

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Le Polymorphisme rs798766 du gène TACC3 et le cancer vésical :  
Méta-analyse**

---

Présenté par : **HARIZA Kenza**  
**NAMOUNE Malak**

Le 22/06/2023

Jury d'évaluation :

**Président du jury :** CHELLAT Djalila (Prof. Université des frères Mentouri, Canstantine 1).

**Encadrant :** CHAOUI Naouel (Prof. Université des frères Mentouri, Canstantine 1).

**Examineur :** BOUDOKHANE Ibtissem (Dr. Université des frères Mentouri, canstantine 1).

**Année universitaire**  
**2022 – 2023**

## **REMERCIEMENTS**

Au Nom de Dieu, le tout Miséricordieux, le très Miséricordieux  
Merci pour nous avoir donné la force et le courage pour réaliser ce  
modeste travail

Nos remerciements et toute notre gratitude s'adressent à notre  
encadrante

**Pr. CHAOUI –KHEROUATOU Naouel**

Pour ses conseils avisés qui nous ont été d'une aide précieuse. Pour  
son professionnalisme, son investissement inconditionnel, et le don de  
sa personne, sans lesquels nous n'aurions pas pu mener à bien notre  
travail.

Toute notre considération et nos meilleurs remerciements à

**Pr. CHALLAT Djalila**

Qui nous a fait l'honneur de présider ce jury de soutenance.

Toute notre considération et nos remerciements vont également à

**Dr. BOUDOKHANE Ibtissem**

Pour nous avoir fait l'honneur d'examiner ce travail.

Nous sommes reconnaissantes pour leur contribution à notre parcours  
académique

Nous tenons à remercier **Melle HAMRAT Hind**

Pour nous avoir donné de son temps et nous initier dans la  
compréhension des méta-analyses

## **Dédicace**

Je dédie ce travail :

A mes parents en témoignage de ma reconnaissance pour tout ce que je leur dois. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon amour.

À mes sœurs et à mon frère, merci d'être à mes côtés à chaque instant.

À la mémoire de mon cher grand-père.

Pour tous mes collègues de la promotion Génétique

A tous les proches que j'ai mentionnés et les autres que j'ai oubliés  
veuillez m'excuser.

À la mémoire de mon cher grand-père

**Hariza Kenza.**

## **Dédicace**

Au nom d'Allah, le Tout miséricordieux, le Très miséricordieux. Ce n'est pas parce que la tradition exige que cette page se trouve dans ce travail, mais par ce que les gens à qui s'adressent mes remerciements les méritent vraiment.

Tout d'abord je souhaite avant tout remercier notre encadrante **Mme CHAOUI-KHEROUATOUN. N** de nous avoir donné le privilège d'encadrer ce modeste travail, pour son accompagnement, ses suggestions et ses critiques pendant cette période.

Aussi, je tiens à présenter mes remerciements munis d'expression de reconnaissance et de considération à tous les professeurs et au cadre administratif de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Je désire également exprimer ma reconnaissance à ma famille qui m'a accompagné dans cette démarche sur les plans moral et intellectuel.

**Merci à vous tous**

**Namoune Malak**

# Sommaire

	Pages
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Partie Bibliographique</b>	
<b>Chapitre 1 : La vessie</b>	
1-1-Anatomie de l'appareil urinaire.....	2
1-1-1- Les reins .....	2
1-1-2- Les uretères.....	2
1-1-3- La vessie.....	3
1-1-4- L'urètre .....	3
1-2- Rappel histologique.....	3
1-2-1- La muqueuse ou l'urothélium.....	4
1-2-2- Le chorion ou Lamina propria .....	4
1-2-3 La musculature (détrusor) .....	4
1-2-4 L'adventice .....	4
1-3- Physiologie de la vessie.....	5
1-3-1 La continence .....	5
1-3-2 La miction.....	5
<b>Chapitre 2 : Cancer de la vessie</b>	
2- Cancer de la vessie .....	6
2-1- Epidémiologie.....	6
2-2- Facteurs de risques .....	7
2-2-1- Tabac .....	8
2-2-2- Expositions professionnelles aux agents cancérogènes.....	8
2-2-3- Utilisation de certains médicaments .....	9
2-2-4- Facteurs infectieux.....	10
2-2-5- Facteurs alimentaires .....	10
2-2-6- Susceptibilité génétique .....	11
2-3- Classification des cancers de la vessie .....	11
2-3-1- Classification histologique .....	11
2-3-2- Classification anatomopathologique.....	12

2-3-2-1- Stade .....	12
2-3-2-2- Grade .....	14
<b>Chapitre 3 : Génétique du cancer de la vessie</b>	
3- Le cancer est une maladie génétique.....	15
3-1- Oncogènes .....	15
3-1-1- Gène FGFR3.....	15
3-1-2- Locus c-ha-ras-1 : H-RAS .....	16
3-1-3- EGFR et ses ligands.....	16
3-1-4- Gène PI3K.....	17
3-2 - Gènes suppresseurs de tumeurs .....	17
3-2-1- Gène P53.....	17
3-2-2- Gène RB .....	18
3-2-3- Gène CDH1.....	18
3-2-4- Gène PTEN .....	19
3-3 - Gène d'intérêt .....	19
3-3-1 Gène TACC3 .....	19
3-3-2- Le polymorphisme rs798766.....	21
<b>Chapitre 4 : Symptômes, diagnostique et traitement</b>	
4- Symptômes, diagnostique et traitement.....	22
4-1- Symptômes.....	22
4-2-Diagnostic.....	22
4-2-1- Examen clinique.....	22
4-2-2- L'échographie.....	23
4-2-3- Examen cyto bactériologique des urines.....	23
4-2-4- Cytologie urinaire.....	23
4-2-5- Cystoscopie.....	23
4-2-6- Urographie intraveineuse (UIV).....	24
4-2-7- Examen tomodensitométrie (TDM).....	24
4-2-8- Imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	24
4-2-9- Résection endoscopique transurétale vésical (RTUV).....	24
4-3- Traitement .....	24
4-3-1- Chirurgie.....	24
4-3-2- Chimiothérapie .....	25

4-3-3- Radiothérapie.....	25
4-3-4 Immunothérapie.....	25

**Partie pratique : Méta-analyse**

1- Stratégie de recherche .....	27
1-2- Les Critères d'inclusion et d'exclusion des études utilisées.....	27
1-2-1- Critères d'inclusion.....	27
1-2-2- Critères d'exclusion.....	28
1-3 Extraction d'informations.....	28
1-4- Analyse statistique.....	28
1-5- Analyse selon les groupes ethniques.....	28
2- Résultats et discussion .....	30
<b>Conclusion &amp; perspectives.....</b>	<b>42</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>44</b>

**Résumés**

# Liste des tableaux

	<b>Pages</b>
<b>Tableau 1</b> : Mortalité mondiale totale par cancer de la vessie en 2020.....	<b>7</b>
<b>Tableau 2</b> : Cancérogènes vésicaux classés par le CIRC.....	<b>9</b>
<b>Tableau 3</b> : Classification TNM 2017 du cancer de la vessie.....	<b>12</b>
<b>Tableau 4</b> : Tableau de correspondance (Classification OMS 1973 et 2004).....	<b>14</b>
<b>Tableau 5</b> : Principaux caractères des 29 études cas-témoins incluses dans cette..... méta-analyse.	<b>31</b>

## Liste des figures

	<b>Pages</b>
<b>Figure 1</b> : Anatomie de l'appareil urinaire chez l'homme (gauche) et chez la femme... (droite).	<b>2</b>
<b>Figure 2</b> : Schéma montrant les différentes couches de la paroi vésicale.....	<b>5</b>
<b>Figure 3</b> : Taux d'incidence du cancer de la vessie par région et par sexe en 2020.....	<b>6</b>
<b>Figure 4</b> : Représentation de la classification des tumeurs de vessie.....	<b>14</b>
<b>Figure 5</b> : Fréquence relative et position des mutations de FGFR3 dans les..... cancers de la vessie.	<b>16</b>
<b>Figure 6</b> : Voie MAPK/PI3K dans les cancers de la vessie.....	<b>17</b>
<b>Figure 7</b> : Position du gène TACC3 sur le chromosome 4.....	<b>20</b>
<b>Figure 8</b> : La fusion FGFR3-TACC3.....	<b>21</b>
<b>Figure 9</b> : Forest Plot représentant les 5 études cas-témoins de notre..... méta-analyse en prenant compte le génotype à risque " CT+TT "	<b>35</b>
<b>Figure 10</b> : Forest Plot représentant les 5 études cas-témoins de notre méta-analyse... en prenant compte le génotype à risque " CT "	<b>36</b>
<b>Figure 11</b> : Forest Plot représentant les 5 études cas-témoins de notre méta-analyse... en prenant compte le génotype à risque " TT "	<b>37</b>

# Liste des abréviations

**ADN** : Acide Désoxyribo Nucleique.

**ARN** : Acide Ribo Nucleique.

**CIRC** : Centre International de Recherche sur le Cancer.

**EGF** : Epidermal Growth Factor.

**EGFR** : Epidermal Growth Factor.

**FGF** : Famille des facteurs de croissance des fibroblastes.

**FGFR3** : Fibroblaste Growth Factor Receptor-3.

**GSTM1** : Glutathion-S transférase mu 1.

**GTP** : Guanosine Triphosphate.

**HAP** : Hydrocarbures Aromatique Polycycliques.

**H-Ras** : Harvery Rat Sarcoma.

**IC** : Intervalle de Confiance.

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique.

**NAT2** : la N- acetyltransférase-2.

**mTOR** : mechanistic target of rapamycin

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**OR** : Odds Ratio.

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

**PT1**: Tumeur envahissant le chorion.

**PT2**: Tumeur envahissant la musculature.

**PT3**: Tumeur envahissant le tissu péri-vésical.

**PT4**: Tumeur envahissant une structure péri-vésicale.

**PTa**: Carcinome papillaire non invasif.

**PTEN**: Phosphatase and TENsin homolog.

**PTis:** Carcinome in situ « plan ».

**PI3K :** Phosphoinoside 3-Kinase.

**RB :** Retinoblastoma.

**RTUV :** Résection endoscopique transurétal vésical.

**SNP :** Single Nucleotide Polymorphism.

**TACC3 :** Transforming acidic coiled coil 3.

**TDM :** Examen tomodensitométrique.

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

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

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

**UIV :** Urographie intraveineuse.

# *Introduction*

Le cancer n'est pas une maladie nouvelle, c'est un problème de santé et l'une des principales causes de mortalité dans le monde. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le cancer est à l'origine de près de 10 millions de décès en 2020, soit presque un décès sur six. Alors que 20% des cas de cancer sont d'origine génétique et 80% sont attribuables à des facteurs environnementaux **(W1)**.

La tumeur vésicale est la tumeur maligne la plus courante des voies urinaires. Le cancer de la vessie est le dixième cancer le plus répandu dans le monde avec 573.000 nouveaux cas en 2020. Cette tumeur est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes ; avec un âge moyen du diagnostic entre 70 et 84 ans. Du point de vue histologique, la tumeur vésicale peut se manifester sous deux formes : les TVNIM qui atteignent les couches les plus superficielles (muqueuse et chorion), et les tumeurs de vessie infiltrant le muscle vésical détrusor (TVIM) **(1)**.

Le cancer vésical est une maladie multifactorielle causée par un grand nombre de facteurs génétiques et environnementaux. Le tabac, les expositions professionnelles aux agents cancérigènes, l'utilisation de certains médicaments, la prédisposition génétique et le vieillissement semblent nettement être liés à la carcinogénèse vésicale **(2)**.

Sur le plan génétique, le cancer de la vessie présente une forte hétérogénéité, avec au moins une trentaine de polymorphismes/gènes identifiés jusqu'à aujourd'hui. Parmi ces gènes nous citons le gène *TACC3* (Transforming Acid Coiled-coil-Containing protein 3) codant pour la protéine TAAC3 ; une protéine impliquée dans l'organisation et la stabilité des microtubules du fuseau mitotique au cours de la division cellulaire **(3)**. L'altération de ce gène se traduit par une désorganisation des fibres kinétochoriens et l'interférence de la progression mitotique ainsi que la ségrégation normale des chromosomes. Ces erreurs de ségrégations peuvent entraîner une carcinogénèse **(4)**.

Dans ce contexte, plusieurs études ont rapporté que le gène *TACC3* est associé à divers types de cancers humains y compris le cancer de la vessie **(5)**.

Une recherche détaillée sous forme de méta-analyse regroupant 2606 cas souffrant de cancers vésicaux de différents stades et grades et 3555 témoins présumés sains a été établie. Les individus étaient originaires de plusieurs pays à travers le monde, et ont été classés en trois populations bien distinctes : nord-africaine, asiatique et caucasienne, afin de nous permettre de :

- Etudier et confirmer si la relation entre le facteur de risque polymorphisme rs798766 du gène *TACC3* et le cancer de la vessie est une relation causative.
- Explorer et comparer l'effet de ce polymorphisme dans les différents groupes ethniques.

*Partie*

*Bibliographique*

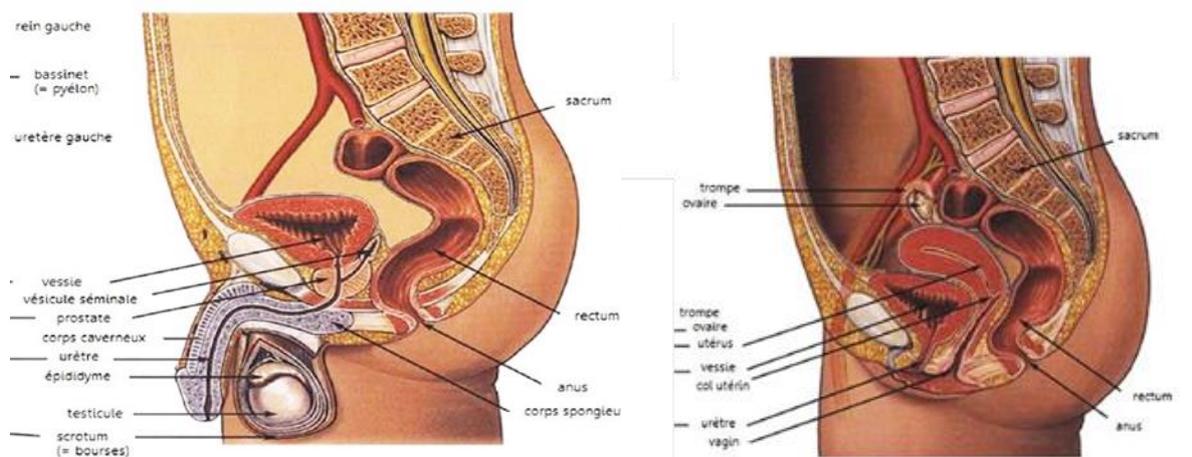
# *Chapitre 1*

## *La vessie*

## 1-1- Anatomie de l'appareil urinaire

Le corps humain contient un certain nombre de systèmes qui assurent son fonctionnement et son équilibre de manière très complexe et interdépendante, parmi lesquels le système urinaire. Ce dernier est constitué d'un ensemble d'organes dont le rôle principal est d'assurer l'épuration du sang : il extrait les déchets de l'organisme qui résultent du métabolisme et assure leur filtration et évacuation à l'extérieur sous la forme d'urine (6).

L'appareil urinaire comprend les deux reins et les voies urinaires, avec des différences anatomiques chez l'homme et chez la femme (6, 7) (Figure 1).



**Figure 1** : Anatomie de l'appareil urinaire chez l'homme (gauche) et chez la femme (droite) (W2).

### 1-1-1- Les reins

Situés symétriquement de part et d'autre de la colonne vertébrale (7), pèsent environ 140 g, avec 12 cm de long, 6 cm de large et 3 cm d'épaisseur. Leur fonction essentielle est la filtration du sang et la sécrétion d'urine (6). Ils assurent aussi le maintien des minéraux nécessaires à l'organisme à un niveau constant et des fonctions endocrines par la production de certaines hormones, des enzymes et des vitamines (la rénine, L'érythropoïétine et la vitamine D) (W3).

### 1-1-2- Les uretères

Sont au nombre de deux : chacun liant un rein à la vessie où l'urine s'accumule. Ce sont des tubes musculaires d'environ 25 cm de long et de 3 et 5 cm de diamètre dont la fonction est

d'amener l'urine du rein à la vessie. Possédant un mouvement péristaltique, ils vont faire circuler l'urine dans un seul sens (du rein vers la vessie) **(W4)**.

### 1-1-3- La vessie

La vessie est un organe creux, considérée comme un réservoir dans lequel l'urine produite par les reins est stockée avant la miction. Sa forme et sa grandeur changent en fonction de l'état de remplissage. Lorsqu'elle est vide, elle est aplatie, cependant, lorsqu'elle est pleine, elle devient ovoïde. La capacité de ce réservoir est variable, en règle générale de 500ml, mais le besoin d'uriner se manifeste déjà pour un volume de 300ml **(6,7)**.

Chez l'homme, elle repose sur la prostate qui la sépare du plancher pelvien. Délimité en bas par les vésicules séminales et en arrière par le rectum, alors que chez la femme, elle repose en avant de l'utérus et du vagin, au-dessus du plancher pelvien **(7) (Figure 1)**.

La vessie est composée de deux parties une partie supérieure mobile appelée le dôme vésical et une partie inférieure fixe c'est le col vésical.

- **La partie supérieure : le dôme vésical** : sert de réservoir entre chaque miction, sa paroi est composée d'une couche externe de muscles lisses et élastiques appelés détrusor qui se contractent lors de la miction permettant ainsi l'évacuation de l'urine vers l'orifice urinaire.
- **La partie inférieure : le col vésical** : c'est le passage qui ouvre la vessie sur l'urètre. Il permet de retenir les urines grâce à un muscle en forme d'anneau entourant l'urètre : le sphincter urétral qui est l'acteur de la continence **(W5)**.

### 1-1-4- L'urètre

Lorsque la vessie est pleine, et que le besoin d'uriner se fait sentir, l'urine quitte la vessie par le passage d'un canal excréteur : l'urètre.

L'urètre masculin mesure environ 16cm son passage comporte différentes parties : l'urètre prostatique, l'urètre périnéal et l'urètre spongieux. Il se termine au niveau du gland par un orifice : le méat urétral. L'urètre masculin assure une double fonction urinaire et génitale. L'urètre féminin mesure 3cm il se termine au niveau du méat urétral **(7)**.

## 1-2- Rappel histologique

Du point de vue histologique la paroi de la vessie est formée de trois couches **(Figure 2)** :

- La muqueuse composée d'urothélium et d'un chorion ;

- La musculature (détrusor) ;
- L'adventice.

### **1-2-1- La muqueuse ou l'urothélium**

L'urothélium est stratifié et se compose de plusieurs couches de cellules, dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou distendue. Il repose sur une très fine membrane basale recouvrant le chorion ou lamina propria.

Nous décrivons 3 couches de cellules urothéliales :

- La couche de cellules basales comporte des noyaux non alignés.
- La couche intermédiaire est formée de 1 à 4 assises cellulaires. Ces cellules sont difficiles à distinguer des cellules basales, elles sont ovoïdes et ont un grand axe perpendiculaire à la membrane basale. Elles sont aussi appelées cellules en raquette.
- La couche superficielle en contact avec la lumière vésicale, est composée de cellules de grandes tailles encore appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules en parapluie (8).

### **1-2-2- Le chorion ou Lamina propria**

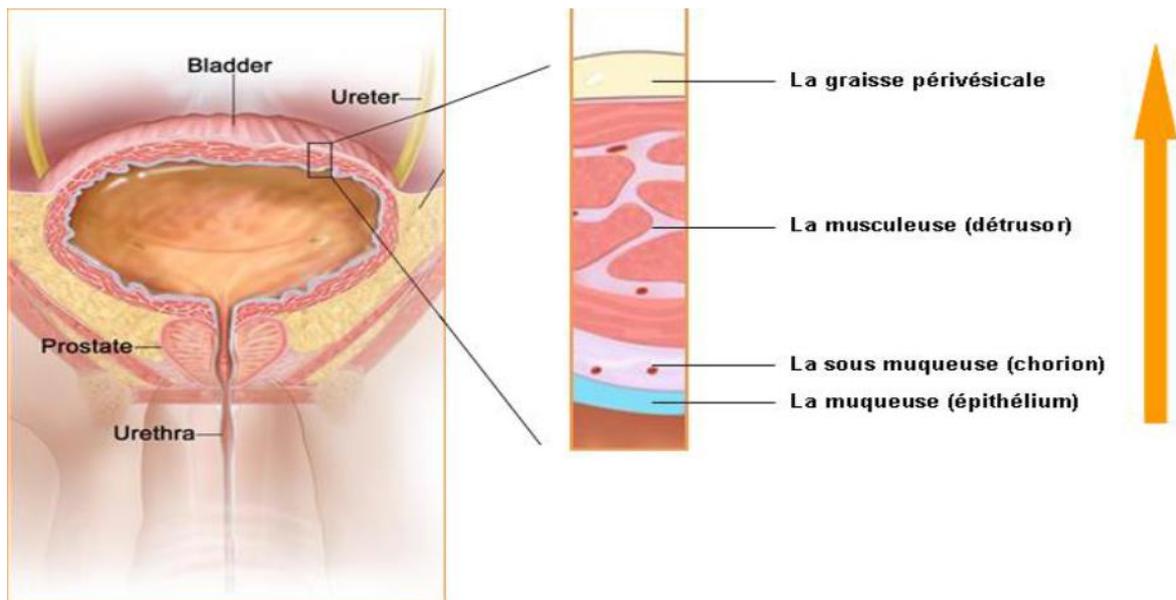
Il est composé d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous-jacent, se présente comme une mince couche des cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus au moins clairsemés et discontinus (8).

### **1-2-3- La musculature (détrusor)**

Le détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Au niveau du trigone, le détrusor est composé de trois couches de myocytes lisses : une couche longitudinale interne, une couche circulaire moyenne et une couche longitudinale externe (8).

### **1-2-4- L'adventice**

Elle est composée de tissu adipeux, elle couvre le plan musculaire et est tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale (8).



**Figure 2** : Schéma montrant les différentes couches de la paroi vésicale (9).

### 1-3- Physiologie de la vessie

La vessie assure une double fonction : elle assure alternativement la continence urinaire et la miction.

#### 1-3-1- La continence

La continence est la possibilité de ne pas perdre d'urine, de ne pas avoir de fuites, en dehors de la miction : c'est la faculté de retenir inconsciemment et volontairement les urines. Elle est le résultat d'un équilibre entre la pression intravésicale et la pression intra-urétrale. Entre deux mictions il y a une phase appelée « la phase de remplissage », c'est la période de stockage d'urine dans la vessie. Plus la vessie se remplit plus le besoin d'uriner augmente. Au moment de la miction, les pressions urétrales s'effondrent, la vessie se contracte aboutissant à une miction normale permettant l'évacuation complète des urines (10).

#### 1-3-2- La miction

C'est l'action d'uriner afin d'expulser l'urine hors du corps. Elle est le résultat d'une coordination entre la contraction du détrusor (muscle lisse) et la relaxation de l'urètre (muscle lisse et muscle strié). Durant cette phase, il se produit une diminution des résistances sphinctériennes, une contraction vésicale avec émission du jet urinaire. La fréquence des mictions est d'environ 4 à 6 fois par jour. La vessie peut être remplie jusqu'à 500 à 600 ml, mais l'envie d'uriner est ressentie à partir de 300 ml (11).

*Chapitre 2*

*Cancer de la vessie*

## 2- Cancer de la vessie

Le cancer vésical est une tumeur qui se développe au détriment de la muqueuse de la vessie. C'est une pathologie multifactorielle qui peut être bénigne ou évoluer rapidement en tumeur maligne. Considéré comme l'un des cancers malveillants les plus communs dans le monde : il représente le cancer le plus fréquent des voies excrétrices urinaires et a été classé deuxième maladie maligne d'origine génito-urinaire chez l'homme après le cancer de la prostate (12).

### 2-1- Epidémiologie

Le cancer de la vessie est classé 10ème cancer le plus répandu dans le monde, avec environ 573000 nouveaux cas identifiés en 2020. Il est plus de quatre fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (13), cela représente 3% de tous les nouveaux diagnostics de cancer et 2% de tous les décès par cancer dans le monde.

L'incidence du cancer de la vessie est variable selon la localisation géographique et les différences ethniques. Les hausses d'incidences sont observées surtout dans les pays situés en Europe du Sud et de l'Ouest et en Amérique du Nord. La Grèce possède l'incidence d'atteinte par ce type de cancer la plus élevée chez les hommes ; alors que l'incidence relative la plus élevée chez les femmes est observée en Hongrie. Les populations où l'incidence est plus faible sont l'Afrique centrale, l'Asie centrale du Sud et l'Afrique de l'Ouest (Figure 3) (14).

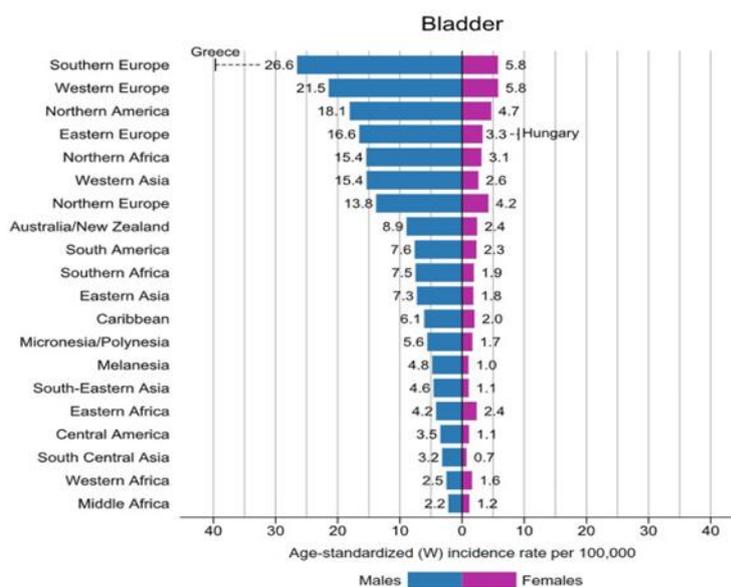


Figure 3 : Taux d'incidence du cancer de la vessie par région et par sexe en 2020 (14).

D'autre part, en raison des percées thérapeutiques les taux de mortalité de cancer de la vessie ont diminué dans les pays les plus développés malgré l'augmentation de taux d'incidence, avec une mortalité de 3,2/100.000 hommes et 0,9/100.000 femmes. Le taux de mortalité est plus élevé en Afrique du Nord et de l'Est et au Moyen-Orient (**Tableau 1**) (**14**, **15**).

**Tableau 1 : Mortalité mondiale totale par cancer de la vessie en 2020 (14).**

Rang	Pays	Nombre de décès
	<b>Monde</b>	<b>212536</b>
<b>1</b>	Egypte	6170
<b>2</b>	Tunisie	822
<b>3</b>	Libye	242
<b>4</b>	Pologne	5026
<b>5</b>	Mali	426
<b>6</b>	Slovaquie	629
<b>7</b>	Lettonie	271
<b>8</b>	São Tomé et Príncipe	5
<b>9</b>	Algérie	1861
<b>10</b>	Serbie	931

En Algérie, d'après les données de GLOBOCAN 2020 le cancer de la vessie occupe le 6ème rang des cancers les plus fréquents avec une incidence de 7,6/100.000 et un taux de mortalité de 4,3/100.000. Chez les hommes il occupe le 3ème rang de mortalité après le cancer des poumons et le cancer colorectal, avec un taux de mortalité de 7,5/100.000 et un taux d'incidence de 13,2/100.000 (**16**).

## 2-2- Facteurs de risques

La cause exacte d'apparition du cancer de la vessie n'est pas encore connue. Cependant, l'étiologie de ce type de cancer semble associée à plusieurs facteurs de risque (**17**) :

### 2-2-1- Tabac

Le tabagisme est le facteur de risque le plus clairement démontré en matière de cancérogénèse vésicale pour les deux sexes et serait responsable de 50 à 65% des cas chez les hommes et 20 à 30% des cas chez la femme **(18)**. En effet, la combustion du tabac libère au moins 69 agents cancérogènes connus (exp : les nitrosamines, les hydrocarbures aromatiques polycycliques...) qui sont aussi présents dans l'urine des fumeurs et seraient responsables de mutations géniques des cellules épithéliales conduisant à l'apparition de cellules cancéreuses **(19)**. Ce risque est lié également au nombre de cigarettes fumées par jour, au nombre d'années pendant lesquelles une personne a fumé et à l'âge auquel une personne a commencé à fumer **(20)**.

### 2-2-2- Expositions professionnelles aux agents cancérogènes :

Le deuxième facteur de risque le plus impliqué dans l'étiologie du cancer de la vessie concerne l'exposition professionnelle régulière et prolongée à certaines substances chimiques, comme les amines aromatiques, les HAP, et les nitrosamines **(14)**.

Il a été constaté que l'exposition à ces produits chimiques a été associée à plusieurs secteurs professionnels comme l'industrie du tabac, du pétrole, du plastique, du cuir, du métal, du papier, du caoutchouc, de la peinture, de la mécanique, de l'automobile, et de la coiffure en raison d'une forte exposition aux teintures capillaires **(14, 21)**.

Il est à noter que le Centre International de Recherche sur le cancer (CIRC) ou IARC en anglais (International Agency for Research on Cancer) a établi une liste d'agents, de circonstances d'exposition et de secteurs d'activités professionnelles pour lesquels il existe des preuves suffisantes ou limitées de cancérogénicité vésicale **(Tableau 2) (22)**.

**Tableau 2** : Cancérogènes vésicaux classés par le CIRC (22).

Preuves SUFFISANTES de cancérogénicité vésicale	Preuves LIMITEES de cancérogénicité vésicale
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Production d'aluminium</li> <li>• 4 Aminobiphényl</li> <li>• Arsenic et ses composés inorganiques</li> <li>• Production d'auramine</li> <li>• Benzidine</li> <li>• Chlornaphazine</li> <li>• Cyclophosphamide</li> <li>• Production de magenta</li> <li>• 2 Naphtylamine</li> <li>• Activités de peinture</li> <li>• Industrie de production du caoutchouc</li> <li>• Schistosoma Haematobium</li> <li>• Tabagisme</li> <li>• Ortho-toluidine</li> <li>• Rayons X et Gamma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-Chloro-ortho-toluidine</li> <li>• Brai de houille</li> <li>• Café</li> <li>• Nettoyage à sec</li> <li>• Gaz d'échappement diesel</li> <li>• Profession de coiffeur</li> <li>• Imprimerie</li> <li>• Suie</li> <li>• Industrie textile</li> </ul>

### 2-2-3- Utilisation de certains médicaments

Il a été rapporté que, l'utilisation de la pioglitazone, (anti-diabétique oral), augmente considérablement le risque de survenu d'un cancer vésical ; surtout si les doses utilisées sont élevées (23).

La phénacétine (N-(4-éthoxyphényl) acétamide) est un médicament analgésique classé par le CIRC en 1987 comme étant cancérogène pour l'homme. Certaines études ont rapporté que la consommation massive et chronique d'antalgiques à base de phénacétine est un facteur favorisant la survenue de tumeurs vésicales. Il est à rappeler que la phénacétine a une structure chimique similaire à celle des colorants anyline et donc des amines aromatiques. La période de latence est longue et implique au moins deux décades (24).

L'administration antérieure de certaines chimiothérapies notamment à base de cyclophosphamide semble être un facteur favorisant au développement de ce type de cancer. Dans ce contexte, les patients traités par ce type de chimiothérapie présentent un risque accru de 4 à 5 fois plus de développement du cancer vésical. Ce risque semble être dose dépendant (14).

Le traitement des tumeurs primitives par radiothérapie pelvienne augmente le risque de développer des cancers secondaires. En effet, il a été rapporté que les patients sous radiothérapie pour des tumeurs malignes du bassin, y compris les cancers de la prostate, de

l'endomètre et du col d'utérus sont sujets au risque du cancer de la vessie. Il a été rapporté préalablement que ces tumeurs secondaires à la radiothérapie sont généralement de haut grade et localement avancés lors du diagnostic (14).

### **2-2-4- Facteurs infectieux :**

L'irritation chronique de la vessie semble augmenter le risque de développement de cancers vésicaux. Elle peut être due à une inflammation ou un traumatisme de la vessie. En effet, l'inflammation de la vessie peut être provoquée par une infection chronique des voies urinaires, des calculs vésicaux, ou peut être aussi causée par une schistosomiase (bilharziose); une infection engendrée par un ver parasite (*Schistosoma haematobium*) qui apparaît habituellement dans les pays du Moyen Orient et en Afrique. En effet, chez les personnes infectées, les schistosomes adultes sont retrouvés dans les veinules de la vessie. Lorsqu'ils pondent leurs œufs, ceux-ci se retrouvent dans la vessie, entraînent une irritation de la vessie et le développement d'une fibrose tissulaire qui peut favoriser le développement de carcinome vésical (14).

Egalement, le traumatisme vésical peut être causé par des calculs vésicaux ou une sonde à demeure en place depuis longtemps, où les bactéries produisant des nitrates, peuvent alors transformer les nitrates en nitrites puis en nitrosamines (25).

### **2-2-5- Facteurs alimentaires**

Le fait de boire beaucoup d'eau, diminuerait le risque du cancer vésical. Cet effet protecteur serait dû au fait que les produits toxiques présents dans la muqueuse vésicale seront ainsi dilués. En effet, augmenter la quantité de liquide absorbé et augmenter la miction permettra de réduire l'exposition du tissu urothélial aux carcinogènes (14).

Concernant la consommation de café et de thé, les résultats de la littérature semblent être controversés (26, 27).

L'implication de la consommation d'alcool dans l'apparition du cancer vésical a été un sujet de débat depuis toujours, cependant, très peu d'études ont révélé une association entre la consommation d'alcool et le risque de développer un cancer vésical (28).

La prise de suppléments nutritionnels contenant de l'acide aristolochique (de la famille Aristolochia) a été associée à un risque accru du cancer de la vessie (29).

### 2-2-6- Susceptibilité génétique

Le cancer de la vessie est une maladie multifactorielle due à l'interaction entre plusieurs facteurs. Ainsi, en plus des facteurs environnementaux influençant le risque de survenue des cancers vésicaux, des facteurs génétiques peuvent également être à l'origine de l'émergence de ce type de cancer (14).

L'expression de certains enzymes impliqués dans divers voies métaboliques comme le métabolisme du folate, le métabolisme des xénobiotiques et les voies de la réparation de l'ADN est très variable en fonction de facteurs environnementaux, physiopathologiques et notamment génétiques. Il est à savoir que l'expression de ces gènes est elle-même modulée par le polymorphisme génétique porté par chaque gène (30).

Dans ce contexte, plusieurs études ont montré une association entre les polymorphismes portés par les gènes codant les enzymes du métabolisme des xénobiotiques et la survenue du cancer de la vessie. En effet, les délétions des gènes des Glutathion S-Transférases mu 1 et /ou theta 1 « *GSTM1* et/ou *GSTT1* » ont été décrites chez les malades atteints du cancer de la vessie. De même, la N-acetyltransférase-2 « *NAT2* » qui est une enzyme impliquée dans le métabolisme des xénobiotiques, a été corrélée à une augmentation du risque de cancer de la vessie chez les individus présentant un profil d'acétylation lent. Ainsi chez ces derniers, le mécanisme de détoxification moins rapide conduit à une persistance des molécules carcinogènes dans l'organisme (20, 21). Par ailleurs, une augmentation de l'incidence du cancer vésical a été relatée à des mutations du gène suppresseur *PTEN* et du gène *MutS* impliqué dans la réparation des mésappariements de l'ADN (14).

### 2-3- Classification des cancers de la vessie

#### 2-3-1- Classification histologique

Du point de vu histologique, les tumeurs de la vessie peuvent se présenter sous différentes formes selon le type des cellules qui compose les tumeurs. Les tumeurs urothéliales sont le type le plus fréquent dans l'ensemble des tumeurs de la voie urinaire excrétrice. Ils présentent plus de 90% des carcinomes développés aux dépend de l'épithélium urothélial ou transitionnel. Ces tumeurs caractérisées principalement par leur caractère récidivant et par un risque de progression en stade (stade tumoral T) et en grade (grade histologique G) (31). Dans ce sens, les tumeurs urothéliales sont divisées en deux grandes catégories en fonction de « la profondeur de leurs racines » : les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM) qui atteignent les couches les plus superficielles (muqueuse et chorion) et les tumeurs de vessie

infiltrant le muscle vésical détrusor (TVIM). Ces dernières représentent 15 à 25 % des tumeurs au diagnostic, alors que 10 à 20 % des TVNIM progresseront vers des tumeurs invasives et/ou métastatiques (W6).

Les autres types histologiques englobent 10 % des tumeurs vésicales. Ces tumeurs sont plus rares et sont représentés par les carcinomes à cellules squameuses ou épidermoïdes, qui sont causés généralement par la schistomiase et ne représentent que 5 % des tumeurs de la vessie. On retrouve également les adénocarcinomes avec une fréquence allant de 0,5 % à 2% des tumeurs malignes de vessie. Enfin, avec une fréquence d'environ 1%, vient les cancers à cellules indifférenciées qui regroupent tous les autres cancers y compris les cancers à petites cellules (32).

### 2-3-2- Classification anatomopathologique

Le classement des tumeurs permet de confirmer la malignité de tumeur, un meilleur diagnostic et le bon choix du suivi thérapeutique. Cette classification dépend principalement du stade et du grade de la tumeur (W7).

#### 2-3-2-1- Le stade

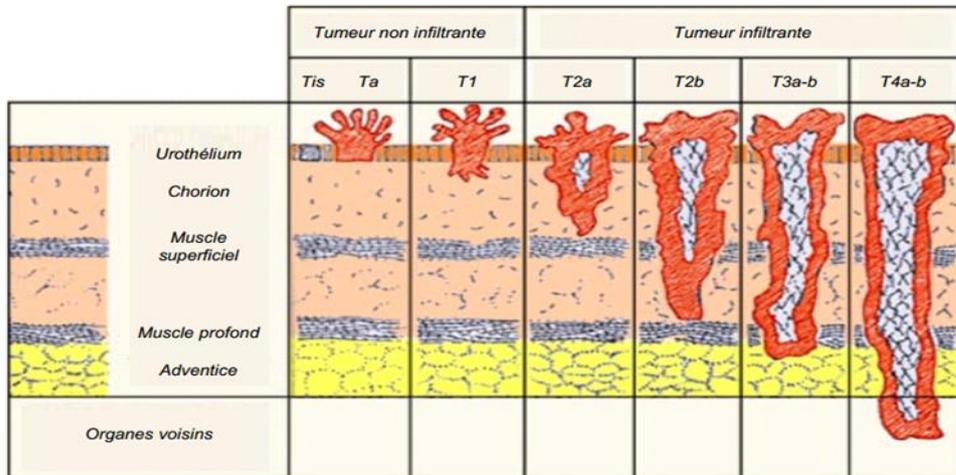
Le stade se rapporte à la localisation physique de la tumeur à l'intérieur de la vessie ou, plus précisément, la profondeur de sa pénétration dans la paroi vésicale. La classification TNM (Tumor-Node-Metastasis) est couramment utilisée. La lettre T est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de la tumeur et invasion des tissus avoisinants, la lettre N est l'initiale de node qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis, la lettre M est l'initiale de métastase et signale la présence ou l'absence de métastases. L'étude de ces critères aboutira au classement du cancer dans l'un des stades présentés dans le Tableau -ci-dessous :

**Tableau 3** : Classification TNM 2017 du cancer de la vessie (33).

Stade	Description	Dénomination
PTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration de la lamina propria	TVNIM
PTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration Carcinome in situ-	

PT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration de la lamina propria et sans infiltration du muscle	TVIM
PT2	Tumeur envahissant la musculature – T2a Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne) – T2b Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)	
PT3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical – T3a Atteinte microscopique – T3b Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)	
PT4	Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : Prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale. – T4a Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus – T4b Paroi pelvienne ou abdominale	
<p>N : Ganglions lymphatiques régionaux ; Nx : renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux ; N1 : atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré) ; N2 : atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré) ; N3 : atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion (s) lymphatique(s) iliaque (s) primitif (s) ; M : Métastases à distance ; M0 : absence de métastases à distance ; M1 : Métastase(s) à distance.</p>		

Le système TNM est directement lié à la classification TVNIM / TVIM puisque les TVNIM ne touchent que la muqueuse et regroupent les stades PTis, PTa et PT1, alors que les TVIM atteignent le muscle vésical et englobent les PT2 et plus **(34) (Figure 4)**.



**Figure 4 :** Représentation de la classification des tumeurs de vessie (35).

### 2-3-2-2- Le grade

Le grade correspond au degré de différenciation de la tumeur vésicale et permet de prédire son agressivité. Il est évalué parallèlement au stade grâce à l'observation microscopique des prélèvements (biopsies). En général, plus le grade de la tumeur est élevé, plus son développement est rapide. Plus le grade est bas, plus l'évolution est lente et locale. Il existe deux classifications, encore utilisées pour décrire le grade tumoral : la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de Santé) de 1973 qui distingue 3 grades d'agressivité : grades G1 (cellules bien différenciées), G2 (cellules moyennement différenciées) et G3 (cellules indifférenciées) et la classification de l'OMS de 2004 qui classe les tumeurs en carcinome de bas grade (regroupant les G1 et certains G2) ou en carcinome de haut grade (regroupant certains G2 et les G3) (36).

Nous pouvons proposer le tableau d'équivalence regroupant les 2 classifications de l'OMS (Tableau 4)

**Tableau 4 :** Tableau de correspondance (Classification OMS 1973 et 2004)

OMS 1973	papillome	carcinome	carcinome	carcinome
		G1	G2	G3
OMS 2004	papillome	LMP ou carcinome bas grade	carcinome bas grade ou carcinome haut grade	carcinome haut grade

*Chapitre 3*

*Génétique du cancer*

*de la vessie*

### 3- Le cancer est une maladie génétique

Le cancer est considéré comme une maladie génétique qui est provoquée par une cellule initialement normale dont le programme se dérègle et la transforme. Cette cellule se multiplie et produit des cellules anormales qui prolifèrent de façon anarchique et excessive. Ces cellules se dérèglent et finissent par la formation d'une masse qu'on appelle tumeur maligne. Certaines formes de tumeurs sont liées à la présence d'une altération génétique constitutionnelle. Ces altérations peuvent être localisées sur un gène : mutation ponctuelle (mutation, délétion, insertion,...) ou correspondre à de grands remaniements chromosomiques (perte/duplication d'un chromosome ou d'une partie d'un chromosome...). Elles peuvent ainsi être à l'origine de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse surtout lorsqu'elle touche des gènes ayant un rôle dans les processus de contrôle de la croissance ou de la mort cellulaires, à savoir les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs.

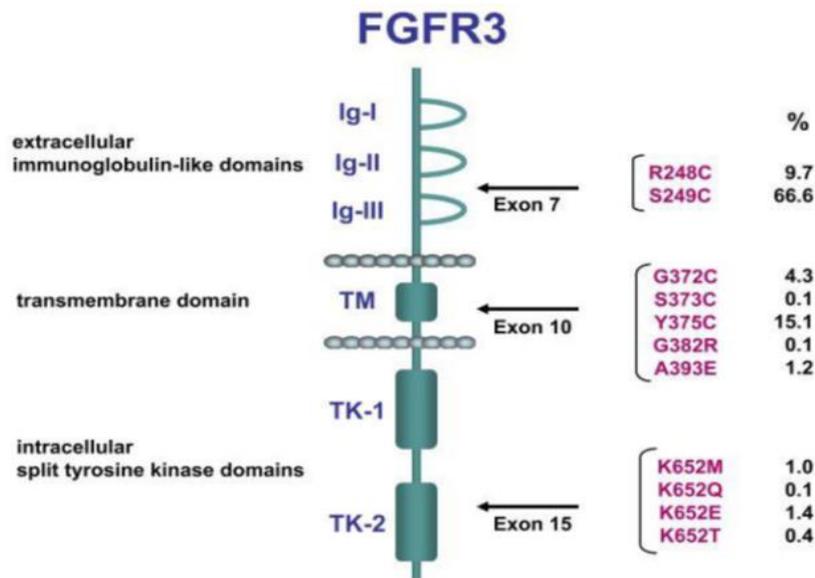
En effet, il existe un équilibre dynamique entre le contrôle positif imposé par les oncogènes et le contrôle négatif dépendant des gènes suppresseurs de tumeurs. Ces deux types de gènes sont responsables de la régulation, de la prolifération et de la différenciation cellulaire, et un déséquilibre entre ces deux catégories de gènes est la cause de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse (**W8**).

#### 3-1- Oncogènes :

##### 3-1-1- Gène *FGFR3* :

Le gène *FGFR3* appartient à la famille des facteurs de croissance des fibroblastes (FGF) qui sont une famille de facteurs de croissance polypeptidiques impliqués dans une variété d'activités, y compris la mitogenèse, l'angiogenèse et la cicatrisation des plaies. Ce gène est localisé sur le bras court de chromosome 4, en position 4p16.3 et contient 19 exons couvrant 16,5 kb. Ce récepteur est une glycoprotéine de 115 KDa, il contient un domaine extracellulaire avec deux ou trois domaines de type immunoglobuline, un domaine transmembranaire et un domaine tyrosine kinase divisé à l'intérieur de la cellule (**Figure 5**) (**37**).

Les mutations de *FGFR3* ont été identifiées sur 3 exons : les exons 7, 10 et 15. Ces mutations touchent le domaine extracellulaire et le domaine tyrosine kinase et ont été plus fréquemment identifiées dans les tumeurs de bas grade et les tumeurs non invasives de la vessie (**38**).



**Figure 5** : Fréquence relative et position des mutations de *FGFR3* dans les cancers de La vessie (37).

### 3.1.2. Locus *c-ha-ras-1* : *H-RAS*

Connue sous le nom : Harvery rat sarcoma viral oncogene homolog.

Le gène *c-ha-ras 1* est localisé sur le bras court (p), du chromosome 11 en position 5.5. Il code pour la protéine H-Ras ou la p21 de 21 kDa impliquée dans la régulation du cycle cellulaire ainsi que la transduction du signal. C'est une protéine dite GTPase ; dont l'activation se fait après liaison à une molécule GTP (39).

*HRAS* a été le premier oncogène mis en évidence dans les carcinomes urothéliaux (40).

Il est à noter que les mutations activatrices des gènes *RAS*, et notamment *HRAS* avaient été rapportées dans 30 à 40 % des cas des tumeurs papillaires de bas grade (41, 42).

### 3.1.3. *EGFR* et ses ligands

Le facteur de croissance pour l'épiderme EGF (Epidermal growth factor) est localisé sur le bras court du chromosome 7 en position 7p11.2. Ce gène contient 28 exons et s'étend sur près de 200 kb. Il code pour une protéine de 53 acides aminés (43).

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et ses ligands jouent un rôle dans diverses fonctions cellulaires, notamment la prolifération cellulaire, la différenciation, la motilité et la survie. La signalisation EGFR est importante pour le développement de

nombreux tissus, y compris la peau, les poumons, les intestins et le squelette cranio-facial (44).

L'*EGFR* est connu pour être surexprimé par de nombreuses tumeurs épithéliales, y compris les tumeurs pulmonaire, colorectal, gastrique et pancréatique. La surexpression de l'*EGFR* dans le cancer vésical a été largement rapportée par plusieurs études (45).

### 3.1.4. Gène *PI3K*

Le proto-oncogène *PI3K* est localisé sur le chromosome 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 6).

Des mutations du gène *PI3K* jouent un rôle important dans le développement du cancer de la vessie via une augmentation de la stimulation de la voie mTOR et une résistance des cellules cancéreuses à l'apoptose (46).

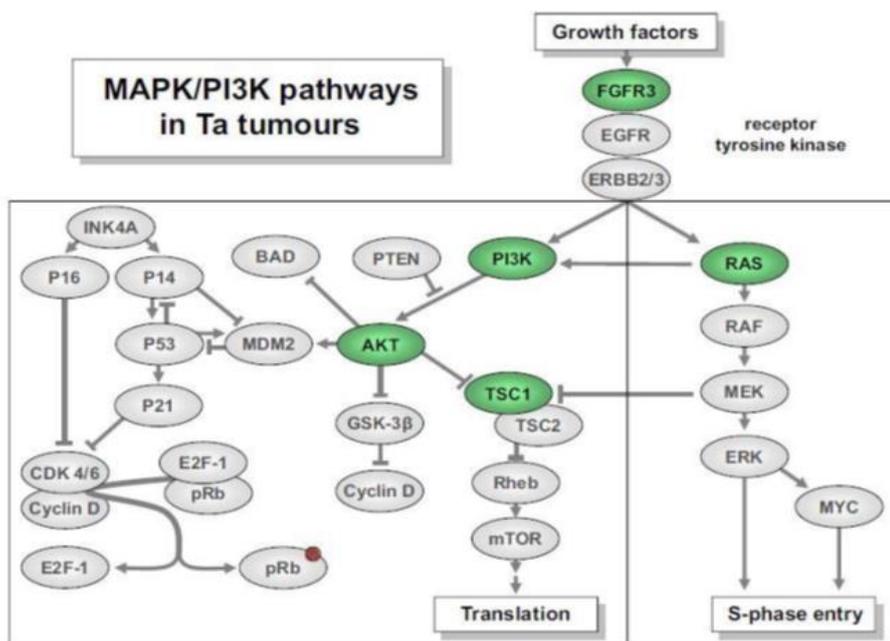


Figure 6 : Voie MAPK/PI3K dans les cancers de la vessie (47).

## 3-2- Gènes suppresseurs de tumeurs

### 3-2-1- Gène *P53*

Le gène *P53* est localisé sur le chromosome 17 en position 17p13.1. Il renferme 11 exons. Son ARN transcrit a une taille de 2,8 kb et code pour une protéine de 53KDa d'où il tient son

nom. Le *P53* fonctionne comme un facteur de transcription, régulant les gènes en aval impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et la mort cellulaire programmée (48).

L'inactivation du suppresseur de tumeur *P53* est un événement fréquent dans la tumorigenèse. Le gène muté donnant naissance à une protéine mutante dont l'accumulation est considérée comme une caractéristique des cellules cancéreuses (49). Dans le cancer de la vessie, les mutations *P53* ont été associées à un grade tumoral plus élevé et à un stade avancé, ainsi qu'à la progression de la maladie superficielle vers l'invasion musculaire (48).

### 3-2-2- Gène *RB*

Le gène *RB* localisé sur le chromosome 13 en q14.2, code pour une protéine de 928 acides aminés. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur exerçant une fonction physiologique majeure de contrôle du cycle cellulaire. Il permet la transduction des signaux extracellulaires entraînant l'arrêt de la multiplication cellulaire. L'absence de protéine RB explique que la croissance des cellules portant le gène muté n'est plus régulée et devient anarchique (50).

Les altérations qui touchent le gène *RB* ont un effet cancérigène sur la cellule, avec une réponse réduite à la mort cellulaire programmée. Ces altérations sont bien connues dans le cancer de la vessie, survenant dans environ 30 à 40% des tumeurs invasives (51).

Ainsi le cancer de la vessie à stade avancé et/ou métastatique est caractérisé par des mutations des gènes *P53* et *RBI* (52).

### 3-2-3- Gène *CDH1*

Le gène *CDH1* (CADHERIN 1) localisé sur le chromosome 16 en position 16q22.1. Ce gène code pour la E-cadhérine. Cette protéine a plusieurs rôles très importants, notamment l'adhésion cellulaire, la transmission des signaux chimiques à l'intérieur des cellules, le contrôle de la maturation cellulaire et la régulation de certains gènes. La E-cadhérine va agir également comme un antioncogène en empêchant les cellules de croître et de se multiplier d'une façon anarchique.

Des mutations de ce gène entraîneraient la production d'une protéine non fonctionnelle. Cette perte de fonction aboutira à une croissance cellulaire rapide et des métastases. Dans le cas des cancers vésicaux, l'altération se localise au niveau transcriptionnel, conduisant ainsi à une baisse d'expression de la E-cadhérine (W9).

### 3-2-4. Gène *PTEN*

Le gène *PTEN* (Phosphatase and TENsin homolog) situé sur le chromosome 10, en position 10q23.3, code pour la protéine PTEN, impliquée dans la régulation négative de la voie PI3K, et apparaît donc comme un répresseur de la prolifération cellulaire (**Figure 6**). La protéine PTEN est une phosphatase impliquée dans la déphosphorylation du phosphatidil inositol tri-phosphate (PIP3). Le phosphatidil inositol bi-phosphate (PIP2) ainsi formé ne peut plus activer la voie AKT. L'inactivation ou la perte de la fonction PTEN conduit à une survie cellulaire accrue et à une prolifération cellulaire incontrôlée. La délétion du gène *PTEN* est fréquemment retrouvée dans les tumeurs invasives, mais rare dans les tumeurs non invasives (**53**).

### 3-3- Gène d'intérêt

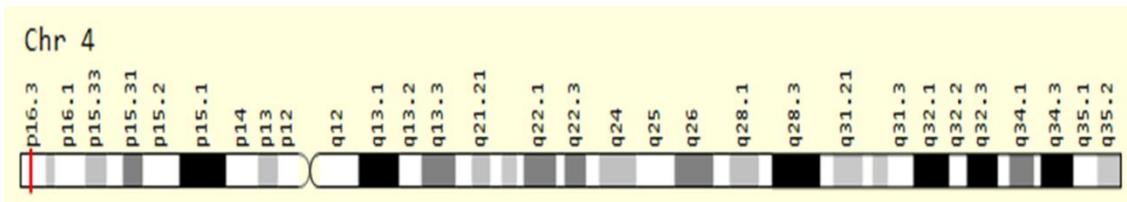
#### 3-3-1- Gène *TACC3*

Le gène *TACC3* (Transforming acidic coiled coil 3) est composé de 18 exons et localisé sur le chromosome 4p16.3, exactement entre les paires de bases 1721490 et 1745178 à 70 kb du gène *FGFR3*. Ce gène code pour la protéine TACC3 formée de 838 acides aminés et d'un poids moléculaire de 90 KDa (**W10**) (**Figure 7**).

Le gène *TACC3* est considéré comme un facteur important dans l'organisation et la stabilité des microtubules du fuseau mitotique au cours de la division cellulaire (**54**).

En effet, la protéine TACC3 appartient à une famille des protéines TACC qui sont identifiées par un motif conservé appelé domaine TACC. Ce domaine est nécessaire pour l'association de la protéine TACC3 au fuseau mitotique en agissant à la fois sur les centrosomes et les microtubules (**55**).

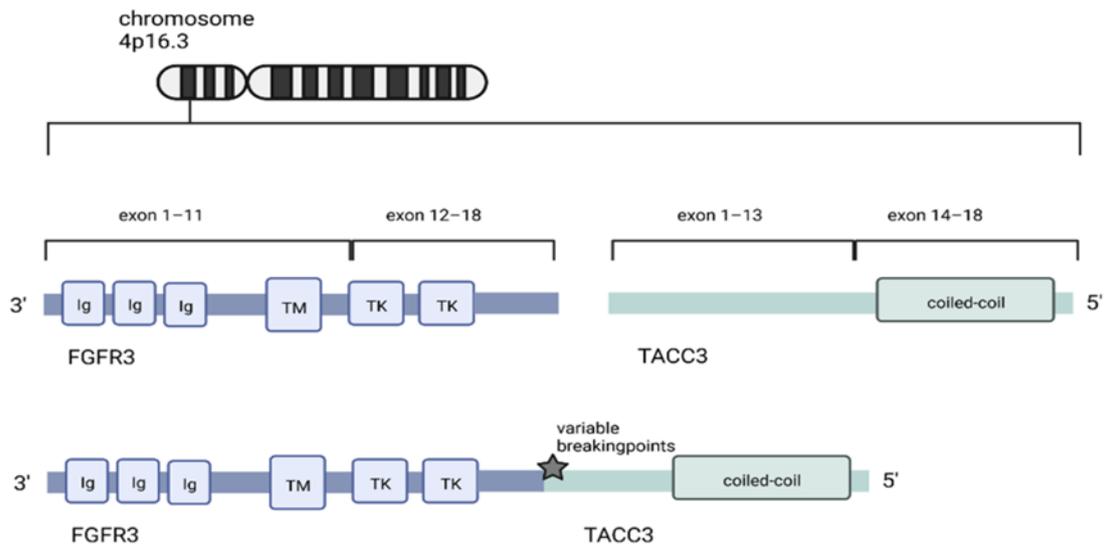
L'altération de ce gène se traduit par une désorganisation des fibres kinétochoriens et l'interférence de la progression mitotique ainsi que la ségrégation normale des chromosomes pouvant contribuer à l'initiation et/ou à la progression du cancer (**56**).



**Figure 7 :** Position du gène *TACC3* sur le chromosome 4

Cependant, l'expression de *TACC3* a été identifiée comme un facteur pronostique fort dans plusieurs cancers différents. Le rôle exact du gène *TACC3* dans l'apparition des cancers reste encore à l'étude (57). Il a été démontré que la suppression de l'expression de *TACC3* induisait l'arrêt du cycle cellulaire dans la phase G1 et serait responsable du déclenchement de la mort cellulaire dans les cellules humaines (58). Par ailleurs, d'après une série d'étude réalisée par Lin et al. (54), il a été rapporté qu'un niveau élevé d'expression de ce gène est associé au cancer de la vessie, confirmant l'effet oncogénique du gène *TACC3* dans la carcinogénèse vésicale.

La fusion *FGFR3-TACC3* résulte d'un réarrangement du chromosome 4, et a été identifiée dans de nombreux cancers (Figure 8). Il est à noter que Ces fusions ont été décrites pour la première fois dans le glioblastome multiforme (GBM) et les tumeurs urothéliales de la vessie. Nous appelons le gène résultant de cette fusion FT3 : un oncogène puissant (59). En effet, des études ont montré que la formation du gène FT3 conduit à une augmentation de l'activité tyrosine kinase du domaine *FGFR3* mais la fonction exacte du gène de fusion FT3 n'est pas encore déterminée (60).



**Figure 8 :** La fusion FGFR3-TACC3 (61).

### 3-3-2- Le polymorphisme rs798766

Le polymorphisme rs798766 est l'un des marqueurs bialléliques dont l'association au cancer de la vessie a été rapportée ces dernières années. La variation de ce SNP est C→T avec l'allèle C sauvage et l'allèle T muté. Ce polymorphisme est situé sur l'intron 5 du gène *TACC3*. Les deux gènes, *TACC3* et *FGFR3* sont connus pour être impliqués dans la carcinogénèse vésicale (62). Il a été démontré que la présence de l'allèle muté du polymorphisme rs798766 est observée le plus souvent dans des tumeurs avec des mutations activatrices sur le gène *FGFR3* (180). Wang et al. (63) ont aussi trouvé que la présence de l'allèle muté du polymorphisme rs798766 est associée à une forte expression de l'ARNm du gène *FGFR3*.

*Chapitre 4*  
*Symptômes,*  
*Diagnostic et*  
*Traitement*

## **4- Symptômes, diagnostique et traitement**

### **4-1- Symptômes**

Le symptôme le plus fréquent des tumeurs de vessie est l'hématurie macroscopique. Il consiste en la présence du sang dans les urines et survient chez 80 % des patients atteints d'un cancer vésical. L'hématurie peut être du sang visible au microscope (microscopique) ou du sang visible dans l'urine (macroscopique). Ce signe n'est pas toujours causé par le cancer de la vessie, puisque il peut être causé par d'autres affections. Il est à noter que le degré d'hématurie n'est pas corrélé à la gravité de la maladie **(64)**.

D'autres signes d'irritations vésicales peuvent être associés à l'hématurie, notamment :

- ✓ Les mictions impérieuses : mictions dont l'urgence raccourcit considérablement la phase d'attente, en particulier chez les patients ayant une tumeur avancée.
- ✓ La pollakiurie : mictions fréquentes.
- ✓ Plus rarement la dysurie : la nécessité d'uriner sans toutefois en être capable (miction nécessitant un effort)
- ✓ La cystite hématurique : infection de la vessie avec mictions fréquentes et douloureuses.

Finalement et plus rarement, la tumeur vésicale est découverte à l'occasion de métastase ou de l'invasion locale. Cet envahissement peut être responsable de douleurs lombaires unilatérales, voire de véritables coliques néphrétiques lorsque la tumeur de vessie envahit et sténose un orifice urétéral **(65)**.

Malheureusement, les symptômes du cancer de la vessie ne sont pas spécifiques et l'apparition de certains symptômes peut être liée à d'autres maladies, Pour cela il faut faire une série d'examens plus poussés pour vraiment confirmer la présence d'une tumeur vésicale.

### **4-2- Diagnostic**

#### **4-2-1- Examen clinique**

L'examen clinique de la région pelvienne est réalisé en premier lieu : une palpation de l'abdomen et un examen rectal et vaginal (pour les femmes) afin de détecter les éventuelles anomalies. Par contre, ce test ne pourra rien révéler, si les tumeurs sont superficielles **(65)**.

### **4-2-2- L'échographie**

L'échographie abdomino-pelvienne est le premier examen réalisé suite à une hématurie macroscopique ou une manifestation urologique clinique évocatrice de tumeur vésicale. La réalisation d'une endoscopie vésicale est indispensable dans tous les cas. Une échographie négative ne peut en aucun cas suffire et la confirmation se fait par cystoscopie.

Suite à la découverte d'une tumeur de vessie par échographie abdomino-pelvienne, l'examen endoscopique vésical reste indispensable pour l'évaluation de l'aspect macroscopique qui donne une idée pronostique (infiltrant ou superficiel), la topographie, nombre des tumeurs et les lésions atypiques en échographie (66).

### **4-2-3- Examen cyto bactériologique des urines**

Un examen cyto bactériologique des urines permet principalement de déterminer la présence d'une infection urinaire (cystite) et d'identifier la bactérie responsable de l'infection aussi d'évaluer l'importance de l'inflammation (67).

### **4-2-4- Cytologie urinaire**

L'examen cytologique des urines est un examen simple, non invasif qui permet à partir d'une observation microscopique la détection des cellules tumorales desquamantes dans l'urine provenant d'une tumeur des voies excrétrices urinaires. A l'état normal, cet examen montre des cellules urothéliales. Dans le cas d'un carcinome urothélial l'examen montre des cellules irrégulières avec un noyau agrandi et une chromatine anarchique. L'examen cytologique urinaire reste complémentaire à la cystoscopie pour la détection d'une tumeur vésicale (68).

### **4-2-5- Cystoscopie**

Il s'agit d'un examen très efficace pour poser un diagnostic. Un système optique fin et souple est introduit à l'intérieur de la vessie, permet de visualiser la tumeur. Il permet de déterminer le nombre, la taille et la localisation de la tumeur et désigne la nécessité d'une biopsie ou d'une intervention chirurgicale (W11).

### **4-2-6- Urographie intraveineuse (UIV)**

Cet examen permet l'exploration des voies urinaires, il existe dans 5 à 10 % des cas d'une tumeur du haut appareil associée à la tumeur de vessie. UIV est un examen de radiologie conventionnelle permettant de vérifier la perméabilité des voies urinaires (69).

### **4-2-7- Examen tomодensitométrique (TDM) : ou uro-TDM**

C'est un examen d'imagerie qui permet l'étude de l'ensemble de l'appareil urinaire, c'est un scanner permettant d'obtenir des images précises de l'intérieur du corps grâce à l'utilisation de rayons X. Cette méthode est impliquée dans les bilans d'hématurie et dans les bilans de tumeur urothéliale avérée présentant un risque ou une suspicion d'infiltration musculaire. Le scanner met en évidence la taille de la tumeur et identifie les ganglions lymphatiques hypertrophiés, ce qui signale la propagation cancéreuse (33).

### **4-2-8- Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

L'IRM utilise le champ magnétique pour donner des images bien claires du corps. Elle a simplement l'avantage de pouvoir réaliser des coupes dans les trois dimensions. Elle est aussi utilisée pour mesurer la taille des tumeurs et révéler les ganglions lymphatiques hypertrophiés ou pour vérifier si le cancer de la vessie s'est propagé à des organes ou à des régions hors de la vessie (W12).

### **4-2-9- Résection endoscopique transurétale vésical (RTUV)**

Lorsqu'une tumeur vésicale est diagnostiquée, premièrement le médecin consiste à réaliser une RTUV qui est une intervention chirurgicale endoscopique pratiquée au bloc opératoire sous anesthésie générale dont le but est de réaliser une inspection complète et minutieuse des parois de la vessie à la recherche de polypes (70).

## **4-3- Traitement**

### **4-3-1- Chirurgie**

La chirurgie demeure le premier choix pour la plus part des personnes atteintes d'un cancer vésicale, dont le but est de diagnostiquer le cancer et en établir le stade ou enlever complètement la tumeur ou l'enlèvement de la plus grande partie possible de la tumeur avant d'administrer d'autres traitements. Le type de chirurgie dépend du stade du cancer et d'autres facteurs, tels que l'âge et l'état de santé général.

Dans ce sens, le chirurgien applique soit une RTUV pour retirer les tumeurs superficielles, préservant ainsi la vessie. Soit applique une cystectomie : l'ablation totale de la vessie, qui représente le traitement de références des tumeurs infiltrantes (71).

### 4-3-2- Chimiothérapie

La chimiothérapie utilise des médicaments anticancéreux ou cytotoxiques pour détruire les cellules cancéreuses et peut être utilisée avant ou après la chirurgie. La chimiothérapie est administrée pour différentes raisons : si elle est utilisée avant la chirurgie l'objectif est de réduire la taille de la tumeur et si elle est administrée après la chirurgie l'objectif est de détruire les cellules cancéreuses qui restent après la chirurgie et réduire le risque de réapparition (récidive) du cancer (W13).

### 4-3-3- Radiothérapie

La radiothérapie adaptative est la technique de choix pour l'irradiation des cancers de la vessie par des rayons très énergétiques. Elle peut être utilisée seule à des fins "palliatives", c'est-à-dire dans les cancers avancés qui provoquent une hématurie récurrente, dans certains cas la radiothérapie peut limiter les saignements. D'autre part, elle peut être utilisée avec la chimiothérapie des tumeurs invasives de petite taille de la vessie chez certains patients âgés qui ne peuvent pas subir de cystectomie (71).

### 4-3-4- Immunothérapie

L'immunothérapie en oncologie, consiste à exploiter l'immunité anti tumorale de l'hôte afin d'induire une activité anti-tumorale. L'immunothérapie diffère des autres traitements du cancer car elle ne cible pas les cellules cancéreuses directement mais cible le système immunitaire du patient et l'aide à renforcer ou à rétablir la capacité du système immunitaire afin de combattre le cancer. Le rôle de l'immunothérapie est de bloquer les mécanismes par lesquelles les cellules cancéreuses parviennent à échapper à l'immunité anti tumorale. Le traitement par BCG-thérapie (Bacille de Calmette-Guérin) endovésicale après la résection transurétrale est le traitement de référence en cas des tumeurs superficielles de la vessie. Des études ont montré que ce vaccin diminue la récurrence des tumeurs, l'évolution de la maladie et la mortalité reliée aux cancers superficiels de la vessie (72) .

# *Méta-analyse*

## 1-Stratégie de recherche d'articles

Notre étude analytique est basée sur une recherche d'articles scientifiques pertinents, qui traitent l'implication du gène *TACC3* polymorphisme rs798766 dans la carcinogénèse de la vessie. Afin d'extraire tous les documents nécessaires à notre méta-analyse, la totalité des textes sont étudiés et examinés par rapport au titre et au résumé en premier lieu. 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 association entre le gène *TACC3* polymorphisme rs798766 et le cancer vésicale.

Cette analyse a été établie durant le mois de Mai en consultant plusieurs moteurs de recherche y compris "Pubmed", "Google scholar", "Science direct", "Sementic scholar", "Europe PMC" en utilisant comme mots clés : « bladder cancer », « TACC3 », « rs798766 polymorphisme » et « risk factor ».

### 1-1- Critères d'inclusion et d'exclusion des études utilisés

Les études sélectionnés au cours de cette méta-analyse sont incluses ou exclues selon les critères suivants :

#### 1-1-1- Critères d'inclusion

- L'étude de l'implication du gène *TACC3* polymorphisme rs798766 dans la carcinogénèse vésical.
- Les études utilisées ont porté sur une période allant de 2011 à 2019.
- Études "cas-témoins" 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 polymorphisme étudié.

### **1-1-2- Critères d'exclusion**

- Les travaux effectués sur des animaux ou des cellules, ainsi que les études in vitro.
- Les articles qui manquent de données statistiques spécifiques au polymorphisme étudié.
- Les articles éditoriaux, les méta-analyses précédentes ainsi que les rapports de réunions sont également exclus.

### **1-3- Extraction d'informations**

Les informations suivantes ont été extraites après l'analyse approfondie des travaux inclus :

- Le nom du premier auteur, et l'année de publication.
- Les groupes ethniques.
- Le nombre total des cas et des témoins.
- Méthode de génotypage.
- Les valeurs des (ORs) et des IC à 95%.
- La p valeur.
- Le nombre des cas et des témoins et leurs pourcentages pour chaque génotype testé (génotype à risque du gène d'intérêt et le génotype sauvage).

#### **Génotype à risque :**

TT + CT (homozygote récessif + hétérozygote).

TT (homozygote récessif)

CT (hétérozygote)

#### **Génotype sauvage :**

CC (homozygote dominant)

### **1-4- Analyses statistiques**

Dans notre étude, nous avons mesuré la relation entre le facteur de risque (génotypes à risque du polymorphisme rs798766 du gène *TACC3*), et le cancer vésical, 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 Epi-info (version 6).

### **1-5- Analyse selon les groupes ethniques**

Pour mieux analyser la corrélation entre le cancer vésical et le facteur de risque (génotypes à risque), en fonction des groupes ethniques, nous avons divisé les études cas-témoins qu'on a sélectionnées en 3 sous-groupes de populations selon la région d'étude (nord- africaine,

asiatique et caucasienne). Ce qui nous permettra de pouvoir comparer l'ampleur de l'impact (constitution génétique) sur l'incidence de la maladie dans chacune des populations.

---

## 2- Résultat et discussion

Dans le cadre de notre stratégie de recherche, plus de 1736 documents potentiels ont été trouvés, dont 1100 de (Google Scholar), 37 de (Pubmed), 68 de (Sementic scholar), et 531 de (Europe PMC). Selon nos critères d'exclusion et d'inclusion, un total de 5 études cas-témoins ont été sélectionnées pour cette méta-analyse.

Il est à noter que très peu d'études ont porté sur ce polymorphisme : au total six études et une seule méta-analyse qui n'a porté que sur les fréquences alléliques.

Les études en question sont pris des travaux suivants : **Wang *et al.*, 2011 (73); Ma *et al.*, 2012 (74) ; Wang *et al.*, 2013 (75) ; Yates *et al.*, 2012 (76); Hireche, 2019 (20) (Tableau 5).**

Les 5 études ont englobé un total de 6161 sujets dont 2606 cas souffrant de cancer vésical de différents grades et stades et 3555 témoins présumés sains. Les sujets sont des deux sexes, d'âge variable et issu de différents groupes ethniques d'origine asiatique, caucasienne et nord-africaine.

Selon ces trois populations le nombre total des cas et des témoins a été subdivisé comme suit :

- 2201 cas et 3108 témoins appartenant à la population asiatique.
- 231 cas et 261 témoins appartenant à la population caucasienne.
- Et enfin, 174 cas et 186 témoins appartenant à la population nord-africaine.

Des graphiques en forêt « Forest- plot » ont été établi, afin d'indiquer les OR et les IC à 95% pour chaque étude selon les génotypes à risque étudiés (**Figures 9, 10 et 11**).

Tableau 5 : Principaux caractères des 5 études cas-témoins incluses dans cette méta-analyse.

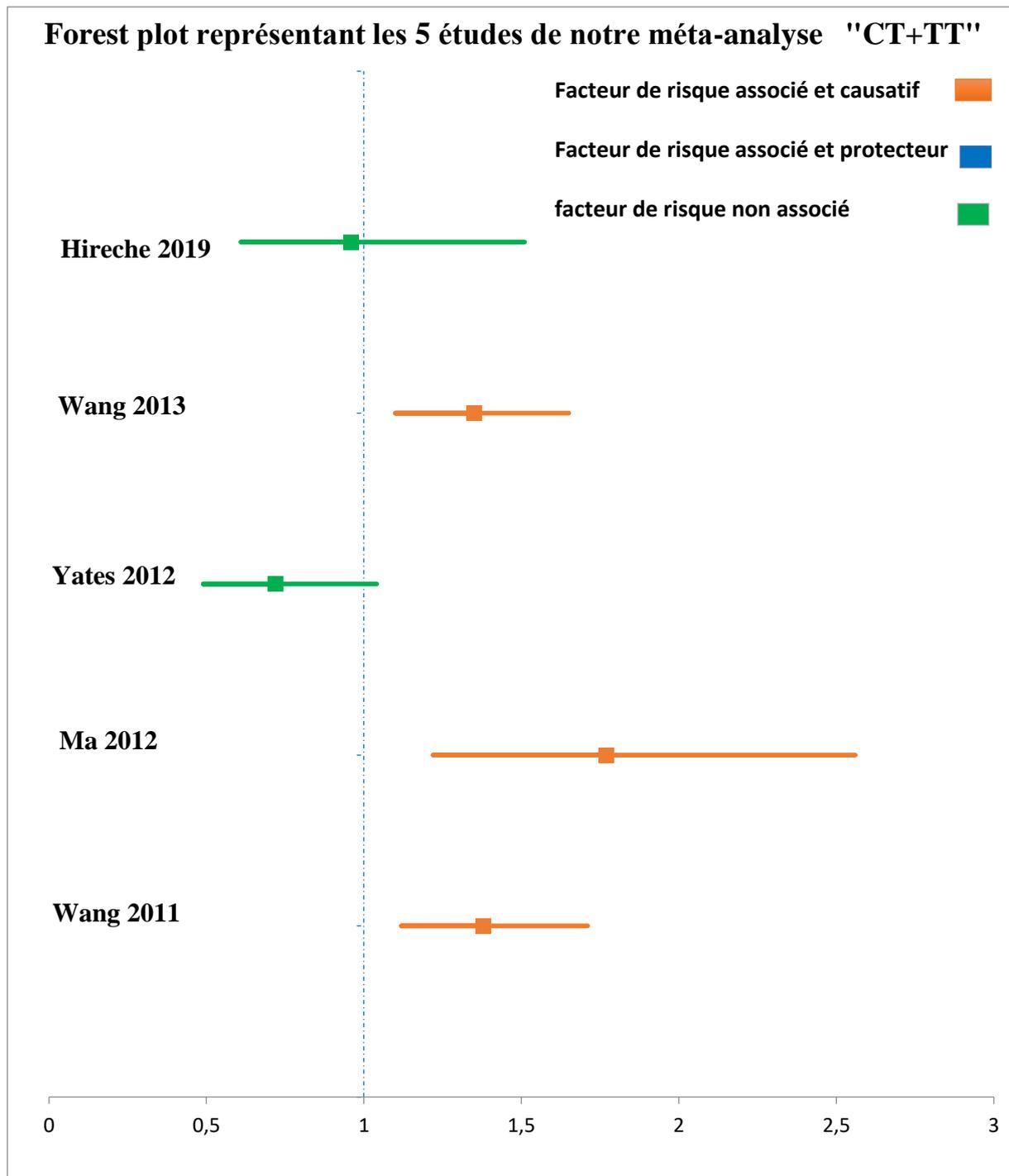
(Calcul de l'OR : ● CT+TT vs CC ● CT vs CC ● TT vs CC)

Nom de l'auteur principal, l'année	Groupe ethnique	N° de cas	N° de témoins	OR/ IC à 95%	P-valeur	Technique de génotypage	Génotype à risque		Génotype sauvage	
							Cas	Témoins	Cas	Témoins
Wang (2011)	Asiatique (Chine)	815	1141	1,38 [1,12-1,71]	0,0026	TaqMan	230 [28,22%]	253 [22,17%]	585	888
				1,38 [1,11- 1,72]	0,0032		215 [26,38%]	236 [20,68%]	[71,80%]	[77,83%]
				1,34 [0,63-2,84]	0,52		15 [1,84%]	17 [1,49%]		
Ma (2012)	Asiatique (Chine)	176	959	1,77 [1,22-2,56]	0,0019	Spectro de masse IPLEX	56 [31,82%]	200 [20,85%]	120	759
				1,78 [1,22-2,60]	0,0021		53 [30,11%]	188 [19,60%]	[68,17%]	[79,15%]
				1,58 [0,35-6,12]	0,74		3 [1,70%]	12 [1,25%]		

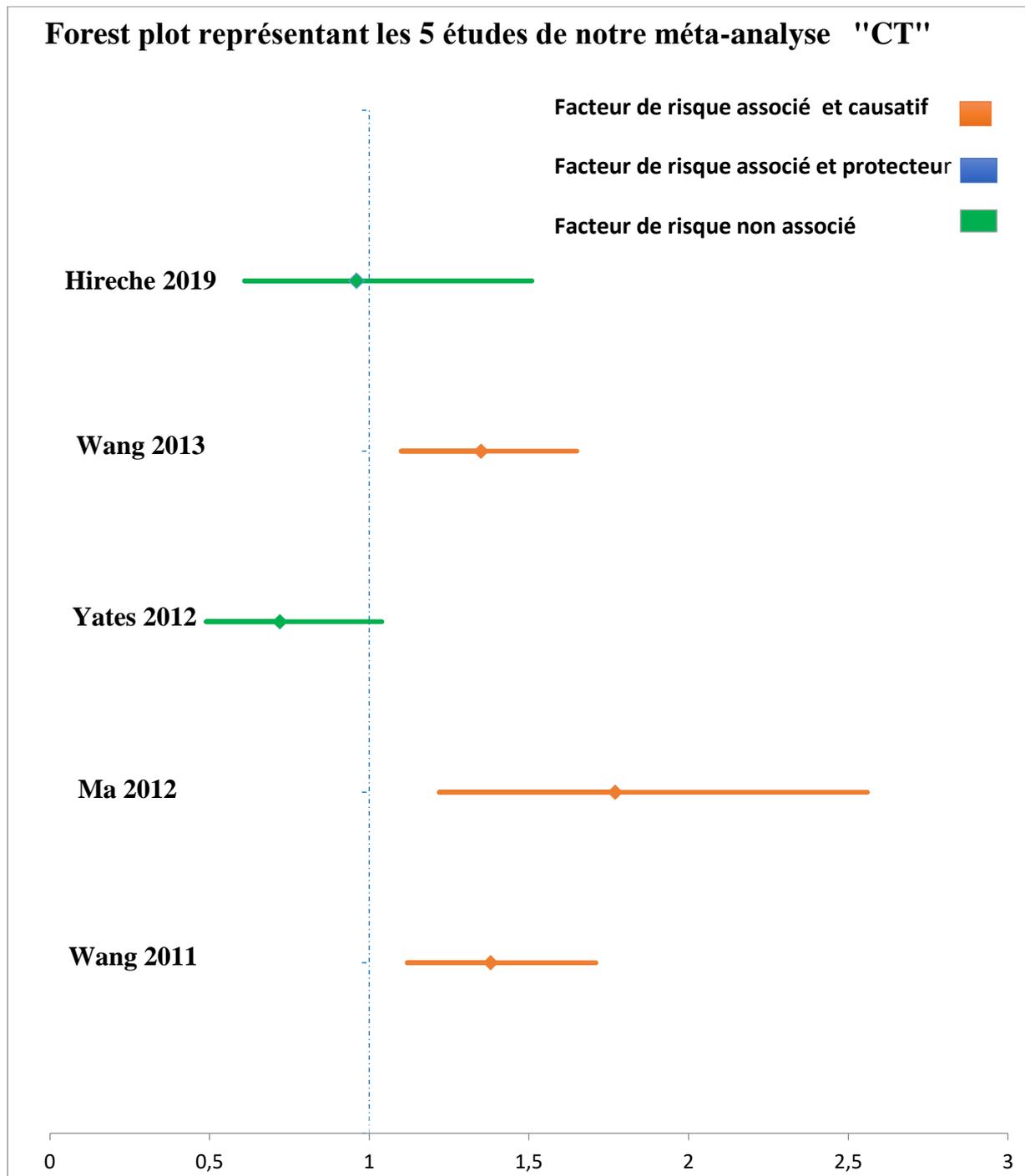
<b>Wang (2013)</b>	Asiatique (Chine)	1210	1008	1,35 [1,10-1,65]	0,0041	TaqMan	311 [25,70%]	206 [20,44%]	899 [74,3%]	802 [79,56%]
				1,32 [1,07- 1,63]	0,009		286 [23,64%]	193 [19,15%]		
				1,72 [0,84-3,56]	0,156		25 [2,06]	13 [1,29%]		
<b>Total</b>	<b>Asiatique</b>	2201	3108	1,38 [1,22-1,57]	0,0000007	Spectro de masse IPLEX/ TaqMan	597 [27,12%]	659 [21,20%]	1604 [72,88]	2449 [78,80%]
				1,37 [1,20- 1,57]	0,0000026		554 [25,17%]	617 [19,85]		
				1,56 [1,00-2,45]	0,052		43 [1,95%]	42 [1,35]		
<b>Yates (2012)</b>	Caucasienne (France)	231	261	0,72 [0,49-1,04]	0,081	TaqMan	96 [41,56%]	130 [49,81%]	135 [58,44%]	131 [50,19%]
				0,82 [0,55-1,21]	0,33		84 [36,36%]	100 [38,31%]		
				0,39 [0,18-0,83]	0,012		12 [5,19%]	30 [11,49%]		

<b>Total</b>	<b>Caucasienne</b>	231	261	0,72 [0,49-1,04]	0,081	TaqMan	96 [41,56%]	130 [49,81%]	135 [58,44%]	131 [50,19%]
				0,82 [0,55-1,21]	0,33		84 [36,36%]	100 [38,31%]		
				0,39 [0,18-0,83]	0,012		12 [5,19%]	30 [11,49%]		
<b>Hireche (2019)</b>	Nord-Africaine (Algérie)	174	186	0,96 [0,61-1,51]	0,94	TaqMan	62 [35,63%]	68 [36,56%]	112 [64,37%]	118 [63,44]
				0,92 [0,58-1,47]	0,80		55 [31,61%]	63 [33,87%]		
				1,48 [0,41-5,54]	0,72		7 [4,023%]	5 [2,69%]		
<b>Total</b>	<b>Nord-Africaine</b>	174	186	0,96 [0,61-1,51]	0,94	TaqMan	62 [35,63%]	68 [36,56%]	112 [64,37%]	118 [63,44]
				0,92 [0,58-1,47]	0,80		55 [31,61%]	63 [33,87%]		
				1,48 [0,41-5,54]	0,72		7 [4,023%]	5 [2,69%]		

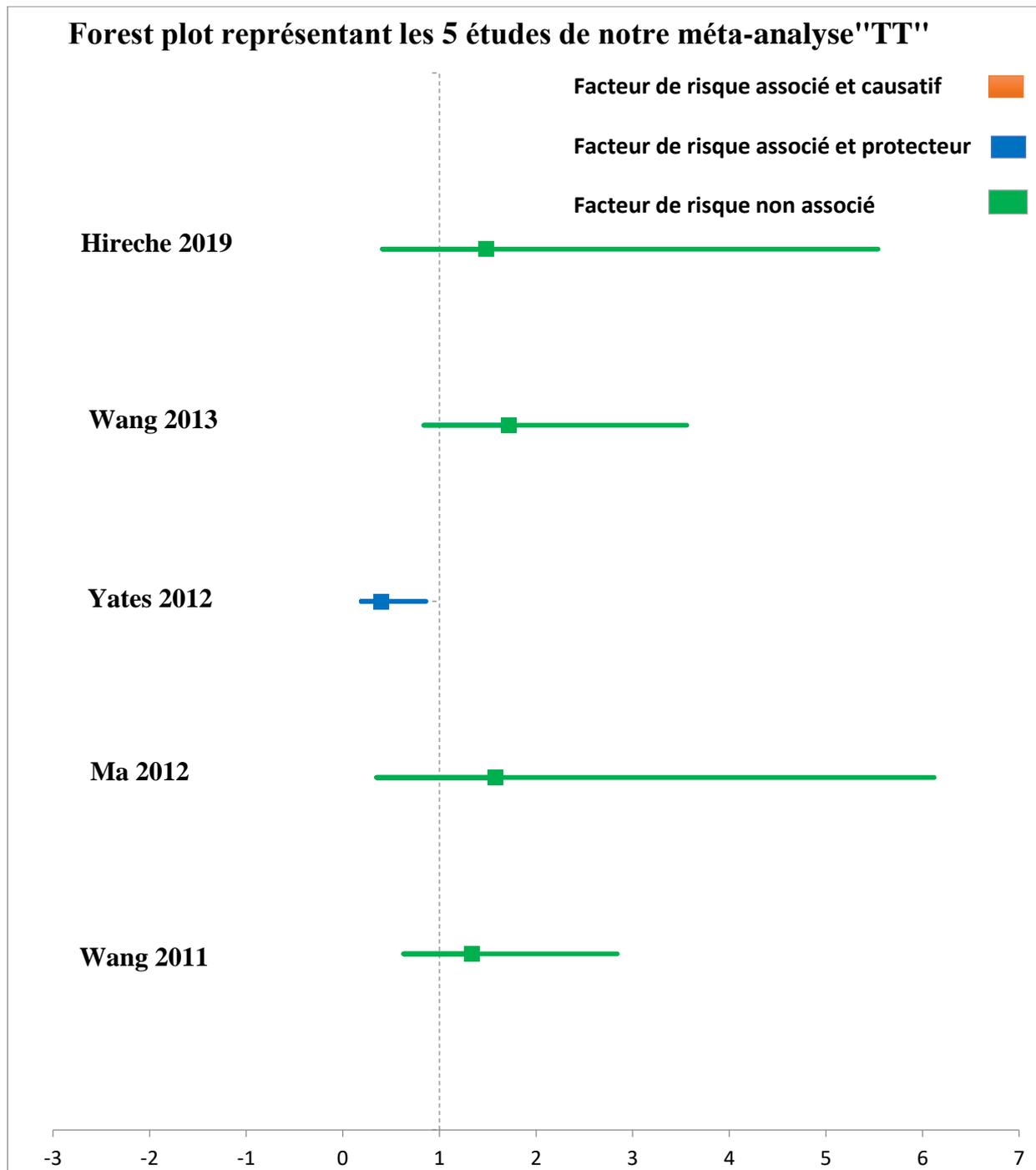
<b>Total des trois populations étudiées</b>	<b>Asiatique</b>	2606	3555	1,28 [1,14-1,44]	0,00002	Spectro de masse IPLEX/ TaqMan	755	857	1851	2698
	<b>Caucasienne</b>			1,30 [1,15-1,46]	0,00002		693	780		
	<b>Nord- Africaine</b>			1,17 [0,82-1,67]	0,40		62	77		



**Figure 9 :** Forest Plot représentant les 5 études cas-témoins de notre méta-analyse en prenant compte le génotype à risque " CT+TT "



**Figure 10 :** Forest Plot représentant les 5 études cas-témoins de notre méta-analyse en prenant compte le génotype à risque " CT "



**Figure 11 :** Forest Plot représentant les 5 études cas-témoins de notre méta-analyse en prenant compte le génotype à risque " TT "

D'après les **Figures 9, 10 et 11** représentant les graphiques Forest-plot des 5 études cas-témoins de notre méta-analyse et en prenant compte à chaque fois un génotype à risque vs le génotype sauvage du polymorphisme étudié, nous avons observé que :

- **Le génotype à risque CT+TT** pourrait augmenter la possibilité d'avoir une tumeur vésicale. En effet, les études de **Wang *et al.* (2011)** (OR= 1,38 ; 95%IC= [1,12-1,71] ; P Valeur = 0,0026) ; de **Ma *et al.* (2012)** (OR= 1,77 ; 95%IC= [1,22-2,56] ; P Valeur = 0,0019) et celle de **Wang *et al.* (2013)** (OR= 1,35 ; 95%IC= [1,10-1,65] ; P Valeur = 0,0041) ont montré une association significative entre le génotype à risque et la carcinogénèse vésicale.
- **Le génotype à risque CT** pourrait aussi augmenter la probabilité de développer le cancer vésical comme le montre les études citées ci-dessus, avec des valeurs se rapprochant à celle retrouvées pour le génotype à risque précédent. Dans ce contexte, les études de **Wang *et al.* (2011)** (OR= 1,38 ; 95%IC= [1,11-1,72] ; P Valeur = 0,0032) ; de **Ma *et al.* (2012)** (OR= 1,78 ; 95%IC= [1,22-2,60] ; P Valeur = 0,0021) et celle de **Wang *et al.* (2013)** (OR= 1,32 ; 95%IC= [1,07-1,63] ; P Valeur = 0,009) ont montré une association significative entre le génotype à risque testé et le cancer vésical.
- **Le génotype à risque TT** aucune étude n'a montré d'association entre le génotype testée et la carcinogénèse vésicale. Seule l'étude de **Yates *et al.* (2012)** (OR= 0,39 ; 95%IC= [0,18-0,83] ; P Valeur = 0,012), montre que le facteur testé est un facteur protecteur.

D'après le **Tableau 5**, les résultats globaux indiquent que les génotypes à risque CT+TT et CT du polymorphisme rs798766 du gène *TACC3* semblent augmenter le risque de la tumeur vésicale (OR= 1,28 ; 95%IC= [1,14-1,44] ; P Valeur <0,0001 ; OR =1,30 95%IC= [1,15-1,46] P Valeur <0,0001 ; respectivement). Cependant, aucune association n'a été trouvée entre le génotype muté TT et le cancer étudié (OR= 1,17 ; 95%IC= [0,82-1,67] ; P Valeur =0,4), du fait de la faible fréquence du génotype TT dans la population générale et dans les différents groupes ethniques.

Bien que les tests statistiques de certaines études aient rapporté l'association entre le polymorphisme rs798766 et le cancer vésical, le mécanisme d'action de ce polymorphisme dans le développement tumoral vésical n'a pas été complètement élucidé.

Dans ce contexte, certaines hypothèses ont été postulées :

- La fréquence élevée de l'allèle T du polymorphisme rs798766 pourrait induire une surexpression du gène *TACC3* favorisant massivement la division cellulaire et accélérant la

formation de tumeurs initiées préalablement par l'activation du récepteur *FGFR3*. Dans ce contexte, **Lin et al. (78)** ont rapporté suite à une étude fonctionnelle que l'expression de la protéine *TACC3* varie graduellement selon la progression tumorale. En effet, les tissus uréthéliaux normaux présentent une faible expression suivie des tumeurs TVNIM puis des TVIM. D'après ces mêmes auteurs, la surexpression de *TACC3* est significativement associée au caractère invasif, au grade, au stade T et à la progression tumorale. En bref, *TACC3* est impliqué dans le développement du cancer de la vessie et pourrait servir de biomarqueur pronostique prometteur dans ce type de cancer **(78, 62)**.

- Du fait qu'il a été rapporté précédemment qu'une association statistiquement significative existe entre l'allèle T du polymorphisme rs798766 qui se trouve en amont du gène *FGFR3* et la surexpression de ce dernier, il a été suggéré que le polymorphisme rs798766 serait positionné dans la région régulatrice du gène *FGFR3* induisant de ce fait l'amélioration de l'activité du promoteur de ce dernier gène, déclenchant sa surexpression et entraînant finalement la transformation tumorale **(62)**. En effet, la surexpression de *FGFR3* est fréquente dans les cancers de la vessie à faible potentiel malin et est associée à un risque de progression plus faible et à une meilleure survie **(80)**.

- Dans la majorité des études GWAS où il a été rapporté une corrélation entre rs798766 [T] et le cancer de la vessie a été également rapporté une corrélation significative entre rs9642880 [T] (30 kb en amont de *MYC* et qui exerce une régulation à long terme pour *MYC*) **(80)** et la carcinogénèse vésicale, ce qui laisse supposer l'implication du polymorphisme rs798766 dans les voies de signalisation *MYC* favorisant de ce fait la carcinogénèse vésicale **(82, 83)**.

-Récemment, de plus en plus de preuves suggèrent que *TACC3* joue non seulement un rôle essentiel dans la division cellulaire, mais qu'il fonctionne également comme un cofacteur transcriptionnel impliqué dans la régulation de la transcription génique de plusieurs autres gènes en tant qu'activateur ou répresseur. Sa surexpression explique son implication dans la tumorigénèse **(78)**.

Par ailleurs, notre méta-analyse a montré une implication du polymorphisme rs798766 du gène *TACC3* différente d'un groupe ethnique à un autre (**Tableau 5**) :

-En effet, dans la population **asiatique** représentée dans cette méta-analyse par 3 études cas-témoins, l'effet du génotype à risque combiné CT+TT ou hétérozygote CT est important (OR= 1,38; 95%IC= [1,22-1,57]; P Valeur <0,0001 ; OR= 1,37; 95%IC= [1,20-1,57]; P Valeur <0,0001 ;respectivement). Par contre aucune association n'a été observée entre le génotype homozygote muté TT et le cancer étudié (OR= 1,56 ; 95%IC= [1,00-2,45]; P Valeur =0,052).

- La population **caucasienne** n'est représentée que par l'étude Française, n'a montré aucune association entre les génotypes testés et la carcinogénèse vésicale, respectivement pour le génotype combiné CT+TT (OR= 0,72 ; 95%IC= [0,49-1,04]; P Valeur=0,081) ou le génotype hétérozygote (OR= 0,82; 95%IC= [0,55-1,21]; P Valeur =0,33). Par contre, d'après les résultats statistiques (**Tableau 5**) et la **Figure 11**, le génotype muté TT semble être protecteur (OR= 0,39 ; 95%IC= [0,18-0,83] ; P Valeur=0,012).

- La population **africaine** n'est représentée que par l'étude Algérienne n'a montré aucune association entre les génotypes à risque testés et le cancer vésical pour tous les génotypes testés : génotype combiné (OR= 0,96 ; 95%IC= [0,61-1,51] ; P Valeur=0,94) ; génotype hétérozygote (OR= 0,92 ; 95%IC = [0,58-1,47] ; P Valeur=0,80) ou génotype muté (OR= 1,48 ; 95%IC = [0,41-5,54] ; P Valeur=0,72).

Cette différence d'implication du polymorphisme rs798766 du gène *TACC3* dans le développement du cancer de la vessie est due à ce que ce type de cancer est une pathologie multifactorielle où plusieurs facteurs y sont incriminés. Ainsi, en plus des facteurs environnementaux influençant le risque de survenue des cancers vésicaux (tabagisme, facteurs de risque professionnels..) , des facteurs génétiques peuvent également être à l'origine de l'émergence de ce type de cancer (**84**).

L'expression de certaines enzymes impliquées dans diverses voies métaboliques comme celles impliquées dans le métabolisme des folates ou du métabolisme des xénobiotiques ou celles impliquées dans les voies de la réparation de l'ADN est très variable en fonction de facteurs environnementaux, physiopathologiques et notamment génétiques. Il est à savoir que

l'expression de ces gènes est elle-même modulée par le polymorphisme génétique porté par chaque gène (85).

*Conclusion et  
perspectives*

La vessie peut être le siège de malformations (exstrophie), d'infections (cystite), et de tumeurs bénignes ou malignes. Bien qu'il soit peu connu, le cancer de la vessie reste le 10ème cancer le plus fréquent dans le monde et le 2ème cancer du tractus génito-urinaire chez l'homme, après le cancer de la prostate.

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.

Afin d'affirmer ou d'infirmer l'implication du polymorphisme rs798766 du gène *TACC3* dans la carcinogénèse vésicale, une analyse sous forme de méta-analyse a été réalisée. L'étude a porté sur trois groupes ethniques (asiatique, caucasien et population nord-africaine), Ce qui nous a permis de pouvoir comparer l'ampleur de l'impact (constitution génétique) sur l'incidence de la maladie dans chacune des populations.

Les résultats de notre méta-analyse ont indiqué que les génotypes CT ou CT+TT du polymorphisme prospecté pourrait augmenter la possibilité d'avoir une tumeur vésicale en comparaison avec le génotype sauvage CC. Cependant, aucune association n'a été trouvée entre le génotype muté TT et le cancer étudié. Ceci a été relaté à la faible fréquence du génotype TT dans la population générale et dans les différents groupes ethniques. Ce risque est différent dans les trois populations étudiées, où l'association entre le polymorphisme étudié et la carcinogénèse vésicale n'a été enregistrée que dans le groupe ethnique asiatique.

Les résultats obtenus laissent entrevoir de nombreuses perspectives, il serait donc judicieux :

- Afin d'avoir des résultats concluants d'envisager d'élargir notre échantillon d'étude cas-témoins en incluant dans l'avenir d'autres études qui porteront sur l'association du polymorphisme d'intérêt et ce type de cancer (sachant bien que jusqu'à nos jours, il n'y a que 7 publications sur ce thème).
- Utiliser le génotypage du polymorphisme rs798766 du gène *TACC3* en tant que marqueur pronostic pour le diagnostic des tumeurs vésicales de bas grades. Sachant

bien que l'allèle muté du polymorphisme rs798766 est le plus souvent observé dans des tumeurs à bas grade présentant des mutations activatrices sur le gène *FGFR3*. Ce qui permettrait d'établir un diagnostic des tumeurs non infiltrantes de vessie plus rapide et moins coûteux que celui réalisé par recherches de mutations *FGFR3*.

*Références*

*Bibliographiques*

- 1- **Boudour M, Kaoudi Y, & Abbes A. E.** Metformine, cancer de la vessie et métabolisme énergétique. Doctoral dissertation, Université de Jijel. 2022
- 2- **Richters A, Aben KKH, Kiemeney LALM.** The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol.* 2020 ; 38 :1895–1904.
- 3- **Ohoka N, Nagai K, Hattori T, Okuhira K, Shibata N, Cho N, Naito M, et al.** Cancer cell death induced by novel small molecules degrading the TACC3 protein via the ubiquitin–proteasome pathway. *Cell death & disease,* 2014 ; 5(11), e1513.
- 4- **Sarkar S, Ryan EL, Royle SJ.** FGFR3-TACC3 cancer gene fusions cause mitotic defects by removal of endogenous TACC3 from the mitotic spindle. *Open Biology.* 2017 ; 7(8) : 170080.
- 5- **Lin ZR, Wang MY, He SY, Cai ZM, Huang, WR, et al.** TACC3 transcriptionally upregulates E2F1 to promote cell growth and confer sensitivity to cisplatin in bladder cancer. *Cell death & disease,* 2018 ; 9(2), 72.
- 6- **Alain R & Sylvie T.** Anatomie et physiologie. Ed : Muriel Chabert, 2009.
- 7- **Bommas T.** Cours d'anatomie. Ed : De Boeck université, 2008.
- 8- **Billery C & Sibony M.** Tumeurs superficielles de la vessie. *Prog Urol* 2001 ; 11(5) : 807-818.
- 9- **Nguyen SH, Allin-Pfister AC, Bourouina R.** Manuel d'anatomie et de physiologie : Ed : Lamarre.2008.
- 10- **Robain G & Perrigot M.** Mécanisme de la continence. *Ann Kinésithérapie.* 1988 ; 15(7-8), 353-357.
- 11- **Perrigot M, Pichon B, & Pichon J.** Physiologie de la miction. *Kinésithérapie Scientifique.* 2013 ; 39, 25-31.
- 12- **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, et al.** **Global Cancer Statistics** GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN.* 2018; 68:394-424.
- 13- **Richters A, Aben KK & Kiemeney LA.** Le fardeau mondial du cancer de la vessie urinaire : une mise à jour. *Journal mondial d'urologie.* 2020 ; 38, 1895-1904.
- 14- **Halaseh SA, Halaseh S, Alali Y, Ashour ME, & Alharayzah MJ.** A Review of the Etiology and Epidemiology of Bladder Cancer: All You Need To Know. *Cureus.* 2022 ; 14(7), e27330.
- 15- **Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA & Barsouk A.** Épidémiologie du cancer de la vessie. *Sciences médicales.* 2020 ; 8 (1), 15.
- 16- **GLOBOCAN 2020** [citer le 26-05-2023] disponible sur : <https://gco.iarc.fr/>

- 17- Dobruch J, & Oszczudlowski M.** Bladder Cancer : Current Challenges and Future Directions. *Medicina* (Kaunas, Lithuania). 2021 ; 57(8), 749.
- 18- Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, & Abnet CC.** Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011 ; 306(7), 737–745
- 19- Miyazaki J & Nishiyama H.** Epidemiology of urothelial carcinoma. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2017 ; 24(10), 730–734.
- 20- Hireche A, Kherouatou-Chaoui N, Ribouh A, Abadi N, Shi M, Satta D.** Polymorphic deletions of Glutathione S-transférases M1 and T1 and bladder cancer risk in Algerian population. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018 ; 11 (5) : 458-462.
- 21- Ribouh-Arras A, Kherouatou-Chaoui N, Hireche A, Abadi N, Satta D.** Joint effect of N-acetyltransferase 2 gene and smoking status on bladder carcinogenesis in Algerian population. *BioTechnologia*. 2019 ; 100 (2) : 155–168.
- 22-Centre International de Recherche Contre le Cancer.** Agents classés par les monographies du CIRC, volume1-124. 2019. Available from: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>. Last update: 23/09/2019. Accessed: 01/06/2023.
- 23- Mamtani R, Haynes K, Bilker W.B, Vaughn D.J., Strom B.L., Glanz K, et al.** Association between longer therapy with thiazolidinediones and risk of bladder cancer: a cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012 ; 104(18), 1411-1421.
- 24- Fortuny J, Kogevinas M, Zens M.S, Schned A, Andrew A.S., Heaney J, et al.** Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. *BMC urology*. 2007 ; 7-13.
- 25- Puppo P, Perachino M, Ricciotti G, Bozzo W, Gallucci M, Carmignani G, et al.** Laparoscopically assisted transvaginal radical cystectomy. *Eur Urol*. 1995; 27(1):80-84.
- 26- Yu EY, Wesselius A, van Osch F, Stern MC, Jiang X, Kellen E, et al.** The association between coffee consumption and bladder cancer in the bladder cancer epidemiology and nutritional determinants (BLEND) international pooled study. *Cancer Causes Control*. 2019; 30(8):859-870.
- 27- Hashemian M, Sinha R, Murphy G, Weinstein SJ, Liao LM, Freedman ND, et al.** Coffee and tea drinking and risk of cancer of the urinary tract in male smokers. *Annals of Epidemiology*. 2019 ; 34:33-39
- 28- Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C.** Alcohol drinking and bladder cancer. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2012 ; 55(7):637-641

- 29- Chen CH, Dickman KG, Huang C-Y, Moriya M, Shun CT, Tai HC et al.** Aristolochic acid-induced upper tract urothelial carcinoma in Taiwan: Clinical characteristics and outcomes. *International Journal of Cancer*. 2013; 133(1):14-20.
- 30- Wu H, Wang X, Zhang L, Mo N, Lv Z.** Association between N-acetyltransferase 2 polymorphism and bladder cancer risk: Results from studies of the past decade and a meta-analysis. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2016 ;14:122-129.
- 31- Camilo A, Thomas P.** Méméto de pathologie: Ed 2ème édition. Ed : Vernazobres-grégo. 2006.
- 32-Prasad SM, Decastro G, Steinberg GD, Medscape.** Urothelial carcinoma of the bladder: definition, treatment and future efforts. *Nature Reviews Urology*. 2011; 8(11):631-42.
- 33- Rouprêt M, Neuzillet Y, Pignot G, Masson-Lecomte E, Compérat E, Audenet M, et al.** Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : tumeurs de la vessie. *Prog Urol* 2018 ; 28: R48—R80.
- 34- Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al.** NCCN Guidelines Insights : Bladder Cancer, Version 5.2018. *JNCCN*. 2018 ; 16(9).
- 35- Pointreau Y, Klotz S, Denis F, Durdux C.** **Cancer de la vessie.** *Cancer/radiothérapie*. 2010 ; 14(1):189-97.
- 36- Clark P, Agarwal N, Biagioli M, Eisenberger M, Greenberg R, Herr H et al.** bladder cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013 ;11:446-475.
- 37- Tomlinson DC, Baldo O, Harnden P, Knowles MA.** FGFR3 protein expression and its relationship to mutation status and prognostic variables in bladder cancer. *J Pathol*. 2007; 213:91-8
- 38- Noel N, Couteau J, Maillet G, Gobet F, D'Aloisio F, Minier C, et al.** TP53 and FGFR3 Gene Mutation Assessment in Urine: Pilot Study for Bladder Cancer Diagnosis. *Anticancer research*. 2015 ; 35(9), 4915–4921.
- 39- Buday L & Downward J.** Many faces of Ras activation. *Biochimica et biophysica acta*, 2008 ; 1786(2), 178–187.
- 40- Reddy EP, Reynolds RK, Santos E, Barbacid M.** A point mutation is responsible for the acquisition of transforming properties by the T24 human bladder carcinoma oncogene. *Nature*. 1982 ; 300:149-152.
- 41-Pasin E, Josephson DY, Mitra AP, Cote RJ, Stein JP.** Superficial Bladder Cancer : An Update on Etiology, Molecular Development, Classification, and natural history. *Rev Urol*. 2008 ;10(1):31-43.

- 42- Li S, Balmain A, & Counter CM.** A model for RAS mutation patterns in cancers : finding the sweet spot. *Nature reviews. Cancer*, 2018 ; 18(12), 767–777.
- 43- Reiter JL, Threadgill DW, Eley GD, Strunk KE, Danielsen AJ, Sinclair CS, *et al.*** Comparative genomic sequence analysis and isolation of human and mouse alternative EGFR transcripts encoding truncated receptor isoforms. *Genomics*, 2001 ; 71(1), 1-20.
- 44- Wang K, Yamamoto H, Chin JR, Werb Z, Vu TH.** Epidermal growth factor receptor-deficient mice have delayed primary endochondral ossification because of defective osteoclast recruitment. *The Journal of biological chemistry*, 2004 ; 279(51), 53848–53856.
- 45- Izumi K, Zheng Y, Li Y, Zaengle J, Miyamoto H.** Epidermal growth factor induces bladder cancer cell proliferation through activation of the androgen receptor. *Int. J. Oncol.* 2012 ; 41(5): 1587–1592.
- 46- Costa C, Pereira S, Lima L, Peixoto A, Fernandes E, Neves D, *et al.*** Abnormal protein glycosylation and activated PI3K/Akt/mTOR pathway: role in bladder cancer prognosis and targeted therapeutics. *PloS One* 2015; 10(11):e0141253.
- 47- Goebell PJ & Knowles MA.** Bladder cancer or bladder cancers ? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium. *Urol Oncol.* 2010; 28:409-428.
- 48- Smith ND, Rubenstein JN, Eggener SE, & Kozlowski JM.** The p53 tumor suppressor gene and nuclear protein: basic science review and relevance in the management of bladder cancer. *The Journal of urology*, 2003 ; 169(4), 1219-1228.
- 49- Rivlin N, Brosh R, Oren M, Rotter V.** Mutations du gène suppresseur de tumeur p53 : étapes importantes aux différentes étapes de la tumorigenèse. *Gènes & Cancer.* 2011; 2(4):466-474.
- 50- Boubekeur A, Louhibi L, Mahmoudi K, Boudjema A, & Mehtar N.** Etude moléculaire du rétinoblastome dans la population algérienne. Recherche de mutations du gène Rb au niveau constitutionnel et tumoral. *Bulletin du cancer*, 2012 ; 99(2), 127-135.
- 51- Halachmi S, Madeb R, Kravtsov A, Moskovitz B, Halachmi N, & Nativ O.** Bladder cancer--genetic overview. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 2001 ; 7(1), 164-168.
- 52- Neuzillet Y, Roupret M, Wallerand H, Pignot G, Larre S, Irani J, *et al.*** Diagnosis and management of adverse events occurring during BCG therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) : review of the Cancer Committee of the French Association of Urology. *Prog Urol.* 2012 ; 22:989-998.

- 53- Puzio-Kuter AM, Castillo-Martin M, Kinkade CW, Wang X, Shen TH, Matos T, Shen MM, Cordon-Cardo C, & Abate-Shen C, et al.** Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer. *Genes & development*, 2009 ; 23(6), 675–680.
- 54- Lin ZR, Wang MY, He SY, Cai ZM, Huang WR.** TACC3 transcriptionally upregulates E2F1 to promote cell growth and confer sensitivity to cisplatin in bladder cancer. *Cell Death & Disease*. 2018 ; 9(2) :72.
- 55- Ding ZM, Huang CJ, Jiao XF, Wu D, & Huo LJ.** Le rôle de TACC3 dans l'organisation du fuseau mitotique. *Cytosquelette*, 2017 ; 74 (10), 369-378.
- 56- Sarkar S, Ryan EL, & Royle SJ.** FGFR3-TACC3 cancer gene fusions cause mitotic defects by removal of endogenous TACC3 from the mitotic spindle. *Open biology*, 2017 ; 7(8), 170080.
- 57- Akbulut O, Lengerli D, Saatci O, Duman E, Seker UOS, Isik A, et al.** A Highly Potent TACC3 Inhibitor as a Novel Anticancer Drug Candidate. *Molecular cancer therapeutics*, 2020 ; 19(6), 1243–1254.
- 58- Suhail TV, Singh P, & Manna TK.** Suppression of centrosome protein TACC3 induces G1 arrest and cell death through activation of p38-p53-p21 stress signaling pathway. *European journal of cell biology*, 2015 ; 94(2), 90–100.
- 59- Costa R, Carneiro BA, Taxter T, Tavora FA, Kalyan A, Pai, SA, et al.** FGFR3-TACC3 fusion in solid tumors: mini review. *Oncotarget*, 2016 ; 7(34), 55924–55938.
- 60- Lombardi B, Ashford P, Moya-Garcia AA, Rust A, Crawford M, Williams SV et al.** Unique signalling connectivity of FGFR3-TACC3 oncoprotein revealed by quantitative phosphoproteomics and differential network analysis. *Oncotarget*. 2017 ; 8(61):102898-911.
- 61- Gött H, Uhl E.** Fusions FGFR3-TACCs3 et leur pertinence clinique dans le glioblastome humain. *Journal international des sciences moléculaires*. 2022 ; 23(15) :8675.
- 62- Meng XY, Shi MJ, Chen JF, Liao Y, Hu BW, & Hireche A, et al.** Association between the TACC3 rs798766 Polymorphism and Risk of Urinary Bladder Cancer : A Synthesis Based on Current Evidence. *Disease markers*. 2017 ; 7850708.
- 63- Wang M, Chu H, Yan F, Qin C, Li P, Yuan L et al.** Chromosome 4p16.3 variant modify bladder cancer risk in a Chinese population. *Carcinogenesis*. 2011 ; 32(6):872-875.
- 64- Farling, KB.** Cancer de la vessie : Facteurs de risque, diagnostic et prise en charge. *L'infirmière praticienne*. 2017. 42(3): 26-33.
- 65- Gattegno B & Chopin D.** Diagnostic. *Progrès en urologie*. 2001. 11 (5) : 993 –1019.
- 66- Descotes J, Hubert J, Lemaitre L.** Apport de l'imagerie dans les tumeurs de vessie. *Progrès en Urologie*. 2003 ;13: 947-68.

- 67- Berthélémy S.** L'examen cyto bactériologique des urines. *Actualités Pharmaceutiques*, 2016 ; 55(556) : 57-59.
- 68- Molinié V & Vieillefond A.** Apport de la cytologie urinaire (méthodologie, intérêt et limites). *Revue Francophone des laboratoires*, 2008(398) : 25-36.
- 69- Puech P, Roupret M, Renard-Penna R, Lemaitre L & Colin P.** Imagerie des tumeurs des voies excrétrices supérieures : état de l'art pour le rapport scientifique annuel de l'association française d'urologie. *Progrès en urologie*, 2014 ; 24(15), 987-999.
- 70- Seisen T, & Roupret M.** Résection endoscopique des tumeurs de vessie n'infiltrant pas la musculuse avec Hexvix®. *Progrès en urologie*, 2013 ; 23(14), 1177-1180.
- 71 - Kim YJ, Byun SJ, Ahn H, Kim CS, Hong BS, Yoo S, et al.** Comparison of outcomes between trimodal therapy and radical cystectomy in muscle-invasive bladder cancer: a propensity score matching analysis. *Oncotarget*. 2017 ; 8(40): 68996-69004.
- 72- Boissier R & Ladoire S.** Why the urologist should be interested in immuno therapy, what are the indications established in 2018 and those in perspective. *Progrès en Urologie*. 2018 ; 274 : 1-4
- 73- Wang M, Chu H, Yan F, Qin C, Li P, Yuan L, et al.** Chromosome 4p16.3 variant modify bladder cancer risk in a Chinese population. *Carcinogenesis*. 2011 ; 32(6) :872-875.
- 74- Ma Z, Hu Q, Chen Z, Tao S, Macnamara L, Kim ST et al.** Systematic evaluation of bladder cancer risk-associated single-nucleotide polymorphisms in a Chinese population. *Mol Carcinog*. 2013 ; 52(11) :916-921.
- 75- Wang P, Ye D, Guo J, Liu F, Jiang H, Gong J, et al.** Genetic score of multiple risk-associated single nucleotide polymorphisms is a marker for genetic susceptibility to bladder cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014; 53(1):98-105.
- 76- Yates DR, Rouprêt M, Drouin SJ, Audouin M, Cancel-Tassin G, Comperat E, et al.** Genetic polymorphisms on 8q24.1 and 4p16.3 are not linked with urothelial carcinoma of the bladder in contrast to their association with aggressive upper urinary tract tumours. *World J Urol*. 2013 ; 31(1):53-59.
- 78- Lin ZR, Wang MY, He SY, Cai ZM, Huang WR.** TACC3 transcriptionally upregulates E2F1 to promote cell growth and confer sensitivity to cisplatin in bladder cancer. *Cell Death Dis*. 2018 ; 9(2) :72.
- 80- di Martino E, Tomlinson DC, Knowles MA.** A Decade of FGF Receptor Research in Bladder Cancer : Past, Present, and Future Challenges. *Adv. Urol*. 2012 ;2012 :429213.

- 81- Wang M, Wang M, Zhang W, Yuan L, Fu G, Wei Q, *et al.*** Common genetic variants on 8q24 contribute to susceptibility to bladder cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis*. 2009;30(6):991-996.
- 82- Yeh CW, Huang SS, Lee RP, Yung BY.** Ras-dependent recruitment of c-Myc for transcriptional activation of nucleophosmin/B23 in highly malignant U1 bladder cancer cells. *Molecular pharmacology*. 2006;70(4):1443-53.
- 83- Li Y, Liu H, Lai C, Du X, Su Z, Gao S.** The Lin28/let-7a/c-Myc pathway plays a role in non-muscle invasive bladder cancer. *Cell and Tissue Research*. 2013 ;354(2):533-41.
- 84- Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, *et al.*** Epidemiology of bladder cancer: A Systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. 2018 ;74(6):784-95.
- 85- Wu H, Wang X, Zhang L, Mo N, Lv Z.** Association between N-acetyltransferase 2 polymorphism and bladder cancer risk: Results from studies of the past decade and a meta-analysis. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2016 ; 14: 122-9.

### **Webographie :**

- W1-** Organisation mondiale de la santé, Cancer. (2022). [en ligne] disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer> consulter le : (10-03-2023).
- W2-** <http://uro83.fr/pathologies/anatomie>
- W3-** France rein, les fonctions du rein [en ligne], disponible sur : <https://www.francerein.org/vivre-avec-la-maladie/maladies-et-traitements/les-fonctions-du-rein/> consulter le : (10-03-2023).
- W4 -** Le journal des femmes : uretère : anatomie, schéma, rôle, douleurs et maladie. [en ligne] (mis à jour le : 1-10-2020). Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2659223-uretere-anatomie-schema-role-douleurs-maladies/> consulter le : (12-03-2023).
- W5- W5 :** Le journal des femmes, Vessie : anatomie, douleurs, maladie, examen. (mis à jour le : 20-08-2020) [en ligne] disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2654199-vessie-sphincter-anatomie-schema-douleurs-maladies-examens-specialiste/> consulter le : (12-03-2023).
- W6-** Urologie Marseille, TUMEUR DE VESSIE INFILTRANT LE MUSCLE. [en ligne] disponible sur : <https://www.urologie-marseille.com/pathologie/2-tumeur-de-vessie-infiltrant-muscle/> consulter le (2-04-2023).

- W7-** Info cancer, Classification du cancer : TNM, grade, stade. [en ligne] disponible sur : <https://cancerquebec.ca/information-sur-le-cancer/le-cancer/classification-cancer/#:~:text=En%20g%C3%A9n%C3%A9ral%2C%20plus%20le%20grade,au%20degr%C3%A9%20de%20diff%C3%A9renciation%20cellulaire> consulter le : (4-04-2023).
- W8-** Institut nationale du cancer. (mise à jour le : 09/02/2023). Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Les-predispositions-genetiques>
- W9** : Genetics Home Reference. (2020). CDH1 gene cadherin 1. [En ligne]. Disponible sur : « <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CDH1#sourcesforpage> ». (Consulté le : 02/06/2023)
- W10** : NCBI. Genome Data Viewer, gene TACC3 2018 [14/06/2018]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/browser/?context=gene&acc=10460>
- W11-** Fondation pour la recherche sur le cancer. Le cancer de la vessie : les symptômes et le diagnostic. [en ligne] disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-vessie/symptomes-diagnostic> cancer#:~:text=Le%20principal%20sympt%C3%B4me%20li%C3%A9%20au,selon%20l'intensit%C3%A9%20du%20saignement. Consulté le : (18-05-2023).
- W12-** Société canadienne du cancer. Diagnostic du cancer de la vessie. [En ligne] disponible sur : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/bladder/diagnosis> Consulté le : (18-05-2023).
- W13-** Société Canadienne du cancer. Chimiothérapie de cancer de la vessie. [En ligne] disponible sur : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/bladder/treatment/chemotherapy#:~:text=La%20chimioth%C3%A9rapie%20syst%C3%A9mique%20du%20cancer,recours%20%C3%A0%20d'autres%20traitements> Consulté le : (18-05-2023).

# *Résumés*

**Résumé**

Le cancer de la vessie représente le 10ème cancer en termes d'incidence mondiale et le 2ème cancer du tractus génito-urinaire chez l'homme, après le cancer de la prostate. C'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 le polymorphisme rs798766, récemment incriminé dans l'étiologie du cancer vésical. Il est porté sur le gène *TACC3* impliqué dans l'organisation et la stabilité des fuseaux mitotiques lors des divisions cellulaires.

**Objectif :** très peu d'études ont évalué l'association entre ce polymorphisme et le risque du cancer vésical dans différentes populations. Cependant, les résultats n'ont pas été concluants. Dans ce sens, nous avons effectué une méta-analyse cherchant l'implication des génotypes à risque de ce polymorphisme (génotype combiné CT+TT, génotype hétérozygote CT et homozygote muté TT) dans la carcinogénèse vésicale.

**Méthodes :** des bases de données, notamment «Google Scholar », «Sciences direct » et « Pubmed » et autres, ont été consultées pour des études cas-témoins sur le polymorphisme rs798766 et le risque du cancer vésical. Les résultats de 5 études cas-témoins portées sur différents groupes ethniques (caucasiens, asiatiques et africain) ont été exploités. Les odds ratios (OR), les intervalles de confiance (IC) à 95% et les valeurs P ont été calculés pour évaluer cette association.

**Résultats :** les résultats globaux indiquent que les génotypes à risque CT+TT et CT du polymorphisme rs798766 du gène *TACC3* semblent augmenter le risque de la tumeur vésicale (OR= 1,28 ; 95%IC= [1,14-1,44] ; P Valeur <0,0001 ; OR =1,30 95%IC= [1,15-1,46] P Valeur <0,0001 ; respectivement). Cependant, aucune association n'a été trouvée entre le génotype muté TT et le cancer étudié (OR= 1,17 ; 95%IC= [0,82-1,67] ; P Valeur =0,4). Par ailleurs, notre méta-analyse a montré une implication de ce polymorphisme différente d'un groupe ethnique à un autre.

**Conclusion :** les résultats suggèrent que le polymorphisme rs798766 du gène *TACC3* est un facteur de risque pour le cancer de la vessie.

**Mots clés :** Cancer de la vessie, Facteur de risque, *TACC3*, Polymorphisme rs798766, Etudes cas-témoins, Méta-analyse.

## Summary

Bladder cancer is the 10th cancer in terms of worldwide incidence and the 2nd cancer of the genitourinary tract in men, after prostate cancer. It is a multifactorial disease due to the interaction between genetic factors and environmental factors. Individual susceptibility to the risk of bladder cancer is modulated by genetic polymorphisms carried by certain genes, including the polymorphism rs798766, recently implicated in the etiology of bladder cancer. It focuses on the *TACC3* gene involved in the organization and stability of mitotic spindles during cell division.

**Objective:** very few studies have evaluated the association between this polymorphism and the risk of bladder cancer in different populations. However, the results were inconclusive. In this sense, we carried out a meta-analysis seeking the involvement of the genotypes at risk of this polymorphism (combined genotype CT+TT, heterozygous CT genotype and homozygous mutated TT) in bladder carcinogenesis.

**Methods:** databases, including "Google Scholar", "Sciences direct" and "Pubmed" and others, were consulted for case-control studies on the rs798766 polymorphism and the risk of bladder cancer. The results of 5 case-control studies on different ethnic groups (Caucasians, Asians and Africans) were used. Odds ratios (OR), 95% confidence intervals (CI), and P values were calculated to assess this association.

**Results:** the overall results indicate that the CT+TT and CT risk genotypes of the rs798766 polymorphism of the *TACC3* gene seem to increase the risk of bladder tumor (OR= 1.28; 95% CI= [1.14-1.44] P Value <0.0001; OR =1.30 95% CI= [1.15-1.46] P Value <0.0001; respectively). However, no association was found between the mutated TT genotype and the studied cancer (OR= 1.17; 95% CI= [0.82-1.67]; P value = 0.4). Furthermore, our meta-analysis showed that the involvement of this polymorphism differed from one ethnic group to another.

**Conclusion:** The results suggest that the rs798766 polymorphism of the *TACC3* gene is a risk factor for bladder cancer.

**Keywords:** Bladder cancer, Risk factor, *TACC3*, Polymorphism rs798766, Case-control studies, Meta-analysis.

**ملخص**

سرطان المثانة هو عاشر أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في العالم وثاني أكثر سرطان المسالك البولية التناسلية شيوعاً لدى البشر، بعد سرطان البروستاتا. إنه مرض متعدد العوامل بسبب التفاعل بين العوامل الوراثية والبيئية. يتم تعديل قابلية الفرد لخطر الإصابة بسرطان المثانة عن طريق تعدد الأشكال الجينية التي تحملها جينات معينة، بما في ذلك تعدد الأشكال rs798766، المتورط مؤخرًا في مسببات سرطان المثانة. يركز على الجين TACC3 المتورط في تنظيم واستقرار المغازل الانقسامية أثناء انقسامات الخلايا.

**الهدف:**

قلة قليلة من الدراسات قيمت العلاقة بين تعدد الأشكال هذا وخطر الإصابة بسرطان المثانة في مجموعات سكانية مختلفة. ومع ذلك، كانت النتائج غير حاسمة. وبهذا المعنى، أجرينا تحليلًا بعدياً بحثاً عن تضمين الأنماط الجينية المعرضة لخطر هذا التعدد (النمط الجيني المركب CT + TT)، والنمط الجيني المتغاير الزيجوت CT و TT المتماثل المتحور) في التسرطن المثاني.

**الطرق:**

تم الرجوع الى قواعد البيانات بما في ذلك «Google Scholar» و «Direct Sciences» و «Pubmed» وغيرها ، لدراسات مراقبة الحالات حول تعدد أشكال rs798766 وخطر الإصابة بسرطان المثانة. واستخدمت نتائج 5 دراسات (سليمين – مصابين) عن مختلف المجموعات العرقية (القوقازية والآسيوية والأفريقية). لقد تم حساب (OR) odds ratios وقيمة P بنسبة مصداقية 95 % من اجل تقييم هذا الارتباط.

**النتائج:**

تشير النتائج الإجمالية إلى أن الأنماط الجينية لمخاطر CT + TT و CT من الجين TACC3 rs798766 متعدد الأشكال أنه يزيد من خطر الإصابة بالورم المثاني (OR = 1.28 ؛ 95 في المائة [1.14-1.44] IC = [1.14-1.44] ؛ P القيمة > 0.0001 ؛ أو = 1.30 P %95 [1.15-1.46] IC = [1.15-1.46] ؛ على التوالي). ومع ذلك، لم يتم العثور على أي ارتباط بين النمط الجيني TT المتحور والسرطان المدروس (OR = 1.17 ؛ 95 في المائة [0.82-1.67] IC = [0.82-1.67] ؛ P القيمة = 0.4). علاوة على ذلك، أظهر تحليلنا البعدي ضمناً ي على أن تعدد الأشكال هذا يختلف من مجموعة عرقية إلى أخرى.

**الاستنتاج:**

تشير النتائج إلى أن تعدد الأشكال rs798766 لجين TACC3 هو عامل خطر للإصابة بسرطان المثانة.

**الكلمات الرئيسية:**

سرطان المثانة، عامل الخطر، TACC3، تعدد الأشكال rs798766، دراسات التحكم في الحالة، التحليل التلوي.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : HARIZA Kenza  
NAMOUNE Malak

## Le Polymorphisme rs798766 du gène TACC3 et le cancer vésical : Méta-analyse

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

### Résumé

Le cancer de la vessie représente le 10ème cancer en termes d'incidence mondiale et le 2ème cancer du tractus génito-urinaire chez l'homme, après le cancer de la prostate. C'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 le polymorphisme rs798766, récemment incriminé dans l'étiologie du cancer vésical. Il est porté sur le gène *TACC3* impliqué dans l'organisation et la stabilité des fuseaux mitotiques lors des divisions cellulaires.

**Objectif :** très peu d'études ont évalué l'association entre ce polymorphisme et le risque du cancer vésical dans différentes populations. Cependant, les résultats n'ont pas été concluants. Dans ce sens, nous avons effectué une méta-analyse cherchant l'implication des génotypes à risque de ce polymorphisme (génotype combiné CT+TT, génotype hétérozygote CT et homozygote muté TT) dans la carcinogénèse vésicale.

**Méthodes :** des bases de données, notamment «Google Scholar », «Sciences direct » et « Pubmed » et autres, ont été consultées pour des études cas-témoins sur le polymorphisme rs798766 et le risque du cancer vésical. Les résultats de 5 études cas-témoins portées sur différents groupes ethniques (caucasiens, asiatiques et africain) ont été exploités. Les odds ratios (OR), les intervalles de confiance (IC) à 95% et les valeurs P ont été calculés pour évaluer cette association.

**Résultats :** les résultats globaux indiquent que les génotypes à risque CT+TT et CT du polymorphisme rs798766 du gène *TACC3* semblent augmenter le risque de la tumeur vésicale (OR= 1,28 ; 95%IC= [1,14-1,44] ; P Valeur <0,0001 ; OR =1,30 95%IC= [1,15-1,46] P Valeur <0,0001 ; respectivement). Cependant, aucune association n'a été trouvée entre le génotype muté TT et le cancer étudié (OR= 1,17 ; 95%IC= [0,82-1,67] ; P Valeur =0,4). Par ailleurs, notre méta-analyse a montré une implication de ce polymorphisme différente d'un groupe ethnique à un autre.

**Conclusion :** les résultats suggèrent que le polymorphisme rs798766 du gène *TACC3* est un facteur de risque pour le cancer de la vessie.

**Mots-clefs :** Cancer de la vessie, Facteur de risque, *TACC3*, Polymorphisme rs798766, Etudes cas-témoins, Méta-analyse.

**Laboratoire de recherche :** Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire (UFMC1)

**Président du jury :** CHELLAT Djalila (Prof. - UFMC 1).

**Encadrant :** CHAOUI Naouel (Prof. - UFMC 1).

**Examineur :** BOUDOKHANE Ibtissem (Dr- UFMC 1).