



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale  
Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master  
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Sciences Biologiques  
Spécialité : **Génétiques**

Intitulé :

---

## le cancer de la vessie et l'implication du gène XRCC1 : meta-analyse

---

Présenté et soutenu par : **HADROUF Nour el Houda**

Le : ..... octobre 2021

**LEHOUT Amina**

Jury d'évaluation

Encadreur : **HIRECHE-A**  
Adrar

grade : (MCB- Université Ahmed Draia

Présidente du jury : **REZGOUNE-CHELLAT-D** grade : professeur Université des frères  
Mentouri –Constantine 01

Co-encadreur : **CHAOUI-KHEROUATOU-N** grade : (professeur- Université des frères  
Mentouri –Constantine 01

Examineur : **REZGOUNE- M.A** grade : MCA- Université des frères  
Mentouri –Constantine 01

*Année universitaire : 2020-2021*



## **REMERCIEMENTS**

*Suite à l'aboutissement de ce travail nous tenons d'abord à remercier Allah le tout puissant qui nous a donné la vigueur l'opiniâtreté et surtout la patience d'accomplir notre ce travail dans les circonstances actuelles de cette pandémie mondiale covid 19*

*Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements et notre grande gratitude à notre encadreur Mme Chaoui N pour sa disponibilité sa confiance sa qualité d'encadrement professionnel et surtout sa patience ainsi que pour les précieuses informations qu'il nous a prodiguées avec intérêt et compréhension malgré sa charge académique et professionnelle qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité*

*Je désire aussi remercier les professeurs qui m'ont fourni les outils nécessaires à la réussite de mes études universitaires*

*Un grand merci à hireche ahmed pour les conseils concernant la base de données ils ont grandement facilité mon travail*

*Aussi pour avoir bien voulu examiner ce travail mais aussi d'avoir eu l'amabilité de nous écouter et nous guider ses remarques pertinentes ont contribué sans doute au perfectionnement de la présence travail nous lui avons toujours admiré son professionnalisme ainsi que sa compétence et sa disponibilité*

*Nous tenons également à remercier tous les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce modeste travail ainsi que tous nos professeurs*

*qui nous ont accompagnées durant notre formation en génétique et qui ont su nous inculquer*

*le sens de l'effort et du travail bien accompli*

*Enfin je tiens à témoigner toute ma gratitude à tous*

*les personnes soutenez pour leur confiance et leur support inestimable*



## DÉDICACE

Toutes les lettres, tous les mots ne sauraient exprimer mon amour,  
ma gratitude, mon respect,  
ma reconnaissance et tout ce que je ressens envers l'exceptionnelle mère  
que tu es.

À la lumière de ma vie, "ma très chère mère SALIHA", 

Je suis fière d'être ta fille et je ne saurais te remercier assez pour tout ce  
que tu as fait pour mon éducation,  
pour tes conseils, et pour ton amour, Ta noblesse et ta bonté sont sans  
limites, tu as tout sacrifié pour le bien de ta fille unique,  
n'épargnant ni santé ni efforts, tu as été pour moi un magnifique modèle  
de patience,  
que Dieu Tout puissant, préserve ton sourire, te garde en bonne santé et  
t'accorde une longue vie afin que je puisse... Te combler à mon amour..  
Aussi,

que je dédie ce modeste travail à : ma grand-mère "AICHA" qui m'a  
toujours aidé par ses prières et sa tendresse, que Dieu la garde et la  
protège...

À ceux qui nous manquent beaucoup et qui ne sont plus de ce monde,  
Q'Allah vous récompense.

À ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent  
de l'amour et de la vivacité,

A toutes les personnes que j'aime...,

Je vous dis merci à tous...

**ELHOUDA**

**NOUR**



## DÉDICACE

Au premier lieu, je tiens à remercier mon dieu pour cette réussite

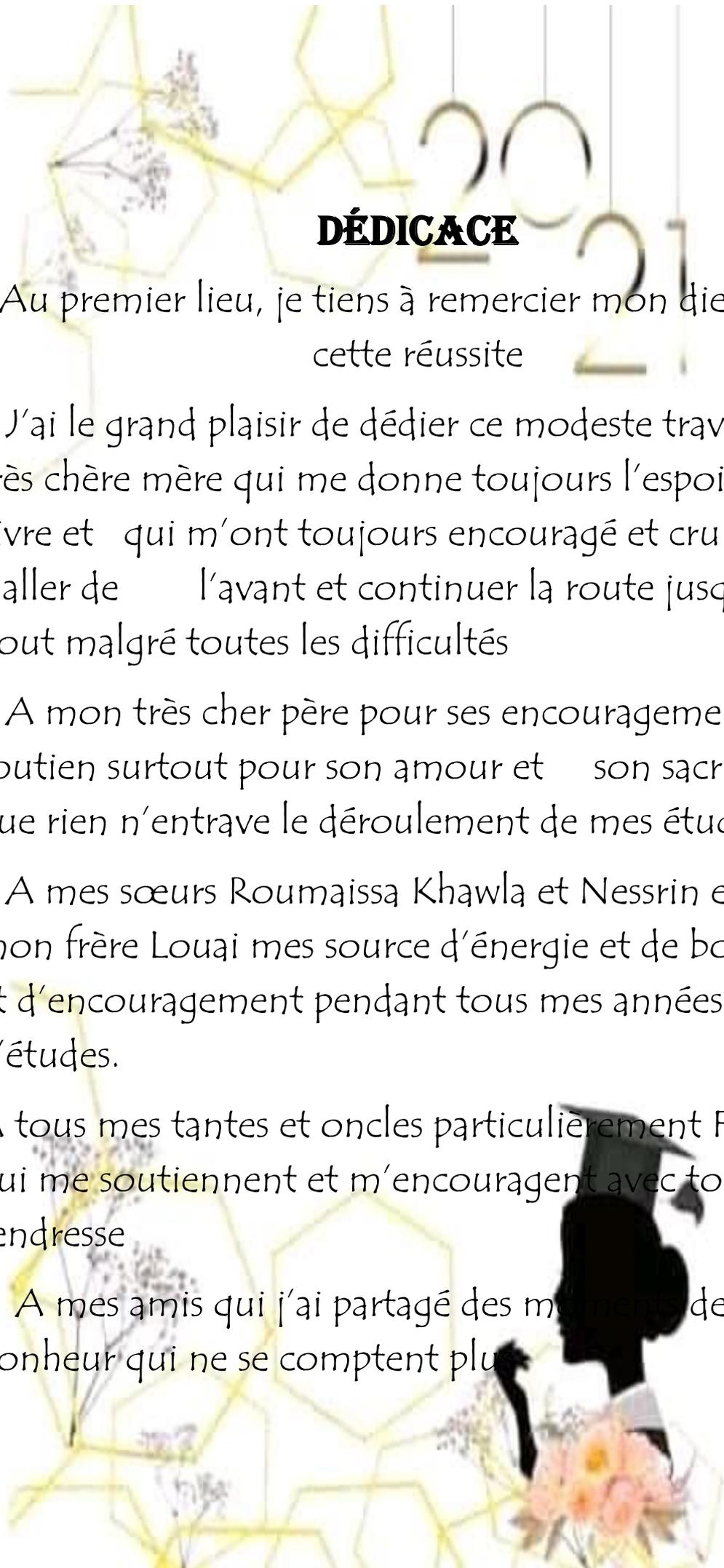
J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail à ma très chère mère qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui m'ont toujours encouragé et cru en moi, à aller de l'avant et continuer la route jusqu'au bout malgré toutes les difficultés

A mon très cher père pour ses encouragements son soutien surtout pour son amour et son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement de mes études

A mes sœurs Roumaïssa Khawla et Nessrin et aussi mon frère Louai mes sources d'énergie et de bonheur et d'encouragement pendant tous mes années d'études.

A tous mes tantes et oncles particulièrement Fatima qui me soutiennent et m'encouragent avec toute leur tendresse

A mes amis qui j'ai partagé des moments de bonheur qui ne se comptent plus



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

***AMINA***

# Sommaire

Remerciement	
Dédicace	
Dédicace	
Sommaire	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des Abréviations	
Introduction .....	I

## Partie bibliographique

### Chapitre 1

#### Rappel embryologique et Anatomo-histologique

1.1. L'appareil urinaire.....	3
1.1.1. La vessie .....	4
1.1.1.1. Définition .....	4
1.2. Rappel embryologique .....	6
1.3. Histologie.....	6
1.3.1. Constitution de la paroi de la vessie .....	7
1.4. Anatomie de la vessie .....	8
1.4.1. Anatomie descriptive .....	8
1.4.1.1. Situation générale .....	8
1.4.1.2. Situation chez l'homme .....	9
1.4.1.3. Situation chez la femme .....	9
1.4.2. Forme .....	10
1.4.3. Dimensions moyennes .....	11
1.4.4. Configuration interne .....	11
1.4.5. Structure .....	11

<b>1.5. Les fonctionnements de la vessie.....</b>	<b>13</b>
<b>1.5.1. La continence.....</b>	<b>14</b>
<b>1.5.2. La miction .....</b>	<b>14</b>
<b>1.6. Les mécanismes de sécrétion urinaire.....</b>	<b>14</b>
<b>1.6.1. La phase de remplissage.....</b>	<b>14</b>
<b>1.6.2. La phase de vidange ou miction.....</b>	<b>15</b>

## **Chapitre 2**

### **Facteurs de risque et Épidémiologie des cancers vésicaux**

<b>2.1. Définition.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2-Épidémiologie .....</b>	<b>18</b>
<b>2.3. Les facteurs de risque .....</b>	<b>20</b>
<b>2.3.1. Environnementaux.....</b>	<b>20</b>
<b>2.3.1.1. Tabagisme .....</b>	<b>20</b>
<b>2.3.1.2. Arsenic .....</b>	<b>20</b>
<b>2.3.1.3. Certains traitements .....</b>	<b>20</b>
<b>2.3.2. Professionnelle .....</b>	<b>20</b>
<b>2.3.3. Les hydrocarbures polycycliques (hap) et les nitrosamines .....</b>	<b>21</b>
<b>2.3.4. Les facteurs génétiques.....</b>	<b>21</b>
<b>2.3.5. Autres facteurs .....</b>	<b>22</b>
<b>2.3.5.1. Chimiothérapie ou radiothérapie .....</b>	<b>22</b>
<b>2.3.5.2. Irritation chronique de la vessie .....</b>	<b>22</b>
<b>2.3.5.3. Les facteurs infectieux .....</b>	<b>22</b>
<b>2.3.5.4. Anatomopathologie .....</b>	<b>23</b>
<b>A. Grade tumoral .....</b>	<b>26</b>

## **Chapitre 3**

### **Génétique du cancer vésicale**

<b>3.1. Le cancer comme une maladie génétique .....</b>	<b>29</b>
<b>3.2. Photo-oncogènes, oncogènes.....</b>	<b>29</b>
<b>3.2.1 Les oncogène.....</b>	<b>30</b>
<b>3.2.1.1. Le gène FGFR3 .....</b>	<b>30</b>
<b>3.2.1.2. Le gène C-HA-RAS-1 .....</b>	<b>31</b>

3.2.1.3. Le gène EGF .....	32
3.2.1.4. Le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 (HER2) .	32
3.2.1.5. Gene PIK3CA.....	32
3.2.1.6. HRAS .....	32
3.2.1.7. Le gène PI3K.....	33
3.2.1.8. Myelocytomatosis (Myc) .....	33
3.2.2. Les gènes suppresseurs de tumeur .....	33
3.2.2.1. RB1 .....	34
3.2.2.2. TP53 .....	34
3.2.2.3. Le composé 1 et 2 (TSC1/TSC2).....	35
3.2.2.4. La transcriptase inverse de télomérase (TERT).....	36
3.3. Gène d'intérêt gène <i>XRCC1</i> .....	36
3.3.1. La structure du le gène <i>XRCC1</i> .....	36
3.3.2. La fonction du gène.....	37
3.3.3. La protéine <i>XRCC1</i> .....	38
3.3.4. Polymorphismes du gène <i>XRCC1</i> et cancer.....	40

## Chapitre 4

### Les symptômes et le diagnostic et la thérapie du cancer vésical

4.1. Les symptômes.....	44
4.2. Diagnostic.....	44
4.2.1. Examen clinique .....	45
4.2.1.1. Interrogatoire.....	45
A-Recherche de facteurs de risque .....	45
4.2.1.2. L'ECBU (Examen cytobactériologique des urines) L'ECBU .....	46
4.2.1.3. La cytologie urinaire.....	46
4.2.1.4. La cystoscopie.....	46
4.2.1.5. Résection transurétrale de la vessie (RTUV) .....	46
4.2.1.6. L'échographie.....	47
4.2.1.7. Imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	47
4.2.1.8. Tomographie par émission de positons (TEP) .....	47
4.2.1.9. Tomodensitométrie .....	47

4.2.1.10. La tomographie assistée par ordinateur (TAO) ou scanner .....	48
4.2.1.11. Scintigraphie osseuse .....	48
4.3. Traitement .....	49
4.3.1. Traitement des cancers métastatiques .....	49
4.3.2. La chimiothérapie .....	49
4.3.2.1. Principe et déroulement .....	49
4.3.2.2. Les effets secondaires .....	50
4.3.3. La radiothérapie .....	50
4.3.3.1. Principe et déroulement .....	50
4.3.3.2. Les effets secondaires .....	50
4.3.4. Chirurgie locale .....	51
4.3.4.1. Résection transurétrale de vessie (RTUV) .....	51
4.3.5. Traitement local médicamenteux .....	51
4.3.6. Immunothérapie locale ou instillation du bacille de Calmette-Guérin (BCG) .....	52
4.3.7. Ablation chirurgicale de la vessie ou cystectomie .....	52
4.3.8. Immunothérapie systémique .....	55
4.3.8.1. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire .....	55

## La partie pratique

### Matériels et méthodes

I. Méta-analyse : .....	58
I.1. Stratégie de recherche de publications : .....	58
I.2. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles utilisés : .....	58
I.2.1. Critères d'inclusion : .....	58
I.2.2. Critères d'exclusion .....	59
I.3. Extraction d'informations .....	59
I.4. Analyse statistique .....	59
I.4.1. Les analyses de sous-groupes (selon le groupe ethnique) .....	59
. Résultats et discussions : .....	62
Conclusion et perspectives : .....	88
.....	90

**Bibliographie ..... 90**

**Abstract**

**ملخص**

**Résumé**

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1. Classification tnm du cancer de la vessie (pfister <i>et al.</i>, 2013)..</b>	<b>25</b>
<b>Tableau 2Equivalence entre les classification OMS 1973 et OMS 2004 (Bensaci <i>et al.</i>, 1984).....</b>	<b>26</b>
<b>Tableau 3 : Principaux caractères des 29 études cas-témoins incluses dans cette méta-analyse. ....</b>	<b>63</b>
<b>Tableau 4: Calculs statistiques des Fractions Attribuables dans la Population mixe.....</b>	<b>82</b>
<b>Tableau 5 : Calculs statistiques des Fractions Attribuables dans la Population – Chez les caucasiens.....</b>	<b>83</b>
<b>Tableau 6: Calculs statistiques des Fractions Attribuables dans la Population – Chez les Asiatiques.....</b>	<b>84</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1: L'appareil urinaire .....</b>	<b>4</b>
<b>Figure 2 : La vessie chez l'homme (a) et la femme (b).....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 3. Le développement embryonnaire de la vessie.....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 4 : situation générale.....</b>	<b>9</b>
<b>Figure 5 : situation de l'homme .....</b>	<b>9</b>
<b>Figure 6 : situation de la femme .....</b>	<b>9</b>
<b>Figure 7 : La forme de la vessie. ....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 8 : La structure de la vessie.....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 9 : La vessie.....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 10 : La phase de remplissage. ....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 11 : La phase de vidange. ....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 12 : Incidence du cancer de la vessie chez l'homme et la femme dans le monde .....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 13 : Représentation de la classification des tumeurs de vessie.</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 14 : La structure de gène <i>XRCC1</i>. ....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Figure 15 : Représentation schématique des domaines de la protéine <i>XRCC1</i>. ....</b>	<b>39</b>
<b>Figure 16 : Structure du domaine BRCTI de la protéine <i>XRCC1</i> . ....</b>	<b>40</b>
<b>Figure 17 : Forest plot représentant les 29 études cas-témoins de notre méta-analyse .....</b>	<b>77</b>
<b>Figure 18 : Forest plot représentant les 26 études cas-témoins de notre méta-analyse « Arg/Gln ». ....</b>	<b>78</b>
<b>Figure 19 : Forest plot représentant les 26 études cas-témoins de notre méta-analyse « Arg/Gln ». ....</b>	<b>79</b>

## Liste des abréviations

**ADN** : Acide Désoxyribo- Nucléique.

**CAT/CT** : Tomodensitométrie.

**CU** : Cytologie urinaire.

**ECBU** : Examen cytbactériologique des urines.

**EGF**: Epidermal Growth Factor.

**EGFR**: Epidermal Growth Factor Receptor.

**FGFR3**: Fibroblast Growth Factor Receptor 3.

**GST**: Glutathione S- transférases

**GTP**: Guanosine triphosphate.

**HAP**: Hydrocarbures aromatiques polycycliques.

**HER2**: Human epidermal growth factor receptor-2

**IC** : Intervalle de Confiance.

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique.

**IVU** : infections des voies urinaires

**Myc** : Myelocytomatosis

**M0** : Absence de métastase à distance.

**M1** : Métastase (s) à distance.

**N0** : Absence de métastase ganglionnaire régionale.

**N1** : Métastase ganglionnaire unique < 2 cm.

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

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

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

**Nx** : Ganglions non évaluables.

**OMS** : Organisation mondiale de santé.

**OR**: Odd ratio / rapport de cote.

**PCR:** Polymerase Chain Reaction.

**P53/TP53:** Tumor protein of 53 kilo Dalton.

**Phase G1:** Growth phase 1.

**Phase S:** Synthesis phase.

**PIK-13:** Polyteknikkojen ilmailukerho

**PIK3CA:** phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha

**RB :** Retinoblastoma.

**RTUV :** Résection transurétrale de la vessie.

**SNP:** Single-nucleotide polymorphism

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

**TGF:** Transforming growth factor.

**TNM :** Tumor-Node- Metastasis.

**TVIM :** Tumeurs vésicale infiltrant le muscle.

**TVNIM :** Tumeurs vésicale n'infiltrant pas le muscle.

**TERT:** Telomerase reverse transcriptase

**TSC1/TSC2:** Tuberous sclerosis proteins 1 and 2

**XPC:** Xeroderma pigmentosum, complementation group C

**XRCC1:** X-Ray Repair cross-complementing 1

**XRCC3:** X-Ray Repair cross-complementing 3

---

# **Introduction**

---

### Introduction

Une des causes majeures de morbidité et de mortalité dans le monde est le Cancer. 14 millions de nouveaux cas dont 8,2 millions de décès en 2012. D'après les projections, la mortalité estimée due au cancer risque de dépasser les 13,1 millions de décès en 2030 (Agag, 2012). Le cancer de la vessie est une maladie des cellules tapissant l'intérieur de la vessie appelé muqueuse vésicale. Certaines cellules deviennent anormales : elles se multiplient de manière désordonnée, très rapidement, et forment progressivement une tumeur maligne (Site web 1).

Son apparition est favorisée par certains facteurs : consommation de tabac, exposition à certains agents chimiques (Site web 2).

Le plus souvent le cancer se forme à partir des cellules de la muqueuse épithélium urothéliale il prend alors le nom de carcinome urothélial c'est le cancer de la vessie le plus fréquent (Site web 3).

Avec le temps et en l'absence de traitement, le cancer de la vessie atteint le muscle de la paroi vésicale, l'infiltré, puis s'étend aux organes voisins (Site web 4).

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

Les tumeurs vésicales sont réparties en deux groupes, les tumeurs superficielles respectant le muscle vésical (80% des cas), et les tumeurs infiltrantes qui envahissent le muscle vésical (20% des cas) (Patar *et al.*, 2005).

Il existe différentes sortes de cancers de la vessie et même en cas de maladies similaires chaque personne présente des particularités spécifiques (Site web 5).

Le gène humain *XRCC1* a été identifié comme capable de compléter l'hypersensibilité aux agents génotoxiques et la fréquence élevée de SCE de la lignée EM9, impliquant ainsi directement la protéine *XRCC1* dans la prise en charge des lésions de l'ADN (Thompson *et al.*, 1990).

L'objectif de ce travail est de rechercher :

- Si le polymorphisme du gène *XRCC1* est impliqué ou non dans la carcinogénèse vésicale
- Les facteurs de risques les plus courants chez les sujets ayant des tumeurs vésicales.

---

# **Partie bibliographique**

---

---

# **Chapitre 1**

---

**Rappel embryologique**

**Et**

**Anatomo-histologique**

## 1.1. L'appareil urinaire

L'appareil urinaire est composé de

- deux reins
- deux uretères
- une vessie
- et un urètre.

L'urine, formée au niveau des reins, est transportée par les uretères jusqu'à la vessie, avant d'être éliminée hors de l'organisme par l'urètre.

- **L'urètre** de la femme est beaucoup plus court que celui de l'homme (environ 3-4 cm chez la femme contre 20 cm chez l'homme).

- La **vessie** est un organe musculaire creux, très extensible, ce qui lui permet de stocker l'urine entre les mictions.

- **Les reins** sont des organes en forme de haricot d'environ 12 cm de long et de couleur brun rougeâtre. Ils se situent de chaque côté de la colonne vertébrale, sous le diaphragme et sont vascularisés par les artères rénales droite et gauche. Le sang purifié quitte le rein par la veine rénale (Site web 6).

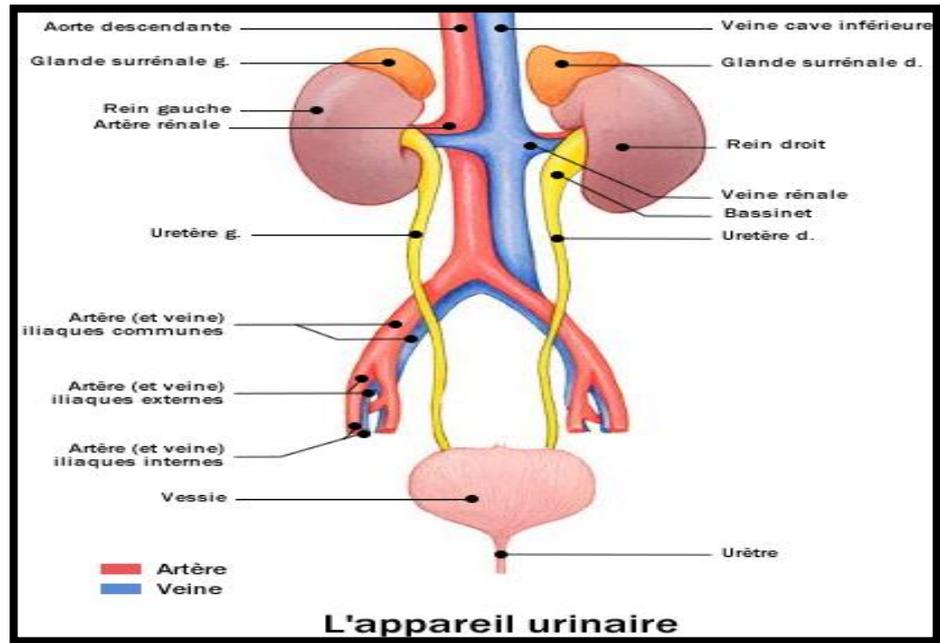


Figure 1: L'appareil urinaire

<https://www.cloudschool.org/activities/ahFzfmNsb3Vkc2Nob29sLWFwcHI5CxEVXNlchiAgIDA1PcCgwLEgZDb3Vyc2UYgICAgIDyiAoMCxIIQWN0aXZpdHkYgICAgMCInQoMogEQNTcyODg4NTg4Mjc0ODkyOA>

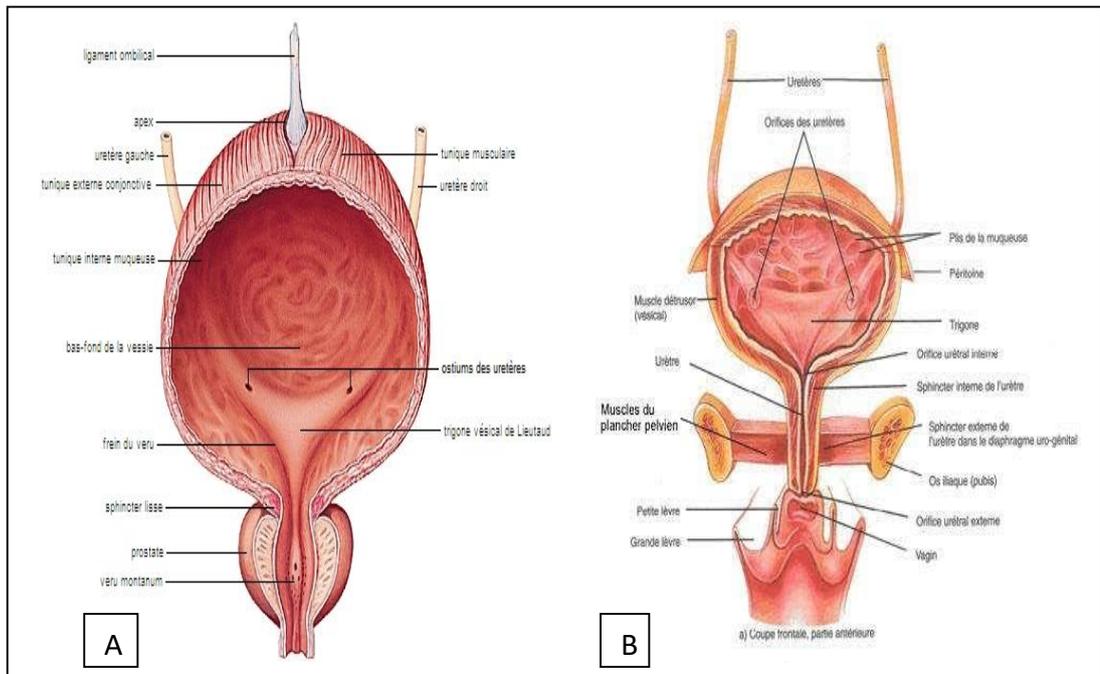
### 1.1.1. La vessie

#### 1.1.1.1. Définition

C'est un réservoir musculomembraneux où s'accumule l'urine dans l'intervalle des mictions. Située en arrière de pubis. La vessie, C'est une petite poche présente chez l'homme et la femme qui a pour rôle de stocker l'urine puis de l'évacuer quand elle est pleine. Polypes, incontinence, cystite, cancer. (Site web 7).

La vessie est située dans la partie antérieure de la zone moyenne, viscérale, de la région sous-péritonéale du pelvis. Chez l'homme, elle se situe entre, en avant, la symphyse pubienne et les Pubis, en arrière, l'appareil génital représenté par les vésicules séminales et le rectum, en haut, le péritoine, en bas la prostate et le plancher pelvien et enfin latéralement, l'espace pelvi-rectal supérieur. Chez la femme, elle est placée au-dessus du plancher pelvien, en avant de l'utérus et du vagin. On soulignera que les caractères et les rapports de la vessie, sa situation générale, dépendent de la quantité d'urine qu'elle contient. Vide, la vessie est uniquement pelvienne. Pleine, elle dépasse le détroit supérieur et devient abdomino-pelvienne. Sa forme et ses dimensions varient également selon le sexe et l'âge. La capacité physiologique de la vessie est très variable. Elle est de 300 ml en moyenne (150 à 500 ml), correspondant à un diamètre

moyen de 6 à 8 cm. La capacité vésicale maximale peut atteindre 2 à 3 litres. On notera que la vessie est sensiblement plus large chez la femme, sa capacité est donc un peu plus grande. La vessie est entièrement contenue dans une loge fibro-séreuse, la loge vésicale. Les rapports de la vessie se font par l'intermédiaire de cette loge. La face supérieure répond par l'intermédiaire du péritoine aux anses grêles, Au côlon pelvien, et parfois au caecum et à l'appendice s'ils sont bas situés. Chez La femme, elle répond en plus à l'utérus et aux ligaments larges. La face antéro-inférieure répond à l'espace pré-vésical ou espace de retzius limité par, en arrière l'aponévrose ombilico-prévésicale et en avant, la paroi antérieure de l'abdomen et du pelvis. La partie antérieure de la base, et en particulier le trigone, répond, chez la femme, à la paroi antérieure du vagin et à l'urètre et chez l'homme, à la base de La prostate et l'urètre (Tazi, 2009). L'intérieur de la vessie est percé d'orifice pour les deux uretères et pour les l'urètre. la base lisse et triangulaire de la vessie délimitée par ses trois orifices est appelée trigone vésical. Le trigone est important au point de vue clinique car les infections tendent à y persister (Site web 8).



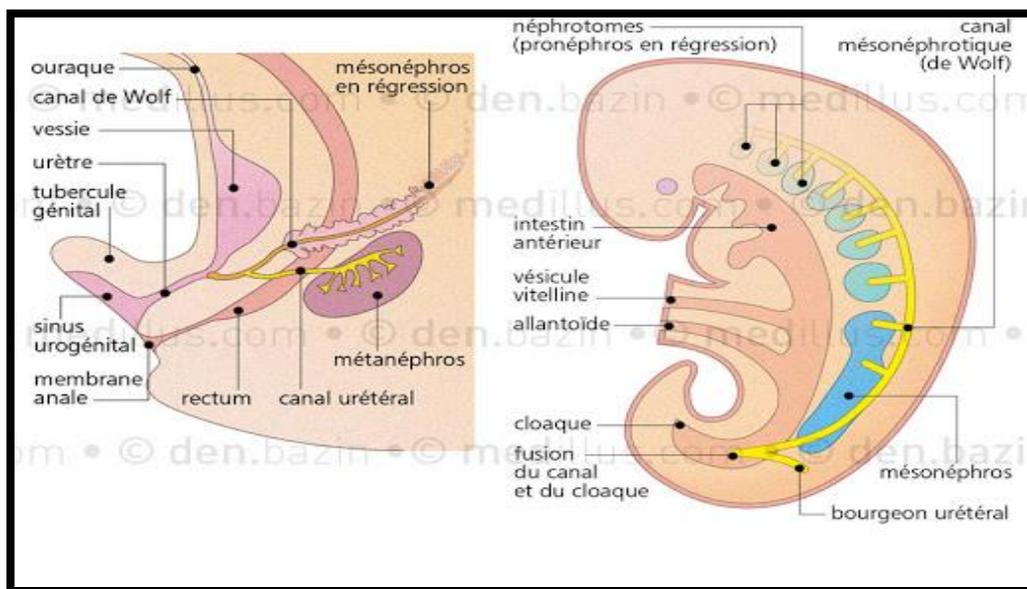
**Figure 2 : La vessie chez l'homme (a) et la femme (b).**

**(a)** <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/vessie/16930>

**(b)** <https://images.app.goo.gl/1qBDdfBxYSNHxJQF7>

## 1.2. Rappel embryologique

La vessie est essentiellement d'origine endodermique. Elle dérive du cloaque qui est lui-même issu de la confluence de la partie postérieure de l'intestin primitif, de l'allantoïde en avant et des canaux de Wolff latéralement. Dès la 5<sup>e</sup> semaine un éperon mésenchymateux périnéal progresse jusqu'à la membrane cloacale et divise le cloaque en rectum en arrière et sinus urogénital en avant. Ce dernier formera la plus grande partie de la vessie. Dès la 4<sup>e</sup> semaine, la partie terminale des canaux de Wolff s'incorpore progressivement à la paroi postérieure du sinus urogénital pour former le trigone. La muqueuse trigonale initialement mésodermique sera peu à peu remplacée par l'épithélium endodermique du sinus urogénital. Durant le développement embryonnaire, l'allantoïde régresse pour former l'ouraque qui s'atrophie à la fin de la vie foetale pour ne laisser qu'un cordon fibreux appelé ligament ombilical médian, allant du dôme vésical à l'ombilic (Site web 9).



**Figure 3.** Le développement embryonnaire de la vessie.

(<http://www.medillus.com/portfolio/embryologie/>)

## 1.3. Histologie

L'épithélium (garniture cellulaire) de la vessie, ainsi que le bassin, uretères et urètre, est appelé l'ruthénium. Ces cellules ont un taux de rotation très lent d'environ 6 mois et le nombre de couches dans cette garniture varie selon la réplétion de la vessie. Si plein, il s'étend à approximativement 1 cellule profondément, alors que si vide, il se rassemble ensemble à

environ 7 cellules profondément. Dans le cancer de la vessie, ce procédé lent et bien contrôlé de réplication est modifié. Les cellules cancéreuses immortelles reproduisent continuellement, éludent la mort cellulaire, induisent l'angiogenèse, envahissent le tissu local, et l'ensemble pour former des tumeurs. Il y a également altération dans les noyaux et le cytoplasme des cellules épithéliales. Ces modifications peuvent être observées par le bilan histopathologique et impliquer beaucoup de propriétés spécifiques du cancer (Site web 10).

### 1.3.1. Constitution de la paroi de la vessie

Elle comporte de dedans en dehors :

- Une **muqueuse** composée d'un épithélium et d'un chorion.
- L'**épithélium** qui tapisse l'ensemble de l'arbre urinaire est qualifié d'urothélial ou para-malpighien.
- Un plan **musculaire**.
- Une **adventice** couverte d'une séreuse, à l'extérieure de la vessie.

La muqueuse comprend l'épithélium et le chorion. L'épithélium est pluristratifié, de type urinaire. On l'appelle encore épithélium transitionnel ou urothélium. Il est constitué de 5 à 8 couches cellulaires étroitement imbriquées. La couche superficielle est constituée de cellules volumineuses, souvent binucléées. Leur pôle apical est convexe et épaissi par des réserves de membrane plasmique qui lui donnent souvent une teinte plus sombre. L'épithélium est extensible et son épaisseur varie en fonction de la distension vésicale. La forme des cellules change également : lorsque la vessie est remplie, les cellules, surtout les plus superficielles, s'aplatissent et s'allongent grâce à leur réserve membraneuse. Dans cette micrographie électronique, les réserves membraneuses apparaissent sous forme de vésicules discoïdes, claires, délimitées par une membrane trilaminaire particulièrement épaisse dont le feuillet luminal (1) est plus dense que le feuillet cytoplasmique (2). La membrane cellulaire apicale a le même aspect. Cette structure caractéristique et les jonctions serrées entre cellules superficielles seraient responsables de l'imperméabilité de l'épithélium aux constituants de l'urine. Le chorion peut être subdivisé en deux zones. La zone sous épithéliale est formée d'un feutrage de fins faisceaux de collagène dans lequel les fibroblastes sont relativement nombreux. Elle est richement vascularisée. Les capillaires les plus superficiels sont étroitement appliqués contre l'épithélium et dissocient parfois les cellules de la couche basale, donnant l'impression,

fausse, que l'épithélium est vascularisé. La membrane basale qui sépare l'urothélium du chorion est extrêmement tenue ; rappelons qu'elle n'est mise en évidence que par les colorations aux sels d'argent et par la réaction P.A.S. La zone profonde du chorion est faite de tissu conjonctif dense, aux faisceaux de collagène plus épais. Elle contient de fines fibres élastiques qui forment un treillis parallèle à la surface endoluminale.

La musculature de la vessie est particulièrement développée. Classiquement, on lui décrit trois couches ; la couche interne est longitudinale ; la couche moyenne, surtout développée vers l'avant, est circulaire ; la couche externe est longitudinale. Cette subdivision en couches bien orientées n'est cependant que théorique. En réalité, beaucoup de faisceaux musculaires ont une disposition oblique, d'autres passent d'une couche à l'autre. Au niveau du corps de la vessie, la musculature présente donc plutôt une disposition en réseau, ce qui explique que dans une coupe de paroi vésicale l'orientation exacte des faisceaux est difficile à déterminer. L'adventice est de nature conjonctive. Chez le jeune enfant, elle est fibreuse, comme le montre cette micrographie. Chez l'adulte, elle forme un matelas adipeux au sein duquel se trouvent des cloisons conjonctives denses contenant de gros vaisseaux et un important plexus nerveux. Au niveau du dôme de la vessie, l'adventice est recouvert par le péritoine qui comprend un mésothorium et son chorion (Site web 11).

## **1.4. Anatomie de la vessie**

La vessie C'est un réservoir musculo-membraneux, Elle collecte l'urine qui s'accumule et séjourne dans l'intervalle des mictions.

### **1.4.1. Anatomie descriptive**

#### **1.4.1.1. Situation générale**

Dans la cavité pelvienne, En arrière de la symphyse pubienne et des pubis, Au-dessus du plancher pelvien.



Figure 4 : situation générale (Dr. A. Abdellah, vessie, faculté de médecine, Anaba.pdf. page 06)

### 1.4.1.2. Situation chez l'homme

En avant du rectum et des vésicules séminales, au-dessus de la prostate.

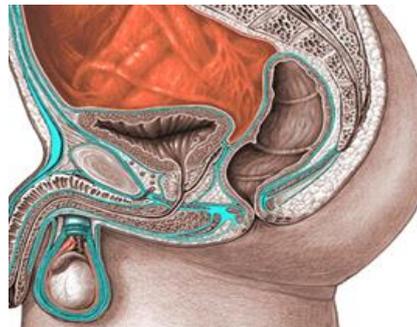


Figure 5 : situation de l'homme (Dr. A. Abdellah, vessie, faculté de médecine, Anaba.pdf. page 07)

### 1.4.1.3. Situation chez la femme

En avant de l'utérus et du vagin.

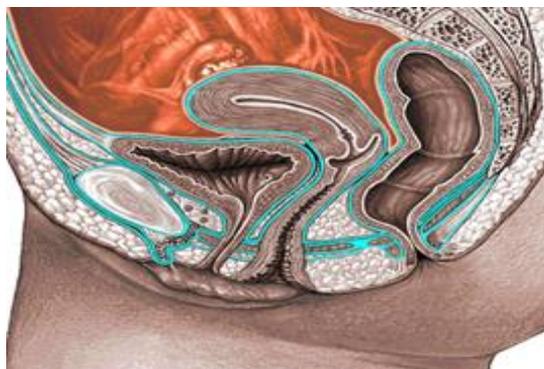
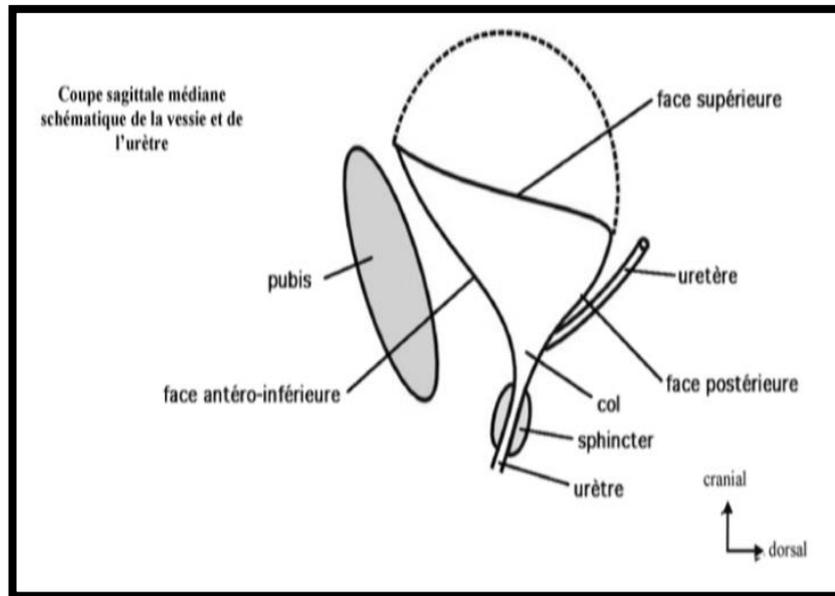


Figure 6 : situation de la femme (Dr. A. Abdellah, vessie, faculté de médecine, Anaba.pdf. page 08)

### 1.4.2. Forme

A l'état de vacuité : elle est aplatie, triangulaire à la coupe.

A l'état de réplétion : elle développe un corps en dôme et devient globuleuse (Retzius *et al.* 1681).



**Figure 7 : La forme de la vessie.** (Site web 12)

Elle varie en fonction de l'âge, du sexe et de la réplétion

- La vessie vide : Elle a une forme de pyramide aplatie de haut en bas et d'arrière en avant, avec plusieurs faces et bords : Une face supérieure ou dôme, avec trois bords (latéral droit, latéral gauche et postérieur).

- . Deux faces inféro-latérales.
- . Un apex antérieur, duquel part le ligament ombilical médian.
- . Une face postérieure ou fundus, où se situe le trigone vésical.
- . Un col, où commence l'urètre, et présent uniquement en phase de miction.

- La vessie pleine :

Elle a une forme de corps globuleux, ovoïde. Sa paroi postérieure se soulève et ses bords s'arrondissent, La déformation est maximale en haut et en arrière.

### **1.4.3. Dimensions moyennes**

La capacité physiologique de la vessie est comprise entre 150 et 500 ml, pour un volume moyen de 300 ml. Ceci correspond à une dimension de 6 cm de long et 5 cm de large pour la vessie vide, et du double pour la vessie pleine, Sa capacité maximale est très supérieure, pouvant atteindre 2 à 3 L.

### **1.4.4. Configuration interne**

On décrit trois orifices :

- Les deux méats urétéraux, séparés de 2 à 3 cm l'un de l'autre.

- L'orifice urétral, médian et plus inférieur (au sommet de la face postérieure), situé 2 à 3 cm sous les méats urétéraux et 2,5 ou 3 cm en arrière de la partie moyenne ou inférieure de la symphyse pubienne. Ces trois orifices délimitent le trigone vésical, qui est de surface lisse quel que soit l'état de réplétion de la vessie. Entre les deux méats urétraux se situe le muscle inter-urétral. En arrière de celui-ci se trouve la fosse rétro-trigonale ou bas-fond vésical. Lors de la miction, l'ouverture de l'urètre prend la forme d'un entonnoir : c'est le col vésical (Bourgery et Jacob, 1832).

### **1.4.5. Structure**

La vessie est constituée de 3 tuniques :

3 tuniques, de la superficie à la profondeur :

Tunique externe (ou adventice) : conjonctive, doublée par le péritoine.

Tunique moyenne (muscleuse ou Détrusor), faite de 3 couches :

Superficielle, longitudinale. Moyenne, circulaire (forme, au niveau du col vésical, le sphincter vésical), Profonde, plexiforme.

Tunique interne (ou muqueuse) (Retzius *et al.* 1681).



**Figure 8.** La structure de la vessie.

La vessie est un organe creux entouré de trois couches de muscles lisses, dont l'ensemble est appelé détrusor :

- la couche plexiforme
- la couche circulaire
- la couche longitudinale

À l'intérieur, la vessie est recouverte d'une couche d'épithélium : l'urothélium.

La vessie peut contenir entre 400 et 700 millilitres d'urine, et sa taille varie proportionnellement avec la morphologie générale. L'envie d'uriner se fait sentir à partir d'une contenance de 300 millilitres.

La vessie est composée de 2 parties :

- **Sa partie supérieure est appelée "dôme vésical"**

Le dôme vésical est très élastique ce qui permet à la vessie de se distendre pour jouer un rôle de réservoir, entre 2 mictions. La période entre 2 mictions est appelée phase de remplissage.

Ce dôme vésical contient un muscle puissant, appelé détroisor, qui en se contractant lors de la miction évacue les urines vers l'orifice urinaire pour jouer un rôle de chasse d'eau.

- **Sa partie inférieure est appelée "col vésical"**

Le col vésical est le lieu de départ de l'urètre. Il permet à la vessie de retenir les urines grâce à un muscle en forme d'anneau qui entoure l'urètre : le sphincter urétral.

- **Chez l'homme, le sphincter urétral est renforcé par la prostate**

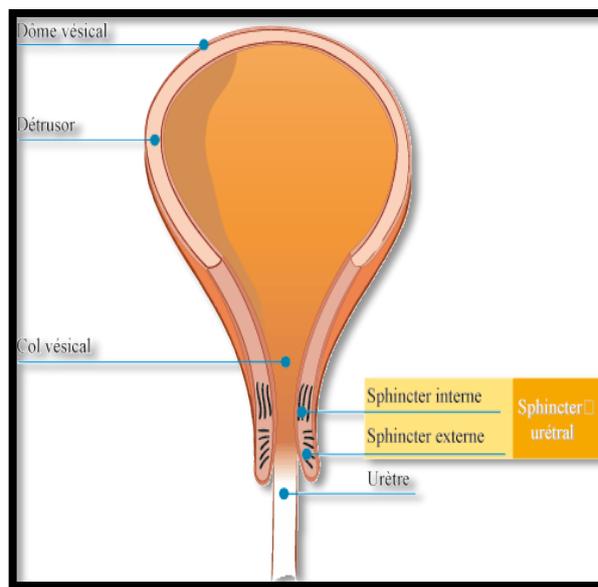


Figure 9. **La vessie.** (Site web 12)

Le sphincter de l'urètre se situe en bas de la vessie, au niveau du col vésical. Il a une forme d'anneau qui entoure l'urètre. Le rôle du sphincter est d'empêcher l'urine de sortir de la vessie à la façon d'un clapet ; il assure ainsi la continence urinaire.

### 1.5. Les fonctionnements de la vessie

La vessie reçoit l'urine produite par les reins via l'uretère et a pour fonction de la stocker avant son élimination au cours de la miction par l'urètre. Les muscles entourant la vessie permettent d'éviter le reflux d'urine vers l'uretère.17 (Site web 12).

### **1.5.1. La continence**

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

Il faut savoir que le rein produit continuellement de l'urine et que celle-ci est envoyée continuellement vers la vessie. Néanmoins entre deux mictions il y a une phase appelé (la phase de remplissage) phase pendant laquelle un mécanisme rend la vessie étanche empêchant ainsi toute fuite. Quand cette phase est terminée le besoin d'uriner se faire sentir Grâce a des captations les tensio-récepteurs qui se trouvent dans la paroi de la vessie et sont stimulés à chaque variation de la tension de celle-ci.

### **1.5.2. La miction**

Le rôle principale de la vessie est la miction (mingere = uriner) est l'émission de l'urine ordinairement. La distension de la vessie consécutive à l'accumulation d'environ 300 ml (on peut remplir la vessie jusqu'à 500 à 600 ml mais l'envie d'uriner est ressentie à partir de 300ml) d'urine active les mécanorécepteurs et déclenche un arc reflex vésical. Les influx afférents sont transmis à la région sacrale de la moelle épinière. Et les influx efférents retournent à la vessie par l'intermédiaire de nerfs parasympathiques appelé nerfs splanchnique pelviens. La musculature de la vessie se contracte. Et le sphincter lisse de l'urètre se relâche. A mesure que les contractions s'intensifient elles poussent l'urine à travers le sphincter lisse de l'urètre (muscle lisse involontaire).

## **1.6. Les mécanismes de sécrétion urinaire**

Le fonctionnement de la vessie se décompose en 2 phases : une phase de remplissage et une phase de vidange.

### **1.6.1. La phase de remplissage**

L'urine est sécrétée en permanence par les reins. De même en permanence l'urine sort des reins pour se rendre dans la vessie via les uretères. Entre 2 mictions, la vessie se remplit donc progressivement. On appelle cette phase, phase de remplissage.

Quand la vessie continue à se remplir, à partir d'un certain volume d'urine, un besoin d'uriner apparait.

Pendant cette phase de remplissage, la vessie reste étanche grâce aux 2 parties (interne et externe) du sphincter urétral. Ces sphincters sont fermés comme des robinets et assurent la continence urinaire.

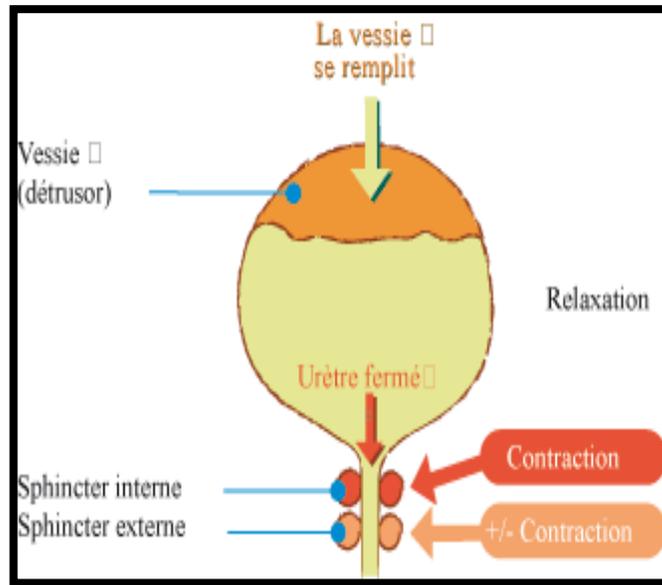


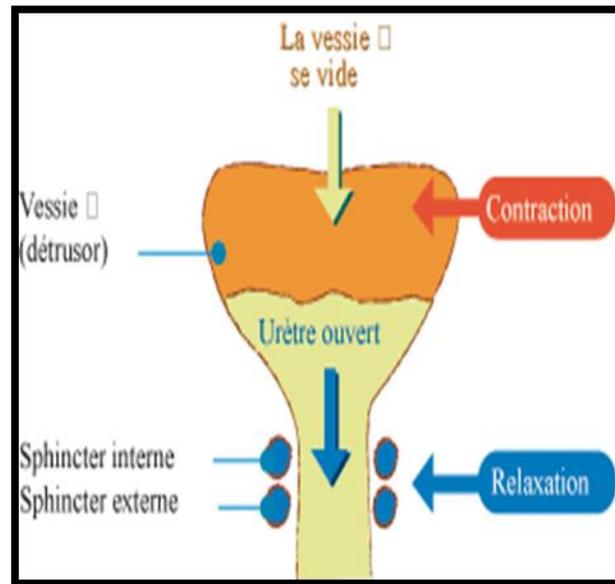
Figure 10. **La phase de remplissage.** (Site web13 )

Plus la vessie se remplit, plus le besoin d'uriner augmente. Cette sensation de besoin d'uriner se ressent grâce à de petits capteurs qui se trouvent dans la paroi de la vessie. Ces capteurs sont appelés tensorécepteurs, car ils sont stimulés à chaque variation de la tension de la paroi de la vessie.

### 1.6.2. La phase de vidange ou miction

Lorsque nous souhaitons uriner, nous déclenchons consciemment l'évacuation de la vessie : c'est la phase de vidange, ou miction. L'information part du cerveau pour relâcher les sphincters, ce qui permet l'évacuation de l'urine par l'urètre.

Lors de la miction, plusieurs mécanismes surviennent de manière simultanée et coordonnée entre la vessie et le sphincter urétral :



**Figure 11.** La phase de vidange. (site web 13).

- Les 2 parties (interne et externe) du sphincter urétral se relâchent complètement et s'ouvrent comme des robinets. L'ouverture permet ainsi à l'urine de sortir de la vessie, pour se rendre dans l'urètre.
- Le muscle de la vessie (détrusor) se contracte brutalement et vigoureusement, permettant de chasser les urines vers l'urètre puis vers le méat urinaire.
- La contraction du détrusor comprime l'extrémité inférieure des uretères, empêchant ainsi l'urine de remonter vers les reins lors de la phase de vidange. La seule issue possible est donc la descente vers l'urètre qui s'ouvre au même moment.

Après la miction, le détrusor et le sphincter urétral retrouvent immédiatement les mêmes fonctions qu'avant la miction (Site web 13).

---

# **Chapitre 2**

---

**Facteurs de risque**

**Et**

**Épidémiologie des cancers vésicaux**

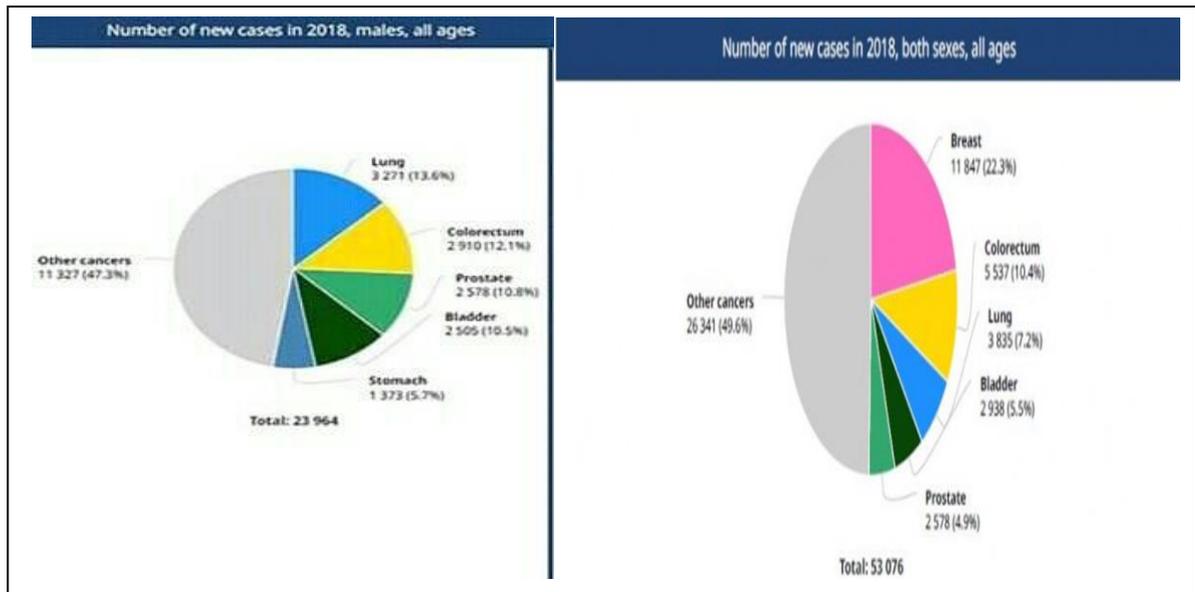
### **2.1. Définition**

Un cancer de la vessie est une maladie des cellules de la paroi interne de la vessie. Il se développe à partir d'une cellule normale qui se transforme, puis se multiplie de façon anarchique, jusqu'à former une tumeur (Site web 14).

Les cellules de la vessie subissent parfois des changements qui rendent leur mode de croissance ou leur comportement anormal. Ces changements peuvent engendrer la formation de tumeurs non cancéreuses (bénignes) comme des papillomes. Ils peuvent aussi provoquer l'apparition d'affections non cancéreuses comme des infections des voies urinaires (IVU), communément appelées infections urinaires. Mais dans certains cas, les changements qui affectent les cellules de la vessie peuvent causer un cancer de la vessie. La plupart du temps, le cancer de la vessie prend naissance dans les cellules urothéliales qui tapissent l'intérieur de la vessie. Ce type de cancer porte le nom de carcinome urothélial de la vessie, ou carcinome transitionnel de la vessie. Les carcinomes urothéliaux représentent plus de 90 % de tous les cancers de la vessie. On les diagnostique souvent à un stade précoce et ils n'ont pas envahi la couche musculaire plus profonde de la paroi de la vessie. Des types rares de cancer de la vessie peuvent aussi se manifester. Le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome en sont des exemples (Site web 15).

### **2.2-Épidémiologie**

Au niveau mondial, il y a eu cependant 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès au cours de l'année 2018. Commentant ces chiffres, l'OMS argue que cette hausse du cancer est liée à plusieurs facteurs « dont la croissance démographique et le vieillissement, ainsi que l'évolution de la prévalence de certaines causes de cancer liées au développement social et économique » (Site web 16).



**Figure 12.** Incidence du cancer de la vessie chez l'homme et la femme dans le monde (Site web 17).

Le cancer de la vessie est le 7<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans le monde chez les hommes et le 17<sup>ème</sup> chez les femmes. Son incidence est la plus élevée en Europe, Amérique du Nord et Afrique du Nord et la plus faible dans les pays asiatiques. Le carcinome à cellules transitionnelles représente plus de 90% des cancers de vessie dans les pays occidentaux, contrairement aux pays d'Afrique du Nord où la fréquence des carcinomes épidermoïdes est plus élevée. En France, le carcinome vésical touche environ 12000 nouveaux patients par an (sixième cancer le plus fréquent) et est responsable de 3% des décès par cancer dont 75% chez l'homme. L'âge moyen de survenu est de 65 ans. Il touche près de 5 fois plus les hommes que les femmes. Son incidence est en augmentation d'environ 1% par an mais sa mortalité reste stable chez l'homme et la femme. En France, 90% des tumeurs de vessie sont urothéliales. Les 10% restants sont des carcinomes épidermoïdes et des adénocarcinomes (Noel, 2013).

Le nombre estimé de nouveaux cas de cancer en 2018 est de 382 000 (54 % chez l'homme, 46 % chez la femme) et celui de décès par cancer, à 157 400 (57 % chez l'homme, 43 % chez la femme)

-En Algérie, en 2018, le cancer de la vessie a occupé le 4<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents derrière le cancer du sein, le cancer broncho-pulmonaire et le cancer colorectal, avec un taux d'incidence de 7,5/100 000 personnes et un taux de mortalité de 3,4 / 100 000. Il

représente également la 5<sup>ème</sup> cause de décès par cancers et a été classé deuxième maladie maligne d'origine génito-urinaire chez l'homme après le cancer de la prostate (Bray *et al.*, 2018).

### **2.3. Les facteurs de risque**

#### **2.3.1. Environnementaux**

##### **2.3.1.1. Tabagisme**

Fumer du tabac cause la plupart des cancers de la vessie. Fumer la cigarette y est le plus fortement associé, mais le cigare et la pipe font aussi augmenter le risque de cancer de la vessie. Le risque de cancer de la vessie est lié au nombre de produits du tabac fumé chaque jour, au nombre d'années pendant lesquelles vous avez fumé et à l'âge que vous aviez quand vous avez commencé à fumer. Les fumeurs et les anciens fumeurs sont beaucoup plus susceptibles d'avoir le cancer de la vessie que les personnes qui n'ont jamais fumé (Site web 15).

##### **2.3.1.2. Arsenic**

L'arsenic est une substance présente dans la nature. Il arrive que l'eau potable soit contaminée par une forte concentration d'arsenic, ce qui accroît le risque de cancer de la vessie. L'arsenic peut provenir de sources naturelles, comme la roche et le sol, ou de certains types d'usines d'exploitation minière de fusion ou de fabrication (Site web 15).

##### **2.3.1.3. Certains traitements**

Des études ont montré que certaines molécules sont susceptibles de provoquer des cancers de la vessie en fonction de la dose totale cumulée : c'est le cas de la phénacétine utilisée de façon régulière pour traiter la douleur, et de certains médicaments de chimiothérapie comme la cyclophosphamide ou la chornaphazine. Des radiothérapies du bassin sont parfois susceptibles de provoquer un cancer de la vessie (Site web 18).

#### **2.3.2. Professionnelle**

Le facteur de l'exposition professionnelle régulière et prolongée à certain produits chimiques tels que les amines aromatiques, sont des substances utilisées dans l'industrie du

goudron, des pneumatiques ou du textile qui augmentent le risque de développer un cancer de la vessie. Pour limiter, voire éviter totalement l'exposition à ce type de composé, les entreprises sont tenu de mettre en place des mesures de prévention. Entre 5 à 25 % des cancers de la vessie chez l'homme seraient liés à une exposition professionnelle à un produit cancérigène (Moyer, 2011).

### **2.3.3. Les hydrocarbures polycycliques (hap) et les nitrosamines**

L'exposition à ces produits chimiques est possible dans le cadre de certaines professions des secteurs des industries chimiques et pharmaceutiques de colorants de textile de cuir de caoutchouc de métal de papier de l'automobile des produits pétroliers de fabrication de l'auramine et d'aluminium de peinture mécanique imprimerie coiffures en raison d'une forte exposition aux teintures capillaires ainsi que les chauffeurs de camion vu leur expositions aux vapeurs de diesel . Les personnes dont plusieurs membres de la famille ont présenté des cancers de la vessie présentent un risque supérieur de présenter eux même un cancer de vessie. Parfois, c'est parce que tous les membres de la famille sont exposés aux mêmes carcinogènes, par exemple chimiques ou à l'exposition au tabac. Il peut également y avoir des mutations génétiques, par exemple du gène GST ou du gène NAT, qui rendent leur organisme plus vulnérable à certains toxiques et les rendant plus susceptibles de présenter un cancer de la vessie. Un certain nombre de personnes héritent d'un capital génétique susceptible de d'augmenter chez eux le risque de présenter un cancer de la vessie (Smith *et al.*, 2014).

### **2.3.4. Les facteurs génétiques**

Il peut également y avoir des mutations génétiques, par exemple du gène GST ou du gène NAT, qui rendent leur organisme plus vulnérable à certains toxiques et les rendant plus susceptibles de présenter un cancer de la vessie (Philippe davody, 2017).

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

### 2.3.5. Autres facteurs

#### 2.3.5.1. Chimiothérapie ou radiothérapie

La chimiothérapie avec le cyclophosphamide (ENDOXAN) pendant une période prolongée peut entraîner une inflammation chronique de la vessie et augmenter le risque de développer un cancer de la vessie. Les personnes traitées par ce type de médicaments de boire abondamment, de façon à limiter les effets de l'inflammation vésicale. Il existe également des tumeurs radio-induites de la vessie chez les personnes qui ont subi une radiothérapie pelvienne pour traiter un cancer (Site web 15).

Une personne qui a reçu une radiothérapie à l'abdomen ou au bassin risque davantage d'être atteinte d'un cancer de la vessie. Une personne qui est exposée à des rayonnements au travail ou qui a survécu à une bombe atomique ou à un accident nucléaire est aussi plus à risque d'avoir le cancer de la vessie (Philippe Davody, 2017).

#### 2.3.5.2. Irritation chronique de la vessie

Si vous avez souvent la vessie irritée, ou si l'irritation dure longtemps, vous risquez davantage d'avoir le cancer de la vessie. L'irritation de la vessie peut être causée par l'inflammation ou une blessure. L'inflammation peut être provoquée par des calculs vésicaux ou des infections chroniques de la vessie. Le *Schistosoma haematobium* (*S. haematobium*) est un ver parasite qui infecte la vessie et qui cause de l'inflammation, qu'on appelle schistosomiase, ou bilharziose. Ce type d'infection de la vessie apparaît le plus souvent dans les pays en développement. L'infection chronique au *S. haematobium* accroît le risque de cancer de la vessie. La blessure à la vessie peut être causée par une sonde qui reste en place longtemps, ce dont certaines personnes ont besoin pour les aider à vider leur vessie (Site web 15).

#### 2.3.5.3. Les facteurs infectieux

L'inflammation peut être provoquée par des calculs vésicaux ou des infections chroniques de la vessie. Le *Schistosoma haematobium* (*S. haematobium*) est un ver parasite qui infecte la vessie et qui cause de l'inflammation, qu'on appelle schistosomiase, ou bilharziose. Ce type d'infection de la vessie apparaît le plus souvent dans les pays en développement. L'infection chronique au *S. haematobium* accroît le risque de cancer de la vessie.

La blessure à la vessie peut être causée par une sonde qui reste en place longtemps, ce dont certaines personnes ont besoin pour les aider à vider leur vessie (Site web 18).

Dans certains pays, essentiellement en Afrique, la bilharziose est une infection par un parasite appelé schistosome qui a aussi été identifiée comme facteur de risque de développement de certaines tumeurs de la vessie. Dans la majorité des cas, ces infections augmentent le risque de tumeurs non urothéliales. Des études sont en cours pour savoir si les patients qui ont été infectés par ce parasite dans le passé présentent également un sur-risque de développer ce type de tumeur (Stacy *et al.*, 2019).

**Genre et âge :** Le risque de développer un cancer de la vessie augmente avec l'âge.

9/10 personnes présentant un cancer de la vessie ont plus de 55 ans.

#### **Le sexe**

Le cancer de la vessie est beaucoup plus fréquent chez l'homme que chez la femme (Philippe davody, 2017).

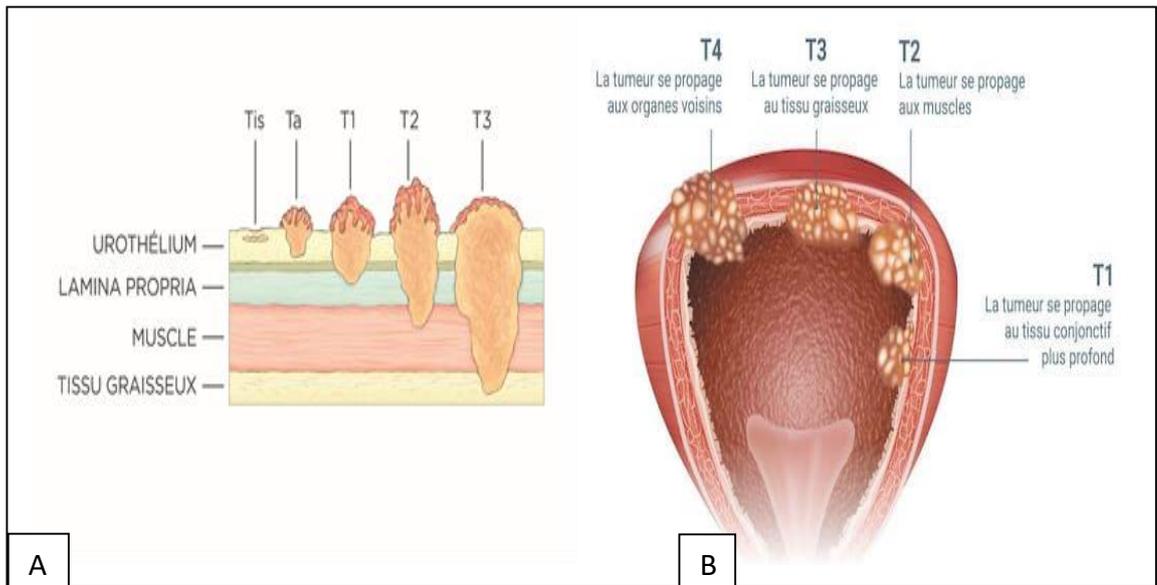
#### **2.3.5.4. Anatomopathologie**

Afin de définir le stade d'un cancer de la vessie, les médecins examinent la taille de la tumeur et son éventuelle infiltration dans la paroi interne de la vessie, en particulier dans le muscle vésical. De plus, ils examinent une éventuelle propagation au niveau des ganglions lymphatiques, des organes voisins ou à distance dans l'organisme, sous forme de métastases. On estime que 75 % des tumeurs de la vessie sont purement superficielles et par conséquent non-infiltrées. Par ailleurs, il existe d'autres tumeurs qualifiées d'infiltrantes, car elles ont envahi la paroi de la vessie jusqu'au muscle. En pratique courante, les médecins utilisent la classification TNM pour Tumeur, Nombre de ganglions touchés, Métastase. Cette classification permet d'évaluer et de classer les tumeurs en stades d'évolutions, qui auront des pronostics et des traitements différents. La TNM pour le cancer de la vessie repose sur l'analyse de 3 éléments particuliers

T : c'est la taille de la tumeur ainsi que sa pénétration dans le muscle vésical. Plus une tumeur est étendue et infiltrée, plus elle sera difficile à soigner.

N : correspond à la présence ou non de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques et le nombre de ganglions touchés. Ce paramètre donne une idée de la propagation éventuelle du cancer dans le réseau lymphatique.

M : c'est la présence ou non de métastase, c'est-à-dire que le cancer s'est propagé à d'autres tissus de l'organisme (Site web 19).



**Figure 13.** Représentation de la classification des tumeurs de vessie (Sites web 20 ; 21).

A/ 5e année médecine – Rotation 3 – 2016/2017 Module de Néphrologie – Urologie Tu ISM Copy (Tumeurs de la Vessie)

B/ [https://www.google.com/url?Sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.medixdz.com%2Fcours%2Ftumeur-vessie.php&psig=AOvVaw0RZSVW\\_uL0g\\_6wFpIEO5EF&ust=1622155864689000&source=images&cd=vfe&ved=0CAMQjB1qFwoTCNDdg6Kq6PACFQAAAAAdAAAAABAI](https://www.google.com/url?Sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.medixdz.com%2Fcours%2Ftumeur-vessie.php&psig=AOvVaw0RZSVW_uL0g_6wFpIEO5EF&ust=1622155864689000&source=images&cd=vfe&ved=0CAMQjB1qFwoTCNDdg6Kq6PACFQAAAAAdAAAAABAI) Omdirigering. [google.com](https://www.google.com)

Tableau 1. Classification TNM du cancer de la vessie (pfister *et al.*, 2013).

<b>T (Tumeur)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tx</b> : tumeur primitive ne pouvant être classée ;</li> <li>• <b>T0</b> : pas de tumeur primitive décelable ;</li> <li>• <b>Ta</b> : tumeur papillaire non invasive ;</li> <li>• <b>Tis</b> : carcinome <i>in situ</i> : « tumeur plane » ;</li> <li>• <b>T1</b> : tumeur envahissant le chorion ;</li> <li>• <b>T2</b> : tumeur envahissant la musculature ; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>T2a</b> : tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne),</li> <li>○ <b>T2b</b> : tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe) ;</li> </ul> </li> <li>• <b>T3</b> : tumeur envahissant le tissu péri-vésical ; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>T3a</b> : envahissement microscopique,</li> <li>○ <b>T3b</b> : envahissement macroscopique (masse extra-vésicale) ;</li> </ul> </li> <li>• <b>T4</b> : envahissement d'un organe péri-vésical ou de la paroi ; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>T4a</b> : prostate, utérus ou vagin,</li> <li>○ <b>T4b</b> : paroi pelvienne ou paroi abdominale.</li> </ul> </li> </ul>
<b>N (Adénopathies régionales)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nx</b> : ganglions non évaluables ;</li> <li>• <b>N0</b> : pas de métastase ganglionnaire.</li> <li>• Atteinte des ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou pré-sacrés : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>N1</b> : un seul ganglion atteint ;</li> <li>○ <b>N2</b> : plusieurs ganglions atteints.</li> </ul> </li> <li>• Atteinte des ganglions de l'iliaque commune : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>N3</b> : un ou plusieurs ganglions.</li> </ul> </li> </ul>
<b>M (Métastases à distance)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>M0</b> : Pas de métastase à distance ;</li> <li>• <b>M1</b> : Présence de métastases à distance.</li> </ul>

**A. Grade tumoral**

L'OMS en 2016 a publié une nouvelle version de sa classification des tumeurs de la vessie :

Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité (*LMP = Low Malignancy Papilloma*) et carcinome de bas grade G1 (20 à 30 %)

Carcinome de bas grade G2 (50 %)

Carcinome de haut grade G2 ou G3 (30 %)

Le grade actuellement recommandé est le grade OMS 2004 (Site web 22).

**Tableau 2**Equivalence entre la classification OMS 1973 et OMS 2004 (Bensaci *et al.*, 1984).

OMS 1973	Consensus 1998/2004	OMS 1999
Papillome	Papillome	Papillome
Carcinome G1	Tumeur papillaire faible potentiel de malignité	Tumeur papillaire faible potentiel de malignité
Carcinome G2	Carcinome papillaire de bas grade	Carcinome Papillaire G <sup>1</sup> Carcinome papillaire G <sup>2</sup>
Carcinome G3	Carcinome papillaire de haut grade	Carcinome papillaire G <sup>3</sup>

Le grade et le stade tumoral restent les deux critères fondamentaux dans la prise en charge ultérieure des tumeurs urothéliales de vessie.

- On soulignera :

- L'importance d'une seconde lecture qui est toujours souhaitable surtout quand le diagnostic anapath implique un geste thérapeutique agressif pour le patient tel qu'une cystectomie

- le rôle important que constituent les groupes de travaux et les clubs sous d'autres cieux, en matière de confrontation des idées et des modes d'analyse morphologiques.

## **Chapitre 2                      Facteurs de risque et épidémiologie des cancers vésicaux**

---

-L'importance pour le pathologiste de disposer de renseignements cliniques pour une meilleure interprétation du prélèvement (l'établissement de fiche technique standardisée).

-L'importance de la qualité de la résection : matériel non altéré et atteignant le plan musculaire.

- L'importance des confrontations anatomo-cliniques (Bensaci *et al.*).

---

# **Chapitre 3 :**

---

## **Génétique du cancer vésicale**

### 3.1. Le cancer comme une maladie génétique

Le cancer est actuellement considéré comme une maladie génétique, qui entraîne une croissance cellulaire excessive et non contrôlée. Actuellement, à côté des altérations génétiques, comme les mutations, de nombreux arguments expérimentaux soulignent l'importance des modifications épigénétiques. Au cours de son évolution, ces altérations génétiques et épigénétiques sont impliquées dans la progression tumorale, le phénomène métastatique et la résistance aux thérapeutiques. Grâce au progrès de la biologie cellulaire (y compris l'immunologie) et de la génétique, il est possible d'identifier les anomalies moléculaires clés, impliquées dans ces phénomènes. C'est leur identification qui sera à la base de la pathologie moléculaire, des marqueurs diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

Très schématiquement deux types de gènes interviennent dans la formation d'un cancer : les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur. En effet, il existe un équilibre dynamique entre un contrôle positif, exercé par les proto-oncogènes, et un contrôle négatif, dépendant des gènes suppresseurs de tumeur. Dans la cellule normale, ces deux types de gènes régulent la prolifération et la différenciation. La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse est le résultat de la rupture de l'équilibre entre les deux types de gènes.

Parmi les altérations épigénétiques, nous envisageons les conséquences de la méthylation de l'ADN (Site web 23). Certaines personnes héritent des variations des gènes de leurs parents qui accroissent leur risque de développer un cancer de la vessie. Cependant, le cancer de la vessie n'est habituellement pas une maladie familiale et les mutations géniques héritées ne sont pas une cause majeure d'apparition de cette maladie (Site web 24).

### 3.2. Proto-oncogènes, oncogènes

Les proto-oncogènes, gènes normalement présents dans la cellule, jouent un rôle dans la croissance et la différenciation cellulaire et participent également à la transduction du signal entre l'environnement cellulaire et le noyau par des mécanismes variés. Ces gènes codent ainsi pour des familles de protéines aussi diverses que les facteurs de croissance (gènes *sis*), leurs récepteurs (gènes *HER-1*, *HER-2*, *fms*, *kit*), les protéines liant le GTP (guanosine triphosphate) (gènes *ras*), ou encore les protéines nucléaires (gènes *jun*, *erb-A*, *myc*, *fos*). Ces différents proto-oncogènes sont des gènes dominants. Leur activation en oncogènes correspond à un gain de fonction ; ils sont alors dotés de propriétés transformantes. Cette activation peut être liée à un virus ou non. En effet, des virus à ARN (rétrovirus) contenant un oncogène v-oncprovenant d'un proto-oncogène cellulaire c-oncpeuvent induire la transformation de la cellule normale en

cellule maligne. Le mécanisme prédominant d'activation des proto-oncogènes est dans la plupart des cas non viral : il peut s'agir ainsi d'amplifications géniques, de mutations ponctuelles, de délétions ou de translocations chromosomiques avec translocation d'un proto-oncogène à proximité d'une zone transcriptionnellement active, ou encore de modification du promoteur du gène (Site web 23).

L'oncogène acquiert généralement une hyperactivité, par le biais d'une protéine normale présente en grande quantité, ou d'une protéine de structure anormale, favorisant la croissance et la prolifération des cellules tumorales (Site web 24). Ces modifications affectant le plus souvent des gènes situés dans les cellules somatiques, les mutations ne sont pas transmises à la descendance. Par ailleurs, il arrive souvent que plusieurs oncogènes soient impliqués, simultanément ou non, dans une même voie de carcinogenèse. Cette activation peut résulter d'une exposition à des agents carcinogènes : exemple mutations du gène P53 induites par le tabac. Les conséquences de cette activation se voient surtout dans les premières étapes du processus de carcinogenèse : initiation, promotion. De nombreux proto-oncogènes de même que certains gènes suppresseurs de tumeur interviennent dans la régulation du cycle cellulaire. Le contrôle positif du cycle cellulaire est effectué par les kinases dépendant des cyclines (Cdk), enzymes intracellulaires spécifiques des différentes phases cellulaires (G1, S, G2 et M), constituées d'une kinase liée à une cycline (unité activatrice). Parallèlement, une famille de protéines inhibitrices des Cdk (par exemple, les p15, p16, p18, p19 et p21) régule négativement le cycle cellulaire. Certaines cyclines sont des proto-oncogènes ; c'est le cas de la cycline D1 participant à la régulation de la phase G1 du cycle cellulaire.

### 3.2.1 Les oncogène

#### 3.2.1.1. Le gène *FGFR3*

Le *FGFR3* ("fibroblast growth factor receptor 3") appartient à une famille de récepteurs à activité tyrosine kinase codés par 4 gènes différents (*FGFR1-4*). Ces récepteurs sont des glycoprotéines transmembranaires comportant dans leur région extracellulaire deux à trois domaines de type immunoglobuline et dans leur région intracellulaire un domaine tyrosine kinase. Les FGFR sous forme de monomère sont inactifs. L'interaction avec le ligand conduit à la dimérisation du récepteur et à la transphosphorylation des domaines kinases. Le récepteur activé devient alors capable de lier et de phosphoryler des protéines effectrices déclenchant ainsi dans la cellule différentes cascades de signalisation (Site web 25). La voie FGF-FGFR est impliquée dans de nombreux processus biologiques au cours du développement embryonnaire

et dans le tissu différencié. Des mutations ponctuelles dans différents domaines des récepteurs FGFR1-3 sont responsables de syndromes autosomiques dominants affectant particulièrement la croissance osseuse (cranosynostoses et nanismes). Ces mutations conduisent à une activation constitutive du récepteur soit par une stabilisation de la forme dimérique soit par un changement de conformation dans le domaine tyrosine kinase. Les récepteurs FGFR1-3 sont impliqués dans les syndromes de cranosynostose. FGFR3 est le seul récepteur impliqué dans différents syndromes de nanisme : hypochondroplasie, achondroplasie (forme la plus courante de nanisme), SADDAN (achondroplasie sévère avec retard du développement et acanthosis nigricans) et nanisme thanatophore (forme la plus sévère, létale à la naissance). Le ciblage au niveau du cartilage de croissance d'un récepteur FGFR3 activé ainsi que l'introduction dans le gène *FGFR3* murin de mutations activatrices en utilisant une approche "knock-in" conduisent à un nanisme chez la souris. L'inactivation du gène *FGFR3* murin entraîne à l'opposé une croissance exagérée des os longs. Ces différentes observations montrent que FGFR3 est un régulateur négatif de la croissance osseuse.

### 3.2.1.2. Le gène *C-HA-RAS-1*

Les données concernant mutations du gène *C-HA-RAS-1* dans la littérature sont controversées, H. Bittard n'a pas retrouvé de mutation, Fujita et Knowles ont mis en évidence 10% de mutations, par contre d'autres auteurs ont retrouvés une fréquence plus élevée de mutations ainsi qu'une surexpression du produit de ce gène dans le carcinome in situ et les tumeurs GG3, ce qui est en faveur d'une altération des gènes du chromosome 11 comme événement secondaire dans la progression tumorale urothéliale. La place de l'analyse des altérations génétiques et/ d'expression de ce gène reste largement à explorer. Une étude portant sur 126 patients porteurs de cancer de vessie (tous stades) et 84 patients indemnes a étudié le polymorphisme allélique du gène Ha-ras dans les tumeurs vésicales. Dans cette étude sont définis les allèles fréquents intitulés (a1, a2, a3) et des allèles rares (a4, a5, a6, a7) et les génotypes correspondant (a1-a1, a1-a2, etc...). Les allèles et les génotypes rares ont été retrouvés préférentiellement dans les tumeurs évoluées et agressives (T2-T4, aneuploïdes, grade 3, invasion vasculaire). Il en est de même de la perte d'hétérozygotie (discordance entre le génotype des leucocytes et le génotype de la tumeur), qui a été retrouvée dans 13 cas sur 126, soit 10 % et là encore dans les tumeurs les plus agressives. Ces allèles rares associés aux formes graves sont caractérisés par un allongement anormal de la séquence VTR par répétition de triplets, ceci peut éventuellement faire évoquer une modification stéréotaxique de l'AND et une instabilité (Site web 25).

### 3.2.1.3. Le gène *EGF*

L'importance de l'EGF dans la carcinogenèse vésicale a été suggérée par Messing. Depuis de nombreuses études ont souligné le rôle de la surexpression du récepteur à l'EGR comme marqueur de la progression tumorale ou de la surexpression du récepteur associé à un de ces ligands le TGF $\alpha$ . Des études chez l'animal et sur les tumeurs humaines ont démontré la surexpression au cours de la progression tumorale des ligands suivants : TGF $\alpha$ , amphiréguline, HB-EGF (Heparin Binding EGF), épireguline et de deux récepteurs HER1 ou EGFR et HER2 ou Neu (Epidermal Growth Factor Receptor 1 et 2). En pratique cette surexpression n'a pas démontré sa supériorité sur les critères clinico-pathologiques, mais offre des possibilités thérapeutiques d'interaction avec cette voie de signalisation (Site web 25).

### 3.2.1.4. Le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 (*HER2*)

Ce gène code une tyrosine kinase HER2 appelé. L'Overexpression de HER2 est en grande partie trouvé dans des cancers de la vessie de haute catégorie et est associé à un risque accru de récurrence tumorale (Site web 26).

### 3.2.1.5. Gene *PIK3CA*

Le dernier proto-oncogène impliqué dans le développement des TVES est le gène *PIK3CA* qui code pour la sous-unité alpha de la phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase. Des mutations activatrices de ce proto-oncogène ont été mises en évidence dans 13,6 % des tumeurs pyéliquies. Ainsi une dérégulation de la voie de signalisation PI3K/AKT pourrait jouer un rôle dans la carcinogenèse des TVES.

### 3.2.1.6. *HRAS*

Cet oncogène code une petite protéine H-RAS appelé de GTPase, qui est un membre de la superfamille de RAS. H-RAS agit par GTP d'hydrolysations dans le PIB et règle principalement la croissance des cellules. Dans certains cas du cancer de la vessie, la mutation somatique (gly12val) en gène de HRAS mène à la formation d'une protéine constitutivement active de HRAS, qui par la suite déclenche la prolifération cellulaire rapide et induit le développement de tumeur. Cette mutation est également associée à l'étape progressive de cancer de la vessie, et ainsi, des augmentations le risque de rechute de tumeur après demande de règlement (Site web 26).

### 3.2.1.7. Le gène *PI3K*

Situé sur le bras long du chromosome 3, en position 3q26.32, code pour une sous-unité catalytique appelée p110 $\alpha$ . Cette dernière associée à une autre sous-unité dite régulatrice (p85) forme la phosphoinositide tri-phosphate 3 kinase de type I (PI3K3 de type I), lequel constitue le messager activateur d'AKT (Figure 8). Dans ce sens, le gène PI3k prend place dans une voie de signalisation intracellulaire indispensable dans l'homéostasie cellulaire, dont l'activation est dépendante de FGFR3 et liée aux gènes RAS. (5) Goebell et Knowles, 2010).

### 3.2.1.8. Myelocytomatosis (*Myc*)

Facteur de transcription, dont le gène est localisé sur le bras long du chromosome 8 et codant pour des phosphoprotéines nucléaires, qui sont d'importants régulateurs de la prolifération cellulaire et pourraient promouvoir l'expression de la cycline D et de kinases cycline- Dépendantes 4, un complexe qui phosphorylerait la protéine du rétinoblastome (RB), et promouvoir, ainsi, la libération du facteur de transcription E2F.

Les surexpressions dans certains carcinomes de haut grade ont été mises en évidence par hybridation in situ et l'hybridation génomique comparative dans certains carcinomes vésicaux infiltrants. Cependant il s'avère qu'il n'y a pas encore de conclusion définitive concernant l'association de ce gène et sa surexpression avec le grade du cancer de la vessie (Zhengjun *et al.*, 2014).

## 3.2.2. Les gènes suppresseurs de tumeur

Les gènes suppresseurs de tumeur sont des gènes normaux qui ralentissent la croissance et la division des cellules, réparent les erreurs dans l'ADN et disent aux cellules quand mourir (un processus normal appelé apoptose ou mort cellulaire programmée). Ils contribuent à nous protéger contre le cancer. Les gènes suppresseurs de tumeur fonctionnent correctement lorsqu'ils sont actifs. Ils empêchent les cellules de se diviser trop rapidement. Mais lorsque ces gènes subissent une mutation, ils deviennent inactifs. Cela incite les cellules à croître de façon désordonnée, ce qui peut engendrer un cancer (Site web 27).

### 3.2.2.1. *RB1*

Ce gène code un pRB appelé de régulateur de cycle cellulaire, qui agit en tant que suppresseur de tumeur en mettant à jour un contrôle serré entre la division cellulaire et la réplication de l'ADN. Cette protéine règle également la survie, l'apoptose, et la différenciation de cellules. La mutation somatique en gène *RB1*, qui rend ce gène inactif, a été trouvée dans certains cas du cancer de la vessie. L'inactivation des downregulates du gène *RB1* la protéine de pRB d'expression et entraîne par la suite une formation d'accroissement et de tumeur de cellule anormale (Site web 28).

### 3.2.2.2. *TP53*

Ce gène code un autre régulateur p53 appelé de cycle cellulaire, qui agit en tant que suppresseur de tumeur. Sur les dégâts d'ADN, l'arrestation de cycle cellulaire des initiés p53 et dirige les cellules endommagées vers des voies de réglage des dégâts d'ADN ou des voies d'apoptotique. La mutation somatique en gène *TP53* est associée au développement et à l'étape progressive de cancer de la vessie (Site web 28). C'est un gène suppresseur de tumeur qui code pour une phosphoprotéine nucléaire de 393 acides aminés et d'un poids moléculaire de 53 kilo dalton (kDa). Cette protéine est un facteur de transcription qui se fixe de manière spécifique sur les régions régulatrices de gènes dont elle contrôle l'expression et est impliquée dans la régulation du cycle cellulaire, la différenciation, l'apoptose et permet le maintien de l'intégrité du génome (Smith, 2003). L'homme dispose d'un seul gène p53 fonctionnel situé sur le bras court du chromosome 17. Pour être active, la protéine P53 doit agir sous forme de tétramère de sous-unités identiques. Chaque sous-unité est constituée d'un domaine N-terminal d'activation transcriptionnelle, d'un domaine central de liaison, l'acide désoxyribonucléique (ADN), d'un domaine dioligomérisation et d'un domaine basique C-terminal de localisation nucléaire (Lodish, 1999). Dans les cellules au repos, la protéine P53 est sous forme 'latente' <sup>a</sup>. Elle est relativement instable, en faible concentration et adopte une conformation qui l'empêche de se lier avec une haute affinité aux séquences d'ADN consensus localisées dans les régions régulatrices des gènes cibles. La protéine P53 est stabilisée et activée en réponse de nombreux stress moléculaires parmi lesquels on peut noter des lésions de l'ADN, l'hypoxie, des infections virales ou l'activation d'oncogènes. Elle subit de nombreuses modifications post-traductionnelles qui vont permettre d'activer sa fonction de facteur de transcription. L'ensemble de ce programme peut avoir deux effets exclusifs sur les cellules : - l'arrêt transitoire du cycle cellulaire au niveau des phases G1 ou G2 et la réparation de l'ADN (Brithwaite, 2005). -

l'apoptose (suicide de la cellule), si les dommages que la cellule a subi ne peuvent pas être réparés, afin d'empêcher la prolifération de cellules génétiquement altérées prédisposées au cancer et ceci par deux voies distinctes : intrinsèque ou mitochondriale et extrinsèque par l'intermédiaire des récepteurs de mort (Amaral, 2010).

Les mutations de p53 dans les tumeurs de la vessie sont un événement fréquent (40% à 61%).

Anomalies de p53 et cancer de la vessie Les premières études concernant p53 ont montré la fréquence des anomalies de ce gène dans le cadre du cancer vésical.

Les anomalies du gène p53 ont été abordées par des techniques de biologie moléculaire, d'immunohistochimie et de sérologie. Ces anomalies génétiques ont été étudiées principalement par SSCP et analyse de séquence. Dans le cas du cancer de la vessie comme dans d'autres tumeurs solides, les mutations sont surtout observées dans les exons 5 à 8. Schématiquement, il existe deux grands types de tumeurs vésicales quant à leur contexte étiologique : les tumeurs urothéliales ou carcinomes à cellules transitionnelles qui peuvent être induites par le tabac et les carcinogènes, de l'environnement d'une part, et les tumeurs épidermoïdes liées à l'infection de la paroi vésicale par le schistosome.

En ce qui concerne les tumeurs urothéliales où l'agression du matériel génétique est exogène, la prévalence des mutations est de 34%. Les substitutions de base (transversion ou transition) se répartissent de la façon suivante : G : C- A : T 37%, G : C- T : A 4%, G : C-C : G 21%, A : T-G : C 0%, A : T – T : A 3%, A : T- C : G 2%, délétion/insertion 14%, transition aux nucléotides CpG 16%. Le codon 280 est particulièrement siège de mutations. A l'opposé, les tumeurs vésicales épidermoïdes induites par le schistosome se caractérisent par une fréquence des transitions sur les dinucléotides CpG probablement du fait de l'action délétère du NO lié à l'inflammation produite par les œufs de schistosomes (Site web 29).

### 3.2.2.3. Le composé 1 et 2 (*TSC1/TSC2*)

De sclérose tubéreuse le gène *TSC1* code la protéine de hamartin, et *TSC2* code la Protéine de tuberin. Le composé *TSC1/TSC2* agit en tant qu'un suppresseur de tumeur et règle négativement la voie de signalisation de mTOR. Dans certains cas du cancer de la vessie, les

mutations *TSC1/TSC2* ont comme conséquence la signalisation accrue de PI3K/AKT/mTOR et la croissance des cellules et la survie ainsi que l'invasion excessives.

#### **3.2.2.4. La transcriptase inverse de télomérase (*TERT*)**

Mutation en ce gène a été trouvée dans 70% de cas de cancer de la vessie. La protéine codée par ce gène est connue pour être associée à la réparation de l'ADN, au processus de vieillissement, et au développement du cancer (Site web 30).

Les gènes de réparation de l'ADN réparent les erreurs qui peuvent se produire dans d'autres gènes lorsque l'ADN est copié. Quand les gènes de réparation de l'ADN subissent une mutation, ils ne peuvent plus réparer les erreurs dans les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur, et cela peut mener au cancer (Site web 31).

### **3.3. Gène d'intérêt gène *XRCC1***

#### **3.3.1. La structure du le gène *XRCC1***

Le gène *XRCC1* humain (MIM#194360) est localisé sur le bras long du chromosome 19 en 19q13.2 (Thompson & West, 2000) ; il s'étend sur 33Kb et est composé de 17 exons (Lamerdin et al, 1995 ; Mohrenweiser et al, 1989). Il a été identifié en raison de sa capacité à restaurer l'activité de réparation de l'ADN dans une lignée cellulaire mutante provenant de l'ovaire d'hamster (Siciliano et al, 1987 ; Thompson et al, 1990). Le gène *XRCC1* est transcrit en un ARN messager (ARNm) de 2102pb (Thompson et West, 2000).

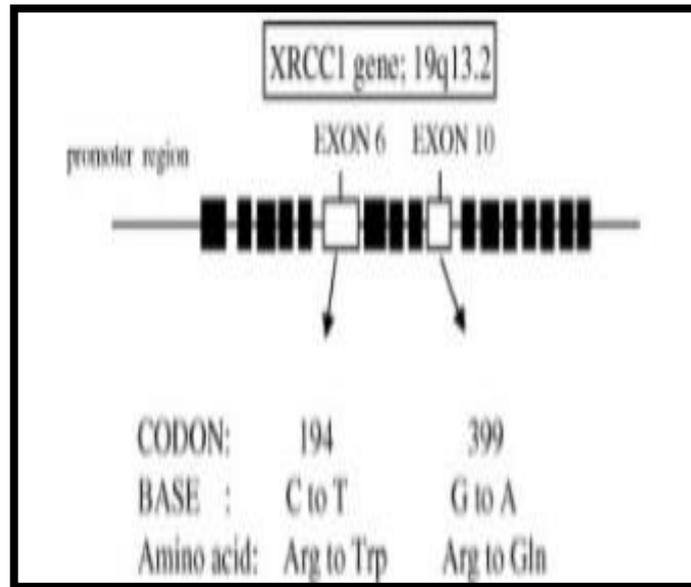


Figure 14. La structure de gène *XRCC1*.

(<https://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v5/i5/874.htm>)

### 3.3.2. La fonction du gène

*XRCC1* est impliqué dans la réparation efficace des cassures d'ADN simple brin formées par l'exposition à des rayonnements ionisants et à des agents alkylants. Cette protéine interagit avec l'ADN ligase III, la polymérase bêta et la poly (ADP-ribose) polymérase pour participer à la voie de réparation par excision de base. Il peut jouer un rôle dans le traitement de l'ADN lors de la méiogenèse et de la recombinaison dans les cellules germinales. Un polymorphisme microsatellite rare dans ce gène est associé au cancer chez des patients de radiosensibilité variable (Goebell et Knowles, 2010).

La protéine *XRCC1* n'a pas d'activité enzymatique, mais agit comme une protéine d'échafaudage qui interagit avec plusieurs enzymes de réparation. L'échafaudage permet à ces enzymes de réparation d'effectuer ensuite leurs étapes enzymatiques de réparation de l'ADN. *XRCC1* est impliqué dans la réparation de rupture simple brin, la réparation par excision de base et la réparation par excision de nucléotides (Zhengjun *et al.*, 2014).

Comme examiné par London, la protéine *XRCC1* a trois domaines globulaires reliés par deux segments de liaison d'environ 150 et 120 résidus. Le domaine N-terminal *XRCC1* se lie à l'ADN polymérase bêta, le domaine BRCT C-terminal interagit avec l'ADN ligase III alpha et le domaine central contient un motif de liaison poly (ADP-ribose). Ce domaine central permet le recrutement de *XRCC1* en ADP-ribose polymérique qui se forme sur PARP1 après que

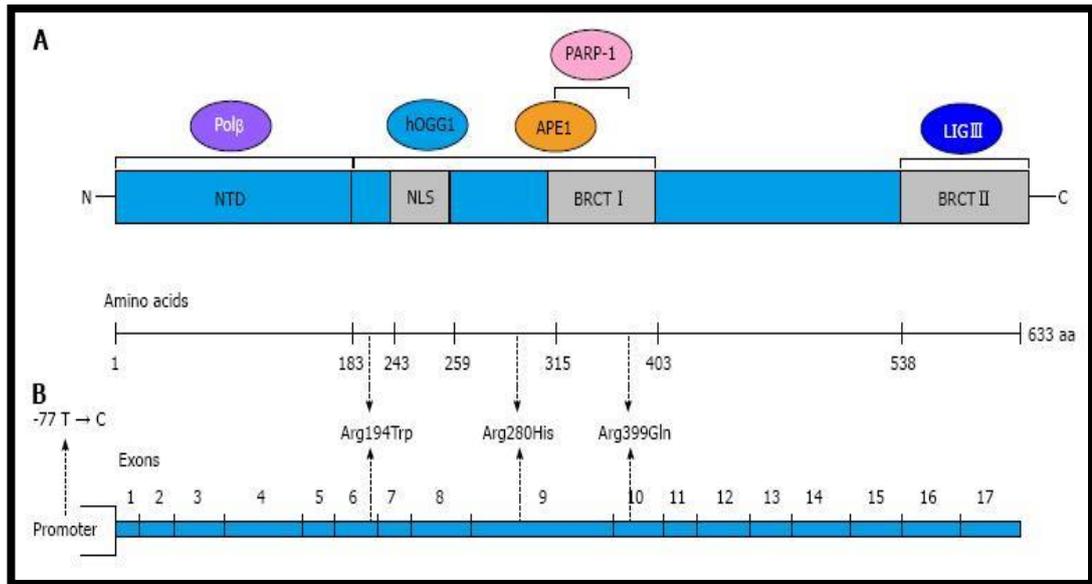
PARP1 se lie à des cassures monocaténaïres. Le premier linker contient une séquence de localisation nucléaire et a également une région qui interagit avec la protéine de réparation de l'ADN REV1 et REV1 recrute des polymérases de translation. Le deuxième linker interagit avec le poly-nucléotide kinase phosphatase (PNKP) (qui traite les extrémités cassées de l'ADN pendant la réparation par excision de base), l'aprataxine (active dans la réparation de l'ADN simple brin et la jonction d'extrémité non homologue) et une troisième protéine appelée aprataxine et PNKP-like facteur.

*XRCC1* a un rôle essentiel dans la réparation par jonction d'extrémité médiée par micro homologie (MMEJ) des cassures double brin. MMEJ est une voie de réparation de l'ADN très sujette aux erreurs qui entraîne des mutations de délétion. *XRCC1* est l'une des 6 protéines requises pour cette voie (Site web 32).

### 3.3.3. La protéine *XRCC1*

La protéine de réparation de l'ADN *XRCC1*, également connue sous le nom de protéine de complémentarité croisée de réparation aux rayons X 1, est une protéine qui, chez l'homme, est codée par le gène *XRCC1*.

*XRCC1* est impliqué dans la réparation de l'ADN, où il se complexe avec l'ADN ligase III. *XRCC1* est une protéine dépourvue d'activité enzymatique dont la séquence est fortement conservée au cours de l'évolution. Chez l'homme, *XRCC1* est un polypeptide de 70 kilodalton (kDa) comprenant 633 acides aminés qui est impliqué dans la réparation efficace des cassures simple brin formées par l'exposition aux rayonnements ionisants et les agents alkylants. Elle joue également un rôle dans la réparation de l'ADN pendant la méiose et la recombinaison dans les cellules germinales. Cette protéine comporte différents domaines structuraux et fonctionnels qui lui permettent d'organiser les différentes étapes du BER par recrutement et stimulation de différents facteurs de réparation.



**Figure 15. Représentation schématique des domaines de la protéine XRCC1.**

(<https://www.wjnet.com/2218-4333/full/v5/i5/874.htm>)

- **NTD : domaine N-terminal** ; NLS : signal de localisation nucléaire ; BRCTI et II : Breast Cancer Susceptibility protein homology C terminus I et II.

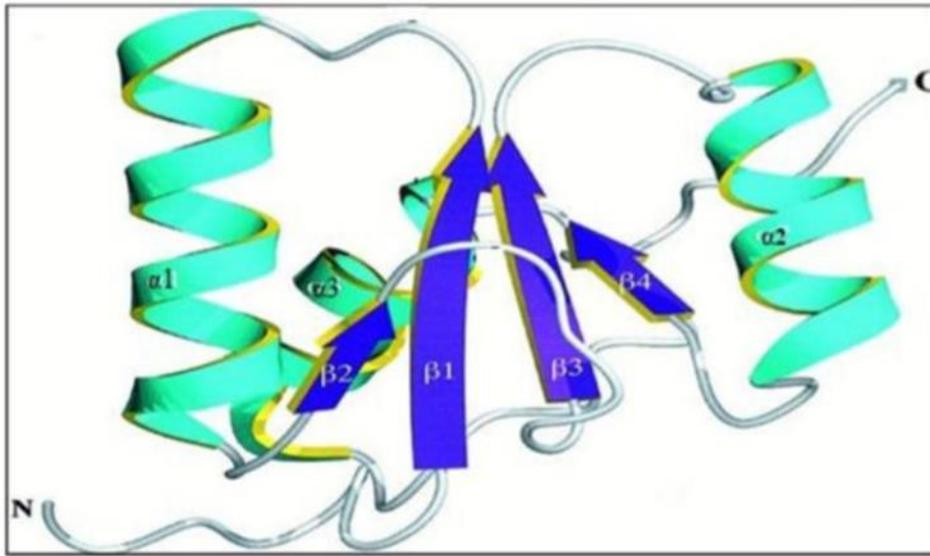
- **Le domaine N-terminal** Ce domaine s'étend entre les acides aminés 1 à 183 et assure l'interaction avec de nombreux partenaires des voies de réparation de l'ADN, tels que l'ADN polymérase  $\beta$  (Masson *et al*, 1998 ; Yoshiko *et al*, 1996).

- **Le domaine NLS** Le domaine NLS « Nuclear Localization Signal » est localisé dans la partie Nterminale de la protéine, entre les résidus 239 et 266. Il est responsable de la localisation cellulaire de la protéine. Ce domaine interagit aussi avec les protéines de la machinerie de réplication au cours de la phase S (Fan *et al*, 2004).

- **Le domaine BRCTI (Breast cancer susceptibility protein homology C Terminus I)** Celui-ci est compris entre les résidus 314 à 403 ; c'est le domaine d'interaction de XRCC1 avec les protéines PARP qui sont responsables de l'initiation de la réponse cellulaires aux cassures simple brin de l'ADN (Masson *et al*, 1998).

- **Le domaine BRCTII (Breast cancer susceptibility protein homology C Terminus II)**. Celui-ci s'étend entre les acides aminés 538 et 633 et assure l'interaction entre XRCC1 et l'ADN ligase III. Il est indispensable à la réparation des cassures simple brin dans les cellules

quiescentes, mais il n'opère aucune réparation des cellules après traitement par un agent alkylant ou pour la réparation des cassures au cours de la phase S du cycle cellulaire (Caldecott *et al.*, 1994). Ces deux domaines BRCTI et BRCTII ont une séquence généralement bien conservée au cours de l'évolution, et ils ont une structure secondaire commune constituée d'un feuillet de quatre brins  $\beta$  entouré de trois hélices  $\alpha$ . Ce sont les domaines BRCT qui procurent à XRCC1 sa spécificité de fonction au sein des voies de réparation de l'ADN (Figure) (Xiaodong Zhang *et al.*, 1998). Feuillet  $\beta$  (bleu), chaînes  $\alpha$  (vert).



**Figure 16 : Structure du domaine BRCTI de la protéine XRCC1 (Xiaodong Zhang, 1998).**

- **Le domaine intermédiaire « Linker »** Situé entre les deux domaines BRCT, c'est le domaine d'interaction de la protéine XRCC1 avec PNK, OGG1 « Human 8-Oxoguanine DNA Glycosylase » et PCNA. Cette région contient des sites de phosphorylation par la caséine kinase 2 (CK2) qui assure la survie cellulaire. La phosphorylation par CK2 favorise l'interaction avec PNK et il a déjà été démontré que cette dernière stimulait les activités de l'ADN kinase mais aussi de l'ADN phosphatase au niveau des sites de cassure de l'ADN ce qui stimule la réparation de ce dernier (Litchfield, 2003).

### 3.3.4. Polymorphismes du gène XRCC1 et cancer

Plusieurs études se sont intéressées à l'analyse des polymorphismes de XRCC1, qui sont représentés essentiellement par des SNPs. Il en existe plus de 300, validés et répertoriés dans la liste de données dbSNP (Site web 33). Parmi les SNP les plus étudiés chez l'homme : le SNP

c.580 C>T dans l'exon 6 (p.Arg194Trp, rs1799782), le SNP c.839 G>A dans l'exon9 (p.Arg280His, rs25489) et le SNP c.1196G>A dans l'exon 10 (p.Arg399Gln, rs25487) (Hung *et al.*, 2005b ; Ladiges *et al.*, 2003). Ces polymorphismes affectent la capacité de réparation de l'ADN en modifiant les interactions entre *XRCCI* et d'autres protéines impliquées dans le système de réparation BER. *XRCCI* étant un acteur important dans certaines de ces réparations, de nombreuses études se sont penchées sur l'association des plus fréquents de ses polymorphismes avec le risque de survenue de différentes pathologies cancéreuses. Le polymorphisme *XRCCI* Arg194Trp est situé dans le domaine N-terminal de la protéine *XRCCI* au niveau des zones d'interaction avec les protéines PCNA, OGG1 et APE1 (Ladiges, 2006). Une méta-analyse suggère que ce SNP est associé à un risque accru de cancer du poumon dans la population Chinoise (Zhenqiang *et al.*, 2013), tandis qu'une autre conclue à un rôle protecteur vis-à-vis de ce cancer et des cancers liés au tabac de manière générale (Hung *et al.*, 2005b). Le second variant Arg280His bien qu'ayant fait l'objet de moins d'études que le Précédent, a été souvent également associé à la survenue du carcinome thyroïdien (Bao *et al.*, 2013). Le variant génétique *XRCCI* Arg399Gln est le plus étudié car le plus fréquent (Hung *et al.*, 2005b) ; de plus, des études ont montré que ce polymorphisme entraîne une diminution de la capacité de réparation de l'ADN (Ginsberg *et al.*, 2011). Ce variant survient dans le domaine BRCTI, siège de l'interaction avec PARP (Richard Shen *et al.*, 1998), et sachant l'importance du rôle de BRCTI et PARP dans la réparation de l'ADN, on comprend aisément que le variant *XRCCI* Arg399Gln ait donc un impact sur ce système de réparation de l'ADN. Un grand nombre d'études se sont foisées sur la relation entre le polymorphisme Arg399Gln de *XRCCI* et la survenue de différents cancers en tant que facteur favorisant ou Plutôt protecteur (Hung *et al.*, 2005a ; Iarmarcovai *et al.*, 2005). Parmi celles-ci, les nombreuses études épidémiologiques qui ont reporté une association entre ce polymorphisme et le risque accru de survenue du cancer de la thyroïde (Ho *et al.*, 2009 ; Ryu *et al.*, 2011). Ce Polymorphisme a été également incriminé dans la survenue du cancer du sein, en particulier chez les populations asiatiques et africaines (Wu *et al.*, 2011).

En revanche, une étude remet en question cette association dans la mesure où celle-ci ne la retrouve pas sur une autre population de femmes chinoises (Shu *et al.*, 2003). Une méta-analyse de 6 études cas-témoins à montrer qu'il y avait une association entre le polymorphisme Arg399Gln du gène *XRCCI* et le risque de carcinome hépatocellulaire dans la population Han chinoise (Duan *et al.*, 2012). Inversement, d'autre ont plutôt démontré qu'il serait lié à une diminution du risque de l'estomac ou de la vessie (Goode *et al.*, 2002).

Une étude chez les hommes de Han (région au sud de la Chine) conclue à l'existence d'une association entre ce polymorphisme et un risque accru du cancer de la prostate en particulier lorsque le paramètre tabagisme est pris en compte (Xu *et al.*, 2007).

Cette association n'a pas été retrouvée avec le cancer du poumon chez les populations Européennes. En revanche, sur cette même population, en séparant les individus selon leur degré de tabagisme, ce SNP Arg399Gln semble protéger les gros fumeurs contre l'apparition de ce cancer, tandis qu'il semble plutôt favoriser l'apparition de ce cancer chez les fumeurs occasionnels (Hung *et al.*, 2005a).

---

# **Chapitre 4**

---

**Les symptômes**

**et le diagnostic et la thérapie du  
cancer vésical**

### **4.1. Les symptômes**

Le principal symptôme lié au cancer de la vessie est l'hématurie, c'est-à-dire la présence de sang dans les urines. On le retrouve chez 90 % des patients environ. Le saignement apparaît souvent à la fin de la miction. Les urines peuvent être légèrement rosées, rouge foncé ou bordeaux selon l'intensité du saignement. Il n'y a pas de lien entre l'importance du saignement et la sévérité du cancer. Les hématuries sont parfois trop faibles pour être repérées à l'œil nu. Elles peuvent aussi s'interrompre pendant quelque temps et être intercalées avec des urines d'aspect normal. Il est donc recommandé de consulter systématiquement un médecin dès la première hématurie repérée. Cette démarche permet de mener les examens nécessaires pour poser le diagnostic de cancer de la vessie ou, au contraire, d'orienter vers d'autres maladies pouvant elles aussi provoquer des hématuries (calculs rénaux, infections chroniques, cancer ou maladies du rein...). D'autres symptômes locaux peuvent alerter le patient :

des mictions plus fréquentes, des brûlures ou douleurs lors de la miction (Masson, 2010), des douleurs pelviennes, des douleurs lombaires (en rapport avec une obstruction du méat urétéral par la tumeur, responsable d'une distension des cavités rénales), une altération de l'état général et des signes évocateurs de métastases à distance (douleurs osseuses++) (Item, 2014), des infections urinaires à répétition, en particulier chez le patient âgé, doivent inciter à rechercher une épine irritative, lithiasique ou tumorale (Has, 2010)... Qu'elles soient associées ou non à des hématuries et dans le cas où elles perdurent, ces manifestations doivent inciter le patient à consulter son médecin traitant (Masson, 2010).

### **4.2. Diagnostic**

Lorsque le médecin soupçonne un cancer de la vessie, il commence par rechercher des traces de sang dans l'urine. Le principal examen pour établir le diagnostic est l'endoscopie de la vessie (cystoscopie). Le médecin introduit par l'urètre un tube souple équipé d'une caméra miniaturisée pour visualiser la paroi de la vessie. Des échantillons de tissu (biopsie) peuvent être prélevés simultanément dans la muqueuse à l'aide d'instruments spéciaux.

L'urographie (radiographie de l'appareil urinaire) constitue un autre examen important. Pour que les voies urinaires apparaissent clairement sur l'image, le patient doit absorber au préalable une boisson contenant un produit de contraste.

Pour déterminer dans quelle mesure la tumeur s'est propagée à d'autres régions du corps, le médecin peut procéder à des examens complémentaires tels que le tomodensitomètre (scanner) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) des organes pelviens, l'échographie du foie ou la scintigraphie osseuse (Krebsliga, 2010).

### **4.2.1. Examen clinique**

Lors d'une première consultation, le médecin ausculte l'abdomen du patient. Il pratique généralement un toucher rectal, associé à un toucher vaginal chez la femme. Ces gestes permettent de rechercher une éventuelle anomalie au niveau de la vessie. Si les résultats de ces examens sont généralement normaux pour les personnes présentant une tumeur superficielle, une anomalie peut être repérée en cas de forme avancée (Masson, 2010).

#### **4.2.1.1. Interrogatoire**

##### **A-Recherche de facteurs de risque**

Toute suspicion de tumeur vésicale doit faire rechercher des facteurs de risque à l'interrogatoire. L'anamnèse doit notamment explorer une exposition à des carcinogènes connus : tabac, exposition professionnelle, origine africaine pouvant faire suspecter un antécédent de bilharziose, irradiation pelvienne...

Enfin, il est important de noter : la date de début des symptômes, l'existence ou non d'un facteur déclenchant, la présence de signes irritatifs (penser à éliminer une infection urinaire), la recherche de signes d'une anémie chronique (asthénie, essoufflement), une altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement), et d'autres signes évocateurs d'extension locorégionale et à distance.

Il faut également rechercher un antécédent de tumeur de la voie excrétrice urinaire supérieure (uretère, cavités pyélocalicielles) (Item, 2014).

### **4.2.1.2. L'ECBU (Examen cyto bactériologique des urines) L'ECBU**

Consiste à analyser au microscope un échantillon d'urine préalablement recueilli auprès du patient. Cet examen permet de repérer des bactéries qui pourraient être responsables d'une infection urinaire et d'une hématurie (Masson, 2010).

### **4.2.1.3. La cytologie urinaire**

Comme la peau, l'urothélium (couche interne de la paroi de la vessie) se desquame naturellement : des cellules mortes sont alors évacuées dans les urines. La cytologie urinaire est un examen qui permet d'étudier l'aspect normal ou cancéreux de ces cellules, à partir d'un simple échantillon d'urine. Si cet examen permet de repérer les tumeurs de haut grade, il n'est pas toujours adapté à la détection des tumeurs de bas grade. Celles-ci sont en effet formées de cellules cancéreuses assez semblables aux cellules normales (Masson, 2010).

### **4.2.1.4. La cystoscopie**

La cystoscopie est un examen très efficace pour poser un diagnostic. Un système optique fin et souple est introduit à l'intérieur de la vessie (via le méat urinaire puis l'urètre) pour repérer et observer les éventuelles anomalies cancéreuses. Pour éviter l'inconfort lié à l'examen, un gel anesthésiant peut être injecté dans l'urètre au début de l'intervention. De l'eau stérile est également injectée pour arrondir la vessie et faciliter l'observation des parois internes. Le médecin observe alors le nombre, la localisation, la taille et l'aspect de la/des anomalies. Si le chirurgien le juge nécessaire, un prélèvement d'échantillons de tissus peut être effectué et analysé par microscopie : c'est la biopsie qui permet de confirmer le diagnostic.

Dans certains cas, le médecin peut fortement suspecter la nature cancéreuse des anomalies détectées avant même de pratiquer une cystoscopie. Pour ces patients, l'examen se fait sous anesthésie générale ou locorégionale (rachianesthésie) ; l'objectif est que le chirurgien puisse d'emblée retirer la tumeur par résection transurétrale (qui passe par l'urètre). La tumeur est ensuite analysée pour confirmer le diagnostic. S'il s'agit bien d'un cancer, cette résection constitue le premier temps du traitement (Masson, 2010).

### **4.2.1.5. Résection transurétrale de la vessie (RTUV)**

La RTUV est une intervention chirurgicale réalisée sous anesthésie, permettant d'obtenir le diagnostic histologique et constitue le premier temps du traitement. Avant l'examen, la

## **Chapitre 4 Les symptômes et le diagnostic et la thérapie du cancer vésical**

stérilité des urines est contrôlée par un ECBU. La résection est précédée d'un temps exploratoire (touchers pelviens et examen cystoscopique). Dans certaines situations, un examen avec fluorescence 5 peut être proposé par l'urologue. La RTUV permet la résection de toute lésion suspecte. Elle doit être profonde pour permettre l'analyse de la musculature vésicale et dans la mesure du possible macroscopiquement complète. En cas de tumeur de stade T1 de haut grade, en particulier volumineuse et/ou multifocale ou de résection incomplète, une réévaluation endoscopique et histologique dans un délai de 4 à 6 semaines est souhaitable, si une conservation de la vessie est envisagée (Has, 2010).

### **4.2.1.6. L'échographie**

Une échographie permet d'observer l'appareil urinaire - vessie, reins et uretères - et les anomalies fonctionnelles qui peuvent les toucher. Elle est réalisée sur vessie pleine, ce qui demande de boire environ un litre d'eau, une heure avant l'examen. Celui-ci dure une vingtaine de minutes et est indolore. Il est réalisé en position allongée : le médecin applique la sonde d'échographie en regard de la vessie après avoir appliqué un gel froid sur la peau (Masson, 2010).

### **4.2.1.7. Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Le procédé repose sur l'usage de champs magnétiques et d'ondes radio (et non de rayons X). D'une façon analogue au scanner, le produit de contraste est ici aussi nécessaire pour créer des images en coupe du corps, visibles ensuite sur un ordinateur (Krebsliga, 2010).

### **4.2.1.8. Tomographie par émission de positons (TEP)**

La tomographie par émission de positons (TEP) permet d'observer l'activité métabolique des cellules. En effet, les cellules cancéreuses nécessitent beaucoup d'énergie en raison de leur croissance rapide. Pour cette raison, leur métabolisme est plus actif dans la plupart des cas que celui des cellules saines. Pour effectuer cet examen, une substance légèrement radioactive est injectée par voie intraveineuse. Elle s'agglomère principalement dans les cellules cancéreuses et les rendent visibles (Krebsliga, 2010).

### **4.2.1.9. Tomodensitométrie**

## **Chapitre 4 Les symptômes et le diagnostic et la thérapie du cancer vésical**

Lors d'une tomodensitométrie (TDM), on emploie des appareils radiographiques particuliers afin de produire des images à 3 dimensions et en coupes des organes, tissus, os et vaisseaux sanguins du corps. Un ordinateur assemble les clichés en images détaillées.

On fait une TDM de l'abdomen et du bassin pour vérifier s'il y a des tumeurs ou des blocages dans l'appareil urinaire. On y a aussi recours pour vérifier si le cancer de la vessie s'est propagé aux ganglions lymphatiques, au foie ou à d'autres organes et tissus autour de la vessie. Il est possible qu'on fasse une TDM du thorax afin de vérifier si le cancer de la vessie s'est propagé aux poumons.

L'urographie tomodensitométrique, ou uro-TDM, est une urographie intraveineuse pour laquelle on a recours à la TDM plutôt qu'à la radiographie habituelle pour produire des images des voies urinaires. Elle permet de vérifier la présence de tumeurs dans les voies urinaires (Site web 34).

### **4.2.1.10. La tomographie assistée par ordinateur (TAO) ou scanner**

La tomographie assistée par ordinateur (TAO) est une radiographie. Cet examen est appelé scanner dans le langage courant. Il permet de détecter d'autres organes ou ganglions lymphatiques atteints par la tumeur. Il rend possible l'exploration de tous les organes de la région abdominale ou de la cage thoracique. Son emploi décèle l'éventuelle présence de métastases (principalement dans les poumons, dans le foie ou dans les os). Il nécessite l'injection intraveineuse d'un produit de contraste. Une source lumineuse éclaire ensuite la région du corps à examiner sous différents angles. Une source de rayons tourne autour du corps et prend des images depuis différents angles. Ces prises de vue, traitées par ordinateur, donnent des images en trois dimensions de l'intérieur du corps (Krebsliga, 2010).

### **4.2.1.11. Scintigraphie osseuse**

Indiquée en cas de soupçon de métastases osseuses, la scintigraphie osseuse consiste à injecter par voie intraveineuse une substance légèrement radioactive. Elle s'agglomère dans le squelette aux endroits où l'activité métabolique est plus élevée (en présence de métastases par ex.). Une caméra spéciale mesure la répartition de cette substance (Krebsliga, 2010).

### **4.3. Traitement**

#### **4.3.1. Traitement des cancers métastatiques**

Le traitement de référence repose sur la chimiothérapie à base de cisplatine. En l'absence de contre-indication, le cisplatine est associé à une combinaison de doxorubicine, vinblastine et méthotrexate (M-VAC) ou à la gemcitabine. Une évaluation tomодensitométrique (TDM thoraco-abdomino-pelvienne) de la réponse au traitement est recommandée à 2 mois après l'initiation de la chimiothérapie (utilisation des critères RECIST15). En cas de progression de la tumeur, une 2e ligne peut être envisagée (choix de molécules avec des mécanismes d'action différents). En cas de stabilisation prolongée de la maladie par la chimiothérapie, une chirurgie ou une irradiation des métastases peut être discutée. Le recours à une cystectomie à visée symptomatique (dite de propreté) est exceptionnel. Il est décidé en fonction de l'évolution locorégionale. En cas de maladie symptomatique, une radiothérapie palliative peut être proposée. Le protocole avec les effets secondaires liés aux traitements les plus fréquents doit être transmis au médecin traitant (Masson, 2010).

#### **4.3.2. La chimiothérapie**

##### **4.3.2.1. Principe et déroulement**

La chimiothérapie peut être soit néo-adjuvant (avant) soit adjuvant (après) la chirurgie. En préopératoire, elle a pour objectif d'éradiquer les éventuelles micro-métastases tandis qu'en post-opératoire, la chimiothérapie est utilisée pour compléter le bénéfice de la chirurgie pour les tumeurs à haut risque ou métastatiques. Dans le cancer de la vessie, la chimiothérapie utilise généralement plusieurs molécules administrées par voie intraveineuse. Ces associations de molécules, appelées protocoles, sont standardisées : dans le cancer de la vessie, on utilise souvent le protocole « MVAC » qui associe quatre médicaments – le méthotrexate, la vinblastine, l'adriamycine et le cisplatine – mais d'autres combinaisons peuvent être utilisées comme la bithérapie gemcitabine-cisplatine ou le VAC (vinblastine, adriamycine, cisplatine). La chimiothérapie peut aussi être envisagée pour traiter des tumeurs infiltrantes non métastatiques lorsque la cystectomie est contre-indiquée ou lorsque le patient refuse l'opération. Dans ce cas, la chimiothérapie est associée à la radiothérapie. On parle de radiochimiothérapie concomitante. Ce protocole combine une irradiation locale modérée au niveau du bassin et des médicaments anticancéreux comme le cisplatine.

### **4.3.2.2. Les effets secondaires**

Si chaque molécule de chimiothérapie est responsable d'effets secondaires spécifiques, Ceux-ci ne sont pas systématiquement ressentis par l'ensemble des patients. Pour les patients traités par MVAC, les principaux effets secondaires rencontrés sont :

- une diminution du nombre de globules blancs dans le sang qui peut augmenter le risque d'infection, l'apparition de lésions douloureuses dans la bouche (ou mucites), des vomissements sévères.

Des traitements adaptés peuvent être proposés pour traiter chacune de ces manifestations en fonction de leur sévérité. L'association gemcitabine-cisplatine semble provoquer moins d'effets secondaires que le protocole MVAC (Masson, 2010).

### **4.3.3. La radiothérapie**

#### **4.3.3.1. Principe et déroulement**

La radiothérapie consiste à irradier la tumeur par des rayons très énergétiques (le plus souvent des rayons X) qui peuvent ainsi détruire les cellules qui la composent. Elle peut compléter l'efficacité de la chimiothérapie (rayons de forte énergie) dans le traitement des tumeurs non opérables. Elle n'est jamais utilisée seule dans cette maladie, hormis chez les patients non éligibles à la chimiothérapie pour lesquels les rayons peuvent améliorer la qualité de vie en réduisant la présence de sang dans les urines. Les séances de radiothérapie sont programmées cinq jours par semaine, sur plusieurs semaines. Chaque séance ne dure qu'une dizaine de minutes.

#### **4.3.3.2. Les effets secondaires**

Après les séances de radiothérapie, la zone de la peau irradiée peut devenir rouge et douloureuse de la même manière que lorsque l'on s'expose trop longtemps au soleil. Le patient peut aussi être fatigué, avoir moins d'appétit, souffrir de nausées ou de diarrhées, présenter des douleurs abdominales. Toutes ces manifestations sont généralement transitoires et disparaissent quelques temps après la fin du traitement. Une infection urinaire avec des saignements répétés peut également apparaître (Masson, 2010).

### **4.3.4. Chirurgie locale**

#### **4.3.4.1. Résection transurétrale de vessie (RTUV)**

A un stade précoce, l'opération s'effectue à travers l'urètre. Cette intervention est appelée résection transurétrale de la vessie (RTUV). Un chirurgien la réalise à un stade précoce de la maladie ou dans le but de poser un diagnostic. Sous anesthésie locale ou générale, le chirurgien introduit dans la vessie un instrument appelé résectoscope, muni d'une caméra vidéo et d'une source lumineuse.

La tumeur est retirée à l'aide d'une anse électrique. Sur un écran, le chirurgien dispose d'une excellente vue de la zone à opérer et du champ nécessaire pour contrôler le déroulement de l'opération. Dans certains cas, après cette intervention, la vessie est rincée avec une solution médicamenteuse pour diminuer le risque de récurrence. Ensuite, un cathéter est placé dans la vessie pendant 2 à 3 jours, pour éviter la stagnation de l'urine, empêcher la dilatation de la vessie, et garantir une guérison optimale de la plaie. Après quelques semaines, il arrive que le chirurgien doive procéder à une nouvelle résection transurétrale ou que plus tard, l'ablation de la vessie par cystectomie s'avère nécessaire.

Suites opératoires possibles Les complications sont très rares. Il arrive que l'équipe chirurgicale Doive interrompre l'opération en raison de saignements qui entraînent un manque de visibilité. Une Perforation de la paroi vésicale est possible, accompagnée de lésions des structures environnantes. En règle générale, elle guérit d'elle-même. Une opération peut malgré tout s'avérer nécessaire pour refermer la paroi. Enfin des saignements postopératoires peuvent créer des caillots et obstruer le cathéter. Il est nécessaire de les retirer sous anesthésie partielle ou générale (LSC, 2019).

#### **4.3.5. Traitement local médicamenteux**

Comme son nom l'indique, le traitement est local car la substance active est administrée à des endroits précis du corps. Les médicaments ne parviennent pas dans tout l'organisme à travers la circulation sanguine. Ce traitement est envisagé lorsque la tumeur est non musculo-invasive. L'instillation désigne le traitement qui consiste à injecter les médicaments directement dans la vessie. Elle s'effectue en introduisant un cathéter dans l'urètre, comme dans le cas d'une cytologie. Ce type de traitement diminue le risque d'une récurrence. Si le risque est élevé, l'instillation est effectuée plusieurs fois, parfois durant plusieurs mois (LSC, 2019).

### **4.3.6. Immunothérapie locale ou instillation du bacille de Calmette-Guérin (BCG)**

Les bacilles sont les bactéries les Moins virulentes de la tuberculose. Calmette et Guérin sont les deux chercheurs qui ont développé le vaccin contre cette maladie et donné leur nom à ce bacille employé dans le traitement du cancer de la vessie. Ce type d'immunothérapie locale consiste à introduire des bacilles dans la vessie. Ils agissent deux heures et déclenchent une inflammation locale. Cette réaction inflammatoire «révèle» alors les cellules cancéreuses au système immunitaire qui les détruit. Cette immunothérapie est envisagée lorsque le risque d'une récurrence ou d'une infiltration du muscle est élevé. Elle entre également en ligne de compte dans le traitement d'un carcinome in situ. Selon l'agressivité et le stade de la tumeur, les médecins peuvent Recommander plusieurs instillations. Effets indésirables possibles : irritation de la vessie, fièvre et symptômes apparentés à de la fièvre comme des frissons, de la fatigue ou des douleurs articulaires (LSC, 2019).

### **4.3.7. Ablation chirurgicale de la vessie ou cystectomie**

L'ablation partielle ou totale de la vessie dépend de plusieurs facteurs. Une ablation partielle est d'ailleurs possible dans quelques cas seulement .La «cystectomie radicale» consiste à retirer complètement la vessie .Elle est nécessaire lorsque la tumeur s'infiltré dans les couches musculaires. Elle s'impose également lorsque la tumeur est superficielle mais grandit de manière particulièrement agressive .Les spécialistes discutent d'abord de l'éventualité d'une chimiothérapie préopératoire .Pour cette raison, il est essentiel qu'une tumeur board examine votre cas .Etendue de l'opération L'intervention se déroule sous Anesthésie générale.

Le chirurgien retire aussi les ganglions lymphatiques voisins et d'éventuels organes touchés. Chez l'homme, il s'agit de la prostate et des vésicules séminales. Au besoin, il enlève parfois aussi l'urètre, en partie ou en entier. Chez la femme, le chirurgien enlève généralement l'utérus en plus de la vessie, éventuellement l'urètre et/ou la partie arrière du vagin. En fonction de la situation et de l'âge, le chirurgien retire les ovaires et les trompes de Fallope .Après l'ablation de la vessie, il faut créer une nouvelle dérivation urinaire. En fonction des résultats, il existe différentes possibilités .Le séjour à l'hôpital dur entre deux et trois semaines.

## **Chapitre 4 Les symptômes et le diagnostic et la thérapie du cancer vésical**

Techniques laparoscopies et assistées par robot De nos jours, des centres spécialisés emploient toujours plus les techniques laparoscopiques et/ou assistées par robot. La laparoscopie se base sur l'introduction d'instruments et d'une caméra dans le corps. Le laparoscope notamment est une sorte de télescope miniature. Le chirurgien effectue plusieurs petites incisions, raison pour laquelle les spécialistes parlent de technique «par le trou de la serrure». La technique opératoire laparoscopique peut aussi se dérouler sous assistance robotique : Le chirurgien urologue dirige entre deux et quatre bras robotisés qui tiennent les instruments chirurgicaux. Au cours de l'intervention, des images en trois dimensions guident les gestes du spécialiste. Choix de la technique opératoire Ces techniques ne sont pas encore des procédés standards dans le traitement du cancer de la vessie.

Le choix dépend avant tout du patient et de l'expérience du chirurgien urologue, car le succès de l'opération dépend fondamentalement de la prédilection du spécialiste pour une méthode et de son expérience. Il opère en préservant le plus possible les nerfs érecteurs

. Leur conservation dépend du degré de progression de la tumeur.

Suites opératoires possibles Une cystectomie radicale est une intervention lourde. Le corps a besoin de quelques semaines pour récupérer. Les suites possibles sont par exemple : saignements immédiats, postopératoires, ou inflammations. Une vessie de remplacement peut entraîner de l'incontinence, une perte d'urine après la miction, stagnation de l'urine dans les reins, ou des troubles du métabolisme. Œdème lymphatique Après une intervention chirurgicale, il arrive que la lymphe ne s'écoule temporairement plus de manière optimale. La raison : au cours de l'opération, le chirurgien a enlevé des ganglions et séparé les voies lymphatiques. L'accumulation de liquide entraîne des gonflements appelés œdèmes lymphatiques. Les personnes opérées d'un cancer de la vessie peuvent en souffrir (la plupart du temps il apparaît aux jambes). Que faire ? Faites-vous conseiller suffisamment tôt à ce sujet. Vous trouvez aussi des informations complémentaires dans la brochure «L'œdème lymphatique en cas de cancer». Sexualité et souhait d'enfant Si la personne touchée se voit retirer en plus de la vessie des organes sexuels internes (utérus, ovaires, prostate), elle devient stérile.

Une cystectomie provoque aussi des troubles de l'érection. Les femmes auxquelles on enlève les Ovaries éprouvent des symptômes caractéristiques de la ménopause. Dérivations urinaires En cas d'ablation totale de la vessie, l'urine ne peut plus s'évacuer naturellement : il faut alors opérer en vue de créer une dérivation des voies urinaires pour assurer son écoulement.

## **Chapitre 4 Les symptômes et le diagnostic et la thérapie du cancer vésical**

Il existe différentes possibilités. Le stade de la tumeur et votre état de santé général entrent en ligne de compte au moment de choisir la méthode la plus adaptée dans votre cas. Dans la mesure du possible, posez vos questions au chirurgien avant l'opération :

- Quelles sont les différentes variantes possibles ?
- Quelles sont les variantes que vous recommandez ?
- Quels sont les avantages et les inconvénients de ces variantes ? Existe-t-il d'autres options ?
- Quelles sont les conséquences de la méthode recommandée sur le quotidien, l'entourage, la sexualité, la continence et sur la qualité de vie en général ?

Les spécialistes distinguent entre dérivations continentes et incontinentes. Dérivations continentes Ce type de dérivation urinaire permet à la personne de contrôler l'évacuation de l'urine. Vessie de remplacement A partir d'un segment de l'intestin grêle ou du côlon, il est possible de fabriquer une vessie de remplacement («néo vessie»). L'urine y est recueillie comme dans la vessie originelle. Cette poche est reliée aux uretères d'une part (qui transportent l'urine produite dans les reins), et à l'urètre d'autre part. L'urine est ainsi évacuée par les voies naturelles. La miction se contrôle à l'aide des sphincters, ce qui demande au patient un entraînement intensif du plancher pelvien après l'opération. En règle générale, comme le besoin naturel d'uriner disparaît, il faut vider la néo vessie toutes les quatre heures, y compris la nuit. La personne touchée vide la vessie en détendant son bassin pelvien et en contractant légèrement la musculature abdominale. Cette option exige une grande discipline de la part du patient. La vessie ne doit en aucun cas se distendre parce qu'elle est trop pleine. Cela pourrait entraîner de graves complications tardives. Afin d'éviter qu'un trop-plein d'urine ne passe inaperçu, on recommande au patient de placer près de lui deux réveils. La création d'une vessie de remplacement est possible si :

- le patient a moins de 70 ans, car les patients plus âgés rencontrent plus de difficultés avec la continence et font face à des complications tardives plus fréquentes ;
- l'urètre a pu être conservée et n'est pas atteinte par la tumeur ;
- le foie, les reins et l'intestin fonctionnent bien ;
- le patient est en mesure de suivre le programme d'exercices sur la capacité de la vessie et la continence. Il doit aussi être prêt à la vider jour et nuit, à intervalles réguliers. Si ces

## **Chapitre 4 Les symptômes et le diagnostic et la thérapie du cancer vésical**

conditions sont réunies, il doit compter jusqu'à 6 mois pour acquérir une continence durant la journée. Poche continente ou réservoir de Kock Cette variante consiste aussi à créer une poche à l'intérieur du corps à l'aide d'un fragment d'intestin grêle ou de côlon. La différence avec la néo vessie : la poche est abouchée vers l'extérieur à travers la paroi abdominale et fermée par une valve. En cas de besoin, le patient peut vider lui-même l'urine à l'aide d'un cathéter unidirectionnel (toutes les quatre heures environ). Dérivations urinaires incontinentes Le patient ne contrôle pas lui-même l'évacuation de l'urine. Le chirurgien pratique ici une ouverture dans l'abdomen pour permettre son écoulement en continu. Elle est recueillie dans une poche externe (LSC, 2019).

### **4.3.8. Immunothérapie systémique**

#### **4.3.8.1. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire**

Le système immunitaire dispose de différentes cellules de défense. Elles sont chargées de détruire des agents pathogènes étrangers comme les virus. En principe, notre système immunitaire est censé reconnaître et détruire des cellules cancéreuses. Cependant, comme elles ressemblent beaucoup à une cellule saine, elles réussissent parfois à tromper la vigilance de nos défenses et continuent à se multiplier.

La science a récemment mis au point des médicaments qui activent le système immunitaire. Ils stimulent l'organisme afin qu'il détruise les cellules tumorales. Les spécialistes les appellent inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Ils sont administrés toutes les deux à trois semaines par voie intraveineuse. De nombreuses études cliniques sont menées dans ce domaine sur le cancer avancé de la vessie. Les premiers résultats sont très prometteurs. Les immunothérapies systémiques, souvent bien tolérées, peuvent dans de rares cas provoquer une activation excessive du système immunitaire et causer des effets secondaires aigus (LSC, 2019).

---

# **La partie pratique**

---

---

# **Matériels et méthodes**

---

## Matériels et méthodes

### I. Méta-analyse :

#### I.1. Stratégie de recherche de publications :

Notre étude analytique est basée sur la recherche d'articles scientifiques qui traitent l'implication du gène *XRCC1* dans la carcinogénèse vésical. Afin d'extraire tous les documents nécessaires à notre méta-analyse, nous avons en premier lieu examiné ces documents par rapport au titre et au résumé. Afin d'éviter toute perte d'informations, des recherches secondaires ont été effectuées, à partir des listes de références des études originales ou des articles de synthèse (revues systématiques) se rapportant sur l'association entre le gène *XRCC1* et le cancer de l'ovaire. Des articles publiés uniquement en langue anglaise sont pris en considération au cours de cette étude. Cette analyse a été établie en consultant plusieurs moteurs de recherche y compris " Pubmed", " Google scholar", "Science direct", "Sementic scholar", "Europe PMC" en utilisant comme mots clés : «*XRCC1*», «bladder cancer» et «*XRCC1* polymorphisme».

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

Les articles sélectionnés au cours de cette méta-analyse sont inclus ou exclus selon les critères suivants :

##### I.2.1. Critères d'inclusion :

- Les Articles utilisés ont porté sur une période allant de 2001 à 2021.
- Les études de type cas / témoins porter sur l'implication du gène *XRCC1* avec le risque du cancer de la vessie en utilisant les méthodes de génotypage.
- Des informations suffisantes pour estimer les rapports des odds ratios (ORs), et des intervalles de confiances à 95% (IC à 95%).
- Seules les données génétiques sont incluses dans notre étude, conformément aux objectifs de notre méta-analyse.
- Fournir les données disponibles pour acquérir la fréquence génotypique du *XRCC1*.

### I.2.2. Critères d'exclusion

- Exclure tous Les travaux effectués sur des animaux ou des cellules, ainsi que les études in vitro.
- Exclure les articles qui manquent de données statistiques spécifiques au *XRCCI*.
- Les articles éditoriaux, les méta-analyses précédentes ainsi que les rapports de réunions sont également exclus.
- Exclure toute étude avec des données erronées ou des données incohérentes.

### I.3. Extraction d'informations

Les données pertinentes des études incluses sont extraites dans un tableau. De façon générale, les tableaux permettent de recueillir des informations relatives à l'identification des études, aux caractéristiques de l'échantillon, au protocole de recherche, aux temps de mesure, aux résultats mesurés et aux informations statistiques nécessaires au calcul des grandeurs d'effet.

Après l'analyse approfondie des articles, les données qui nous intéressent dans le cadre de notre étude sont les suivantes :

- Le nom du premier auteur, et l'année de publication.
- Les groupes ethniques.
- Le nombre total des cas et des témoins.
- La méthode de génotypage.
- Le nombre des cas et des témoins pour chaque génotype testé.

Les valeurs des (ORs) et des IC à 95% ainsi la valeur P.

### I.4. Analyse statistique

Dans notre étude nous avons mesuré la relation entre le facteur de risque (génotype à risque du gène *XRCCI*), et le cancer de l'ovaire, par le rapport des cotes « odd ratio » (OR) avec un « intervalle de confiance » (IC) de 95%.

L'Odds ratio et la *p* valeur sont calculés par l'utilisation du logiciel R software version 3.2.3. Ces mêmes paramètres ont été recalculés par l'application du logiciel Epi-info (version 6).

#### I.4.1. Les analyses de sous-groupes (selon le groupe ethnique)

Les effets des génotypes sont souvent inconstant d'une population à l'autre selon le fond génétique des populations étudiées en particulier dans le cadre des maladies multifactorielles

comme le cancer la vessie. Il peut donc s'avérer intéressant d'estimer l'impact des facteurs de risque de ces pathologies multifactorielles selon le groupe ethnique. Dans notre cas nous avons pris comme sujet d'étude l'effet de génotype du gène *XRCC1* comme facteur de risque de cancer de la vessie selon le groupe ethnique étudié et après avoir appliqué les tests statistiques adéquats nous allons dans cette étape analysé et discuté les résultats obtenus par chaque groupe ethnique.

---

# Résultat et discussion

---

### . Résultats et discussions :

Au cours de notre recherche, plus de 25000 documents potentiels ont été trouvés dans le cadre de notre stratégie de recherche, dont 24500 de (Google Scholar), 265 de (Pubmed), et 307 de (science.gov). Selon nos critères d'exclusion et d'inclusion, un total de 29 études cas-témoins ont été sélectionnées pour cette méta-analyse.

Les études en question sont pris des articles suivants : **Kelsey et al., 2004 ; Andrew et al., 2006 ; Karahalil et al., 2006 ; Wu et al., 2006 ; Sak et al., 2007 ; Andrew et al., 2008 ; Mittal., 2012 ; Matullo et al., 2001 ; Stern et al., 2001 ; Shen et al., 2003 ; Sanyal et al., 2004 ; Broberg et al., 2005 ; Matullo et al., 2005 ; Figueroa et al., 2006 ; Matullo et al., 2006 ; Huang et al., 2007 ; Covolo et al., 2008 ; Fontana et al., 2008 ; Gao et al., 2010 ; Ricceri et al., 2010 ; Volha et al., 2014 ; Mishchuk-Reka et al., 2020 ; Arizono et al., 2008 ; Wen et al., 2009 ; Wang et al., 2010 ; Zhi et al., 2012 ; Akhmadishina et al., 2014 ; Chien-I Chiang et al., 2014 ; Zhu et al., 2016.**

Les 29 études ont englobé un total de 20604 sujets dont 9200 cas souffrant de cancer de la vessie et 11404 témoins présumés sains. Les sujets sont des deux sexes, d'âge variable et venant de 15 pays différents.

Selon les trois populations choisies (population Mixe, Caucasiens et Asiatique) le nombre total des cas et des témoins a été subdivisé comme suit :

- 3108 cas et 3841 témoins appartenant à la population Mixe.
- 4375 cas et 5377 témoins appartenant à la population Caucasienne.
- Et enfin, 1717 cas et 2186 témoins appartenant à la population Asiatique.

**Tableau 3 : Principaux caractères des 29 études cas-témoins incluses dans cette méta-analyse.**

- (Calcul de l'OR : ■ Arg/Gln + Gln/Gln vs Arg/Arg ; ■ Arg/Gln vs Arg/Arg ; ■ Gln/Gln vs Arg/Arg ).

Nom de l'auteur principal et année	pays (groupe ethnique)	Nombre de cas	Nombre de témoins	OR\ IC à 95 %	P valeur	Technique de génotypage	Génotype à risque		Génotype Sauvage	
							Cas	Témoins	Cas	Témoins
<b>Kelsey 2004</b>	Etats-Unis (Mixe)	355	544	1,22	0,18	PCR-RFLP	223	316	132	228
				[0,92-1,62]			(187 + 36)	(230 + 86)		
				1,40	0,025		(62,8%)	(58,1%)	(37,2%)	(41,9 %)
				[1,04-1,89]						
				0,72	0,18					
				[0,45-1,15]						

<b>Andrew</b>  <b>2006</b>	Etats-Unis  (Mixe)	306	538	1,15 [0,85-1,54] 1,30 [0,95-1,78] 0,73 [0,45-1,19]	0,39  0,1   0,22	PCR-RFLP	188  (155 + 33)  (61,4%)	313  (227 + 86)  (58,2%)	118    (38,6%)	225    (41,8 %)
<b>Karahalil</b>  <b>2006</b>	Turquie  (Mixe)	100	100	0,72 [0,40-1,31] 0,54 [0,29-1,00] 0,64 [0,26-1,59]	0,32  0,052   0,4	PCR-RFLP	51  (38 + 13)  (51%)	59  (42 + 17)  (59%)	49    (49%)	41    (41%)
<b>Wu</b>  <b>2006</b>	Etats-Unis  (Mixe)	613	596	1,06 [0,84-1,34] 1,09 [0,85-1,39] 0,96	0,66  0,54   0,91	TaqMan	347  (277 + 70)  (56,6%)	329  (256 + 73)  (55,2%)	266    (43,3%)	267    (44,7%)

				[0,65-1,42]						
<b>Sak</b> <b>2007</b>	Royaume- Uni  (Mixe)	532	560	0,97 [0,76-1,25] 1,99 [0,76-1,29] 0,91 [0,61-1,36]	0,88  0,99  0,7	TaqMan	314  (248 + 66)  (59%)	334  (259 + 75)  (59,6%)	218    (41%)	226    (40,4%)
<b>Andrew</b> <b>2008</b>	Etats-Unis  (Mixe)	990	1253	1,04 [0,87-1,23] 0,82 [0,69-0,98] 0,86 [0,65-1,12]	0,69  0,028  0,28	PCR-RFLP	578  (456 + 122)  (58,4%)	720  (536 + 184)  (57,5%)	412    (41,6%)	533    (42,5%)



				0,83 [0,44-1,57] 0,63 [0,23-1,71]	0,64  0,44		(57,26%)	(63,10%)	(42,74%)	(36,90%)
<b>Stern 2001</b>	Etats-Unis  (Caucasien)	214	197	0,98 [0,65-1,48]  1,05 [0,68-1,62]  0,73 [0,36-1,48]	0,99   0,91   0,44	PCR-RFLP	127  (106 + 21)  (59,35%)	118  (92 + 26)  (59,90%)	87  (40,65%)	79  (40,10%)
<b>Shen 2003</b>	Italie  (Caucasien)	201	214	0,88 [0,58-1,31]  0,88 [0,57-1,35]  0,87 [0,43-1,75]	0,57   0,6   0,79	PCR-RFLP	108  (87 + 21)  (54%)	122  (98 + 24)  (57%)	93  (46%)	92  (43%)
<b>Sanyal</b>	Allemagne	311	237	1,37	0,081	PCR-RFLP	187	124	124	113

<b>2004</b>	(Caucasien)			[0,96-1,96] 1,28 [0,89-1,86] 1,27 [0,67-2,39]	0,19   0,53		(155 + 32)  (60,13%)	(110 + 23)  (52,3%)	(39,87%)	(47,4%)
<b>Broberg 2005</b>	Suède  (Caucasien)	61	155	1,44 [0,76-2,73] 1,54 [0,79-2,99] 0,95 [0,24-3,51]	0,3  0,22  0,82	TaqMan	35  (31 + 4) (57,4%)	75  (62 + 13) (48,4%)	26  (42,6%)	80  (51,6%)
<b>Matullo 2005</b>	Italie  (Caucasien)	311	312	0,80 [0,58-1,12] 0,82 [0,58-1,17]	0,21  0,29	PCR-RFLP  TaqMman	175  (135+ 40) (56,3%)	192  (145 + 47) (61,5%)	136  (43,7%)	120  (38,5%)

				0,75 [0,45-1,26]	0,3					
<b>Figuroa 2006</b>	Etats-Unis  (Caucasien)	1061	996	1,11 [0,93-1,33]  1,09 [0,90-1,31]  1,21 [0,90-1,62]	0,26  0,4  0,22	TaqMan	627  (494 + 133)  (59,1%)	563  (453 + 110)  (56,5%)	434    (40,9%)	433    (43,5%)
<b>Matullo 2006</b>	8 Pays en Europe  (Caucasien)	124	1094	1,03 [0,70-1,52]  0,99 [0,65-1,50]  1,19 [0,64-2,19]	0,96  0,97  0,66	TaqMan	70  (53 + 17)  (56,5%)	610  (482 + 128)  (55,8%)	54    (43,5%)	484    (44,2%)

<b>Huang 2007</b>	Etats-Unis  (Caucasien)	613	596	1,06 [0,84-1,34]	0,66	TaqMan	347  NA (56,6%)	329  NA (55,2%)	266  (43,4%)	267  (44,8%)
<b>Covolo 2008</b>	Italie  (Caucasien)	197	211	0,87 [0,57-1,30]	0,53	PCR-RFLP	105  (53,3%)	120  (56,9%)	92  (46,7%)	91  (43,1%)
<b>Fontana 2008</b>	France  (Caucasien)	51	43	1,03 [0,42-2,54]  1,19 [0,45-3,13]  0,61 [0,14-2,69]	0,89  0,87  0,68	TaqMan	30  (25 + 5) (58,8%)	25  (18 + 7) (58,2%)	21  (41,2%)	18  (41,8%)
<b>Gao 2010</b>	Royaume- Uni (Caucasien)	192	313	0,97 [0,66-1,41]	0,93	PCR+SSCP	107  (55,73%)	177  (56,55%)	85  (44,27%)	136  (43,45%)

							NA	NA		
<b>Ricceri 2010</b>	Italie  (Caucasien)	446	368	0,99 [0,74-1,33] 1,03 [0,76-1,40] 0,89 [0,56-1,41]	0,97  0,92  0,68	PCR-RFLP	260 (206 + 54) (58,3%)	215 (165 + 50) (58,4%)	186   (41,7%)	153   (41,6%)
<b>Volha 2014</b>	Belarus  (Caucasien)	332	364	0,96 [0,70-1,31] 1,00 [0,72-1,39] 0,83 [0,49-1,38]	0,85  0,94  0,51	PCR-RFLP	191 (154 + 37) (57,5%)	213 (165 + 48) (58,5%)	141   (42,5%)	151   (41,5%)
<b>Mishchuk- Reka 2020</b>	Ukrain  (Caucasien)	137	193	0,67 [0,42-1,07]	0,98	PCR-RFLP	66 (46 + 20)	112 (93+19)	71	81

				0,56 [0,34-0,93] 1,20 [0,56-2,57]	0,025   0,74		(48,2%)	(58%)	(51,8 %)	(42 %)
<b>Total population Caucasienne</b>	<b>Caucasien</b>	<b>4375</b>	<b>5377</b>	<b>1,02</b> [0,94-1,11] 1,01 [0,92-1,10] 0,98 [0,84-1,13]	0,6   0,86  0,77	<b>PCR+SSCP</b> <b>PCR-RFLP</b> <b>TaqMan</b>	<b>2401</b> (54,9%)  1655 397	<b>2928</b> (54,5%)  2044 507	<b>1869</b> (42,7%)	<b>2329</b> (43,3%)
<b>Arizono 2008</b>	Japon  (Asiatique)	251	251	1,02 [0,7-1,47] 1,14	1	PCR-RFLP	112 (102+ 10) (44,6%)	111 (90+ 21) (44,2%)	139	140

				[0,78-1,68] 0,48 [0,20-1,12]	0,54  0,09				(55,4%)	(55,8%)
<b>Wen 2009</b>	Chine  (Asiatique)	116	291	0,81 [0,51-1,28] 0,77 [0,47-1,25] 1,08 [0,43-2,69]	0,4  0,3  0,97	TaqMan	49  (40+ 9)  (42,2%)	138  (119+ 19)  (47,4%)	67  (57,8%)	153  (52,6%)
<b>Wang 2010</b>	Chine  (Asiatique)	234	253	0,76 [0,52-1,10] 0,75 [0,51-1,11]	0,16  0,16	PCR-RFLP	121  (102+ 19)  (51,7%)	148  (126+ 22)  (58,5%)	113  (48,3%)	105  (41,5%)

				0,80 [0,39-1,65]	0,63					
<b>Zhi 2012</b>	Chine (Asiatique)	302	311	1,36 [0,97-1,90] 1,29 [0,91-1,82] 1,83 [0,95-3,55]	0,07   0,15  0,07	PCR-RFLP	181 (151+ 30) (59,9%)	163 (143+ 20) (52,4%)	121 (40,1%)	148 (47,6%)
<b>Akhmadishi na 2014</b>	Russie (Asiatique)	289	173	1,25 [0,82-1,91] 1,13 [0,73-1,77] 1,67 [0,91-3,08]	0,32   0,64	PCR-RFLP	203 (143+ 60) (70,2%)	113 (88+ 25) (65,3%)	86 (59,9%)	60 (34,7%)

					0,1					
<b>Chien-I Chiang 2014</b>	Chine  (Asiatique)	324	647	0,95 [0,72-1,26] 0,83 [0,62-1,13] 1,64 [1,00-2,71]	0,78  0,25  0,05	PCR-RFLP	145  (108+ 37)  (44,8%)	297  (253+ 44)  (45,9%)	179    (55,2%)	350    (54,1%)
<b><u>Zhu</u> 2016</b>	Chine  (Asiatique)	201	260	0,59 [0,40-0,87] 0,49 [0,32-0,76] 0,98 [0,52-1,87]	0,007  0,001  0,92	TaqMan	76  (51+ 25)  (37,8%)	132  (106+ 26)  (50,8%)	125    (62,2%)	128    (49,2%)

<b>Total population</b>	<b>Asiatique</b>	<b>1717</b>	<b>2186</b>	<b>1,05</b>	<b>0,46</b>	<b>PCR-RFLP</b>	<b>887</b>	<b>1102</b>	<b>830</b>	<b>1084</b>
<b>Asiatique</b>				<b>[0,92-1,20]</b>		<b>TaqMan</b>	<b>(697+ 190)</b>	<b>(925+ 177)</b>		
				<b>0,83</b>	<b>0,004</b>					
				<b>[0,72-0,94]</b>						
				<b>1,40</b>	<b>0,003</b>					
				<b>[0,11-1,76]</b>						

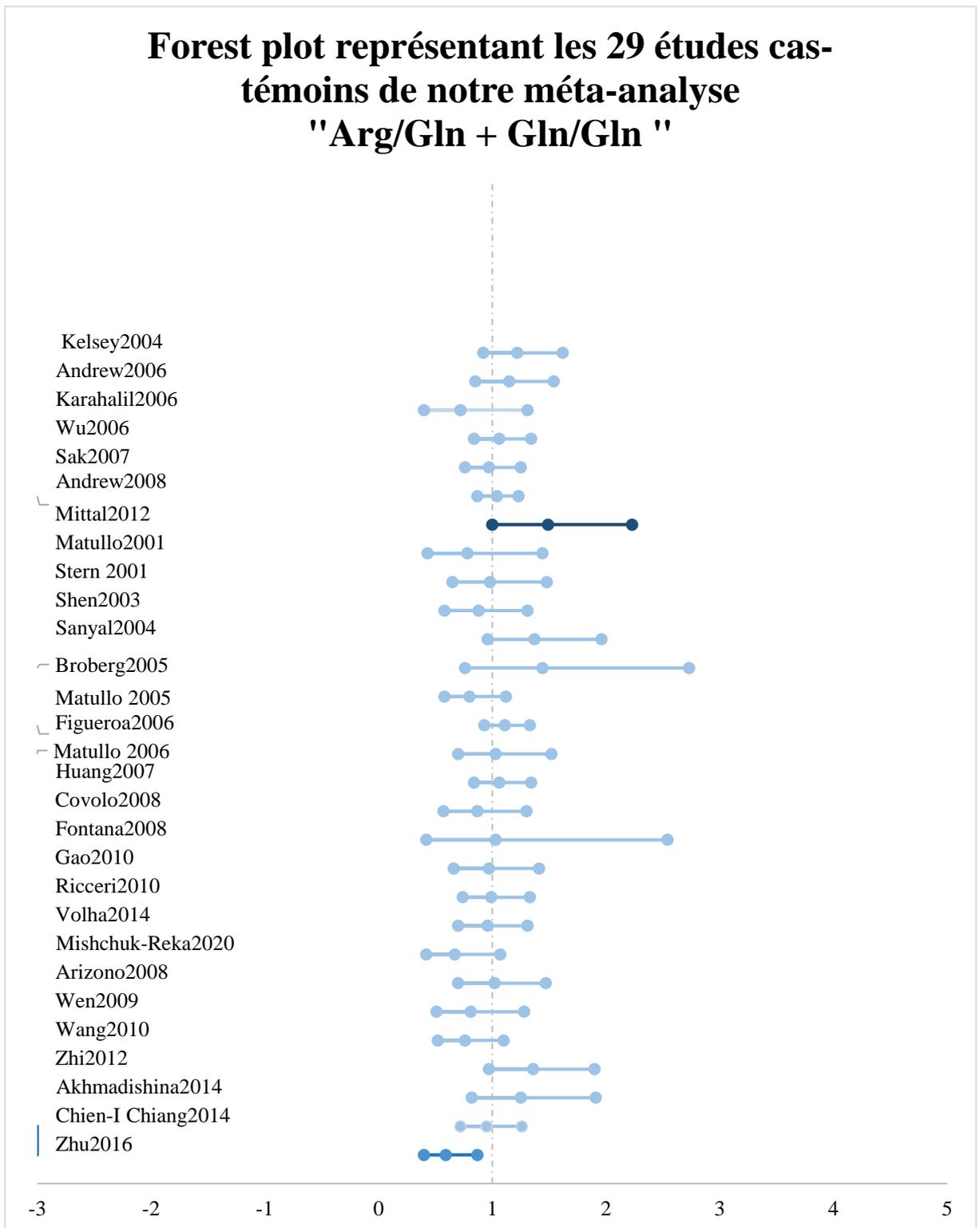
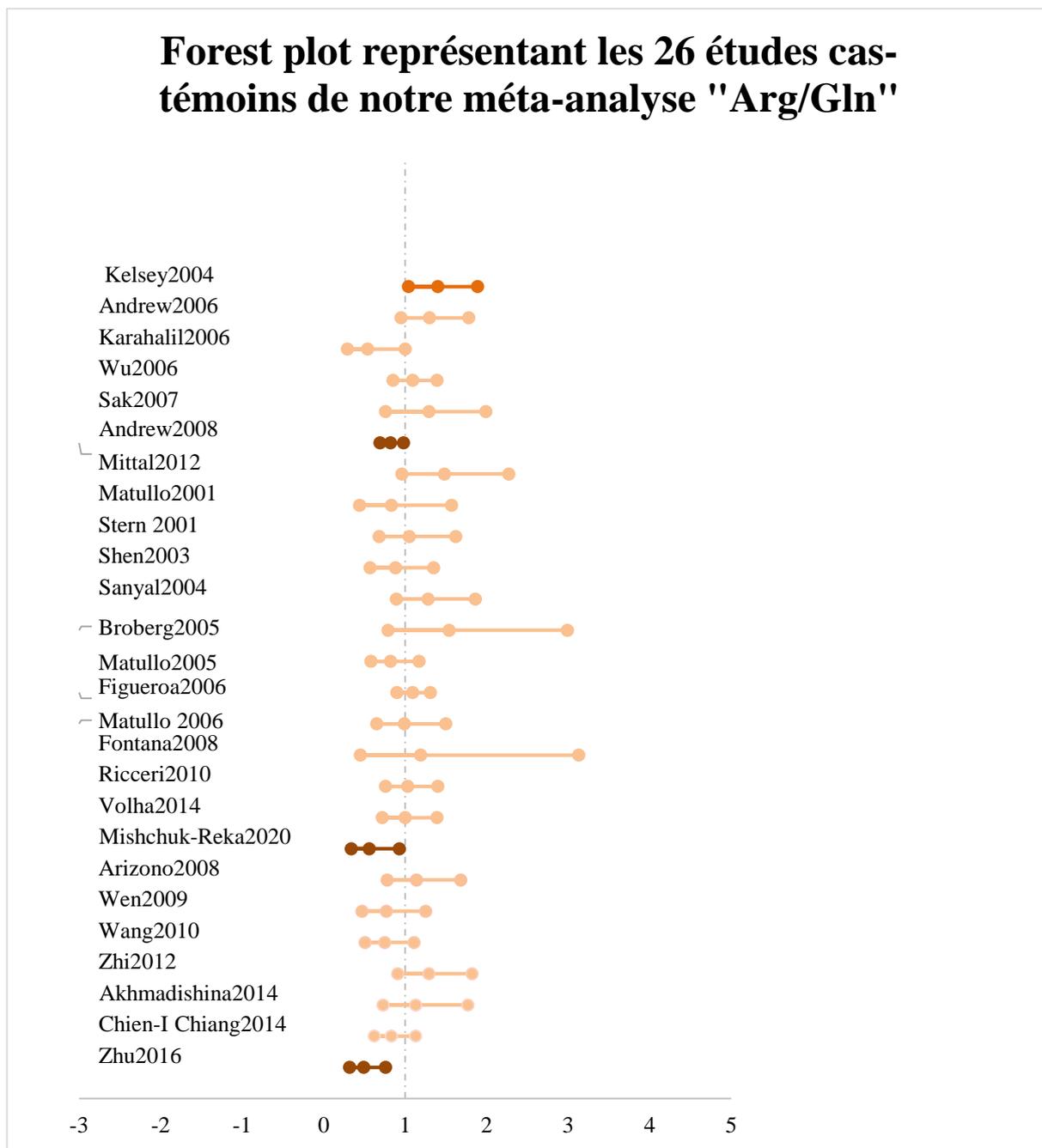
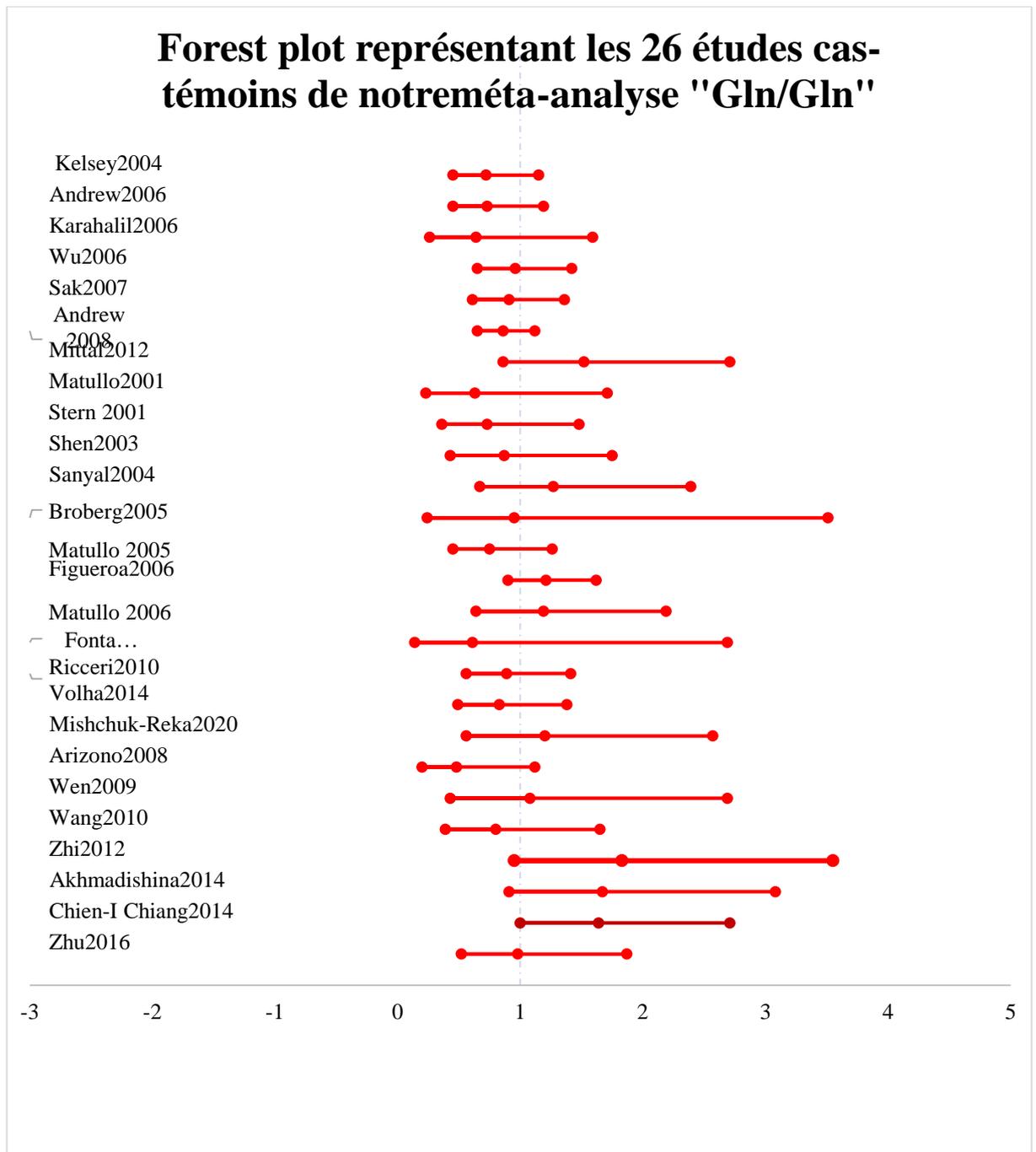


Figure 17 Forest plot représentant les 29 études cas-témoins de notre méta-analyse



**Figure 18 : Forest plot représentant les 26 études cas-témoins de notre méta-analyse « Arg/Gln ».**



**Figure 19 : Forest plot représentant les 26 études cas-témoins de notre méta-analyse « Arg/Gln ».**

Dans cette méta analyse nous avons pu regrouper 29 études cas témoins qui traitent de la problématique l'implication du polymorphisme Arg 399 Gln du gène *XRCC1* dans le développement d'un cancer vésical. Ces études ont été réalisées sur des patients et des témoins appariés appartenant à des nationalités et groupes ethniques différents et les résultats obtenus par ces études ne sont pas homogènes.

En effet, comme on peut le voir, seule l'étude de **Chien-I Chiang et al., 2014** (OR : 1.64 ; IC : 1 – 2.71 et p value : 0.05) montre une association entre le polymorphisme homozygote Gln/Gln et le risque de développement de cancer de la vessie chez la population Chinoise. Par contre, pour le total de la population Mixe, population Caucasienne, population Asiatique et l'ensemble de toutes les études incluses dans notre méta-analyse aucune association n'est trouvée entre le développement de cancer de la vessie et le polymorphisme homozygote Gln/Gln.

Pour le polymorphisme hétérozygote Arg/Gln nous avons trouvé une association avec le cancer de la vessie dans l'étude de **Kelsey et al., 2004** (OR : 1.4 ; IC : 1.04 – 1.89 et p value 0.025) réalisée sur des individus américains (USA) et le total de la population Mixe seulement (OR : 1.14 ; IC : 1.03 – 1.26 et p value 0.015).

Pour les Caucasiens aucune association n'a été observée par rapport à aucun génotype du gène étudié.

Les résultats globaux montrent que le polymorphisme testé ne représente pas un facteur de risque de cancer de la vessie chez les populations Caucasiennes et les populations Asiatiques ainsi que chez le total. Néanmoins, nous avons trouvé une légère association entre le polymorphisme et le risque de cancer vésical chez les populations Mixes.

Le cancer de la vessie est une pathologie multifactorielle où il existe une accumulation entre plusieurs facteurs génétiques comme les gènes de détoxification (*GSTM1*, *GSTT1* et *NAT2*), les oncogènes comme les gènes de la famille RAS avec plusieurs facteurs liés à l'environnement comme le tabagisme, la consommation d'alcool, l'âge, le mode de vie et les facteurs professionnels (**Hireche et al., 2015**). Le fait d'avoir l'association entre plusieurs facteurs de risque implique que le taux d'implication de chaque facteur de risque peut être différent d'une population à l'autre selon l'exposition des individus de ces populations aux autres facteurs de risque.

L'absence d'association de polymorphisme Arg 399 Gln du gène *XRCC1* dans les études inclus dans notre méta-analyse peut être expliquée par la conservation de l'activité de la protéine XRCC1 après la mutation. D'un autre point de vu, il est possible d'expliquer le manque d'association par le fait que en cas de problème dans la protéine XRCC1 d'autres protéines assuré la réparation de l'ADN pour assurer l'intégrité de génome.

Par ailleurs, l'effet minime de cette mutation dans l'apparition d'un cancer de la vessie peut rendre les résultats des tests statistiques négatifs dans le cas des petits échantillons. Par conséquence il faut avoir des études à grande échelle afin de mettre en évidence l'implication des gènes à petit effet comme le gène *XRCC1*.

**Tableau 4: Calculs statistiques des Fractions Attribuables dans la Population mixe**

Cancer de la vessie	Génotype de risque		Total
	exposé	Non exposé	
Atteint	<b>1846</b>	<b>1262</b>	<b>3108</b>
Non Atteint	<b>2219</b>	<b>1622</b>	<b>3841</b>
Total	4065	2884	6949
<p>Risque chez les exposés (RE)= <math>\frac{\text{Exposés Atteint}}{\text{Total des exposés}} = 0,4541205412 = 45,4 \%</math></p>			
<p>Risque chez les non exposés = <math>\frac{\text{Exposés non Atteint}}{\text{Total des non exposés}} = 0,4375866852 = 43,3 \%</math></p>			
<p>Risque relatif (RR)= <math>\frac{\text{RE}}{\text{RNE}} = 1,037784184 =</math></p>			
<p>Proportion facteur de risque (PFR)= <math>\frac{\text{Exposés total}}{\text{Effectif total}} = 0,5849762556 = 58,4\%</math></p>			
<p>Fraction attribuable dans la population (FAP) = <math>\frac{\text{PFR (RR-1)}}{(1+\text{PFR (RR-1)})} = 0,02115723635 = 2,1\%</math></p>			

D’après le Tableau 4, nous pouvons dire que chez la population mixe au moins 2% des cas incidents, observés dans cette cohorte, sont liés au génotype de risque.

Dans ce cas, il apparait que la susceptibilité génétique chez cette population ai un impact plus important par rapport aux autres populations, sachant que chez la population mixe le

tabagisme (cigarettes ou tabac prisé) est chose courante, alors que celui-ci est bien connu comme étant le premier facteur multipliant le risque de manière significative s'il est associé à un génotype de risque, comme le prouve plusieurs études, dont l'une, récente portée sur la population mixte, **Mittal 2012 (OR 1,49 ;95%IC= [1,00-2,23] ;P valeur = 0,051)**.

Ainsi, génotype de risque a été associé à un risque accru du cancer de la vessie chez les fumeurs (**Mittal, 2012**) du fait la réparation des cassures simple brin de l'ADN par le facteur central des voies de réparation *XRCCI*, Il y'a une activité d'échafaudage mais n'a pas d'activité enzymatique cette protéine dépourvue cette fonction, pour arrêter les effets de tabagisme et ce l'effet du tabagisme ce qui minimiserait davantage d'efficacité cette réparation chez les porteurs de génotype de risque

**Tableau 5 : Calculs statistiques des Fractions Attribuables dans la Population – Chez les caucasiens**

Cancer de la vessie	Génotype de risque		Total
	exposé	Sauvage Non exposé	
Atteint	<b>2401</b>	<b>1869</b>	<b>4375</b>
Non Atteint	<b>2928</b>	<b>2329</b>	<b>5377</b>
Total	5329	4198	9752
Risque chez les exposés (RE)= $\frac{\text{Exposés Atteint}}{\text{Total des exposés}} = 0,4505535748 = 45\%$			
Risque chez les non exposés = $\frac{\text{Exposés non Atteint}}{\text{Total des non exposés}} = 0,4452120057 = 44,5\%$			

$\text{Risque relatif (RR)} = \frac{RE}{RNE} = 1,01199781$
$\text{Proportion facteur de risque (PFR)} = \frac{\text{Exposés total}}{\text{Effectif total}} = 0,5464520098 = 54,6\%$
$\text{Fraction attribuable dans la population (FAP)} = \frac{\text{PFR (RR-1)}}{(1+\text{PFR (RR-1)})} = 6,513523248 \cdot 10^{-3} = 0,65 \%$

D'après le Tableau 5, chez les caucasiens, il n'y a que 0,65% des cas incidents qui sont liés au génotype de risque. Selon la littérature, il est bien admis que l'âge avancé représente généralement un facteur de risque pour la carcinogénèse vésicale, surtout s'il est associé au tabagisme et l'exposition professionnelle (Shen et al 2003). Un autre facteur contribuant à l'augmentation de la concentration de cancérogènes dans les urines des personnes âgées pourrait être la capacité réduite de détoxifier les cancérogènes potentiels du fait de la détérioration du système organique avec le vieillissement (Matullo *et al.*, 2001). En effet, au fil du temps, l'exposition cumulative face aux carcinogènes qui sont présents en continue dans l'environnement, additionné à l'âge avancé, qui est à l'image que renvoie certaine population caucasienne, comme observée chez les européens, pourrait effectivement expliquer ces résultats liant le facteur *XRCCI* de réparation SSBR avec le cancer vésical dans la population caucasienne

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

Cancer de la vessie	Génotype de risque	Sauvage	Total
	exposé	Non exposé	
Atteint	<b>887</b>	<b>830</b>	<b>1717</b>
Non Atteint	<b>1102</b>	<b>1084</b>	<b>2186</b>

Total	1989	1914	3903
Risque chez les exposés (RE)= $\frac{\text{Exposés Atteint}}{\text{Total des exposés}} = 0,4459527401 = 44,6$			
Risque chez les non exposés = $\frac{\text{Exposés non Atteint}}{\text{Total des non exposés}} = 0,433646813 = 43,4$			
Risque relatif (RR)= $\frac{\text{RE}}{\text{RNE}} = 1,028377764$			
Proportion facteur de risque (PFR)= $\frac{\text{Exposés total}}{\text{Effectif total}} = 0,5096079939 = 51\%$			
Fraction attribuable dans la population (FAP) = $\frac{\text{PFR (RR-1)}}{(1+\text{PFR (RR-1)})} = 0,0142553184 = 1,4 \%$			

D'après le Tableau 6, il est montré que, chez les asiatiques, près de 1,4% des cas incidents observés dans cette cohorte, sont liés au génotype de risque. Ce faible pourcentage est expliqué par les faibles proportions d'individus possédant le génotype de risque dans ce groupe ethnique que ce soit chez les cas ou témoins. Il ne peut être corrélé qu'à l'interaction entre l'exposition professionnelle et le génotype de risque du gène *xrcc1*. En effet, l'exposition aux différents éléments chimiques dans le cadre professionnel, pourrait en être la cause de l'atteinte par ce type de cancer dans ce groupe ethnique, au vu de leur avancée dans le monde de l'industrie, de tout type, allant du pharmaceutique au fabricant automobiles. Cette exposition régulière et prolongée à certains produits tels que les amines aromatiques, les hydrocarbures Aromatiques polycycliques HAP et les Nitrosamines, toujours associé au génotype de risque, représente un risque accru de développer une tumeur vésicale. Plusieurs études ont rapporté que le risque de développer un cancer vésical augmenterait avec le nombre d'années de pratique des professions confirmant ainsi l'effet dose c'est-à-dire l'accumulation des effets nocifs au fil des temps (Zhu et al., 2016 ; wang et al., 2010).

---

# **Conclusion & Perspectives**

---

### Conclusion et perspectives :

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

L'exposition aux différents facteurs de risque est donc un élément déclencheur primordial des tumeurs vésicales. En effet, l'impact d'exposition peut varier d'une personne à une autre selon le degré d'exposition, la dose consommée et la prédisposition génétique (tels les polymorphismes des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN comme l'*XPC* et le *XRCC1*).

Une analyse approfondie portée sur le gène *XRCC1* a été effectuée sous forme d'une méta-analyse, regroupant trois populations à travers le monde : population Mixte, population Caucasienne et population Asiatique afin d'affirmer ou d'infirmer d'abord l'implication de polymorphisme Arg 399 Gln du gène *XRCC1* dans l'étiologie du cancer vésical et d'examiner en deuxième lieu la différence d'impact du polymorphisme testé chez les différents groupes ethniques.

Les résultats de notre méta-analyse ont réussi à prouver que le polymorphisme Arg 399 Gln du gène *XRCC1* ne représente pas un facteur de risque de cancer de la vessie chez toutes les populations testées.

### En perspective :

dans le but d'effectuer des recherches plus détaillées sur l'Algérie et le continent Africain, et de pouvoir déterminer quelle population Africaine est majoritairement exposée au risque du cancer vésical en présence de polymorphisme Arg 399 Gln du gène *XRCC1*, nous pouvons envisager de :

- Elargir notre échantillon d'étude cas / témoins, en visant la population Algérienne ainsi que toutes les populations Africaines.
- Examiner les différents types de polymorphismes (SNPs) du gène *XRCC1*, et déterminer leur impact sur la carcinogénèse de la vessie. Chercher les polymorphismes les plus représentés dans chaque groupe ethnique et qui seraient associés à la pathologie étudiée.

- Réaliser une méta-analyse se rapportant sur l'effet combiné du gène *XRCC1* avec d'autres gènes et des facteurs environnementaux comme les facteurs professionnel et la consommation de tabac.

---

# **Bibliographie**

---

- Agag F. 2012. epidemiologie des cancers etablissement hospitalier ,universitaire d'Oran.
- Amaral JD, Xavier JM, Steer CJ. 2010. The role of p53 in apoptosis. *Discov Med*; 9(45):145-52
- Bao Y, Jiang L, Zhou JY, Zou JJ, Zheng JY, Chen XF, Liu ZM, Shi YQ 2013. XRCC1 gene Polymorphisms and the Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC): A Meta- Analysis of Case-Control Studies. *PLoS One* 8 : e64851.
- BENSACIS, K. BENABADDOU, M.MEZHOUD, D.ABDELLOUCHE, R.SAYOUD, T.DJELOUAT, A.DAHDOUH, H.ACHOUR. 1984. Service d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS DAKSI -Constantine (2) Service d'anatomie et de cytologie pathologiques CHU Sétif (3) Service d'urologie et transplantation rénale EHS DAKSI Constantine Tumeurs urothéliales: point de Vue du pathologiste, (page4\_8).
- Bourgery et Jacob. 1832. ANATOMIE\_URO-GENITALE, laboratoire d'anatomie, faculté de médecine et maïeutique, Université de lille, page(15).
- Braithwaite AW, Royds JA, Jackson P. 2005. The P53 story: layers of complexity. *Carcinogenesis* ; 1161-1169
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 2018. Global Cancer Statistics 2018. *GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin* ; 68:394-424.
- Caldecott KW, McKeown, C. K., Tucker, J. D., Ljungquist, S and Thompson, L. H. 1994. An Interaction between the mammalian DNA repair protein XRCC1 and DNA ligase *mol cell bio* 14: 68-76.
- Dai QS, Hua RX, Zeng RF, Long JT, Peng ZW. XPC. 2014. Gene polymorphisms contribute to bladder cancer susceptibility: a meta-analysis. *Tumour Biol*; 35:447-453. 40012-40024.
- Fan J, Otterlei M, Wong HK, Tomkinson AE, Wilson DM 2004. XRCC1 co-localizes and Physically interacts with PCNA. *Nucleic acids research* 32: 2193-2201.
- Ginsberg G, Angle K, Guyton K, Sonawane B 2011. Polymorphism in the DNA repair enzyme XRCC1: utility of current database and implications for human health risk assessment. *Mutat Res* 727: 1-15.
- Goebell PJ, Knowles MA. 2010. Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct Malignantconditions of the urothelium. *Urol Oncol*; 28:409-28.

- Hermeking H, Lengauer C, Polyak K et al. 1998. 14-3-3 is a p53-regulated inhibitor of G2/M Progression. *Molecular Cell* ; 1, 3-11
- Hung RJ, Hall J, Brennan P, Boffetta P 2005b. Genetic polymorphisms in the base excision repair pathway and cancer risk: a HuGE review. *American journal of epidemiology* 162: 925-942.
- Item 311 (Item 160 bis). 2014. Tumeurs de la vessie Collège Français des Urologues
- Ladiges W, Wiley J, MacAuley A 2003. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and age-related disease. *Mech Ageing Dev* 124: 27-32.
- Ladiges WC 2006. Mouse models of XRCC1 DNA repair polymorphism and cancer oncogene 22: 430-436.
- Lamerdin JE, Montgomery MA, Stilwagen SA, Scheidecker LK, Tebbs RS, Brookman KW, Thompson LH, Carrano AV 1995. Genomic sequence comparisons of the human and mouse XRCC1 DNA repair gene regions. *Genomics* 25: 547-554.
- Li S, Peng Q, Chen Y, You J, Chen Z, Deng Y, et al. 2013. DNA repair gene XRCC1
- Litchfield DW 2003. Protein kinase CK2: structure, regulation and role in cellular decisions of life and death. *The Biochemical journal* 369: 1-15.
- Lodish H, Berk A, Zipurskys L et al. 1999. *Molecular cell biology*, TENNEY S (Ed), United States.
- Masson M, Niedergang C, Schreiber V, Muller S, Menissier-de Murcia J, de Murcia G 1998. XRCC1 is specifically associated with poly (ADP-ribose) polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage. *Mol Cell Biochem* 18: 3563-3571.
- Masson M, Niedergang C, Schreiber V, Muller S, Menissier-de Murcia J, de Murcia G 1998. XRCC1 is specifically associated with poly (ADP-ribose) polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage. *Mol Cell Biochem* 18: 3563-3571.
- Masson, E. 2010. FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER.
- Mohrenweiser HW, Carrano AV, Fertitta A, Perry B, Thompson LH, Tucker JD, Weber CA 1989. Refined mapping of the three DNA repair genes, ERCC1, ERCC2, and XRCC1, on human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet* 52: 11-14.

- Moyer VA. 2011. US Preventive Services Task Force. Screening for bladder cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*; 155:246-251.
- Nicolas N. 2013. intérêt de l'étude des mutations des gènes p53 et FGFR3 dans les tumeurs de la vessie et le culot urinaire P21.
- NOEL, N. 2013. THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE. 21. FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN.
- Patar JJ, Bensalah K, Guillé F. *Pelvi-perinéologie* .2005. Tumeurs de la vessie. (ed) springer Verlag. : 381.
- Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y, Larré S, Pignot G, Quintens H et al .2013. Les membres du CCAFU. Recommandations en onco-urologie 2013 : Tumeurs urothéliales. *Prog Urol* ; 23(Suppl. 2) : S126-S132. Elsevier Masson SAS.
- Philippe davody A. 2017. Les facteurs de risque non modifiables du cancer de la vessie.
- RETZIUS Andreas, Adolf (1796-1860), SANTORINI Gian Domenico (1681-1737), vessie, page (4\_8) 8(9):e73448.
- Richard Cathomas ; PD Dr Cyrill Rentsch, Un guide de la Ligue contre le cancer pour les personnes touchées et leurs proches. Ligue suisse contre le cancer Effingerstrasse 40, case postale, 3001 Berne.
- Richters A, Aben KKH, Kiemeny LALM. 2020. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol.*; 38:1895–1904.
- Siciliano MJ, Bachinski L, Dolf G, Carrano AV, Thompson LH 1987. CHROMOSOMAL ASSIGNMENTS OF HUMAN DNA-REPAIR GENES THAT COMPLEMENT CHINESEHAMSTER OVARY (CHO) CELL MUTANTS.
- Smith A, Balar AV, Milowsky MI, Chen RC. 2014. Chapter 83: Bladder Cancer. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Dorshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa. Elsevier.
- Smith ND, Rubenstein JN, Eggener SE et al. 2003. The P53 tumor suppressor gene and nuclear Protein: basic science review and relevance in the management of bladder cancer. *J Urol* ; 169(4) : 1219-28.
- Stacy Simon, Kirsten Eidsmoe, Sandy McDowell et al. 2019. American Cancer Society.
- Tazi A. 2009. Thèse doctorat "place de la toxine botulique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale.

- Thompson LH, Brookman KW, Jones NJ, Allen SA, Carrano AV 1990. Molecular cloning of the human XRCC1 gene, which corrects defective DNA strand break repair and sister, chromatid exchange. *Mol cell bio* 10: 6160-6171.
- Thompson LH, West MG 2000. XRCC1 keeps DNA from being stranded. *Mutat Res* 459: 1-18.
- Thompson, L.H., Brookman, K.W., Dillehay, L.E., Carrano, A.V., Mazrimas, J.A., Mooney, C.L., and Minkler, J.L. (1982). A CHO-cell strain having hypersensitivity to mutagens, a defect in DNA strand-break repair, and an extraordinary baseline frequency of sister-chromatid exchange. *Mutation research* 95, 427-440.
- Thompson, L.H., Brookman, K.W., Jones, N.J., Allen, S.A., and Carrano, A.V. (1990). Molecular cloning of the human XRCC1 gene, which corrects defective DNA strand break repair and sister, chromatid exchange. *Mol Cell Biol* 10, 6160-6171.
- TNM. 2009. Classification des carcinomes urothéliaux de la vessie (UICC).
- Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer de la vessie. HAS – Service des maladies chroniques et dispositifs d’accompagnement des malades INCa – Département des recommandations pour les professionnels de santé Mai 2010 Page 8.
- Xiaodong Zhang SM, Paul A. Bates, Philip C. Whitehead, Arnold I. Coffey, Karl Hainbucher, Rachel A. Nash, Michael J.E. Sternberg, Tomas Lindahl and Paul S. Freemont 1998. Structure of an XRCC1 BRCT domain : a new protein–protein interaction module. *EMBO J* 17 : 6404 – 6411.
- Yoshiko K, Rachel AN, Arne K, Primo S, Deborah EB, Tomas L 1996. Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA Polymerase beta and the XRCC1 protein. *EMBO J* 15 6662-6670.
- Zhengjun Kang, Yuhui Li, Yang Yu, Zhan Gu. 2014. Research progress on bladder cancer molecular genetics. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* ; 10(2): 89-92.
- Zhenqiang F, Fanglin C, Xiangwei W, Shanhong Y, Wei C, Gang Y 2013. XRCC1 Arg194Trp and Arg280His Polymorphisms Increase Bladder Cancer Risk in Asian population: Evidence from a Meta-Analysis. *PLoS One* 8 : 64001.

### Sites Web

- Site web 1: (<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-vessie/definition-facteurs-favorisants>)
- Site web 2: (<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-vessie/definition-facteurs-favorisants>)
- Site web 3: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-vessie/Les-points-cles>
- Site web 4: (<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-vessie/definition-facteurs-favorisants>)
- Site web 5: (<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-vessie/definition-facteurs-favorisants>)
- Site web 6: <https://microbiologiemedicale.fr/anatomie-appareil-urinaire/>
- Site web 7: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2654199-vessie-sphincter-anatomie-schema-douleurs-maladies-examens-specialiste/>
- Site web 8:  
[http://www.canceronet.com/public/types\\_cancer/types\\_cancer/types\\_cancer17.asp#ancer01](http://www.canceronet.com/public/types_cancer/types_cancer/types_cancer17.asp#ancer01)
- Site web 9: <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2001/PU-2001-00110807/TEXF-PU-2001-00110807.pdf>
- Site web 10: [#](https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-bladder-neoplasms)
- Site web 11 : <http://lecannabiculteur.free.fr> › istospec › safe › urinair4
- Site web 12 : <https://www.futura-sciences.com> › Santé › Définitions
- Site web 13 : <https://www.sphere-sante.com> › L'incontinence
- Site web 14 : <https://dunf.fr/les-pathologies/cancer-de-vessie/>>
- Site web 15 :  
<https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/bladder/bladder-cancer/?region=on>>
- Site web 16: <https://www.liberte-algerie.com/actualite/plus-de-29000-deces-en-algerie-en-2018-300373>>
- Site web 17: < <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-vessie/Les-facteurs-de-risque/Certains-traitements> >
- Site web 18: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-vessie/facteurs-risque-cancer>

- Site web 19: <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/cancer/cancer-vessie/>>
- Site web 20: < <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-vessie/formes-de-la-maladie/les-differents-stades.html/>>
- Site web 21: < <https://urologie-davody.fr/cancer-vessie/epidemiologie/facteurs-de-risque-non-modifiables-cancer-de-vessie/>>
- Site web 22 :  
<<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fbladdercancercanada.org%2Ffr%20CAMQjB1qFwoTCNDdg6Kq6PACFQAAAAAdAAAAABAb>>
- Site web 23 :  
<[https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.medixdz.com%2Fours%2Ftumeur-vessie.php&psig=AOvVaw0RZSVW\\_uL0g\\_6wFpIEO5EF&ust=1622155864689000&source=images&cd=vfe&ved=0CAMQjB1qFwoTCNDdg6Kq6PACFQAAAAAdAAAAABAi](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.medixdz.com%2Fours%2Ftumeur-vessie.php&psig=AOvVaw0RZSVW_uL0g_6wFpIEO5EF&ust=1622155864689000&source=images&cd=vfe&ved=0CAMQjB1qFwoTCNDdg6Kq6PACFQAAAAAdAAAAABAi)>
- Site web 24: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-17>
- Site web 25 :  
<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://urologie-davody.fr/cancer-vessie/epidemiologie/facteurs-de-risque-non-modifiables-cancer-de-vessie/&ved=2ahUKEwjNrfK6nPjwAhW7AGMBHdXNDb8QFjABegQIBBAF&usg=AOvVaw1R2H1WZY1JsBHsdpGZJHbk>
- Site web 26: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-17>
- Site web 27: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/bladder-cancer#genes>
- Site web 28: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/genes-and-cancer/genetic-changes-and-cancer-risk/?region=on>
- Site web 29: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/bladder-cancer#genes>
- Site web 30: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-17>
- Site web 31: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/bladder-cancer#genes>

- Site web 32: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/genes-and-cancer/genetic-changes-and-cancer-risk/?region=on>
- Site web 33: <https://en.wikipedia.org/wiki/XRCC1>
- Site web 34: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SN>
- Site web 35:  
<https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/bladder/diagnosis/?region=on>

## **Abstract:**

### **Objective:**

Bladder tumors are frequent and recurrent; they are the second most common cancer of the urinary tract and represent 4.4% per 100,000 inhabitants of all cancers in the world. Bladder cancer is a multifactorial disease due to the interaction between genetic factors and environmental factors. Individual susceptibility to bladder cancer risk is modulated by genetic polymorphisms carried by certain genes including genes encoding repair enzymes, among them *XRCC1*, which is involved in the efficient repair of single-strand breaks formed by exposure to ionizing radiation and alkylating agents. It also plays a role in DNA repair during meiosis and recombination in germ cells.

### **Methods:**

A meta-analysis of 29 case-control studies in three ethnic groups exploring the association between the *XRCC1* repair gene (Arg 399 Gln polymorphism), (rs25487) and bladder cancer risk was performed. Databases including Google Scholar, World Wide Science, Science Research, and (Pubmed) were searched. Odds ratios (OR), 95% confidence intervals (CI), and P values were calculated. Regarding the number of bladder cancer cases, attributable to the tested risk factor, was estimated using an attributable fraction methodology.

### **Results:**

Results of our meta-analysis successfully demonstrated that the Arg 399 Gln polymorphism of the *XRCC1* gene is not a risk factor for bladder cancer in all populations tested OR=1.04; 95%IC=[0.99-1.10] P= 0.13

### **Conclusion:**

The *XRCC1* risk genotype is not a risk factor for bladder cancer for all tested ethnic group.

### **Keywords:**

Bladder cancer, Risk factor, *XRCC1*, Arg 399 Gln polymorphism, risk genotype, Meta-Analysis

## المخلص :

### الهدف:

أورام المثانة هي ثاني أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في الجهاز البولي وتمثل 4.4 لكل 100,000 نسمة في العالم، وهو مرض متعدد العوامل ناتج عن التفاعل بين العوامل الوراثية والعوامل البيئية. يتم تعديل القابلية الفردية لخطر الإصابة بسرطان المثانة من خلال تعدد الأشكال الجينية التي تحملها جينات معينة بما في ذلك الجينات التي تشفر إنزيمات الإصلاح، من بين هذه الجينات *XRCCI*، التي تشارك في الإصلاح الفعال لكسور احدى الكرميتيدتين الناتجة عن التعرض للإشعاع المؤين وعوامل الأكللة، كما أنه يلعب دوراً في إصلاح الحمض النووي أثناء الانقسام الاختزالي وإعادة التركيب في الخلايا الجرثومية .

**الطريقة:** تم تحقيق التحليل البعدي الذي جمع ما مجموعه 29 دراسة من ثلاث مجموعات عرقية واستكشاف الارتباط بين الطفرة على جين الإصلاح (*XRCCI* (Arg 399 Gln polymorphism) و (rs25487) وخطر الإصابة بسرطان المثانة. تم البحث في قواعد البيانات بما في ذلك الباحث العلمي من Google والعلوم العالمية والبحوث العلمية و (Pubmed) تم حساب نسب الأرجحية (OR) بنسبة مصداقية 95% (CI) وقيم P فيما يتعلق بعدد حالات سرطان المثانة التي تُعزى إلى عامل الخطر الذي تم اختباره، تم تقديره باستخدام منهجية الكسر المنسوب.

**النتائج:** نجحت نتائج التحليل البعدي في إثبات أن تعدد الأشكال Arg 399 Gln للجين *XRCCI* لا يمثل عامل خطر للإصابة بسرطان المثانة في جميع المجموعات السكانية التي تم اختبارها  $OR = 1.04$  ؛  $95\%$   $P=0,13$  ،  $CI = [0.99-1.10]$

### الخلاصة:

لا يعتبر النمط الوراثي *XRCCI* عامل خطر للإصابة بسرطان المثانة في كل المجموعات العرقية المدرجة في هذه الدراسة.

### الكلمات الرئيسية:

سرطان المثانة، عامل الخطر، *XRCCI*، Arg 399 Gln، تعدد الأشكال، النمط الجيني للمخاطر، الدراسة التحليلية.

Année universitaire : 2020/2021

Présentée par :

HADROUF Nour el Houda  
LEHOUT Amina

## le cancer de la vessie et l'implication du gène XRCC1 : méta-analyse

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

### Résumé :

**Objectif :** Les tumeurs vésicales fréquentes et récidivantes occupent le deuxième rang des cancers de l'appareil urinaire et représentent 4,4% pour 100.000 habitants de l'ensemble des cancers dans le monde. Le cancer de la vessie est une maladie multifactorielle due à l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. La susceptibilité individuelle par rapport au risque du cancer de la vessie est modulée par les polymorphismes génétiques portés par certains gènes dont les gènes codant pour les enzymes de réparation parmi ces gènes les *XRCC1* qui est impliqué dans la réparation efficace des cassures simple brin formées par l'exposition aux rayonnements ionisants et les agents alkylants. Elle joue également un rôle dans la réparation de l'ADN pendant la méiose et la recombinaison dans les cellules germinales.

**Méthode :** Une méta-analyse, regroupant un total de 29 études cas-témoins portées sur trois groupes ethniques et explorant l'association entre le gène de réparation *XRCC1* (polymorphisme Arg 399 Gln), (rs25487) et le risque du cancer de la vessie a été réalisée. Des bases de données, notamment Google Scholar, World Wide Science, Science Research et (Pubmed) ont été consultées. Les odds ratios (OR), les intervalles de confiance (IC) à 95% et les P valeurs ont été calculés. Concernant le nombre de cas de cancer vésical, attribuables au facteur de risque testé a été estimé en utilisant une méthodologie de fraction attribuable.

**Résultats :** Les résultats de notre méta-analyse ont réussi à prouver que le polymorphisme Arg 399 Gln du gène *XRCC1* ne représente pas un facteur de risque de cancer de la vessie chez toutes les populations testé OR=1,04 ; 95%IC= [0,99-1,10] P= 0,13

**Conclusion :** Le génotype de risque *XRCC1* n'est pas un facteur de risque du cancer vésical pour les groupes ethnique inclus dans notre étude.

**Mots clés :** Cancer de la vessie, Facteur de risque, *XRCC1*, Polymorphisme Arg 399 Gln, génotype de risque, Méta-Analyse.

**Président (e) :** REZGOUNE-CHELLAT-D

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

**Rapporteur :** HIRECHE AHMED

(MCB- Université Ahmed Draia Adrar

**Co-encadreur :** CHAOUI-KHEROUATOU

(Prof- Université des Frères Mentouri, Constantine 1)

**Examineur :** REZGOUNE- M.A

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