappel physiologique

La fonction de cet appareil est de former l'urine par les reins qui par la suite évacuent. Cette urine est dirigée par l'uretère jusqu'à la vessie, une poche retenant l'urine, ensuite

rejetée à l'extérieur de l'organisme lors de la miction par l'urètre s'abouchant au méat urinaire [25].

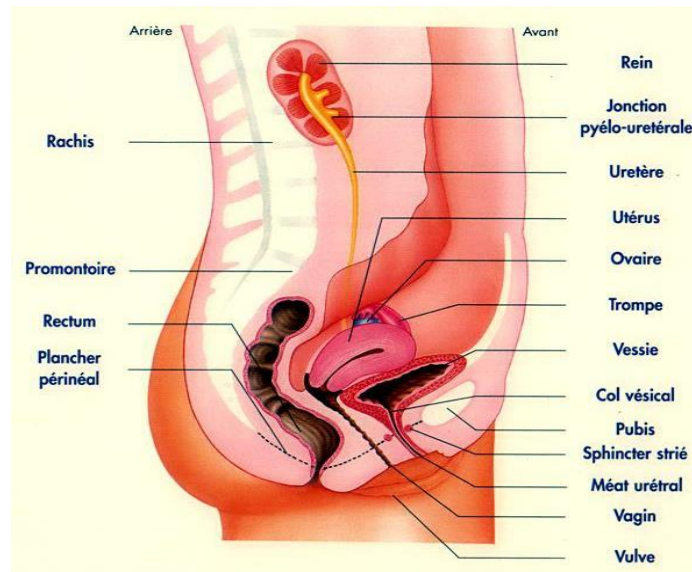


Figure 2. L'appareil génito-urinaire chez la femme [59].

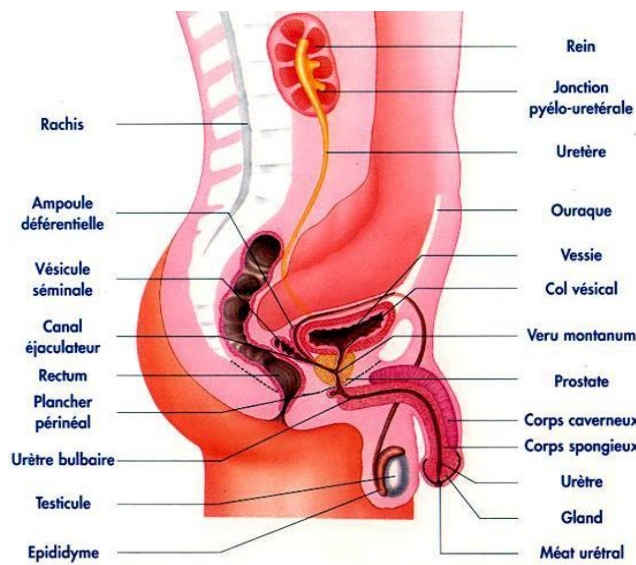


Figure 3. L'appareil génito-urinaire chez l'homme [26].

Chapitre II

Tumeurs de la vessie

Le terme de tumeurs de vessie regroupe des entités clinico-pathologiques, très différents, selon qu'il s'agit de lésions papillaires uniques, multiples, d'une maladie récidivante, d'une extension en profondeur initiale, ou d'une atteinte métastatique d'emblée [27].

Les tumeurs de la vessie sont l'expression d'une maladie tumorale [27], de l'ensemble du revêtement (urothélium) des parois de système urinaire formé par les cavités pyélo-calicielles, les uretères, la vessie et l'urètre, elles peuvent être bénignes ou malignes [28]. Dans ce dernier cas, elles peuvent être localisées, localement avancées ou métastatiques. Elles vont du simple papillome inversé considéré comme bénin, jusqu'à la tumeur infiltrant le muscle avec tous les intermédiaires [29,30],

La quasi-totalité des tumeurs de vessie est par définition cancéreuse (tumeurs malignes) dont on distingue schématiquement deux groupes, à évolution et au pronostic très différents :

-Les tumeurs n'envahissant pas le muscle vésical (TVNIM), auparavant dites « tumeurs superficielles » ;

-Les tumeurs envahissant le muscle vésical (TVIM), qui infiltrent plus profondément l'épaisseur de la paroi, auparavant appelées « tumeurs infiltrantes » [31].

1-les principaux Facteurs de risque

1-1 Le tabac

Le rôle du tabac a été clairement établi dans la genèse des cancers vésicaux. Cette relation est dose-dépendante et on estime que le tabac est responsable de 25 à 60 % des tumeurs de la vessie dans les pays industrialisés. Ce sont essentiellement les aérosols de la fumée de tabac qui sont incriminés [32]. Ils comportent des amines aromatiques (4 – aminobiphényle et toluidine), dont le rôle carcinogène a été démontré dans l'association tumeur de la vessie et tabac. Ils comportent également des hydrocarbures polycycliques et des aldéhydes insaturés (acroléine) [33].

1-2 Les carcinogènes industriels

La vessie est le site ciblé par de nombreux agents ou procédés industriels connus pour leur pouvoir cancérigène chez l'homme. Selon les auteurs les causes professionnelles seraient

responsables de 5 à 25 % de cas de cancers de la vessie. La vessie est le deuxième site pour l'incidence des cancers professionnels aux Etats – Unis comme en Grande –Bretagne après le poumon. Certains carcinogènes chimiques sont clairement associés au risque de développement des tumeurs de la vessie. Les agents incriminés sont essentiellement les amines aromatiques (naphtylamine, benzidine, 4- aminobiphényl classés dans le groupe 1 des cancérogènes certains du CIRC), ou des hydrocarbures aromatiques polycycliques. La tumeur peut apparaître 15 à 45 ans après l'exposition initiale [33]. Les professions exposées sont essentiellement celles qui ont trait à :

- L'industrie de production des colorants,
- L'industrie textile,
- L'industrie de synthèse chimique et pharmaceutique,
- L'industrie de caoutchouc,
- La fabrication des câbles,
- Les fonderies de fontes et d'acier,
- La fabrication d'aluminium utilisant le procédé dit à l'anode continu.

D'autres ont été impliqués comme carcinogènes vésicaux : la nitrosamine, le cyclophosphami de et la phénacétine. L'exposition à l'arsenic dans l'eau de boisson pourrait aussi augmenter le risque de cancer vésical [33].

1-3 La bilharziose urinaire

La bilharziose urinaire est une pathologie liée à l'eau. Selon l'OMS plus de 207 millions de personnes sont infectées dans le monde, parmi lesquels 85% vivent en Afrique. On estime que plus de 700 millions de personnes dans le monde sont exposées à l'infestation dans 74 pays d'endémie [34 ,35]. Au Mali, des études menées par l'INRSP estimaient à 2,5 millions le nombre de personnes infestés par la bilharziose urinaire, c'est-à-dire un individu sur quatre [33].

La bilharziose urinaire prédispose au cancer de la vessie de type épidermoïde. Ce type de cancer de la vessie est rare et ne représente que 3 % des carcinomes de la vessie [36]. Dans les zones d'endémie de la bilharziose, ce taux atteint 75 % [37]. Au Maroc, la prévalence du

carcinome épidermoïde est de 45 ,45% [38]. Au Mali, Nzoche K.P du service d'anatomie et cytologie pathologique avait retrouvé 24,24% de cas de carcinome épidermoïde en 2008[39].

1-4 Irritations vésicales chroniques

La présence des calculs vésicaux, ou d'une sonde à demeure pendant une durée prolongée favorise la survenue de cancer de vessie. 2 à 10% des patients paraplégiques sondés à demeure, pendant une longue période développent des cancers de la vessie qui sont dans 80% des cas un carcinome épidermoïde [33].

1-5 Cancers de la vessie liés au traitement

Les patients traités par la cyclophosphamide développeraient 9 fois plus le cancer de la vessie que la population générale. Il surviendrait 6 à 13 ans après l'exposition et serait plus agressif. Un antalgique, la phénacétine a également été identifié comme agent cancérigène [33].

1-6 L'irradiation pelvienne

Les femmes traitées par radiothérapie pour cancers gynécologiques ont un risque de développer un cancer de la vessie 2 à 4 fois supérieur aux femmes traitées par la chirurgie seule. Ce risque est également augmenté pour les patients aux antécédents d'irradiation pelvienne pour cancer du rectum ou de la prostate. Aucune prédisposition familiale n'a pour le moment été démontrée dans le cancer de la vessie [33].

2-Epidémiologie du cancer de la vessie

2-1-1 Dans le monde

Le cancer de la vessie est le neuvième cancer le plus fréquent dans le monde, il est plus fréquent chez l'homme se plaçant à la 7^{ème} place par rapport à l'ensemble des cancers alors qu'il est à la 17^{ème} place chez la femme avec près de 429 800 cas incidents et près de 165 100 décès estimés avoir eu lieu en 2012 selon « International Agency Research on cancer » (IARC) [40,41,42].

Le taux d'incidence des tumeurs de vessie (pourcentage par personne et par année) standardisé pour l'âge est de 10,1% chez l'homme et de 2,5% chez la femme. Une tumeur de

la vessie est diagnostiquée ou traitée dans le monde chez 2,7 millions de personnes chaque année et elle apparaît après 60 ans dans la majorité des cas. L'incidence la plus élevée est observée en Europe, aux USA et en Afrique du nord. L'incidence des tumeurs de vessie est en augmentation d'environ 1% par an au cours des 30 dernières années est 5 fois plus élevée chez l'homme que chez la femme [27,43]. Les changements intervenus dans la classification (en particulier la séparation papillome /TaG1) expliqueraient en partie l'augmentation de l'incidence [44].

Le taux de mortalité standardisé est de 6,55 pour le cancer de vessie chez l'homme, de 1,21 pour la femme. La mortalité en Belgique (31 chez les hommes et 6,2 chez les femmes) et la plus faible en Finlande (18,1 chez les hommes et 4,3 femmes) [42,46].

La probabilité pour un homme de développer un cancer de la vessie à un moment donné de sa vie se situe entre 1,5 et 2,5%, pour une femme le risque de développer un cancer est inférieur à 1% ; ce risque augmente avec l'âge, il survient habituellement à partir de la quarantaine. On assiste à une augmentation du nombre de tumeurs de vessie chez la femme [47].

L'Age moyen de survenue chez l'homme est 65 ans, 70% des tumeurs de vessie se révèlent sur un mode non infiltrant le muscle, 25% sur un mode infiltrant d'emblée et 5% sous forme métastatique dès le diagnostic [45].

En France, cette pathologie fréquente avec 12305 nouveaux cas estimés en 2015, dont 80% d'hommes, occupe la quatrième place en incidence et le septième rang des décès tous cancers confondus et constitue le second cancer après celui de la prostate [27,48]. Elle est responsable de 3% de décès par cancers et son incidence est en augmentation d'environ 1% par an avec une croissance plus importante chez la femme que chez l'homme [49].

L'incidence et le taux de mortalité du cancer de la vessie varient selon les pays en raison des différences des facteurs de risque, des méthodes diagnostic, et la disponibilité des traitements. Ces variations sont, cependant, en partie dues à la méthodologie différente et la qualité de la collecte de données.

2-1-2 En Afrique

Le cancer de la vessie est le plus fréquent des cancers en Egypte, il représente 30,3% des cancers suivi par le Soudan, le Kenya, l'Ouganda et le Sénégal, en raison de l'endémicité de la bilharziose. En Egypte, le cancer de la vessie est très fréquent et la mortalité est 3 fois plus importante qu'en Europe et 8 fois plus importante qu'en Amérique du nord ; elle est due au caractère agressif du type histologique (carcinome épidermoïde) [50, 51].

En Algérie le cancer de la vessie occupe la deuxième place, des cancers masculins et la cinquième place des cancers féminins. Le taux standardisé est de 10,8 pour 100000 habitants et une incidence cumulative de 1,32. A Oran le taux d'incidence de 15.2 pour 100000 habitants en 2012 selon le registre de cancer d'Oran [42,52]. En urologie, il occupe la première place et leur incidence est en nette augmentation en particulier chez le sujet jeune [53, 54,55], sur le registre national du cancer ces dix dernières années.

3-DIAGNOSTIC

3-1 Symptomatologie

Les signes cliniques les plus fréquents lors de la présence d'un cancer de la vessie sont comme suit :

- Présence de sang dans les urines aussi appelée hématurie macroscopique, comme elle peut être microscopique, découverte par une bandelette urinaire ;
- Pollakiurie ce qui est le besoin d'uriner d'une manière plus fréquente ;
- Miction de brûlures et spasmes de la vessie ;
- Douleurs dans le bas du dos au niveau des lombaires [56,57].

3-2 Examen clinique

3-2-1 Interrogatoire

Précise l'âge du patient, son adresse, sa profession, son habitude de vie (tabagisme, alcoolisme), son antécédent urologique. Il recherchera également des signes d'irritation vésicale à types de pollakiurie nocturne ou diurne, isolées ou associées à des brûlures

mictionnelles, la dysurie voire la rétention d'urine par caillottage ou par infiltration de la base vésicale par la tumeur [58]. Les signes de la complication tumorale sont les douleurs hypogastriques, lombaires ou anales, ou colique néphrétique par obstruction des méats urétéraux [59].

3-2-2 Examen abdominal

L'examen abdominal est souvent normal pour une tumeur de vessie superficielle. Les touchers pelviens (toucher rectal chez l'homme et toucher vaginal chez la femme) combinés à la palpation hypogastrique sont systématiques. Ils recherchent une infiltration du plancher pelvien surtout lorsque la tumeur est de siège trigonal avec un envahissement locorégional important [60].

Le reste de l'examen recherchera un globe vésical qui peut correspondre à une vessie pleine de caillots lors d'une hématurie abondante, un contact lombaire (hydronéphrose obstructive) ou des signes de métastases comme un nodule hépatique, une adénopathie, un œdème des membres inférieures et une altération de l'état général [61].

3-3 Moyens d'exploration du cancer de la vessie

3-3-1 Biologie

3-3-1-1 Examen cyto bactériologiques des urines

Cet examen des urines est le premier examen demandé par le médecin. Il permet de confirmer la présence de sang dans les urines, et de rechercher une éventuelle infection urinaire qui pourrait l'expliquer.

Dans le cas particulier où la présence de sang a été détectée par un test à la bandelette (par exemple en médecine de travail ou lors d'un bilan pour une assurance), il est nécessaire de confirmer la présence de sang par un ECBU fait dans un laboratoire. Il y a en effet de nombreux tests faussement positifs avec les bandelettes [62].

3-3-1-2 Cytologie urinaire

C'est un examen anatomopathologique (frottis de cyto détection) réalisé sur un échantillon d'urine prélevé en absence d'infection urinaire. La cytologie est anormale surtout

en cas de tumeur de haut grade (GII, GIII) et en cas de carcinome In Situ.

Son interprétation est opérateur dépendant du coup d'une cytologie négative n'exclut pas la présence de tumeur. Une cytologie positive peut expliquer la présence de tumeur n'importe où dans les voies excrétrices urinaires La cytologie peut donc avoir un intérêt dans le diagnostic initial mais son intérêt réside surtout dans le suivi des tumeurs superficielles de vessie traitées, afin de dépister leur récurrence [63].

3-3-2 Imagerie

3-3-2-1 Echographie par voie sus pubienne

L'échographie par voie sus pubienne n'est réalisable que sur une vessie pleine et permet de diagnostiquer la tumeur vésicale dans la plupart des cas. Elle montre une image bourgeonnante échogène, attachée à la paroi à contours internes plus ou moins réguliers, arrondis ou frangés. La base d'implantation pariétale peut être étroite (tumeur pédiculée) ou large.

L'échographie sus pubienne a une sensibilité de 61% à 84% pour détecter les tumeurs polyploïdes dont la taille est supérieure à 5 mm. Elle intervient dans le bilan d'extension locale des tumeurs vésicales. La persistance du liséré hyperéchogène de la paroi serait en faveur d'une tumeur superficielle. Sa rupture et l'irrégularité de la paroi traduiraient une tumeur infiltrante [62].

La présence d'une masse échogène prolongeant la tumeur en dehors des limites de la vessie traduit l'envahissement de la graisse péri vésicale. L'échographie permet aussi de retrouver des adénopathies pelviennes et rétro péritonéales.

L'étude des deux reins est un temps indispensable devant la découverte d'une tumeur vésicale. Une dilatation des cavités urétéropyélocalicielles peut être en rapport avec un envahissement du méat urétéral ou la présence d'une autre localisation urothéliale (urétérale ou pyélique). L'échographie fait aussi le diagnostic différentiel avec les caillots (mobilité, la vascularisation au doppler, fragmentables par pression de la sonde). Une échographie négative ne permet pas d'éviter une cystoscopie [62].

3-3-2-2 Urographie intra veineuse

La tumeur vésicale est vue sous forme d'une lacune vésicale à bords lisses et réguliers ou frangés et irréguliers. Ces lacunes sont mieux vues sur les clichés en début de remplissage de la vessie. Les tumeurs infiltrantes se manifestent par une rigidité de la paroi vésicale ou par une amputation d'une partie. Toute asymétrie de l'expansion des cornes vésicales ou cours du remplissage de la vessie doit faire évoquer la possibilité d'une tumeur.

Outre les diagnostics d'une tumeur vésicale. L'urographie intra veineuse (UIV) recherche d'autres localisations de tumeurs urothéliales sur les voies urinaires (uretère et pyélon) et étudie le retentissement sur le haut appareil urinaire, lequel retentissement est actuellement le lot des tumeurs vésicales infiltrantes [64].

3-3-2-3 Endoscopie vésicale

L'Endoscopie vésicale est l'examen clé de diagnostic de tumeur vésicale. Il est indispensable devant toute hématurie. Il peut se faire avec une anesthésie locale chez l'homme et sans anesthésie chez la femme. Il permet de voir la lésion, de la décrire et d'en chercher, éventuellement, d'autres localisations.

La tumeur peut être unique ou multiple, pouvant même atteindre la quasi -totalité de la muqueuse vésicale (papillomatose diffuse). On notera soigneusement son ou leurs sièges.

La muqueuse vésicale peut être macroscopiquement saine, mais elle peut aussi être parsemée de zones rouges évocatrices de cancers In Situ [65].

L'aspect de la ou des tumeurs :

-Tumeur bien frangée, à base d'implantation fine, pédiculée, évoquant plutôt une tumeur non infiltrante ;

-Tumeur bourgeonnante, irrégulière, parsemée de zones nécrotico-hémorragiques, à base d'implantation sessile, évoquant une tumeur maligne infiltrante.

La cystoscopie s'efforcera de repérer d'éventuels diverticules qui peuvent être le siège de tumeur plus difficile à voir.

3-3-2-4 Résection endoscopique

La résection endoscopique est l'examen qui permet le diagnostic de la nature de la tumeur par l'analyse histologique des fragments des tumeurs réséquées, type histologique et grade. La résection endoscopique participe au bilan d'extension locale de la tumeur ; en effet, l'analyse histologique des copeaux de résection précise l'état du chorion et de la musculature vésicale sous-jacente. La résection endoscopique de tumeur de vessie est un acte chirurgical mené sous anesthésie au bloc opératoire [63].

3-4 Examen du bilan d'extension

Le bilan d'extension tumoral est important car il détermine le traitement qui va être proposé au patient porteur d'une tumeur de vessie. Malgré les progrès de l'imagerie, il persiste souvent une inadéquation entre stades clinique et pathologique. Il y'a souvent un sous – staging des patients avec les tumeurs de haut grade ou de stade intermédiaire (environ 30% des cas) [66].

3-4-1 Uro-tomodensitométrie ou uro scanner

En cas de tumeur de vessie, il est recommandé de rechercher une éventuelle localisation au niveau du haut appareil urinaire : les lésions sont volontiers multifocales. L'analyse du haut appareil urinaire repose sur la réalisation d'un uro scanner (en hyperdiurèse avec temps excrétoire).

Dans cette indication l'UIV tend à être remplacée par l'uro scanner. En cas de tumeur infiltrant le muscle, l'uro -TDM peut être réalisée lors du scanner thoraco –abdomino pelvien requis pour le bilan d'extension en fin d'examen. L'uro-IRM est une alternative en cas de contre –indication à l'injection de produit de contraste iodé [67].

3-4-2 TDM thoraco-abdomino-pelvienn

En cas de tumeur infiltrant le muscle propre de la vessie, la tomodensitométrie est l'examen de référence pour le bilan d'extension [68], et permet :

- L'évaluation du retentissement sur le haut appareil urinaire ;
- L'évaluation de l'envahissement des organes de voisinage et de la graisse péri vésicale ;

-La recherche d'adénopathies et/ou de métastases (les premiers sites métastatiques étant les ganglions et le poumon).

En cas de tumeur non infiltrante, le bilan d'extension par TDM n'est pas systématique, mais d'autant plus justifié que le grade est élevé et qu'il subsiste un risque de sous-stadification (ex : grade élevé).

3-4-3 Imagerie par résonance magnétique

Elle n'apporte pas de renseignement supplémentaire par rapport au scanner. Elle a simplement l'avantage de pouvoir réaliser des coupes dans les trois dimensions. L'IRM abdominopelvienne est une alternative en cas de contre – indication à l'injection de produit de contraste iodé. D'autres indications de l'IRM peuvent être discutées, au cas par cas.

3-4-4 La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse permet de découvrir les métastases osseuses devant une hyperfixation pathologique. En cas de doute (par exemple : diagnostic différentiel avec des lésions osseuses dégénératives), l'IRM centrée sur les régions suspectes trouve ici tout son intérêt. Enfin, si le doute persiste une biopsie avec analyse histologique permettra de confirmer le diagnostic.

3-4-5 Tomographie à émission de positrons couplée au scanner

La Tomographie à émission de positrons couplée au scanner (PET scan) est un examen qui est réalisé pour la recherche de localisations ganglionnaires ou métastatiques. Le principe de son utilisation est basé sur les observations suivantes :

- Les tumeurs malignes ont un taux accéléré de glycolyse en comparaison de celui des tissus normaux ou des tumeurs bénignes ;
- Le traceur le plus fréquemment utilisé est un analogue du glucose, le -deoxy-2- fluoro-D-glucose (FDG) ;
- Après injection intraveineuse, le FDG s'accumule préférentiellement dans les cellules malignes et est phosphorylé par l'hexokinase en FDG6-PO.

Contrairement au G-6-PO₄, le FDG-6-PO₄ ne peut être métabolisé dans la voie de la

glycolyse et reste présent dans le milieu intracellulaire. Plus les cellules accumulent de grandes quantités de FDG-6-PO4, plus l'activité hypermétabolique détectée est importante et délimite la lésion hypermétabolique des tissus normaux avoisinants [69].

3-4-6 Curage ganglionnaire

C'est le seul examen avec étude anatomopathologique des ganglions qui permet d'obtenir un bilan précis de l'état ganglionnaire. C'est pourquoi, il fait partie du premier temps opératoire systématique lorsqu'une cystectomie totale est envisagée. Actuellement la possibilité de faire cette exérèse ganglionnaire par voie coelioscopique ou pelvoscopique a séduit de nombreuses équipes. La place exacte de cette nouvelle technique dans le bilan des tumeurs de vessie reste encore à déterminer.

4-ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DE LA TUMEUR

4-1 Caractérisation des tumeurs

L'analyse macroscopique est réalisée lors de la visualisation endoscopique. Certains caractères permettent de présumer du caractère bénin ou malin de la ou des tumeurs :

- Bénignité probable si aspect papillaire, pédiculée à base d'implantation étroite et souple ;
- Malignité probable si aspect bourgeonnant, sessile, à base d'implantation large ;
- A part le cancer In Situ si aspect dépoli de la muqueuse avec congestion et œdème.

Néanmoins, seule l'analyse anatomopathologique des copeaux de résection tumorale permet d'établir avec certitude le caractère de la tumeur :

- Son type histologique et le grade ;
- Son degré d'infiltration.

Les tumeurs superficielles sont les plus fréquentes (80% des tumeurs), leur risque étant avant tout celui de la récurrence locale mais ils peuvent progresser vers la cancérisation. Les tumeurs profondes ou infiltrantes sont en générales de mauvais pronostic.

Le risque de passage dans le temps d'une forme superficielle à une forme infiltrante est faible en dehors d'une forme histologique particulière : tumeur vésicale superficielle de haut grade infiltrant le chorion de la muqueuse (PT1G3) [63].

4-2 Classification des tumeurs primitives

4-2-1 Classification histologique

La classification de l'OMS distingue 4 types histologiques de tumeurs de vessie :

- Les carcinomes à cellules transitionnelles (90%),
- Les carcinomes à cellules squameuses (6%),
- Les adénocarcinomes (2%),
- Les carcinomes indifférenciés (1%).

Les associations des différents types histologiques sont possibles [63].

4-2-2 Stade

La classification actuellement utilisée et faisant référence dans les études est la classification TNM, réalisée dans le but de définir des groupes histopronostiques et thérapeutiques [62].

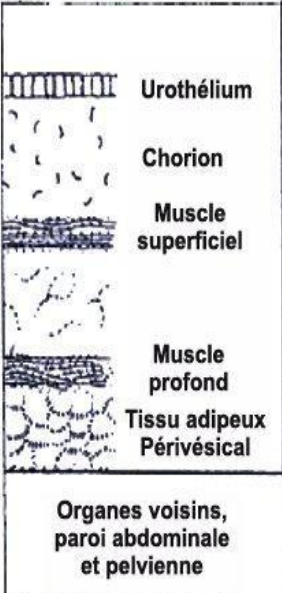







		Tumeur non infiltrante			Tumeur infiltrante			
		Tis	Ta	T1(a-b)	T2	T3a	T3b	T4a - T4b
	Urothélium							
	Chorion							
	Muscle superficiel							
	Muscle profond							
	Tissu adipeux Périvésical							
	Organes voisins, paroi abdominale et pelvienne							

Figure 4. Schéma de la classification des tumeurs de la vessie [62].

Tableau 1. TNM 1997 concernant le cancer de la vessie [62].

	Tumeur		Ganglion		Métastase
Tx	Tumeur non évaluable	N x	Envahissement non évaluable	Mx	Métastases non évaluables
T0	Pas de tumeur	N 0	Pas de ganglions envahis	M0	Pas de métastases
Ta	Carcinoma papillaire superficiel respectant la membrane basale	N 1	Adénopathie unique < à 2 cm	M1	Des métastases à distance
Tis	Carcinome IN SITU plan respectant la membrane basale	N 2	Adénopathie unique > à 2cm mais < à 5 cm ou plusieurs < à 5 cm		
T1	Carcinome papillaire envahissant le chorion de la muqueuse	N 3	Adénopathie > à 5 cm		
T2	Carcinome papillaire envahissant le muscle				
T2a	Muscle superficiel				
T2b	Muscle profond				
T3	Carcinome envahissant la graisse périe vésicale				
T3a	Envahissement microscopique				
T3b	Envahissement macroscopique				
T4	Carcinome papillaire envahissant une structure péri vésicale				

Les tumeurs de vessie sont divisées en deux groupes, les tumeurs superficielles et les tumeurs profondes (autrement appelées « infiltrantes »), en fonction de l'importance de leur pénétration dans la paroi vésicale. Ces deux groupes ont des traitements et un pronostic très différent. Le degré d'infiltration définit le stade tumoral « T » [62].

4-2-2-1 Tumeurs de vessie superficielles

Elles ne dépassent pas le chorion de la muqueuse. On différencie les tumeurs de grade variables limitées à l'épithélium de la muqueuse (PTa), et des tumeurs atteignant le chorion de la muqueuse, sans le dépasser (PT1). Deux tiers de ces tumeurs ne posent que le problème de possibles récurrences locales sur le même mode superficiel, mais un tiers risque de récidiver sur un mode profond, infiltrant le muscle (stade PT1 de haut grade ++) [62].

4-2-2-2 Tumeurs de vessie profondes ou infiltrantes

Elles atteignent le muscle et sont classées en fonction de l'extension en profondeur :

- PT2 tumeurs envahissant la musculature ;
- +PT2a tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne) ;
- +PT2b tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe) ;
- PT3 tumeur envahissant le tissu péri – vésical ;
- +PT3a envahissement microscopique ;
- +PT3b envahissement extra vésical macroscopique ;
- PT4 tumeur envahissant une structure péri vésicale ;
- +PT4a prostate, vagin, ou utérus ;
- +PT4a paroi pelvienne ou abdominale.

Lorsqu'il existe une infiltration du muscle vésicale, des métastases ganglionnaires et ou à distance surviennent dans environ 56% des cas, l'espérance moyenne de survie spécifique est de 5% à 5 ans [62].

4-2-2-3 A part le carcinome in situ

Il s'agit d'un néoplasie intra épithélial correspondant à une dysplasie de haut grade cytologique. Le carcinome in situ (cis) représente environ 5% des cas. Il s'agit rarement d'une lésion vésicale primitive isolée (1% des cas), et le plus souvent, le CIS accompagne une tumeur profonde de vessie de haut grade (4% des cas) [63].

4-2-3 Grade tumoral

Il s'agit de l'analyse du degré de différenciation par l'anatomopathologiste permettant une classification supplémentaire de la tumeur en « grade » intervenant dans l'identification de facteurs pronostiques. Ce système de classification prend en compte l'architecture de la tumeur, et les caractéristiques des cellules qui la composent. Le système de « grading » le plus utilisé est celui de MOSTOFI qui distingue trois grades :

Grade I : tumeur bien différenciée ;

Grade II : tumeur moyennement différenciée ;

Grade III : tumeur peu différenciée.

A infiltration égale, plus le grade tumoral est élevé, plus le potentiel évolutif de la tumeur est grand [63].

5-PRONOSTIC

Les médecins doivent prendre en compte de nombreux aspects du patient et du cancer afin de décider du meilleur traitement.

5-1 Les informations importantes à propos du patient

- Le sexe,
- Les antécédents médicaux personnels, les maladies antérieures et les traitements suivis,
- Les antécédents de cancer de la vessie chez des proches,
- L'état général et les problèmes physiques spécifiques,
- Les résultats de l'examen clinique,
- Les résultats des tests en laboratoire sur la numération sanguine, la fonction rénale et hépatique [70].

5-2 La détermination du stade du cancer

Les médecins utilisent les stades du cancer pour estimer l'étendue du cancer et le pronostic du patient. Le stade (p) TNM est l'élément capital de la prise en charge du patient. C'est-à-dire que le stade est un élément fondamental pour prendre une décision appropriée concernant le traitement. Moins le stade est avancé, meilleur est le pronostic. La détermination du stade est effectuée une fois que les examens cliniques et radiologiques sont réalisés, ainsi que l'examen anatomopathologique des prélèvements effectués lors de la résection biopsique. Si une cystectomie est préconisée ; une seconde détermination de stade sera effectuée en se basant sur l'analyse en laboratoire de la vessie [71].

5-3 La détermination du grade du cancer

Elle est essentielle pour apprécier et prédire le profil évolutif des tumeurs urothéliales. Les tumeurs de haut grade sont plus agressives que les tumeurs de bas grade.

5-4 Le nombre et la taille de la tumeur

Un nombre et une taille élevés sont de mauvais pronostic. Le nombre élevé et la précocité des récurrences tumorales sont un signe péjoratif.

6- TRAITEMENT

6-1 Résection transurétrale de la vessie

Elle est utilisée pour traiter les cancers superficiels qui ne se sont pas propagés à la paroi musculaire, soit par cystoscope soit par laser à haute énergie, dans le but de stopper les saignements et de retarder la progression de la tumeur [56].

6-2 Cystectomie totale

Cette opération consiste en l'ablation complète de la vessie pour assurer une élimination totale des cellules cancéreuses. Ainsi chez l'homme l'élimination inclut la prostate, les vésicules séminales et une partie de l'urètre. Alors que chez la femme l'utérus, le col de l'utérus, les trompes de Fallope, les ovaires, la partie de la paroi antérieure du vagin et l'urètre sont enlevés au même temps que la vessie [72].

6-3 Chimiothérapie

Dans cette méthode le patient est traité par des médicaments, administrés sous forme de comprimés ou d'injection pour empêcher le développement et la progression des cellules cancéreuses et ceci soit avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur (chimiothérapie néoadjuvante), ou après la chirurgie avec ou sans radiothérapie pour réduire le risque de réapparition du cancer (chimiothérapie adjuvante) ou aussi pour traiter un cancer avancé.

Les produits utilisés en cas de tumeurs superficielles de la vessie sont : Mytomycine C, Discorubicine, Thiotepa provoquant des effets secondaires ou des allergies aux produits utilisés conduisant parfois à des complications.

En cas de tumeurs infiltrant de la vessie, ou invasion extra vésicale de la maladie l'association de plusieurs agents chimiothérapeutiques est plus efficace, les associations les plus utilisées sont : GemCis (GC) (Gemcitabine et Cisplatine) ; MVAG (Methotrexate, vinblastine, Adrinycine, cysplatine) et CMV (Cisplatine, Methotrexate, vinblastine) [56].

6-4 Radiothérapie

Cette option a recours à des rayons ou des particules de haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses et n'est envisageable qu'en cas de contre-indication à la chimiothérapie ou à visée hémostatique palliative.

La radiothérapie peut aussi être associée à une curiethérapie qui est le fait de placer une substance radioactive directement dans la masse cancéreuse ou à proximité [56, 73].

6-5 Immunothérapie par le Bacille Calmette Guérin

Le Bacille Calmette Guérin (BCG) est un vaccin qui a été développé au début pour la prévention contre la tuberculose. Ce vaccin provoque en contact de cellules cancéreuses leur destruction et prévient la récurrence [56, 72,73].

Chapitre III

**Apport de la cytogénétique au cancer de la
vessie**

La cytogénétique médicale est en pleine révolution. Le caryotype mis au point en 1956, n'est désormais plus l'examen de première intention pour l'exploration des anomalies chromosomiques associées à une déficience intellectuelle et/ou aux malformations congénitales. Il est aujourd'hui supplanté par l'hybridation in situ fluorescente (FISH) et l'hybridation génomique sur réseau d'ADN ou CGH array qui est l'aboutissement du développement des techniques de cytogénétique moléculaire dont le début remonte aux années 80.

La cytogénétique est la discipline qui permet d'étudier le nombre, la structure, la fonction et les anomalies structurales et numériques des chromosomes. Ces anomalies sont responsables d'une ou plusieurs maladies génétiques telles que le cancer. On a deux types de Cytogénétiques :

- La cytogénétique conventionnelle dite classique, les chromosomes sont dénaturés afin d'obtenir la visualisation des bandes sur les chromosomes. Ces techniques permettent la mise en évidence d'une striation en bande transversale sombre et claire comme la technique de bande Q, G, R et C.
- La cytogénétique moléculaire est basée sur la visualisation d'un chromosome donné ou d'une partie de chromosomes en utilisant des sondes spécifiques rendues fluorescentes et qui s'hybrident avec leur cible selon le principe de complémentarité des bases. Les méthodes les plus utilisées sont la FISH et la CGH métaphasique et CGH array ou sur microréseau. La CGH array détecte des déséquilibres génomiques avec une résolution 10 à 500 fois supérieure à celle du caryotype (qui est de 5 à 10 millions de paires de bases ou 5-10 Mb). De ce fait, la taille d'un segment chromosomique remanié peut être déterminée avec précision ce qui permet de connaître, son contenu génique et donc de faciliter l'établissement des corrélations phénotype –génotype.

L'ère moderne de la cytogénétique oncologique a débuté en 1960 avec la découverte, par Nowell et Hungerford, du chromosome Philadelphie, caractéristique de la leucémie myéloïde chronique, interprété comme le résultat de la délétion d'un chromosome 22. La mise au point, en 1970, des techniques de banding chromosomique a permis ensuite l'établissement précis du caryotype, et un gain important de résolution de l'analyse chromosomique.

La cytogénétique oncologique a déjà permis d'identifier de nombreuses altérations génomiques : translocations formant des gènes chimériques dans de nombreux sarcomes, comme la translocation t (11 ;22) des tumeurs d'Ewing, délétions spécifiques comme la perte de 1p36 dans les neuroblastomes, amplifications, comme celle de MYCN dans cette même tumeur.

Nous ferons ici un état des acquis et des perspectives de la cytogénétique oncologique. Elle est fondée sur des principes déjà anciens, mais toujours actuels : cellules en mitose, choc hypotonique, bandes chromosomiques. Cependant, la mise au point de la technique de FISH qui est une technique de cytogénétique ciblée, puis de techniques dérivées, a fait exploser sa résolution et ses capacités d'analyse, puisque la totalité du génome peut désormais être explorée au kilobase près à l'aide de sondes fluorescentes. Cela la différencie de la biologie moléculaire classique, très puissante, mais qui ne peut s'intéresser qu'à une région d'ADN, à un ARN ou à une protéine déterminée.

1- Génétique des carcinomes de la vessie

Contrairement à d'autres types de cancers comme, par exemple, les tumeurs hématopoïétiques et les sarcomes dont la pathogénie moléculaire met en jeu l'activation de proto-oncogènes par translocations chromosomiques[74], la caractéristique génétique des carcinomes, tumeurs résultant de la transformation maligne de cellules épithéliales, semble être la prépondérance de délétions et de pertes d'hétérozygotie, suggérant que l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs serait le point commun dans la genèse de ces tumeurs[75]. Les carcinomes de vessie ne dérogent pas à cette règle et de nombreuses régions chromosomiques affectées par des pertes d'hétérozygotie ou délétions ont été mises en évidence, comme l'indique la figure 5 qui regroupe les données de cytogénétique, d'hybridation génomique comparative, et de génétique moléculaire l'épaisseur des barres indiquant la fréquence des événements (délétions ou amplifications).

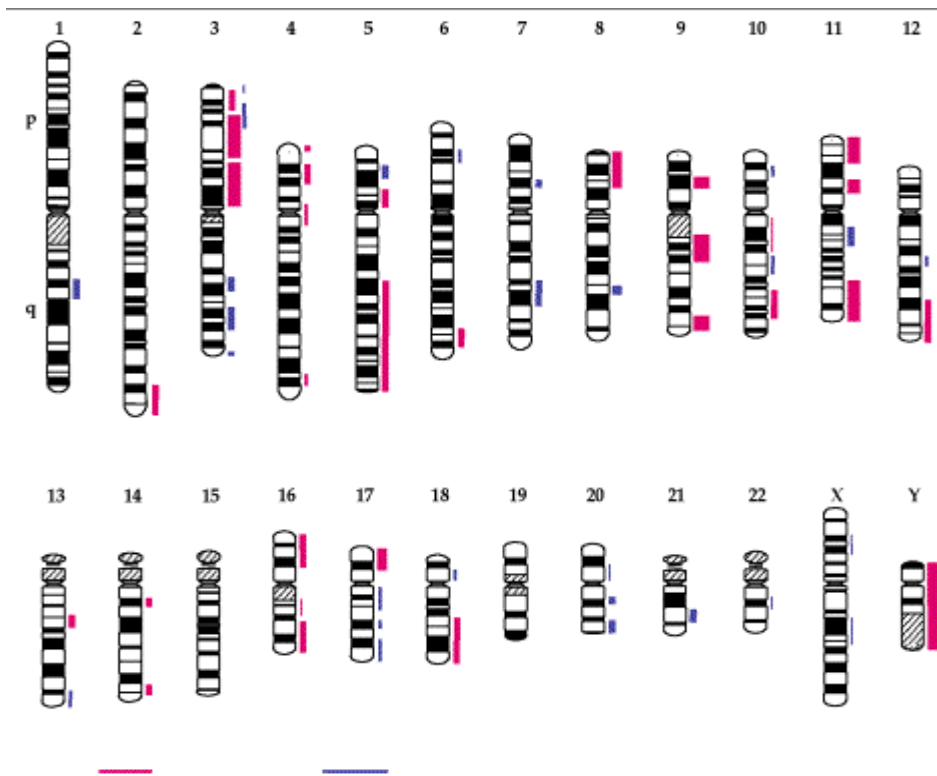


Figure 5. Récapitulatif des anomalies chromosomiques dans les carcinomes de la vessie.

2- Les pertes de matériel génétique

a- Chromosome 2

Les monosomies et les anomalies de chromosome 2, telle que la formation d'isochromosomes $i(2p)$ et la présence de délétions terminales $2q-$, entraînant la perte de matériel génétique sur le bras long du chromosome 2 ($2q$) avec une région commune de délétion dans la partie distale ($2q14-qter$), sont des altérations chromosomiques qui, sans être principale, ont été décrites dans nombreuse études cytogénétiques portant sur les carcinomes de la vessie. Lorsqu'elles sont observées, ces altérations numérique ou structurale du chromosome 2 le sont préférentiellement dans les tumeurs de stade et /ou de grade élevés [76-80].

L'analyse de polymorphismes de restriction a mis en évidence une incidence plus importante de pertes d'hétérozygotie sur le bras long ($2q$) par rapport au bras court ($2p$) du chromosome 2 et a confirmé la tendance à l'augmentation de la fréquence de ces altérations dans les tumeurs de stade et de grade élevés [81,82].

La cytogénétique moléculaire, et plus particulièrement l'hybridation génomique comparative qui permet de donner, pour un type de cancer donné, une bonne approximation des régions chromosomiques affectées aussi bien par des gains que des pertes [83], a été récemment appliquée à l'étude des carcinomes de vessie [84-88]. Quatre laboratoires indépendants ont ainsi observé, sur un total de 147 échantillons tumoraux analysés, des pertes du chromosome 2q atteignant une fréquence de l'ordre de 20%, avec une région minimale de délétion située en 20q36-qter [84,86-88], région délétée dans de nombreux cancers dont les cancers de l'ovaire et les tumeurs germinales testiculaires [89].

Des évènements de non-disjonction pouvant aboutir à une isodisomie pour une paire de chromosomes, tout comme des recombinaisons mitotiques conduisant à l'homozygotie d'un fragment chromosomique, ont été décrits dans les cancers et sont, de même que les délétions, suspectés être associés à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs [90,91-92,95]. Ces anomalies qualitatives du génome, tout comme les délétions interstitielles, ne peuvent être détectées que par une analyse moléculaire détaillée en ayant recours à l'utilisation de marqueurs génétiques polymorphes couvrant la région d'intérêt. Une telle analyse devrait permettre de préciser la fréquence des altérations du chromosome 2 dans les carcinomes de vessie et, compte tenu de l'absence de gène candidat dans la région minimale de délétion permettant une approche de clonage positionnel.

b- Chromosome 4

Des anomalies de chromosome 4 ont été décrites dans une minorité de carcinome de vessie par des études de cytogénétique conventionnelle [77-80]. Un allélo-typage récent portant sur 83 cas de carcinomes de vessie mettait en évidence des pertes d'hétérozygotie sur le chromosome 4, en particulier sur le bras court (4p), dans 22% des tumeurs de vessie informatives pour les 4 polymorphismes de restriction analysés [82].

L'implication d'un ou plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs localisés sur le chromosome 4 est par ailleurs fortement suggérée par la fréquence des pertes d'hétérozygoties affectant ce chromosome dans les cancers colorectaux, ovariens, cervicaux, les cancers des voies aéro-digestives supérieures et les carcinomes hépatocellulaires [96,97,98-101]. L'induction d'une réversion de tumorigénicité de cellules tumorales après introduction d'un chromosome 4 normal constitue un argument fonctionnel quant à la présence sur ce

chromosome d'un ou plusieurs gènes à potentiel suppresseurs de tumeurs [102].

Deux études successives, analysant un grand nombre de microsatellites polymorphes sur un total cumulé de 460 carcinomes de vessie, ont confirmé la fréquence, comprise entre 20 et 30% des pertes d'hétérozygotie affectant le bras court du chromosome 4(4p) [103-104] et montré que 24% des tumeurs présentaient des pertes d'hétérozygotie affectant le bras long (4q) [104]. La présence de pertes d'hétérozygotie sur le chromosome 4 est associée à la progression plutôt qu'à l'initiation des carcinomes de vessie [104].

Ces travaux visaient également à cartographier les pertes d'hétérozygotie sur le chromosome 4, ce qui n'avait jusqu'alors été fait dans aucun cancer, et donc de commencer à définir les régions candidates qui ont été mises en évidence : deux sur le bras court au niveau des bandes cytogénétiques 4p15.1-p15.3 et 4p16.3 [103-105], une péri-centromérique entre les bandes 4p12 et 4q12 [103,104], et une dernière sur le bras long, au niveau des bandes 4q33-q34 [104]. D'autres études portant sur les cancers du col de l'utérus suggèrent que, dans ce cancer également, les deux bras du chromosome 4 renferment des gènes suppresseurs.

c- Chromosome 5

Les altérations du chromosome 5 ont été en général sous estimées lors de l'allelotypage et des études cytogénétiques conventionnelles et d'hybridation génomique comparative, malgré la description d'anomalies caryotypiques tels les isochromosomes i(5q) [76-80,82,84-88].

Une autre étude moléculaire a montré que les pertes d'hétérozygoties du bras long du chromosome 5 (5q) sont en fait observées dans 28% des tumeurs analysées et semblent associées au franchissement de la membrane basale [106]. La fréquence des pertes alléliques sur le bras de chromosome 5q, comparable à celle observée dans les tumeurs colorectales (37%) [107,108] dont l'étude a permis la localisation, dans la bande 5q21 [109], puis le clonage du gène MCC muté ou délété dans quelques cancers colorectaux [110] et du gène suppresseur de tumeur APC muté dans les formes sporadiques et familiales de carcinome colorectal [111,112], suggère qu'un de ces gènes pourrait être altéré également dans les tumeurs de vessie.

Cependant, l'absence d'étude cartographiant avec précision la région cible des altérations dans les cancers de vessie ne permettent pas d'exclure, comme cela a été suggéré récemment, la présence d'un autre gène suppresseur de tumeurs sur le bras long du

chromosome 5 [113]. Plus récemment, des pertes d'hétérozygotie affectant le locus del-27, proche d'un gène suppresseur de tumeurs potentielles délétées dans les cancers bronchiques et cartographié sur le bras court du chromosome 5 (5p), dans la région 5p12-p13[114,115], ont été décrites dans 26% des carcinomes de vessie et sont spécifiquement associés à l'agressivité tumorale (invasion loco-régionale, dissémination métastatique ou survie), suggérant que ce locus pourrait être une cible également dans les tumeurs de vessie[116].

d- Chromosome 6

Observées occasionnellement lors d'analyses cytogénétiques [76,77,116,78-80]et confirmées par l'hybridation génomique comparative [89-92], les délétions du bras long du chromosome 6 (6q) affectent 25% des tumeurs de vessie et semblent spécifiques des tumeurs de haut grade envahissant le muscle [106]. Là encore, aucune cartographie précise des délétions n'a été réalisée, bien que l'examen des données de cytogénétique [76] ; caryotype du chromosome 6 et d'hybridation génomique comparative [84-88] suggère que la région télomérique 6q25-q26 soit la région minimale de délétion.

Le gène M6P/IGF2R (« mannose 6-phosphate IGF2 receptor »), localisé en 6q26-q27, est un gène candidat dans cette région [117-119].

e- Chromosome 8

Des monosomies du chromosome 8 et des pertes de matériel génétique sur le bras court (8p) ont été mises en évidence dans les carcinomes de vessie par la cytogénétique conventionnelle [76,77,116,78-80].

Des études moléculaires détaillées et l'hybridation génomique comparative ont pu établir la fréquence de ces anomalies, qui affectent 26% des tumeurs [120,84,86-88], tous stades et grades confondus, et sont particulièrement fréquentes dans les tumeurs invasives de haut grade (53%) [120].

Ces études ont également confirmé que la région cible était bien localisée sur le bras court, avec une région commune probable en 8p21-qter[120,84,121,87], mais du fait de la fréquence des pertes d'hétérozygotie l'intégralité du bras court, n'ont pas pu affiner de façon irréfutable la région commune de délétion, l'examen attentif des résultats d'une étude ayant cet objectif laissant supposer une interprétation erronée pour certains marqueurs cruciaux définissant les points de cassures chromosomiques[121]. L'analyse d'autres types de carcinomes, tels que le cancer du colon, de la prostate, du poumon, du foie, du sein et des

voies aéro-digestives supérieures, suggère qu'il y a plusieurs régions cibles sur le bras court du chromosome 8, n 8p12-p21, 8p21.3-22, 8p23 [122-128].

La présence de gènes suppresseurs de tumeurs sur le bras court du chromosome 8 a été, en plus de ces approches de cartographie génétique, confirmée par les effets de transferts de fragments de chromosome 8 humain élevé et la prédisposition à de nombreux cancers, est un autre candidat possible dans la région 8p11.1-p21.1 [129]. Le gène PRL TS (« PDGF receptor beta liketumorsuppressor ») est un candidat dans la région 8p21.3-p22 [130] et de carcinomes prostatiques murins. Ces approches fonctionnelles ont démontré le potentiel suppresseur de tumorigénicité ou l'abolition des capacités métastatiques de fragments chromosomiques correspondants aux régions 8p12-p21 et 8p22-p23 [131-133].

f- Chromosome 11

Du point de vue cytogénétique, les anomalies numériques et structurales du chromosome 11 sont des événements rares dans les carcinomes de vessie, mais l'implication de ce chromosome a été toutefois soulignée dans la plupart des études [76,77,161,78-80].

Guidés par la présence très vraisemblable d'un gène suppresseur de tumeurs sur le bras court du chromosome 11 (11p) [91-94,139], Fearon et collaborateurs, ont mis en évidence des pertes d'hétérozygotie dans cette région dans 42% des cancers de vessie analysés [140].

Ces pertes ont été confirmées par d'autres études qui ont également, pour certaines, fait le lien entre la présence de ces altérations génétiques et des paramètres histopathologiques d'agressivité tumorale [141,142,143,106,82]. Les régions minimales de délétions ont été précisées, suggérant l'implication de 2 loci, l'un proximal, dans la bande 11p13 et l'autre distal, dans la bande 11p15.5 [144,145,146].

Plusieurs études récentes d'hybridation génomique comparative ont montré que non seulement le bras court, avec deux régions minimales en 11p12-p13 et 11p15-qter, mais aussi le bras long du chromosome 11, avec une région minimale en 11q23-qter, étaient affectés par des délétions [84-88].

Plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs potentiels sont localisés sur ce chromosome. Le niveau de transcrit du gène KAI1, localisé en 11p11.2, codant une protéine présentant des propriétés suppressives de métastases [147,148], est fortement diminué dans les tumeurs de vessie, principalement celles de grade et de stade [149]. Il serait donc intéressant de déterminer s'il existe une corrélation entre les pertes du bras chromosomique 11p et l'expression de KAI1. Les gènes EXT2, en 11p11-p12(212) et WT1, en 11p13 ont été évoqués précédemment.

Le gène TSG101, en 11p15.1-p15.2, n'est pas un candidat très robuste car, après l'enthousiasme lié à sa fonction potentielle de suppresseur de tumeurs [150], son implication proposée dans les cancers du rein n'a pas été confirmée [152-154]. L'observation d'une mutation somatique du gène TSSC5 associée à une perte d'hétérozygotie dans un cancer du poumon en fait un candidat dans la bande 11p15.5 [166].

De même, des mutations inactivatrices du gène p57kip2, également localisé en 11p15.5 et codant un inhibiteur de kinase cyclines-dépendantes [167,168], ont été observées dans le syndrome de Beckwith- Weidman, prédisposant à certaines tumeurs embryonnaires [169]

Enfin, le gène ATM, dont la fonction semble importante pour le maintien de la stabilité du génome [170], à été proposé comme candidat en 11q23 dans certains cancers, biens qu'une étude propose la présence d'un autre gène dans cette région [171].

g-Chromosome 9

L'anomalie la plus fréquente et, semble-t-il, une des plus précoces identifiées dans les tumeurs urothéliales de vessie est la perte de matériel génétique sur le chromosome 9. Elle concerne 52-54 % des cas, et se manifeste soit par une monosomie (32-41 % des cas). En ce qui concerne la bande 9p21, les gènes suppresseurs de tumeurs p16/MTS1/CDKN2A et p15/MTS2/CDKN2B pour les gènes cibles [172,173,174,175].

Les mutations de ces gènes sont rares mais des délétions homozygotes, affectant préférentiellement le gène p16, ont été rapportées dans plusieurs carcinomes, y compris ceux de la vessie, apportant un argument en faveur de l'implication de ce gène dans ces cancers. Le gène suppresseur de tumeurs PTCH, de même que le gène suppresseur de tumeur potentiel GAS1, tous deux cartographiés au locus 9q21-q22, ont été examinés dans des carcinomes de vessie présentant des pertes d'hétérozygotie intéressant le bras long du chromosome 9.

Aucune mutation de ces gènes n'a été observée dans cette série, suggérant la présence, en9q, d'au moins un autre gène inactivé au cours de la cancérogenèse urothéliale. Le cancer de la vessie se présente sous deux formes différentes : la forme superficielle et la forme infiltrante. La forme superficielle se caractérise par une fréquence élevée de perte (totale ou partielle) du chromosome9, notamment du bras long. Ces observations suggèrent la présence de gènes suppresseurs de tumeurs (GST) dans cette région. Nous présentons le gène PATCHED, localisé en position 9q22.3, déjà impliqué dans le carcinome basocellulaire de la peau, comme un GST potentiel dans le cancer superficiel de la vessie.

2- Les amplifications géniques

Contrairement aux tumeurs hématopoïétiques et aux sarcomes, les translocations chromosomiques récurrentes sont des évènements relativement rares dans les carcinomes, aucune n'ayant été décrite dans les carcinomes de vessie [76,77,116,78-80,74,75]. L'absence de translocations spécifiques dans les carcinomes, et en particulier les carcinomes de vessie, est en faveur de l'hypothèse de l'existence de mécanismes moléculaires de l'oncogenèse spécifiques du lignage cellulaire considéré [180].

Ajoutée à cette observation, la faible fréquence d'observation de chromosome "double minutes" et de "HSR" (« homogeneously staining regions) [76,116,79,80] anomalies cytogénétique associées à l'amplification génique, suggère que, globalement, l'activation de proto-oncogènes, en tous cas par des remaniements chromosomiques macroscopiques, est rare dans les carcinomes de vessie [79,80].

Toutefois, l'analyse caryotypique nécessite la mise en culture du matériel tumoral immédiatement après l'exérèse chirurgicale, étape délicate dans le cas des carcinomes de vessie, entraînant de ce fait probablement un biais en faveur des cellules tumorales ayant un index mitotique élevé et limitant les possibilités d'étude à un nombre de cas relativement restreint. D'autre part, la difficulté d'obtention de préparations chromosomiques métaphasiques de qualité [79,80], associée à la complexité des caryotypes [76,77,116,78-80], rend difficile la description des anomalies numériques et structurales des chromosomes dans ces tumeurs.

Le développement récent de techniques cytogénétique moléculaires telles que l'hybridation génomique comparative, permettant une évaluation globale des altération quantitatives du génome et en particulier donnant la localisation chromosomique de matériel amplifié [83], et le caryotype spectral, particulièrement adapté à l'identification de remaniements chromosomiques complexe laisse présumer la mise en évidence d'anomalies jusqu'alors cryptique.

Ainsi, l'hybridation génomique comparative, portant sur un total de 173 tumeurs de vessie, dont 104 pour lesquelles les corrélations avec les paramètres anatomo-pathologiques étaient communiquées, a révélé plusieurs sites d'amplification génique dans les carcinomes de la vessie [84-88].

a-Chromosome 1

L'amplification de séquences sur le bras long du chromosome 1 a été observée dans 23%

des tumeurs [84-87], avec une région commune en 1q24-q25[84,87,88] qui semble amplifiée lors de la transition Ta-T1 et qui pourrait jouer un rôle également dans la pathogénèse des mélanomes, des neuroblastomes, des tumeurs germinales du testicule et des tumeurs de Wilms [89].

b-Chromosome 3

Le chromosome 3 est affecté, en plus des pertes affectant plusieurs loci sur le bras court [84], par des gains touchant également plusieurs loci. On notera des amplifications spécifiques du bras court [85,87], avec deux régions, en 3p22-p24[83]et 3p25-p26[85], observées respectivement dans une minorité de cas et dans 10% des tumeurs. En ce qui concerne le bras long, dont les gains affectant environ 20% des tumeurs une région commune consensuel entre les différents auteurs est difficile à définir, suggérant l'implication potentielle de plusieurs loci en 3q23-q24, 3q25-q24,3q25-q26 ou 3qter [83,85-88].

c-Chromosome 6

L'existence de gains spécifiques du bras court du chromosomes 6 dans 15% des tumeurs [84-88], l'association de cette anomalie avec l'invasion tumorale [86,87]et l'implication de la bande 6p22 dans quelques tumeurs invasives, d'un proto-oncogène localisé dans cette bande.

d-Chromosome 22 et X

Enfin, quelques cas exceptionnels de gains ou d'amplifications en 22q11-q13[85], Xp21 et Xq21-q22.2 ont également suggérés la présence de proto-oncogènes putatifs.

Conclusion

Le cancer de la vessie est une maladie génétique liée à des anomalies chromosomiques différentes qui touchent le nombre et la structure du chromosome. La cytogénétique moléculaire et conventionnelle joue un rôle très important dans la détection et la surveillance de cette anomalie.

Il est le deuxième cancer urologie après la prostate, touche davantage les hommes que les femmes, ceci s'explique par les habitudes tabagiques masculines. La cigarette étant le facteur de risque N°1 de développement de tumeurs de la vessie, il y a d'autres facteurs qui concernent l'exposition professionnelle à différentes substances toxiques telles que, Benzène, caoutchoucs polluants contenus dans la peinture industrielle en plus à l'irritation vésicale chronique. L'arrêt de tabac est essentiel pour prévenir la survenue d'un cancer de la vessie ou sa récurrence. Il influence positivement la tolérance aux traitements et le pronostic de votre maladie.

Le cancer de la vessie est classé comme le 7ème rang pour la mortalité, avec taux de 6.55% au monde chez l'homme et 1.21 chez les femmes. En Afrique plus fréquent en Egypte puis le Soudan suivi par le Kenya, Ouganda après Sénégal.

Différents symptômes caractérisent ce cancer tels que : la présence de sang dans les urines, douleurs dans le bas du dos au niveau lombaire. Le moyen d'âge des malades au moment du diagnostic est de 65ans, par conséquent, il est important d'être très attentif à ce genre de signe à près de 60 ans. Ce genre de tumeur urothéliale se divise en deux groupes : superficielle représenté par 80% des cas et profonde avec une valeur de 20%.

À la fin, il est clair que l'intégration de tous les outils de la génomique au niveau de la cellule, la cytogénomique, qui explore l'organisation du génome à l'échelle de la cellule et du tissu, est une réponse au défi de caractériser chaque tumeur individuellement. Cette stratégie pourra ouvrir la voie à l'adaptation à chaque cas des thérapies existantes, et surtout permettra l'émergence de nouvelles approches vers des thérapeutiques hautement spécifiques ciblées sur les cellules présentant des marqueurs génétiques déterminés.

Références Bibliographiques

1. Dufour B. Traitement des tumeurs infiltrantes de vessie. Site : [www. Fnclcc. Fr.](http://www.Fnclcc.fr)
2. Site net [www. De matrice. Org](http://www.De matrice. Org) Tumeurs de vessie : facteurs pronostiques. Consulté le 19/07/2021
3. Epidemiology, Staging, Grading, and Risk Stratification of bladder cancer
4. Belot A, Grosclaude P, Bossard N et al, (2008) Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante publique 56 : 159-75
5. Benchekroun A. Elalj H. A, Essayegh H, Ikenn A et al. Tumeurs infiltrantes de vessie : étude rétrospective à propos de 225 cas. Annales d'urologie 2003 ; 37 :279-83
6. Pointreau Y, Klotz S, Denis F, Durdux C. Cancer de la vessie. Cancer /radiothérapie 2010 ;1 : 189-97
7. Tangara S. Etude des tumeurs de vessie au service d'Urologie du CHU Gabriel Toure. Thèse : Med ; 2008-M-84.
8. H. Rouviere. Anatomie humaine : descriptive, topographique et fonctionnelle. Delmas 1975 ; Tome 2 : p 542.
9. Frank H Netter. Atlas d'anatomie humaine. 3^{ème} édition. New Jersey. I conlearning systems ; 2004 , Planch : 347-348.
10. Camey N . et Leduc A . Reins et voies urinaires normaux , embryo , cahier intégré de Médecine . Ann Urol (Paris) 1980 ; 65(2) :114-123 .
11. Billery C , Sibony M . Tumeurs superficielles de la vessie . Prog Urol 2001 ; 11(5) : 807-818.
12. [http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les -cancers/Cancer -de-la-vessie/La-vessie](http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les_cancers/Cancer_de-la-vessie/La-vessie) vu le 02/06/2021
13. L Sherwood . Physiologie humaine . (Ed De boeck . 2006 ; 405-407 .
14. M Schunke , E Schlute , U Schumacher . Atlas d'anatomie . Tome 2 : cou et organes internes . (Ed) Maloine .France . 2007 : 232-239.
15. Henri Rouviere , André Delmas . Anatomie humaine descriptive topographique et fonctionnelle . Tome 2 : Tronc . (Ed) Masson 14 ème . 2001 : 542-553.
16. R Benamira, R Bentaleb . Les risques professionnels dans le cancer de la vessie . Thèse en Génétique Moléculaire . Algérie : Université Constantine 1.2013.
17. W C De Groat . Anatomy and physiology of the lower urinary tract . Spinal Cord Injury . 1993 ; 20(3) :383-401 .

18. L Le Normad L , Buzelin J . M . La physiologie du bas appareil urinaire de l'homme .
In : Les incontinenances urinaires de l'homme . (Ed) Springer paris . 2011 : 31-40 .
19. Koutak,(2009) ; infection urinaire chez les Diabétiques Adultes . Mémoire de fin d'étude ; Université kasdi –merbah. Ouargla . Algérie .
20. Hamraras , DJ . et Azerine, F . (2015) ; Etude physiopathologique Des infections urinaires ; Mémoire de fin d'étude ; Université L djilali Bounaama khmis Meliana ; Boumerdes .
21. Gould, D . (2001) ; Le corps humaine ; Etude , structure Et fonction Le Role infirmier Dans La pratique Clinique – Brookker - ; 2eme édition ; Edition de boeck .
22. Lasnier, F . Crouzols , G.et Lechaud, M. (1984) ; Livre D'hygiène Et Biologie Humaines .
23. Bourouina , R . (2008) ; Manuel D'anatomie Et De Physiologie . 4eme Edition ; Edition Lammare ; France ; 283-285P .
24. Lacombe , M (2005) ; précis d'anatomie et de physiologie humaine ; 28eme édition.
25. Chalopin, J-M . Chabannes, E (2008) ; urologie Néphrologie ; Clinique Et soins Infirmiers ; édition Lamarre , France .
26. Rouprét M , Neuzillet Y , Masson-Lecomte A, Colin P et al . Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la vessie . Prog En Urol.2016 ; 27 :S67RS91.
27. Irani J. prise en charge des carcinomes Ta, T1 , et in situ de vessie : quoi de neuf ? Prog En Urol. 2008 ; 18 : S94RS98 .
28. Rioux-Leclercq N, Comperat E, kammerer –Jacquet S-F, Camparo P et al. d'urologie C de cancérologie de l'Association française , et al . Actualités en pathologie tumorale rénale , prostatique , vésicale et testiculaire . Prog En Urol . 2016 ; 26 (8) :477R483 .
29. Mazerolles, C , A Delas – Oncologie,2015-Springer.
30. Hansel DE, Amin MB, Comperat E, Cote RJ, Knuchel R et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer : transurethral resection and radical cystectomy specimens. Eur Urol. 2013 ;63(2) :321R332.
31. Cohen SM, Johansson SL. Epidemiology and etiology of bladder cancer . Urol Clin North Am ; 1992 Aug ; 19(3) :421-8.

32. Thompson IM, Peek M, Rodriguez FR. The impact of cigarette smoking on stage, grade and number of recurrences of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* .1987 March ;137 (3) :401-3.
33. Drabo B. Place des lésions bilharziennes dans la pathologie de la voie excrétrice et chirurgie de l'urètre bilharzien dans le service d'Urologie de l'Hôpital du Point G : à Propos de 20 cas . Thèse : Med ; USTTB 2011-M-87.
34. Mostofi FK. Types histologiques des tumeurs de la vessie <http://www.who.int> consulté en 2013.
35. Camilo A , Thomas P , Mémento de pathologie 2^{ème} Ed 2006 : Editions vernazobres-grégo (paris) : p278-280
36. El-Bolkainy MN, Mokhtar NM , Ghoneim MA , Hussein MH et al. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma , *cancer* 1981 ;48(12) :2643-2648.
37. Ammani A, En Nouali H, Janane AA, Chafiki J et al. Tumeurs non urothéliales de la vessie (à propos de 15 cas). *J Maroc Urol* 2012 ;12 :16-25.
38. Nzoche KP. La pathologie vésicale ; Anatomopathologie dans les hôpitaux et centres de santé du Mali. Thèse : Med ;USTTB 2008-M-98.
39. Hemelt MM , Yamamoto H , Cheng KK, Zeegers M et al. The effect of smoking on the male excess of bladder cancer : A meta-analysis and geographical analyses . *Int J Cancer* . 2009 ; 124(2) ;412R419.
40. Zeegers M, Tan FE, Dorant E, van den Brandt PA et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk . *Cancer* .2000 ;89(3) :6630R639.
41. U .S . Department of Health and Human Services : How Tobacco smoke Causes Disease : The Biology and Behavioral Basis for smoking – A ttribu table Disease : A Report of the Surgeon General . Atlanta , GA : Centers for Disease Control and Prevention , National Centre for Chronic Disease Prevention and Health Promotion , Office on Smoking and Health, 2010.
42. Siegel R , Naishadham D , Jemal A . Cancer statistics , 2012. *CA cancer J Clin* . 2012 ;-62 (1) :10R29 .
43. Kiemeny L, Coebergh JWW, Koper NP, Van Der Heijden LH et al .Bladder cancer incidence and survival in the south-eastern part of The Netherlands, 1975R1989.*EurJCancer* . 1994 ;30(8) :1134RR1137.

44. Thun MJ, A Jemal-Goldman's Cecil Medicine Cancérologie, 2013-books .google.com Epidémiologie du cancer.
45. Colombel M ;M .Soloway , H . Akaza , A .Bohle et al .Epidemiology, Staging , Grading, and Risk stratification of bladder Cancer European urology supplements 7(2008)618R626.
46. Burger, M . et al . Epidemiology and riskfactors of urothelial bladder cancer .Eur Urol, 2013 .63 :234 .
47. Roupret M , Neuzillet Y , Larré S , Pignot G et al . Recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CC- AFU) pour la bonne pratique des instillations endovésicales de BCG et de mytomyicine C dans le traitement des tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle (TVNIM) . prog En Urol .2012 ; 22 (15) :920R931 .
48. Dimenza L, Baron J .c, Vieille Fond a, Choudat D et al .Facteurs De Risque DES Tumeurs De Vessie . Etude Epidémiologique chez 701 sujets En Ile De France . presse Med , 1991 , 20 :1436-1439 .
49. El Mawla N .g, El Bolkainy M .n ,Khaled H .m. Bladder Cancer in Africa : Update. Semin. Onco l, 2001Apr, 28(2) :174-8 .
50. Diao B ,T Amath ,B . Fall, P .A . Fall, M .J . et al. Les cancers de vessie au Sénégal : particularités épidémiologique, cliniques et histologiques. Progrès en urologie (2008) 18 :445-448 .
51. Reguig K . N. N. Boumansour, H. Boukkhari, R. Teedjani, A et al. Cancer de la vessie au niveau de l'établissement hospitalier et universitaire d'Oran.Algerie. profil épidémiologique Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique Volume 64, Supplement 4, September 2016, PagesS223.
52. Yousfi MJ. Les tumeurs de la vessie chez le sujet jeune de moins de 40 ans [Thèse de Doctorat En Sciences Médicales]. [Oran] : 2010.
53. Profil épidémiologique des tumeurs de la vessie dans la région de Marrakech 2013MR. Aziz El mahfoudi.
54. Aboutaieb R. , Dakir M ., Sarrf I., Moussaoui a et al. Les tumeurs de vessie chez le sujet jeune. Prog . Urol., 1998 Feb., 8(1) : 43-6.
55. C Pfister, M Roupret , Y. Neuzillet ,et al . CCAFU Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : CCAFU Recommandations 2013 : Bladder carcinoma . progrès en Urologie. Elsevier Masson. 2013 ; 2 : 105 -125.

- 56.** A Jemal, R Siegel, E Ward et al. Cancer statistics. *Cancer J Clin.* 2009 ; 59 :225-49.
- 57.** Gattengo B, Chopin D, Endoscopie, diagnostic et thérapeutique. *Progrès en Urologie* 2001 ; 11(5) :1021-1030.
- 58.** Stenzl A, Witfies J.A, Cowan N.C et al. Guideline on bladder cancer muscle invasive and metastatic, European Association of Urology 2011 ; 10 :105-112 .
- 59.** Debre B , Saighi D , Peyromaure M . Abrégé d'Urologie 3^{ème} Ed 2008 : Editions Masson (Paris) : p123-129.
- 60.** Bouchot O , Zerbib M . Diagnostic d'une tumeur infiltrante de vessie . *Progrès Urologie* 2002 ; 12 (5) :769-772 .
- 61.** Soloway M, Carmack A, Khoury S. Bladder tumors 1st International Consultation on Bladder Tumors.2004.
- 62.** Millan-Rodriguez F , Chechile-Toniolo G , Salvador-Bayarri J , Huguet –Pérez J et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors : prognostic factors and risk groups. *J Urol.* 2000 ; 164(4) :1183R1187 .
- 63.** Belasla N . Thèse : les cystectomies dans les tumeurs de la vessie localement avancées Thèse de doctorat En Sciences Médicales . Tizi –ouzou ;2014 .
- 64.** Hitier-Berthault M, Ansquer C, Branchereau J, Renaudin K et al .18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography for preoperative lymph node staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer : A prospective study. *Int. JUrol.*2013 ;20(8) :788R796.
- 65.** Babjuk M , Bohle A , Burger M , Capoun O et al . Eau guide lines on non R muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder : update 2016. *European urology* . 2017 3// ;71(3) :447-61.
- 66.** May M, Brookman- Amissah S, Roigas J, Hartmann A et al . Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma : a multicenter study comparing the 1973 and 2004 World Health organization classifications . *Eur Urol* . 2010 ; 57 (5) : 850R858 .
- 67.** L Claude, JL Jhuret . De la cytogénétique a la cytogénomique des cancers de la vessie. *Bulletin du cancer* .2002 ;2 :166-173.
- 68.** MeilinW, HaixiaZ., GuzngboF . Polymorphism of methylenetetrahydrofolatereductase and methionine synthase gene and bladder cancer risk : a case control study with meta analysis. *Clin Exp Med.* 2009 ;9 :9-19.
- 69.** X.R. Wu urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways *Nat Rev Cancer* , 5(2005), pp. 713-725 .

70. Rabbitts T. H. Chromosomal translocations in human cancer. *Nature* ; 1994 ; 372 : 143-9.
71. Rodriguez E., Sreekantaiah C. and Chaganti R. S. Genetic changes in epithelial solid neoplasia. *Cancer Res* ; 1994 ; 54 : 3398-406.
72. Gibas Z., Prout G.R., Jr., Connolly J.G., Pontes J.E. and Sandberg A.A. Non random chromosomal changes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* ; 1984 ; 44 : 1257-64.
73. Atkin N.B. and Baker M.C. Cytogenetic study of ten carcinomas of the bladder : involvement of chromosomes 1 and 11. *Cancer Genet Cytogène* ; 1985 ; 15 : 253-68
74. Babu V.R., Lutz M.D., Miles B.J., Farah R et al. Tumor behavior in transitional cell carcinoma of the bladder in relation to chromosomal markers and histopathology. *Cancer Res* ; 1987 ; 47 : 6800-5.
75. Smeets W., Pauwels R., Laarakkers L., Debruyne F et al. Chromosomal analysis of bladder cancer. II. A practical method. *Cancer Genet Cytogenet* ; 1987 ; 29 : 23-7.
76. Smeets W., Pauwels R., Laarakkers L., Debruyne F et al. Chromosomal analysis of bladder cancer. III. Non random alterations. *Cancer Genet Cytogenet* ; 1987 ; 29 : 29-41
77. Knowles M.A., Elder P.A., Williamson M., Cairns J et al. Allelo type of human bladder cancer. *Cancer Res* ; 1994 ; 54 : 531-8.
78. Kallioniemi A., Kallioniemi O.P., Sudar D., RutovitzD et al. Comparative genomichy bridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* ; 1992 ; 258 : 818-21.
79. Kallioniemi A., Kallioniemi O.P., Citro G., Sauter G et al. Identification of gains and losses of DNA sequences in primary bladder cancer by comparative genomichy bridization. *Genes Chromosomes Cancer* ; 1995 ; 12 : 213-9.
80. Voorter C., Joos S., Bringuier P.P., Vallinga M t al. Detection of chromosomal imbalances in transitional cell carcinoma of the bladder by comparative genomichy bridization. *Am J Pathol* ; 1995 ; 146 : 1341-54.
81. Richter J., Jiang F., Gorog J.P., Sartorius G et al. Marked genetic differences between stage pTa and stage pT1 papillary bladder cancer detected by comparative genomichy bridization. *Cancer Res* ; 1997 ; 57 : 2860-4.
82. Bruch J., Wöhr G., Hautmann R., Mattfeldt T et al. Chromosomal changes during progression of transitional cell carcinoma of the bladder and delineation of the amplified interval on chromosome arm 8q. *Genes Chromosomes Cancer*; 1998 ; 23 : 167-74.
83. Hovey R.M., Chu L., Balazs M., DeVries S et al. Genetical terations in primary bladder cancers and their metastases. *Cancer Res* ; 1998 ; 58 : 3555-60.
84. Mertens F., Johansson B., Hoglund M. and Mitelman F. Chromosomal imbalance maps of malignant solid tumors: a cytogenetic survey of 3185 neoplasms. *Cancer Res* ; 1997 ; 57 : 2765-80.

85. Cavenee W.K., Dryja T.P., Phillips R.A., Benedict W et al. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* ; 1983 ; 305 : 779-84.
86. Fearon E.R., Vogelstein B. and Feinberg A.P. Somatic deletion and duplication of genes on chromosome 11 in Wilms' tumors. *Nature* ; 1984 ; 309 : 176-8.
87. Koufos A., Hansen M.F., Lampkin B.C., Workman M et al. Loss of alleles at loci on human chromosome 11 during genesis of Wilms' tumor. *Nature* ; 1984 ; 309 : 170-2.
88. Orkin S.H., Goldman D.S. and Sallan S.E. Development of homozygosity for chromosome 11p markers in Wilms' tumor. *Nature* ; 1984 ; 309 : 172-4.
89. Reeve A.E., Housiaux P.J., Gardner R.J., Chewings W et al. Loss of a Harvey ras allele in sporadic Wilms' tumor. *Nature* ; 1984 ; 309 : 174-6.
90. Bittard H., Descotes F., Billerey C., Lamy B et al. A genotype study of the c-Ha-ras-1 locus in human bladder tumors. *J Urol* ; 1996 ; 155 : 1083-8.
91. Buetow K.H., Murray J.C., Israel J.L., London W et al. Loss of heterozygosity suggests tumor suppressor gene responsible for primary hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* ; 1989 ; 86 : 8852-6.
92. Vogelstein B., Fearon E.R., Kern S.E., Hamilton S et al. Allelo type of colorectal carcinomas. *Science* ; 1989 ; 244 : 207-11.
93. Sato T., Saito H., Morita R., Koi S et al. Allelo type of humano varian cancer. *Cancer Res* ; 1991 ; 51 : 5118-22.
94. Fujimoto Y., Hampton L.L., Wirth P.J., Wang N et al. Alterations of tumor suppressor genes and allelic losses in human hepatocellular carcinomas in China. *Cancer Res* ; 1994 ; 54 : 281-5.
95. Mitra A.B., Murty V.V., Li R.G., Pratap M et al. Allelo type analysis of cervical carcinoma. *Cancer Res* ; 1994 ; 54 : 4481-7.
96. Nawroz H., van der Riet P., Hruban R.H., Koch W et al. Allelo type of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* ; 1994 ; 54 : 1152-5.
97. Ning Y., Weber J.L., Killary A.M., Ledbetter D et al. Genetic analysis of indefinite division in human cells : evidence for a cell senescence-related gene(s) on human chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci U S A* ; 1991 ; 88 : 5635-9.
98. Elder P.A., Bell S.M. and Knowles M.A. Deletion of two regions on chromosome 4 in bladder carcinoma: definition of a critical 750kB region at 4p16.3. *Oncogene* ; 1994 ; 9 : 3433-6.
99. Sidransky D. Distinct regions of allelic loss on chromosome 4 in human primary bladder carcinoma. *Cancer Res* ; 1995 ; 55 : 5396-9.
100. Dalbagni G., Presti J., Reuter V., Fair W et al. Genetic alterations in bladder cancer. *Lancet* ; 1993 ; 342 : 469-71.
101. Solomon E., Voss R., Hall V., Bodmer W et al. Chromosome 5 allele loss in human colorectal carcinomas. *Nature* ; 1987 ; 328 : 616-9.

102. Ogelstein B., Fearon E.R., Kern S.E., Hamilton S. Allelo type of colorectal carcinomas. *Science* ; 1989 ; 244 : Hamilto
103. Bodmer W.F., Bailey C.J., Bodmer J., Bussey H et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* ; 1987 ; 328 : 614-6.
104. Kinzler K.W., Nilbert M.C., Vogelstein B., Bryan T et al. Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science* ; 1991 ; 251 : 1366-70.
105. Kinzler K.W., Nilbert M.C., Su L.K., Vogelstein B et al. Identification of FAP locus genesfrom chromosome 5q21. *Science* ; 1991 ; 253 : 661-5.
106. Ishisho I., Nakamura Y., Miyoshi Y., Miki Y et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* ; 1991 ; 253 : 665-9.
107. Tamura G., Ogasawara S., Nishizuka S., Sakata K et al. Two distinct regions of deletion on the long arm of chromosome 5 in differentiated adenocarcinomas of the stomach. *Cancer Res* ; 1996 ; 56 : 612-5.
108. Wieland I. and Bohm M. Frequent allelic deletion at a novel locus on chromosome 5 in human lung cancer. *Cancer Res* ; 1994 ; 54 : 1772-4.
109. Wieland I., Bohm M., Arden K.C., Ammer muller T et al. Allelic deletion mapping on chromosome 5 in human carcinomas. *Oncogene* ; 1996 ; 12 : 97-102.
110. Bohm M., Kirch H., Otto T., Rubben H. and Wieland I. Deletion analysis at the DEL-27, APC and MTS1 loci in bladder cancer : LOH at the DEL-27 locus on 5p13-12 is a prognostic marker of tumor progression. *Int J Cancer* ; 1997 ; 74 : 291-5.
111. Berger C.S., Sandberg A.A., Todd I.A., Pennington R.D., Haddad F.S., Hecht B.K. and Hecht F. Chromosomes in kidney, ureter, and bladder cancer. *Cancer Genet Cytogenet* ; 1986 ; 23 : 1-24.
112. Dalbagni G., Presti J., Reuter V., Fair W et al. Genetic alterations in bladder cancer. *Lancet* ; 1993 ; 342 : 469-71.
113. De Souza A.T., Hankins G.R., Washington M.K., Fine R et al. Frequent loss of heterozygosity on 6q at the mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor locus in human hepatocellular tumors. *Oncogene* ; 1995 ; 10 : 1725-9.
114. De Souza A.T., Hankins G.R., Washington M.K., Orton T et al. M6P/IGF2R gene is mutated in human hepatocellular carcinoma as with loss of heterozygosity. *Nat Genet* ; 1995 ; 11 : 447-9.
115. Hankins G.R., De Souza A.T., Bentley R.C., Patel M et al. M6P/IGF2 receptor: a candidate breast tumor suppressor gene. *Oncogene* ; 1996 ; 12 : 2003-9.
116. Berger C.S., Sandberg A.A., Todd I.A., Pennington R.D., Haddad F.S., Hecht B.K.

and Hecht F. Chromosomes in kidney, ureter, and bladder cancer. *Cancer Genet Cytogenet* ; 1986 ; 23 : 1-24.

117. Knowles M.A., Shaw M.E. and Proctor A.J. Deletion mapping of chromosome 8 in cancers of the urinary bladder using restriction fragment length polymorphisms and microsatellite polymorphisms. *Oncogene* ; 1993 ; 8 : 1357-64.
118. Takle L.A. and Knowles M.A. Deletion mapping implicates two tumor suppressor genes on chromosome 8p in the development of bladder cancer. *Oncogene* ;1996 ; 12 :1083-7.
119. Mi M., Fujiwara Y., Nakajima T., Tsuchiya E et al. Frequent loss of heterozygosity for loci on chromosome 8p in hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, and lung cancer. *Cancer Res* ; 1992 ; 52 : 5368-72.
120. Bova G.S., Carter B.S., Bussemakers M.J., Emi M et al. Homozygous deletion and frequent allelic loss of chromosome 8p22 loci in human prostate cancer. *Cancer Res* ; 1993 ; 53 : 3869-73.
121. Fujiwara Y., Emi M., Ohata H., Kato Y et al. Evidence for the presence of two tumor suppressor genes on chromosome 8p for colorectal carcinoma. *Cancer Res* ; 1993;53 : 1172-4.
122. Kerangueven F., Essioux L., Dib A., Noguchi T et al. Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma : indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene* ; 1995 ; 10 : 1023-6.
123. Yaremko M.L., Recant W.M. and West brook C.A. Loss of heterozygosity from the short arm of chromosome 8 is an early event in breast cancers. *Genes Chromosomes Cancer* ; 1995 ; 13 : 186-91.
124. Vocke C., Pozzatti R., Bostwick D., Florence C et Al. Analysis of 99 microdissected prostate carcinomas reveals a high frequency of allelic loss on chromosome 8p12-21. *Cancer Res* ; 1996 ; 56 : 2411-6.
125. Wu C.L., Roz L., Sloan P., Read A et al. Deletion mapping defines three discrete areas of allelic imbalance on chromosome arm 8p in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* ; 1997 ; 20 : 347-53.
126. Yu C.E., Oshima J., Fu Y.H., Wijsman E et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* ; 1996 ; 272 : 258-62.
127. Fujiwara Y., Ohata H., Kuroki T., Koyama K et al. Isolation of a candidate tumor suppressor gene on chromosome 8p21.3-p22 that is homologous to an extracellular domain of the PDGF receptor beta gene. *Oncogene* ; 1995 ; 10 : 891-5.
128. Chikawa T., Nihei N., Suzuki H., Oshimura M et al. Suppression of metastasis of rat prostatic cancer by introducing human chromosome 8. *Cancer Res* ; 1994 ; 54 : 2299-302.
129. Gustafson C.E., Wilson P.J., Lukeis R., Baker E et al. Functional evidence for a colorectal cancer tumor suppressor gene at chromosome 8p22-23 by monochromosome

- transfer. *Cancer Res* ; 1996 ; 56 : 5238-45.
- 130.** Nihei N., Ichikawa T., Kawana Y., Kuramochi H et al. Mapping of metastasis suppressor gene(s) for rat prostate cancer on the short arm of human chromosome 8 by irradiated microcell-mediated chromosome transfer. *Genes Chromosomes Cancer* ; 1996 ; 17 : 260-8.
- 131.** Koufos A., Hansen M., Copeland N., Jenkins N et al. Loss of heterozygosity in three embryonal tumours suggests a common pathogenetic mechanism. *Nature* ; 1985 ; 316 : 330-4.
- 132.** Fearon E.R., Feinberg A.P., Hamilton S.H. and Vogelstein B. Loss of genes on the short arm of chromosome 11 in bladder cancer. *Nature* ; 1985 ; 318 : 377-80.
- 133.** Olumi A.F., Tsai Y.C., Nichols P.W., Skinner D et al. Allelic loss of chromosome 17p distinguishes high grade from low grade transitional cell carcinomas of the bladder. *Cancer Res* ; 1990 ; 50 : 7081-3.
- 134.** Tsai Y.C., Nichols P.W., Hiti A.L., Williams Z et al. Allelic losses of chromosomes 9, 11, and 17 in human bladder cancer. *Cancer Res* ; 1990 ; 50 : 44-7.
- 135.** Presti J., Reuter V., Galan T., Fair W et al. Molecular genetic alterations in superficial and locally advanced human bladder cancer. *Cancer Res* ; 1991 ; 51 : 5405-9.
- 136.** Reeve A.E., Sih S.A., Raizis A.M. and Feinberg A.P. Loss of allelic heterozygosity at a second locus on chromosome 11 in sporadic Wilms' tumor cells. *Mol Cell Biol* ; 1989 ; 9 : 1799-803
- 137.** Habuchi T., Ogawa O., Kakehi Y., Ogura K et al. Accumulated allelic losses in the development of invasive urothelial cancer. *Int J Cancer* ; 1993 ; 53 : 579-84.
- 138.** Shipman R., Schraml P., Colombi M., RaefleG et al. Loss of heterozygosity on chromosome 11p13 in primary bladder carcinoma. *Hum Genet* ; 1993 ; 91 : 455-8.
- 139.** Makos M., Nelkin B.D., Lerman M.I., LatifF et al. Distinct hypermethylation patterns occur at altered chromosome loci in human lung and colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* ; 1992 ; 89 : 1929-33.
- 140.** Lee Y.W., Klein C.B., Kargacin B., Salnikow K et al. Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation: a new model for epigenetic carcinogens. *Mol Cell Biol* ; 1995 ; 15 : 2547-57.
- 141.** Wang M.R., Perissel B., Taillandier J., Kemeny Jet al. Nonrandom changes of chromosome 10 in bladder cancer. Detection by FISH to interphase nuclei. *Cancer Genet Cytogenet* ; 1994 ; 73 : 8-10.
- 142.** Li L. and Cohen S.N. Tsg101 : a novel tumor susceptibility gene isolated by controlled homozygous functional knockout of allelic loci in mammalian cells. *Cell* ; 1996 ; 85 : 319-29.
- 143.** Steiner P., Barnes D., Harris W., Weinberg R.A. Absence of rearrangements in the tumor susceptibility gene TSG101 in human breast cancer. *Nat Genet* ; 1997 ; 16 : 332-3.

144. Li L., Francke U. and Cohen S.N. Retraction. The TSG101 tumor susceptibility gene is located in chromosome 11 band p15 and is mutated in human breast cancer. *Cell* ; 1998 ; 93 : following 660.
145. Wang Q., Driouch K., Courtois S., Champeme M et al. Low frequency of TSG101/CC2 gene alterations in invasive human breast cancers. *Oncogene* ; 1998 ;16 : 677-9.
146. Lee M.P., Reeves C., Schmitt A., Su K. Somatic mutation of TSSC5, a novel imprinted gene from human chromosome 11p15.5. *Cancer Res* ; 1998 ; 58 : 4155-9.
147. Lee M., Reynisdottir I. and Massague J. Cloning of p57KIP2, a cyclin-dependent kinase inhibitor with unique domain structure and tissue distribution. *Genes Dev* ; 1995 ; 9 : 639-49.
148. Matsuoka S., Edwards M., Bai C., Parker S et al. p57KIP2, a structurally distinct member of the p21CIP1 Cdk inhibitor family, is a candidate tumor suppressor gene. *Genes Dev* ; 1995 ; 9 : 650-62.
149. Hatada I., Ohashi H., Fukushima Y., Kaneko Y et al. An imprinted gene p57KIP2 is mutated in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat Genet* ; 1996 ; 14 : 171-3.
150. Savitsky K., Bar-Shira A., Gilad S., Rotman G et al. A single at axiatelangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* ; 1995 ; 268 : 1749-53.
151. Laake K., Odegard A., Andersen T.I., Bukholm I et al. Loss of heterozygosity at 11q23.1 in breast carcinomas: indication for involvement of a gene distal and close to ATM. *Genes Chromosomes Cancer*; 1997; 18: 175-80.
152. Cairns P., Mao L., Merlo A., Lee D.J et al. Rates of p16 (MTS1) mutations in primary tumors with 9p loss. *Science* ; 1994 ; 265 : 415-7.
153. Cairns P., Tokino K., Eby Y. and Sidransky D. Homozygous deletions of 9p21 in primary human bladder tumors detected by comparative multiplex polymerase chain reaction. *Cancer Res* ; 1994 ; 54 : 1422-4.
154. Devlin J., Keen A.J. and Knowles M. A. Homozygous deletion mapping at 9p21 in Bladder carcinoma defines a critical region within 2cM of IFNA. *Oncogene* ; 1994 ; 9 : 2757-60.
155. Kamb A., Gruis N.A., Weaver-Feldhaus J., Liu Q et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science* ; 1994 ; 264 : 436-40.
156. Spruck C.H., Gonzalez-Zulueta M., Shibata A., Simoneau A. p16 gene in uncultured tumors. *Nature* ; 1994 ; 370 : 183-4.
157. Cairns P., Polascik T., Eby Y., Tokino K et al. Frequency of homozygous deletion at p16/CDKN2 in primary human tumors. *Nat Genet*; 1995; 11: 210-2.
158. Williamson M., Elder P., Shaw M., Devlin J et al. p16 (CDKN2) is a major deletion target at 9p21 in bladder cancer. *Hum Mol Genet* ; 1995 ; 4 : 1569-77.

- 159.** Simoneau A., Spruck C., Gonzalez-Zulueta M., Gonzalgo M et al. Evidence for two tumor suppressor loci as sociated with proximal chromosome 9p to q and distal chromosome 9q in bladder cancer and the initial screening for GAS1 and PTC mutations. *Cancer Res* ; 1996 ; 56 : 5039-43.
- 160.** Barr F.G. Translocations, cancer and the puzzle of specificity. *Nat Genet* ; 1998 ; 19 : 121-4.
- 161.** Liyanage M., Coleman A., du Manoir S., Veldman T et al. Multicolor spectral karyotyping of mouse chromosomes. *Nat Genet* ; 1996 ; 14 : 312-5.
- 162.** Veldman T., Vignon C., Schrock E., Rowley J et al. Hidden chromosome abnormalities in hematological malignancies detected by multicolor spectral karyotyping. *Nat Genet*; 1997; 15: 406-10.
- 163.** Li M., Zhang Z.F., Reuter V.E. and Cordon-CardoC. Chromosome 3 allelic losses and microsatellite alterations in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Am J Pathol* ; 1996 ; 149 : 229-35.
- 164.** Fujita J., Srivastava S.K., Kraus M.H., Rhim J et al. Frequency of molecular alterations affecting as protooncogenes in human urinary tract tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* ; 1985 ; 82 : 3849-53.
- 165.** Barr F.G. Translocations, cancer and the puzzle of specificity. *Nat Genet* ; 1998 ; 19 : 121-4.

الملخص

سرطان المثانة هو سابع سرطان يتم تشخيصه بين الذكور في جميع أنحاء العالم ، والسرطان الحادي عشر عند أخذ كلا الجنسين في الاعتبار. تختلف معدلات الإصابة بسرطان المثانة والوفيات من بلد إلى آخر بسبب الاختلافات في عوامل الخطر في ممارسة الكشف والتشخيص وتوافر العلاج ، ولكن هذه الاختلافات ترجع جزئيًا إلى المنهجيات المختلفة المستخدمة ونوعية جمع البيانات. عند اكتشاف الأمراض ، 75-80٪ من الأورام هي أورام غير متسللة و15-25٪ أورام متسللة. يتراوح متوسط عمر التشخيص بين 60 عامًا و 70 عامًا ، ولكننا نشهد مشاركة متزايد من الشباب. العوامل المعروفة بأنها مرتبطة بحدوث سرطان المثانة هي التدخين والتعرض المهني والبلهارسيا والتهابات المسالك البولية. تلعب الوراثة الخلوية الجزيئية والتقليدية دورًا مهمًا في الكشف عن هذه الحالة الشاذة ومراقبتها. لا يزال تشخيص الأشكال الارتشاحية سيئًا للغاية بسبب الفعالية المحدودة للعلاجات التقليدية. قدمت التطورات الحديثة في البيولوجيا الجزيئية المطبقة على الأورام ونتائج الدراسات الحديثة على نطاق الجينوم فهماً أفضل لتسرطن المثانة البولية. تهدف هذه الأطروحة إلى دراسة الجوانب الوبائية والسريرية والتشريحية ، المرضية لأورام المثانة ، وتحديد عوامل الخطر ووصف أعراض أورام المثانة وكهدف محدد حالة المعرفة وآفاق علم الوراثة الخلوية في أورام المثانة

الكلمات المفتاحية : سرطان المثانة ، الوراثة الخلوية الجزيئية ، علم الأوبئة ، الأعراض ، عوامل الخطر.

Résumé

Le cancer de la vessie est le septième cancer diagnostiqué dans la population masculine dans le monde, le 11^{ème} lorsque les deux sexes sont pris en compte. L'incidence du cancer de la vessie et les taux de mortalité varient d'un pays à l'autre en raison des différences de facteur de risque de pratique de détection, de diagnostic et de disponibilité des traitements. Ces variations sont toutefois dues en partie aux différentes méthodologies utilisées et à la qualité de la collecte des données. Lors de la découverte de maladies, 75 à 80% des tumeurs sont des tumeurs non infiltrantes et 15 à 25% sont infiltrantes. L'âge médian du diagnostic se situe entre 60ans et 70ans cependant nous assistons à une atteinte de plus en plus croissante de sujet jeunes. Les facteurs reconnus comme liés à la survenue de cancer de la vessie sont le tabagisme, l'exposition professionnelle, la bilharziose et les infections urinaires.

La cytogénétique moléculaire et conventionnelle joue un rôle très important dans la détection et la surveillance de cette anomalie. Le pronostic des formes infiltrantes reste très péjoratif en raison de l'efficacité limitée des traitements conventionnels. Les récentes avancées de la biologie moléculaire appliquée aux tumeurs et les résultats des récentes études pangénomiques ont permis une meilleure compréhension de la carcinogenèse urothéliale vésicale. Ce mémoire se propose d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques des tumeurs de la vessie, déterminer les facteurs de risque et décrire la symptomatologie des tumeurs de la vessie et comme objectif spécifique, un état des acquis et des perspectives de la cytogénétique dans les tumeurs de la vessie.

Mots clés : Cancer de la vessie, cytogénétique moléculaire, épidémiologie, symptômes, facteurs de risque.

Abstract

Bladder cancer is the seventh cancer diagnosed in the male population worldwide, the 11th when both sexes are taken in to account. Bladder cancer incidence and death rates vary from country to country due to differences in risk factors for detection, diagnosis and availability of treatment. These variations are, however, partly due to the different methodologies used and the quality of data collection. When covering diseases, 75-80% of tumors are non-infiltrating tumors and 15-25% are infiltrating. The median age of diagnosis is between 60 years and 70 years however we are witnessing an increasingly increasing involvement of young subjects. Factors known to be linked to the occurrence of bladder cancer are smoking, occupational exposure, bilharzia and urinary tract infections. Molecular and conventional cytogenetics plays a very important role in the detection and monitoring of this anomaly. The prognosis of infiltrating forms remains very poor due to the limited effectiveness of conventional treatments. Recent advances in molecular biology applied to tumors and the results of recent genome-wide studies have provided a better understanding of urothelial bladder carcinogenesis. This thesis aims to study the epidemiological, clinical and anatomopathological aspects of bladder tumors, determine the risk factors and describe the symptomatology of bladder tumors and as a specific objective, a state of knowledge and prospects for cytogenetics in bladder tumors.

Keywords: Bladder cancer, molecular cytogenetics, epidemiology, symptoms, risk factors.

Année universitaire : 2020-2021	Présenté par : Belhannachi Malek Akaar Rania
L'apport de la cytogénétique au Cancer de la Vessie	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique	
<p>Le cancer de la vessie est le septième cancer diagnostiqué dans la population masculine dans le monde, le 11^{ème} lorsque les deux sexes sont pris en compte. L'incidence du cancer de la vessie et les taux de mortalité varient d'un pays à l'autre en raison des différences de facteur de risque de pratique de détection, de diagnostic et de disponibilité des traitements. Ces variations sont toutefois dues en partie aux différentes méthodologies utilisées et à la qualité de la collecte des données. Lors de la découverte de maladies, 75 à 80% des tumeurs sont des tumeurs non infiltrantes et 15 à 25% sont infiltrantes. L'âge médian du diagnostic se situe entre 60ans et 70ans cependant nous assistons à une atteinte de plus en plus croissante de sujet jeunes. Les facteurs reconnus comme liés à la survenue de cancer de la vessie sont le tabagisme, l'exposition professionnelle, la bilharziose et les infections urinaires.</p> <p>La cytogénétique moléculaire et conventionnelle joue un rôle très important dans la détection et la surveillance de cette anomalie. Le pronostic des formes infiltrantes reste très péjoratif en raison de l'efficacité limitée des traitements conventionnels. Les récentes avancées de la biologie moléculaire appliquée aux tumeurs et les résultats des récentes études pangénomiques ont permis une meilleure compréhension de la carcinogenèse urothéliale vésicale. Ce mémoire se propose d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques des tumeurs de la vessie, déterminer les facteurs de risque et décrire la symptomatologie des tumeurs de la vessie et comme objectif spécifique, un état des acquis et des perspectives de la cytogénétique dans les tumeurs de la vessie.</p>	
Mots clés : Cancer de la vessie, cytogénétique moléculaire, épidémiologie, symptômes, facteurs de risque.	
Laboratoires de recherche Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.	
Jury d'évaluation : Présidente : Mme. CHELAT-REZGOUNE Djalila Professeur- UFM Constantine 1. Encadreur : Mme. BENHIZIA Hayet MCA. UFM Constantine 1. Examinatrice : Mme. SEDTRATI Wissem MCB. UFM Constantine 1.	