



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



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

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

## Le Polymorphisme Ile105Val du gène GSTP1 et le cancer vésical : Méta-analyse

---

Présenté par : RAMDANI NOUHA  
SEGHIRI CHAIMA

Le : 13/06/2024

Jury d'évaluation :

Président du jury : DAOUÏ ZINEB

(Dr. Université Batna 2).

Encadrant : CHAOUI NAOUEL

(Prof. Université des frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur : LATRECHE FETHI

(Dr. Université des frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire  
2023 - 2024

# ***REMERCIEMENTS***

En préambule à ce stage, nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

Nous tenons tout d'abord à remercier le bon Dieu tout puissant de nous avoir aidés à 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. Merci infiniment pour vos efforts.

Toute notre considération et nos meilleurs remerciements à

**Dr. Daoui Zeineb**

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

Toute notre considération et nos remerciements vont également à

**Dr. Latreche Fethi**

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

Nous tenons à remercier **Melle HAMRAT Hind**

Pour nous avoir donné de son temps et nous initier dans la

Compréhension des méta-analyses

Nous exprimons également notre gratitude et notre respect à toute

l'équipe pédagogique de la spécialité génétique.

## *Dédicace*

Le devoir de reconnaissance m'oblige de dédier ce modeste mémoire à tous ceux qui me sont chers ce sont ceux à qui je dois mon succès

À mon cher père, ou devrais-je dire à l'âme de mon père Ramdani Ahmed, chaque mot semble bien fade pour exprimer l'amour profond et la gratitude infinie que j'ai pour toi, pour les innombrables sacrifices que tu as consentis pour mon éducation. Tu as été bien plus qu'un guide, tu as été mon modèles d'honnêteté, de sérieux et de responsabilité, ta présence a incarné pour moi la quintessence la persévérance, de la créativité et du dévouement sans bornes. Même si tu n'es plus là, j'ai fait et accompli ce que tu voulais que je fasse.

À ma merveilleuse maman Rmili Radia , aucun mot ne peut décrire la profondeur de l'amour et de l'affection que je ressens pour toi, tu es tellement plus qu'une simple mère, tu es mon phare de compassion et mon exemple de dévouement. Ton infinie tendresse est une source inépuisable de réconfort, et je te suis infiniment reconnaissante pour chaque moment où tu as été à mes côtés sans faillir. Merci pour ta présence rassurante et pour tous ces moments où ton amour inconditionnel a été ma plus grande force.

À ma douce Hadil, toi qui as vécu avec moi à chaque instant et qui m'as donnée de la force après la faiblesse, toi qui m'as encouragée, qui as cru en mes capacités et qui m'as soutenue à chaque fois, merci même si le mot merci ne te rend pas justice.

À mon frère Aissa, Mon bras droit et mon soutien après mon père, merci pour ton soutien dans toutes mes démarches et décisions.

À ma famille et à mes amis sans exception, je vous remercie de votre soutien et de votre présence à mes côtés, en particulier cette année, et je remercie tout particulièrement tous les professeurs et administrateurs qui ont joué un rôle déterminant dans notre cursus.

Merci à vous tous

**RAMDANI NOUHA**

## Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A Allah

Le tout puissant, le très miséricordieux, le pourvoyeur éternel de grâces de m'avoir donnée la vie, la santé et la capacité intellectuelle qui m'ont permis d'arriver jusqu'à ce niveau aujourd'hui et mener à bien ce mémoire.

A ceux qui possède un bon cœur plein d'amour et de douceur, à mes parents. « SEGHIRI Aissa & GUELIB Assia » pour leur amour leur compréhension, leur sacrifice et soutien qu'ils m'ont donnée pendant tous les moments de ma vie.

Ma mère a beaucoup sacrifié pour me voir ici. Même si elle est malade, elle m'aide

Mon père, il ne me suffit pas de te remercier, je vous dédie ma réussite.

Je n'ai pas trouvé sincèrement le mot qui soit plus suffisant pour vous remercier. Mais à travers ce travail recevez l'expression de ma reconnaissance.

A mes frères Aïmed & Fares & Raouf & Les femmes de mes frères Fayrouz & Safia qui m'ont soutenue et encouragée durant ces années d'études. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mon amie ou bien ma sœur RAMDANI Nouha qui a toujours partagé avec moi tous les moments d'émotions lors la réalisation de ce travail. Qui m'a soutenue chaleureusement supportée et encouragée tout au long de mon parcours «elle m'a soutenue moralement, et répète chaque leçon que je n'ai pas comprise. Les jours d'examen difficiles, elle m'a donnée son temps vraiment je t'aime tellement. Un grand merci pour toi.

A mon amie BAREKANE Bouthaina qui m'a toujours encouragée elle m'a donnée l'amour et de l'affection. Je souhaite plus de succès.

A toute ma famille Seghiri, et à toutes mes amies sans exception vous me donnez le courage, la confiance et l'amour. Merci d'être là pour moi.

Merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit accompli

Un grand merci à Docteur Boudoukhane Ibtissem pour ses encouragements.

**SEGHIRI CHAIMA**

# Table des matières

	<b>Pages</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
 <b>Partie Bibliographique</b>  	
<b>Chapitre 1 : La vessie</b>	
1. Appareil urinaire.....	<b>3</b>
1.1. Les reins.....	<b>3</b>
1.2. Les uretères.....	<b>4</b>
1.3. La vessie.....	<b>5</b>
1.4. L'urètre.....	<b>6</b>
2. Histologie de la vessie.....	<b>6</b>
2.1. La muqueuse.....	<b>6</b>
2.2. Le chorion .....	<b>7</b>
2.3. La musculuse .....	<b>7</b>
2.4. L'adventice .....	<b>7</b>
3. Physiologie et fonction de la vessie.....	<b>8</b>
3.1. Continence urinaire (phase de remplissage) .....	<b>8</b>
3.2. Miction.....	<b>9</b>
 <b>Chapitre 2 : cancer de la vessie</b>	
2.1. Epidémiologie .....	<b>10</b>
2.2.1. Age et le sexe .....	<b>11</b>
2.2.2. Tabac.....	<b>12</b>
2.2.3. Exposition aux produits chimiques.....	<b>12</b>
2.2.4. Facteurs génétiques et antécédents familiaux.....	<b>13</b>
2.2.5. Facteurs infectieux .....	<b>13</b>
2.2.6. Utilisation de certains médicaments .....	<b>13</b>
2.2.7. Facteurs alimentaires .....	<b>14</b>
2.3. Classification des cancers de vessie .....	<b>15</b>
2.3.1. Classification histologique .....	<b>15</b>
2.3.2. Classification anatomopathologique .....	<b>16</b>
2.4. Symptômes.....	<b>18</b>
2.5. Diagnostic .....	<b>19</b>

2.6. Traitement .....	20
-----------------------	----

### **Chapitre 3 : Génétique du cancer vésical**

3. Génétique du cancer vésical .....	23
3.1. Proto-oncogènes .....	23
3.1.1. Gène <i>FGFR3</i> .....	23
3.1.2. H-RAS .....	24
3.1.3. Gène PI3K .....	24
3.2. Gènes suppresseurs de tumeurs .....	26
3.2.1. Gène <i>P53</i> .....	26
3.2.2. Gène <i>RB</i> .....	26
3.2.3. Gène <i>CDH1</i> .....	27
3.2.4. Gène <i>PTEN</i> .....	27
3.3. Gènes de détoxification : les glutathion-S transférases (GST) .....	28
3.3.1. Famille GST.....	28
3.3.2. Mécanismes d'action .....	28
3.3.3. Gène d'intérêt : <i>GSTP1</i> .....	29

### **Méta-analyse**

1. Stratégie de recherche d'articles .....	30
1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles utilisés .....	30
1.1.1. Critères d'inclusion .....	30
1.1.2 Critères d'exclusion .....	30
1.2. Extraction d'informations .....	31
1.3. Analyses statistiques .....	31
1.4. Analyse selon les groupes ethniques .....	31
2. Résultats et discussion .....	33
2.1. Principales caractéristiques des articles retenus.....	33
2.2. Recherche d'association entre les génotypes testés et le cancer vésical.....	37
2.3. Recherche d'association entre les génotypes testés et le .....	41
cancer vésical entre groupes ethniques	
Conclusion.....	44
Références bibliographiques.....	45

# Liste des abréviations

**ADN** : Acide Désoxyribo Nucleique.

**ASR** : Age-Standardised Rate.

**BCG** : Bacille de Calmette-Guérin.

**ECBU** : Examen cytobactériologique des urines.

**ERBB2**: Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase.

**EGF** : Epidermal Growth Factor.

**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor.

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

**GDP** : Guanosine Diphosphate.

**GST** : Glutathion S-transférase.

**GSTP1** : glutathione S-transferase Pi.

**GTP** : Guanosine Triphosphate.

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

**HAP** : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques.

**IC** : Intervalle de Confiance.

**Ile105Val** : Isoleucine 105 Valine.

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique.

**Kb** : Kilobases.

**MTHFR** : Méthylène Tetra-Hydro-Folate Reductase.

**mTOR** : mechanistic Target Of Rapamycin.

**NAT** : N-acétyltransférase

**OMS** : Organisation Mondiale de Santé

**OR** : Odds Ratio.

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

**PI3K** : Phosphoinoside 3-Kinase.

**PTEN** : Phosphatase and TENsin homolog.

**P** : P-value.

**RB** : Retinoblastoma.

**SNP**: Single Nucleotide Polymorphism.

**RTUV** : Résection endoscopique transurétal vésical.

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

**TVIM** : Tumeur Vésicale Infiltrant le Muscle.

**TVNIM** : Tumeur Vésicale Non infiltrant le Muscle

**UIV** : Urographie intraveineuse.

**X**: Xénobiotique.



# 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>3</b>
<b>Figure 2</b> : La structure du rein .....	<b>4</b>
<b>Figure 3</b> : Coupe frontale de la vessie - vue antérieur-.....	<b>5</b>
<b>Figure 4</b> : Schéma montrant les différentes couches de la paroi de la vessie.....	<b>8</b>
<b>Figure 5</b> : Taux standardisés d'incidence par cancer vésical dans le monde.....	<b>11</b>
<b>Figure 6</b> : Classification des tumeurs de vessie.....	<b>17</b>
<b>Figure 7</b> : Fréquence relative et position des mutations de <i>FGFR3</i> dans ..... les cancers de la vessie	<b>24</b>
<b>Figure 8</b> : Voie MAPK/PI3K dans les cancers de la vessie.....	<b>25</b>
<b>Figure 9</b> : Position du gène <i>GSTP1</i> sur le chromosome 11.....	<b>29</b>
<b>Figure 10</b> : Forest Plot représentant les 15 études cas-témoins de notre ..... méta-analyse en prenant compte le génotype <b>AG+GG vs AA</b>	<b>37</b>
<b>Figure 11</b> : Forest Plot représentant les 15 études cas-témoins..... de notre méta-analyse en prenant compte le génotype <b>AG vs AA</b>	<b>38</b>
<b>Figure 12</b> : Forest Plot représentant les 15 études cas-témoins de notre..... méta- analyse en prenant compte le génotype <b>GG vs AA</b>	<b>39</b>

# Liste des tableaux

	<b>Pages</b>
<b>Tableau 1</b> : Classification TNM 2017 du cancer de la vessie.....	<b>16</b>
<b>Tableau 2</b> : Tableau de correspondance (Classification OMS 1973 et 2004)....	<b>18</b>
<b>Tableau 3</b> : Classification des gènes GST.....	<b>28</b>
<b>Tableau 4</b> : Principaux caractères des 15 études cas-témoins incluses dans cette..... méta-analyse.	<b>34</b>

# *Introduction*

Le cancer est une maladie complexe et dévastatrice qui représente un problème de santé publique majeur, à l'origine de plus de 20 millions de nouveaux cas enregistrés en 2022 à travers le monde et de 9,7 millions de décès. Caractérisé par une prolifération anarchique de cellules anormales, il peut se développer dans presque tous les tissus de l'organisme. Ces cellules cancéreuses peuvent former des tumeurs solides ou se répandre dans le sang et le système lymphatique, affectant ainsi diverses parties du corps (**Bray et al., 2024**).

Le cancer de la vessie se développe à partir des cellules de la paroi interne de cet organe. La majorité des cas de ce type de cancer (plus de 90 %) sont des carcinomes urothéliaux, qui débutent dans les cellules urothéliales tapissant l'intérieur de la vessie (**Al-Ahmadie et al., 2011**). Il occupe le 9<sup>ème</sup> rang au niveau mondial des cancers par ordre de fréquence. En Algérie, il représente la 5<sup>ème</sup> cause de décès par cancers et la deuxième maladie maligne d'origine génito-urinaire chez l'homme après le cancer de la prostate (**Bray et al., 2024**).

Les principaux facteurs de risque incluent l'âge, le tabagisme, l'exposition professionnelle à certains produits chimiques, certains traitements médicaux et certains agents infectieux. Cependant, la constitution génétique reste déterminante pour l'apparition de ce type de cancer. Parmi les gènes qui ont été largement incriminés dans cette étiologie ceux du métabolisme des xénobiotiques.

En effet, après une exposition à un xénobiotique, les voies de biotransformation aboutissent normalement à la formation de métabolites faciles à éliminer. Cependant le métabolisme limité pendant la phase I et II de détoxification augmente les concentrations des xénobiotiques favorisant leurs liaisons à l'ADN en formant un complexe physique connu sous le nom d'adduits. Il arrive aussi qu'à l'issue de la première phase du métabolisme et à la suite de l'action des enzymes spécifiques de cette phase I, il se forme des métabolites appelés métabolites fonctionnalisés dotés d'une forte réactivité capables de se fixer de façon covalente et stable sur les acides nucléiques, en formant des adduits pouvant produire des mutations et initier ainsi le processus cancéreux (**Hanahan & Weinberg, 2011; Ribouh-Arras, 2019**).

Parmi les gènes impliqués dans le processus de détoxification, nous comptons le gène du cytochrome *P450* impliqué dans la phase I et les gènes de la famille N -Acétyltransférases (*NAT*) et de la famille Glutathion S-Transférases (*GST*) impliqués dans la phase II de détoxification. Le risque se trouve augmenté si en plus des mutations des gènes de détoxification, la personne présente des mutations au niveau des gènes de réparation.

Il a été rapporté que le gène *GSTP1* est l'un des gènes potentiels de la famille GST, qui pourrait augmenter le risque du cancer. Il code pour une enzyme appelée glutathion classe pi S-transférase, qui est impliquée dans la détoxification d'une variété de composés cancérigènes. Le polymorphisme *GSTP1* 313 A/G, est l'un des polymorphismes communs du gène *GSTP1*, également identifié sous le nom de polymorphisme *GSTP1* rs1695, et conduisant au changement d'une isoleucine en valine au niveau du codon 105 de la protéine. Ce qui a pour effet de diminuer l'activité enzymatique de l'enzyme produite (**Song et al., 2019**).

Plusieurs études cas-témoins ont exploré l'association entre ce polymorphisme et le cancer de la vessie. Cependant, les résultats sont contradictoires (**Ilmawan et al., 2020**). Dans ce sens, nous avons réalisé une méta-analyse regroupant 2989 cas de cancers vésicaux de différents stades et grades, et 4069 témoins présumés sains. Les individus étaient originaires de plusieurs pays à travers le monde, et ont été classés en trois populations bien distinctes : africaine, asiatique et caucasienne afin de nous permettre de :

- ✓ Confirmer ou d'infirmer l'association entre le polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* et le cancer de la vessie.
- ✓ Explorer et comparer l'effet de ce polymorphisme dans les différents groupes ethniques.

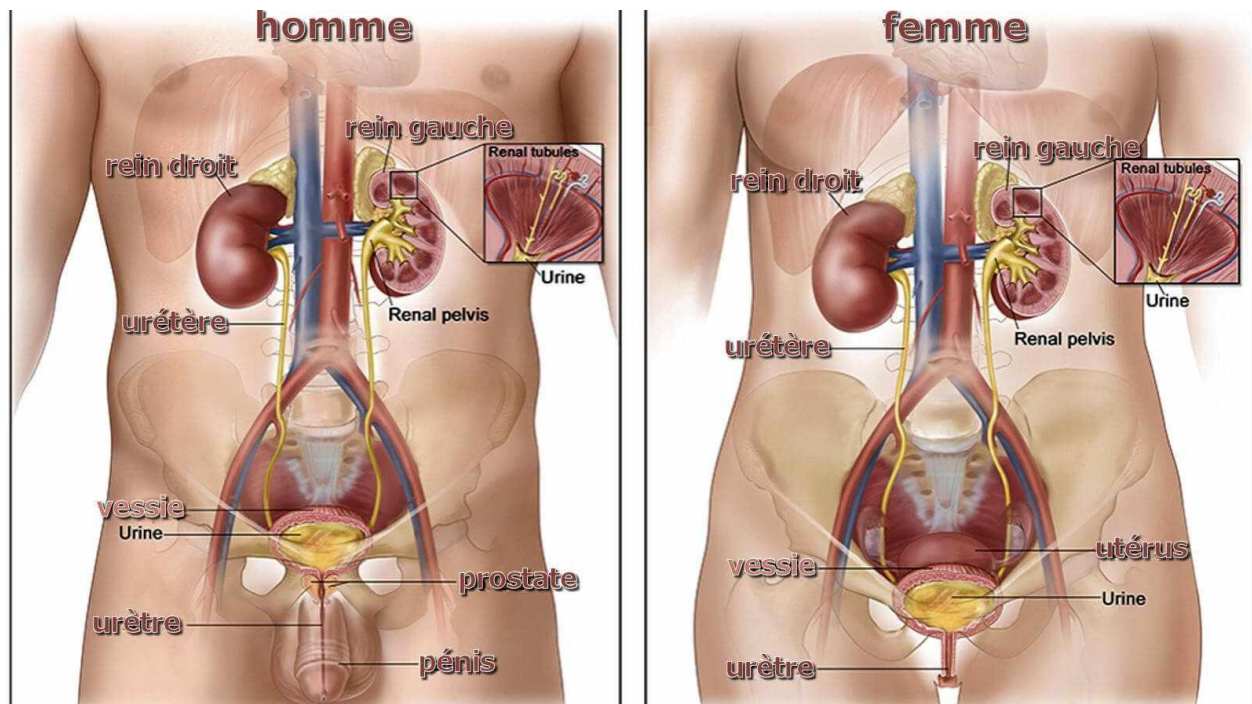
*Partie*  
*Bibliographique*

# *Chapitre 1*

## *La vessie*

## 1. Appareil urinaire

Le système urinaire, l'un des systèmes essentiels du corps humain, assure son fonctionnement de manière complexe et interconnectée. Il se compose des organes essentiels tels que les reins, les uretères, la vessie et l'urètre, qui jouent un rôle crucial dans le filtrage du sang et l'élimination des déchets sous forme d'urine. Il est important de noter que les organes du tractus urinaire inférieur varient en taille et en position selon le sexe (masculin ou féminin) (**Figure 1**) (W1).



**Figure 1** : Anatomie de l'appareil urinaire chez l'homme (gauche) et chez la femme (droite) (W1).

### 1.1. Les reins

Chaque rein, ayant la forme d'un haricot, mesure environ 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur. Il est constitué de plusieurs parties :

- La capsule : c'est l'enveloppe externe qui protège les reins.
- Le parenchyme rénal : cette partie renferme environ un million de petites structures appelées néphrons, responsables de la filtration du sang et de la production d'urine.



- Les calices rénaux et le bassinnet du rein : ces chambres sont l'endroit où l'urine est collectée. Après sa production par les néphrons, l'urine est d'abord recueillie dans les calices rénaux, puis elle s'écoule dans le bassinnet du rein avant de passer dans les uretères.
- Les reins sont enveloppés dans une couche de graisse appelée graisse périrénale, puis recouverts d'une couche de tissu conjonctif appelée fascia rénal.
- Enfin, chaque rein possède une glande surrénale située à son sommet (**Figure 2**) (**Soriano et al., 2020**).



**Figure 2** : La structure du rein (**Soriano et al., 2020**).

## 1.2. Les uretères

Les uretères sont des tubes musculaires bilatéraux de 25 cm de long, qui établissent la connexion entre les reins et la vessie. Chaque uretère descend du bassinnet, traverse la bifurcation de l'artère iliaque commune, et se dirige vers la vessie. Ces jonctions sont des points de rétrécissement physiologiques, fréquemment susceptibles d'être obstrués par des calculs rénaux. Ils ont un rôle dans le transport urinaire. En effet, les uretères contractent et relaxent leur paroi musculaire lisse, un processus appelé péristaltisme. Cette action propulse l'urine hors des reins et vers la vessie (**Boron & Boulpaep, 2012 ; Eroschenko & Fiore, 2008**).

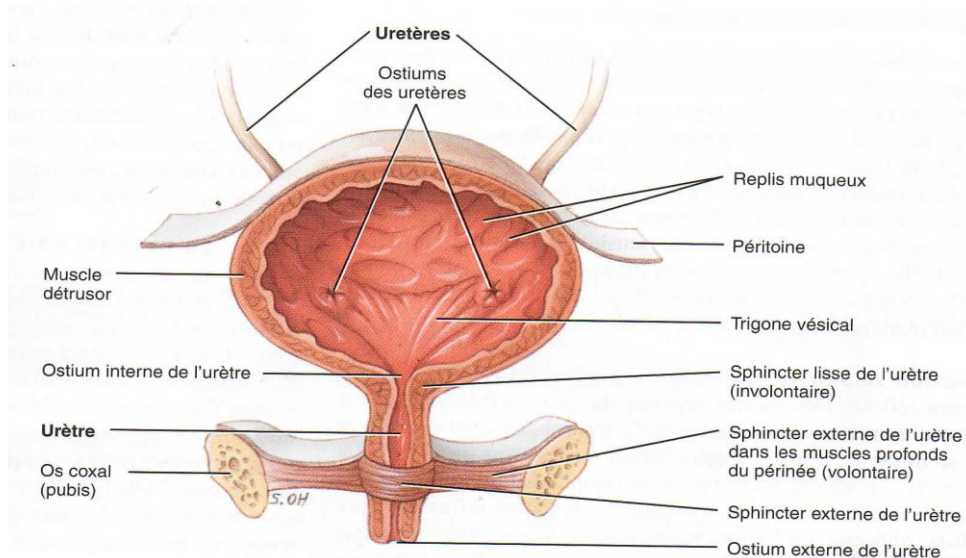
### 1.3. La vessie

La vessie, élément essentiel du système urinaire, est un sac sphérique qui emmagasine l'urine. En règle générale, elle peut contenir entre 500 et 700 ml, soit environ deux tasses de liquide. Lorsque vous ressentez le besoin d'uriner, les muscles de la vessie se contractent et se relâchent, permettant ainsi à l'urine de quitter votre corps. Cet organe se situe dans la partie inférieure de l'abdomen. Elle est maintenue en place par des bandes de tissus appelées ligaments, qui la relient à d'autres organes ainsi qu'à l'os de la hanche (bassin).

- Chez les personnes de sexe masculin, la vessie repose entre l'os pubien à l'avant et le rectum à l'arrière.
- Chez les personnes de sexe féminin, la vessie repose devant le vagin et l'utérus (§ **Figure 1**).

La vessie se compose de deux parties distinctes :

- **Le dôme vésical** agit comme un réservoir entre chaque miction. Sa paroi est formée d'une couche externe de muscle lisse appelé le détrusor, et d'une couche interne de muqueuse appelée l'urothélium.
- **Le col vésical** est le point où la vessie s'ouvre sur l'urètre, le canal qui conduit à l'orifice urinaire. Il est responsable de la rétention des urines grâce à un muscle circulaire entourant l'urètre, connu sous le nom de sphincter urétral (**Figure 3**) (**Butler et al., 2012 ; Ryan et al., 2011**).



**Figure 3** : Coupe frontale de la vessie - vue antérieure- (**Ryan et al., 2011**).

## 1.4. L'urètre

L'urètre est un passage musculomembraneux qui joue le rôle de canal d'excrétion pour la vessie, chargé de transporter l'urine de la vessie vers l'extérieur du corps. Il s'étend de l'orifice urétral interne de la vessie jusqu'à l'orifice urétral externe des organes génitaux externes. Cependant, il est important de noter que l'anatomie de l'urètre diffère entre les hommes et les femmes, ce qui signifie que le trajet de l'urètre n'est pas le même pour les deux sexes. Chez la femme l'urètre mesure environ 3 à 4 cm, alors que chez l'homme il mesure environ 16 cm. Son passage comporte différentes parties : l'urètre prostatique, l'urètre périnéal et l'urètre spongieux (**Bommas, 2008**).

## 2. Histologie de la vessie

La paroi de la vessie est effectivement composée de trois couches principales qui travaillent de manière coordonnée pour permettre à la vessie de remplir et de vider l'urine de manière contrôlée. Ces trois couches sont :

- La muqueuse ; comprend l'épithélium et le chorion ;
- La musculuse ;
- L'adventice ou la séreuse (**Figure 4**).

### 2.1. La muqueuse (urothélium)

L'urothélium, également connu sous le nom d'épithélium transitionnel, est un épithélium stratifié spécialisé qui recouvre la muqueuse des voies urinaires, notamment la vessie, l'uretère et la partie proximale de l'urètre. Cette structure complexe se compose de trois couches histologiques distinctes, chacune possédant des caractéristiques spécifiques qui lui permettent de résister aux toxines et aux variations de pH de l'urine, tout en permettant l'expansion de la vessie lorsqu'elle se remplit.

Les trois couches histologiques de l'urothélium comprennent :

- La couche apicale, qui constitue la barrière entre la lumière de la vessie et le tissu sous-jacent, est composée de grandes cellules (25-250  $\mu\text{m}$ ) en forme de parapluie (cellules ombrelles), souvent multinucléées, qui forment une barrière imperméable grâce à la mise en place de jonctions étroites d'une part, et à la synthèse et la sécrétion de glycoprotéines formant le glycocalyx d'autre part;
- La couche intermédiaire, qui est formée de deux à trois couches de cellules polygonales dites en raquettes de (10-25  $\mu\text{m}$ ) ;

- La couche basale, constituée de deux à trois couches de petites cellules cubiques, d'environ 10 µm, située à la base de l'urothélium ; servent de précurseurs pour les autres types cellulaires.

Alors l'urothélium présente une capacité remarquable à s'adapter aux changements de volume de la vessie. Lorsque la vessie est relâchée, l'urothélium peut comporter cinq à sept couches structurelles. Cependant, lorsque la vessie se remplit d'urine et s'étire, il se réorganise en deux ou trois couches sans subir de dommages structurels. Cette capacité à se réorganiser lui vaut également le nom d'épithélium transitionnel. C'est une adaptation remarquable qui permet à la vessie de se distendre tout en maintenant son intégrité structurelle et sa fonctionnalité (Abelson *et al.*, 2018 ; Sherwood, 2015 ; Walz *et al.*, 1995).

## 2.2. Le chorion ou la lamina propria

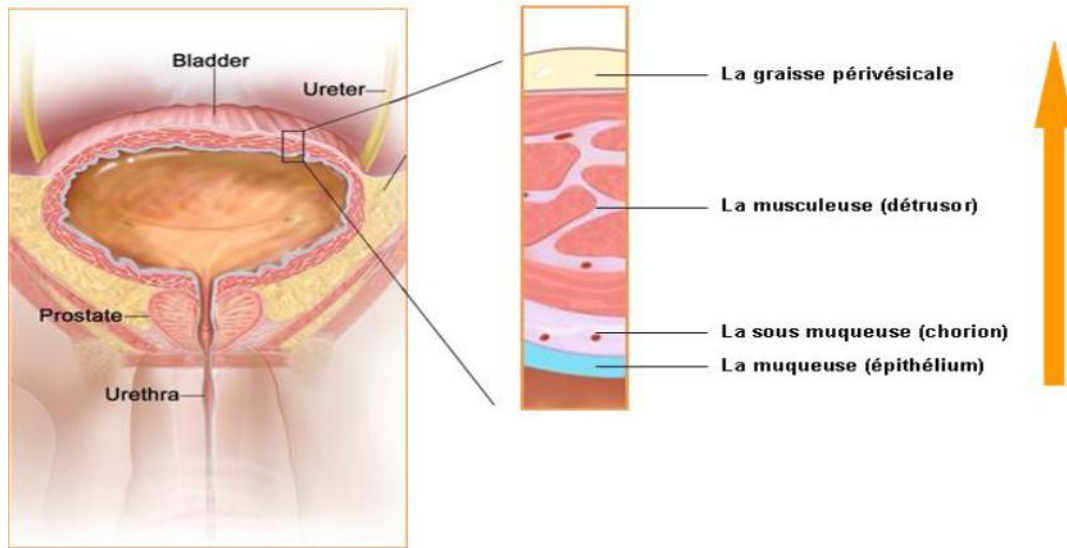
Parfois appelée sous-muqueuse, est une fine couche de tissu conjonctif qui entoure l'urothélium. Cette couche est caractérisée par sa richesse en vaisseaux sanguins, en nerfs et en glandes (Andersson & McCloskey, 2014).

## 2.3. La musculuse

Également appelée muscle détrusor, constituée de trois sous-couches : une couche longitudinale interne, une couche circulaire moyenne et une couche longitudinale externe. Ces sous-couches sont clairement définies autour du col de la vessie, mais leur alignement est plus aléatoire sur le reste de la paroi vésicale (Drumm *et al.*, 2014).

## 2.4. L'adventice

Elle est majoritairement composée de tissu conjonctif. Chez les jeunes enfants, elle présente une texture fibreuse, tandis que chez les adultes, elle se transforme en un matelas adipeux qui inclut des cloisons conjonctives denses, des vaisseaux sanguins de grande taille et un plexus nerveux important (Nguyen *et al.*, 2008).



**Figure 4 :** Schéma montrant les différentes couches de la paroi de la vessie (Nguyen *et al.*, 2008).

### 3. Physiologie et fonction de la vessie

Les fonctions principales de l'appareil urinaire consistent à produire et à éliminer l'urine, à se débarrasser des déchets et à réguler l'équilibre hydrique dans le sang. Le fonctionnement de la vessie est régulé par le système nerveux central et périphérique.

La vessie a deux rôles essentiels : elle permet de retenir l'urine (la continence urinaire) et de l'évacuer lors de la miction.

#### 3.1. Continence urinaire (phase de remplissage)

La continence urinaire repose sur un équilibre délicat entre les pressions intra-vésicale et urétrale. La vessie, un réservoir musculaire ; permet le stockage de l'urine sans augmentation de pression grâce à son muscle, le détrusor. L'urètre, quant à lui, est soutenu par un appareil sphinctérien et un hamac formé par le plancher périnéal et les ligaments suspenseurs. Le bon fonctionnement de l'appareil vésico-sphinctérien est crucial pour maintenir la continence, et son contrôle est assuré par le système nerveux. Lors de la miction, les pressions urétrales diminuent, permettant à la vessie de se contracter efficacement pour évacuer complètement l'urine (Drake *et al.*, 2006 ; Sánchez Freire *et al.*, 2011).

### 3.2. Miction (phase vidange)

L'évacuation totale, volontaire et sans difficulté de l'urine repose sur une série de processus qui se déroulent de manière coordonnée. Lorsque vient le moment d'uriner, le détrusor, qui est le muscle de la vessie, se contracte de manière rapide et intense. Cette contraction joue un rôle crucial en expulsant l'urine de la vessie. Parallèlement, les sphincters, à la fois le sphincter lisse au niveau du col vésical et le sphincter strié entourant l'urètre, se détendent de manière synchronisée. Ce relâchement permet un écoulement fluide et constant de l'urine pendant la miction, garantissant ainsi une évacuation totale et aisée (**Drake *et al.*, 2006 ; Sánchez Freire *et al.*, 2011**).

*Chapitre 2*  
*Cancer de la vessie*

## 2. Cancer de la vessie

Le cancer de la vessie est principalement une tumeur maligne qui se développe à partir de l'épithélium de la vessie, généralement de type para-malphigienne. Cette forme de cancer se caractérise par son infiltration en profondeur dans la couche musculaire de l'organe. Il peut se présenter de différentes manières : unique ou multiple, de petite ou de grande taille. Les cancers de la vessie varient également en fonction de leur étendue en surface et de leur localisation, que ce soit dans le dôme de la vessie ou dans le trigone (**Hemelt *et al.*, 2009**).

### 2.1. Epidémiologie

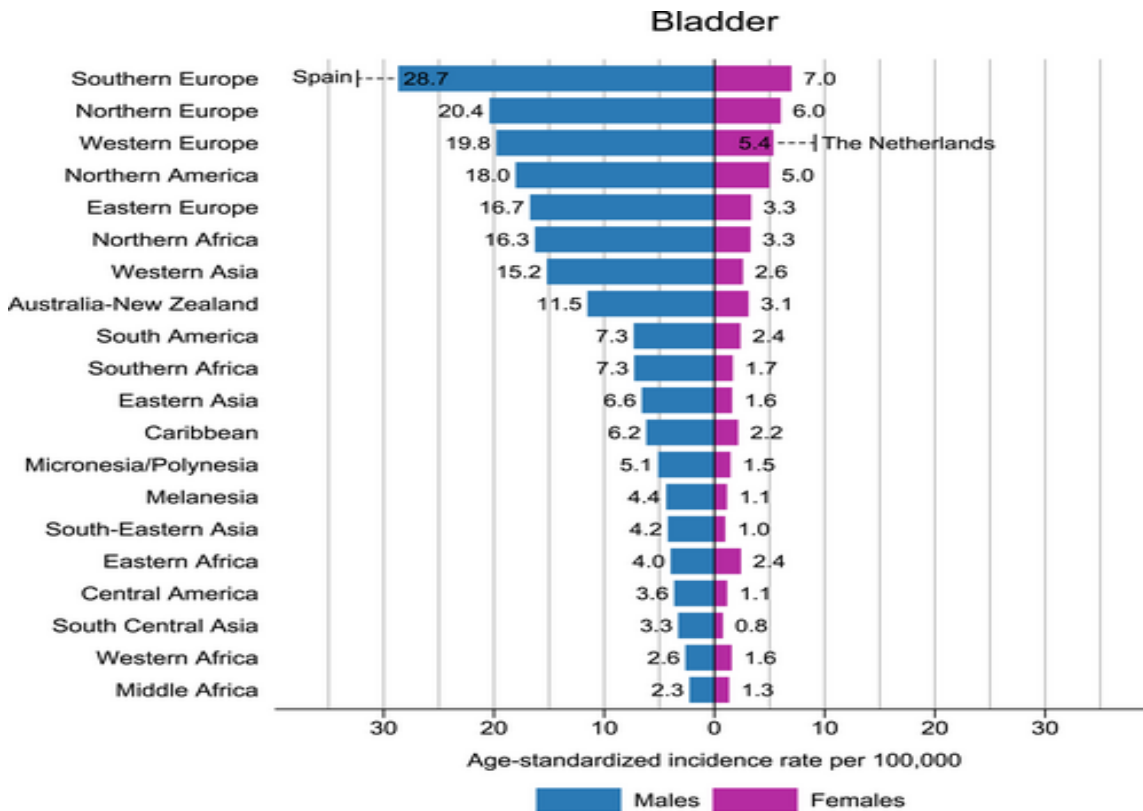
Le cancer de la vessie est passé du 10<sup>ème</sup> au 9<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde, avec une incidence et une mortalité croissantes. Les nouvelles données estiment que 614 298 personnes ont été diagnostiquées pour cancer de la vessie en 2022 dans le monde. Ce qui représente une augmentation de 7,1 % par rapport aux données rapportées en 2020.

Par rapport au genre, l'étude estime 523 674 nouveaux cas de cancer vésical chez les hommes, ce qui représente 5,4 % de tous les nouveaux cas de cancers chez les hommes dans le monde, et de ce fait il a été classé le 6<sup>ème</sup> cancer le plus répandu chez les hommes.

Par rapport au taux de mortalité, il occupe le 13<sup>ème</sup> rang par décès par cancers avec 220 596 décès enregistrés en 2022.

Il est à noter que l'incidence du cancer vésical varie considérablement selon la localisation géographique et les différences ethniques (**Figure 5**). En effet, les taux d'incidence les plus élevés (tout sexe confondus) sont observés en Europe du Sud. L'Espagne a enregistré le taux le plus élevé chez les hommes, alors que les Pays-Bas ont enregistré le taux le plus élevé chez les femmes (**Bray *et al.*, 2024**).





**Figure 5 :** Taux standardisés d’incidence par cancer vésical dans le monde. ASR (W): age-standardised rate (World) (Bray *et al.*, 2024).

En Algérie et Selon les données de GLOBOCAN 2022 le cancer de la vessie occupe le 5ème rang des cancers les plus fréquents après les cancers du sein, du colorectum, du poumon, et prostate. Il occupe également le 5ème rang des cancers les plus fréquents par mortalité après les cancers du sein, du poumon, du colorectum, et de l’estomac (Bray *et al.*, 2024).

## 2.2. Facteurs de risques

### 2.2.1. Age et le sexe

Le cancer de la vessie est principalement une maladie qui affecte les adultes plus âgés, la plupart des cas étant diagnostiqués chez les personnes de plus de 55 ans, et surtout chez celles de plus de 65 ans aux États-Unis. L’âge moyen au moment du diagnostic est de 73 ans, suggérant un processus de développement de la maladie sur plusieurs décennies après une exposition à des mutagènes. Bien qu’il soit rare, le cancer de la vessie peut également toucher les enfants et les jeunes adultes, souvent sous une forme non invasive de bas grade.

Dans le monde entier, le cancer de la vessie est environ quatre fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, avec une mortalité également quatre fois plus élevée chez les hommes. Cette

disparité est en partie due aux différences de taux de tabagisme, bien que le risque relatif de décès par cancer de la vessie reste plus élevé chez les hommes fumeurs que chez les femmes fumeuses. D'autres facteurs prédisposants chez les hommes incluent l'exposition professionnelle à des produits chimiques. Chez les hommes et les femmes, le cancer de la vessie se développe environ six ans plus tôt chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (**Bray *et al.*, 2024 ; Chappidi *et al.*, 2017**).

### 2.2.2. Tabac

Le tabac est effectivement un facteur majeur dans le développement du cancer de la vessie, représentant une part significative des cas diagnostiqués. Les substances cancérigènes présentes dans la fumée de tabac, telles que la bêta-naphtylamine et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), provoquent des mutations génétiques et des adduits à l'ADN dans la vessie et le système corporel dans son ensemble. Ces mutations peuvent activer des oncogènes ou inhiber des gènes suppresseurs de tumeurs, favorisant ainsi la croissance de cellules cancéreuses. De plus, certains génotypes héréditaires associés à des enzymes de détoxification défectueuses peuvent accroître la susceptibilité au cancer chez les fumeurs (**Ribouh Arras *et al.*, 2019**).

Le risque du tabagisme 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 (**Hireche *et al.*, 2018**).

### 2.2.3. Exposition aux produits chimiques

Les risques du cancer vésical semblent associés à diverses industries et expositions à des produits chimiques. Les amines aromatiques, souvent utilisées dans des secteurs tels que le textile, la teinture, le caoutchouc, le cuir, la peinture et l'imprimerie, sont connues pour accroître ce risque. De plus, les travailleurs exposés à des substances comme les fumées de diesel (exemple les conducteurs de camions), les produits chimiques présents dans les teintures capillaires (comme les coiffeurs) et d'autres substances dans des métiers comme la machinerie, peuvent également être à risque (**Kherouatou-Chaoui *et al.*, 2015 ; Ribouh Arras *et al.*, 2019**). Par ailleurs, l'arsenic est également associé à un risque accru de cancer de la vessie, notamment dans des régions où les eaux souterraines contiennent des concentrations élevées de cette substance. Il est important de sensibiliser les travailleurs de ces industries ainsi que le grand public sur ces risques potentiels et

de prendre des mesures préventives appropriées pour réduire l'exposition à ces substances dangereuses (**Halaseh et al., 2022**).

### 2.2.4. Facteurs génétiques et antécédents familiaux

Les individus ayant plusieurs membres de leur famille atteints de cancer de la vessie ont effectivement un risque accru de développer eux-mêmes cette maladie. Cela peut être dû à une exposition commune à des agents cancérigènes, tels que des produits chimiques ou le tabac, au sein de la famille.

De plus, des mutations génétiques, comme celles affectant les gènes *GST* (Glutathion S-transférase) ou *NAT* (N-acétyltransférase), peuvent rendre l'organisme plus sensible à certains toxiques, contribuant ainsi au risque de cancer de la vessie.

Des variations acquises de certains gènes, comme *TP53*, *RBI* (gène suppresseur de tumeurs) ainsi que les oncogènes *FGFR* et *RAS*, semblent également jouer un rôle crucial dans le développement de certains cancers de la vessie.

Bien que certaines personnes héritent des gènes de leurs parents qui augmentent leur susceptibilité au cancer de la vessie, cette maladie n'est généralement pas considérée comme héréditaire, et les mutations génétiques héritées ne représentent pas une cause majeure de son apparition (**Gu & Wu, 2011 ; Halaseh et al., 2022**).

### 2.2.5. Facteurs infectieux

Dans certaines régions géographiques, principalement en Afrique, la bilharziose est une infection causée par un parasite appelé schistosome, qui a été identifiée comme un facteur de risque de développement de certaines tumeurs de la vessie (**Vermeulen et al., 2015**). 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 (**Zaghloul, 2012**).

### 2.2.6. Utilisation de certains médicaments

Les troubles médicaux peuvent accroître le risque de cancer de la vessie, soit directement, soit par le biais des effets secondaires des traitements. L'inflammation prolongée et la métaplasie

squameuse kératinisant peuvent contribuer directement à la carcinogenèse. De plus, des facteurs tels que les calculs vésicaux, l'obstruction urinaire, les infections urinaires récurrentes et les dommages causés par les cathéters peuvent favoriser le développement de la métaplasie et augmenter le risque de ce cancer (**Ho et al., 2015**).

Parfois, le cancer de la vessie peut être une conséquence inattendue de certains traitements médicaux. Par exemple, la pioglitazone, un médicament antidiabétique a été associée à une augmentation du risque du cancer vésical (**Tang et al., 2018**).

La chimiothérapie est un autre facteur de risque important. Bien qu'elle soit utilisée pour éliminer les cellules cancéreuses, elle peut également endommager les cellules normales. Le cyclophosphamide, par exemple, a été associé à un risque accru de cancer de la vessie. Les patients ayant reçu ce traitement ont un risque 4,5 fois plus élevé de développer ce type de cancer, surtout avec des doses élevées de cyclophosphamide (**Hadkhal et al., 2017**).

Le traitement des tumeurs primitives par radiothérapie pelvienne augmente le risque de développer des cancers secondaires (**Burger et al., 2013**). 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 (**Moschini et al., 2019**).

### 2.2.7. Facteurs alimentaires

Il a été rapporté que les personnes consommant plus de liquides par jour présentaient un risque réduit de cancer de la vessie par rapport à celles consommant moins de liquides.

En effet, le manque d'apport hydrique nécessaire, en particulier d'eau, entraîne l'accumulation de produits chimiques et l'exposition de ce fait du tissu urothélial aux carcinogènes pour une longue période (**Ros et al., 2011**).

L'acide aristolochique (composé faisant partie de la classe des amines aromatiques) présent dans certains aliments notamment certaines herbes chinoises amaigrissantes a également été évoqué comme facteur de risque de développer un cancer de la vessie (**Mahdavifar et al., 2016**).

De plus, la consommation de légumes et de fruits semble conférer une protection contre le cancer de la vessie. En revanche, aucune corrélation n'a été détectée entre la consommation de thé ou de café et le risque de cancer de la vessie (**Kim, 2018**).

L'implication de la consommation d'alcool dans l'apparition du cancer vésical a été un sujet de débat depuis toujours, cependant, très peu d'études ont révélé une association entre la consommation d'alcool et le risque de développer un cancer vésical (**Pelucchi *et al.*, 2012**).

### **2.3. Classification des cancers de vessie**

#### **2.3.1. Classification histologique**

D'un point de vue histologique, les tumeurs de vessie peuvent se présenter sous différentes formes en fonction du type cellulaire qui compose la tumeur.

##### **2.3.1.1. Le carcinome à cellules transitionnelles**

Egalement connu sous le nom de cancer urothélial de la vessie, se développe dans les cellules transitionnelles de la paroi interne de la vessie. Environ 90 % des cancers de la vessie sont de ce type. Dans ce type de cancer, les cellules anormales se propagent de la paroi interne à d'autres couches profondes de la vessie ou à travers la paroi de la vessie dans les tissus adipeux qui entourent cet organe. Dans ce contexte ces carcinomes peuvent être non infiltrants restreints aux couches superficielles de la paroi de la vessie (TVNIM) ou infiltrants (TVIM) s'ils envahissent le muscle vésical (**W2**).

##### **2.3.1.2. Le carcinome épidermoïde**

Est un type de cancer de la vessie qui se développe à partir des cellules fines et plates qui tapissent l'intérieur de la vessie, appelées cellules épidermoïdes. Il représente environ 5 % de tous les cancers de vessie. Ce type de cancer survient généralement chez les personnes ayant eu de longues périodes d'inflammation ou d'irritation de la vessie, souvent associées à des infections chroniques ou à d'autres facteurs irritants (**Prasad *et al.*, 2011**).

##### **2.3.1.3. L'adénocarcinome**

Est une forme rare du cancer vésical qui se développe à partir des glandes qui tapissent les organes, y compris la vessie. Il constitue seulement 1 à 2 % de tous les cancers vésicaux. Les adénocarcinomes de la vessie sont souvent plus agressifs et peuvent être associés à un pronostic moins favorable que d'autres types de cancers vésicaux (**W3**).

### 2.3.2. Classification anatomopathologique

C'est l'examen microscopique d'un échantillon de tissu prélevé lors d'une biopsie d'une tumeur. Cet examen est essentiel pour confirmer si la tumeur est cancéreuse (maligne), et pour déterminer précisément le stade et le grade du cancer.

#### 2.3.2.1. Stade tumoral

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

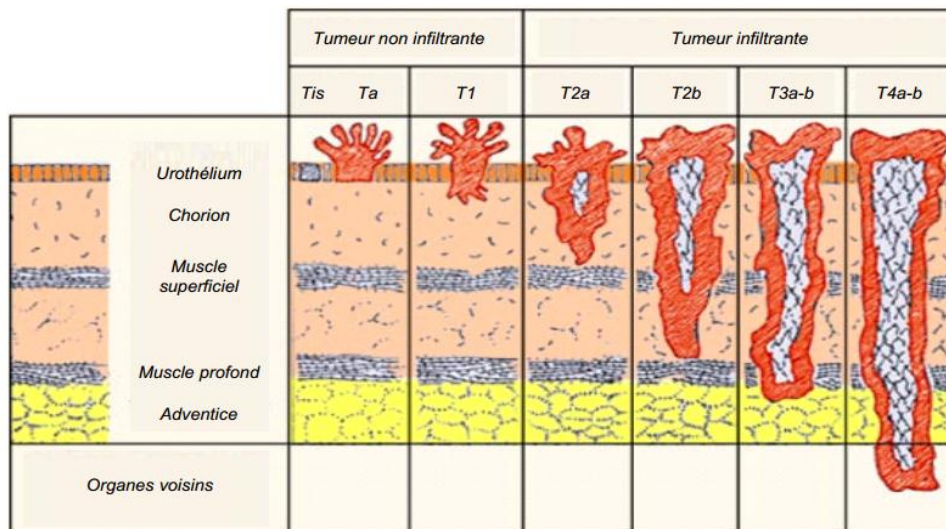
La classification TNM (Tumor-Node-Metastasis) est couramment utilisée. La lettre T est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de la tumeur et invasion des tissus avoisinants, la lettre N est l'initiale de node qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou 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 1** : Classification TNM 2017 du cancer de la vessie (**Rouprêt et al., 2018**).

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	
PT2	Tumeur envahissant la musculature – T2a Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne) – T2b Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)	TVIM
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><b>N</b> : Ganglions lymphatiques régionaux ; <b>Nx</b> : renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux ; <b>N1</b> : atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré) ; <b>N2</b> : atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré) ; <b>N3</b> : atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion (s) iliaque (s) primitif (s) ; <b>M</b> : Métastases à distance ; <b>M0</b> : absence de métastases à distance ; <b>M1</b> : 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 (**Flaig et al., 2018**) (**Figure 6**).



**Figure 6** : Classification des tumeurs de vessie (**Feldman et al., 2015**).

### 2.3.2.2. Grade tumoral

Le grade d'un cancer exprime en effet le degré de différenciation des cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales. Plus les cellules cancéreuses sont différenciées, plus elles ressemblent aux cellules saines du tissu d'origine, et donc moins agressif est le cancer, avec un

pronostic potentiellement meilleur. En revanche, les cancers de haut grade sont caractérisés par des cellules peu différenciées ou indifférenciées, qui présentent des anomalies plus importantes par rapport aux cellules normales. Ces cancers sont souvent plus agressifs, ont un pronostic moins favorable et ont un risque plus élevé de se propager à d'autres parties du corps (métastases). 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) (**Clark *et al.*, 2013**).

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

**Tableau 2** : Tableau de correspondance (Classification OMS 1973 et 2004)

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

## 2.4. Symptômes

Le cancer de la vessie peut être difficile à détecter aux stades précoces car il peut ne présenter aucuns symptômes. Les signes et symptômes deviennent souvent plus évidents à mesure que la tumeur se développe ou se propage.

- Un symptôme commun du cancer de la vessie est la présence de sang dans l'urine, appelée hématurie. Cela peut modifier la couleur de l'urine, la rendant orange, rose ou rouge. Parfois, la quantité de sang est si minime qu'elle n'est pas visible à l'œil nu et ne peut être détectée qu'au microscope lors d'un examen médical.

En plus de la présence de sang dans l'urine, il existe plusieurs autres signes et symptômes qui peuvent être associés au cancer de la vessie. Les principaux incluent :

- Besoin d'uriner plus souvent que d'habitude, également appelé mictions fréquentes ;



- Besoin pressant et soudain d'uriner, connu sous le nom de mictions urgentes ;
- Brûlure ou douleur lors de la miction ;
- Difficulté à uriner ou jet d'urine faible ;
- Douleur dans le bas du dos ou dans la région pelvienne **(W4)**.

## **2.5. Diagnostic**

Le diagnostic des tumeurs vésicales est basé sur plusieurs examens :

### **2.5.1. Examen clinique**

Lors d'une première consultation, le médecin réalise un examen clinique qui comprend souvent l'auscultation de l'abdomen et des touches rectal et vaginal. Ces examens permettent de détecter toute anomalie au niveau de la vessie, même si les résultats peuvent être normaux chez les personnes présentant une tumeur superficielle. Cependant, en cas de forme avancée de la maladie, des anomalies peuvent être repérées lors de ces examens. C'est pourquoi ils font partie intégrante de l'évaluation initiale des patients suspectés de cancer de la vessie **(W5)**.

### **2.5.2. Examen cytbactériologique des urines (ECBU) et la recherche de cellules cancéreuses dans les urines**

L'examen cytbactériologique des urines est une procédure importante pour évaluer la présence de sang, de cellules tumorales et d'éventuelles infections urinaires. C'est un outil précieux pour aider au diagnostic et à la gestion des problèmes urinaires **(W6)**.

### **2.5.3. Echographie de l'appareil urinaire**

L'échographie abdomino-pelvienne est une modalité d'imagerie non invasive qui permet d'examiner la vessie, les reins et les voies urinaires. Elle peut aider à détecter des anomalies telles que des tumeurs ou des masses suspectes au niveau de la paroi de la vessie. C'est un outil utile dans l'évaluation initiale des patients présentant des symptômes urinaires ou des facteurs de risque de cancer vésical **(W6)**.

### **2.5.4. Cystoscopie**

Elément de base du diagnostic, qui permet de confirmer ou d'exclure la présence d'une tumeur vésicale.

La cystoscopie peut être réalisée par anesthésie locale ou générale, et se fait par l'insertion dans l'urètre d'un tube lumineux dont l'extrémité est dotée d'une caméra afin de rechercher la tumeur à l'intérieur de la vessie et de l'urètre.

Le médecin peut insérer un instrument chirurgical très fin dans le tube du cystoscope afin de prélever une biopsie (Sun & Trinh, 2015).

### 2.5.5. Examen anatomopathologique

Cet examen révèle les caractéristiques spécifiques de la tumeur et permet de déterminer le type du cancer vésical.

En fait, Il s'agit de l'analyse en laboratoire des cellules tumorales. Cette analyse est effectuée sur le ou les échantillons de tumeur retirés lors de la cystoscopie (W6).

### 2.5.6. Examen radiologique

Réalisé suite à un examen anatomopathologique, si ce dernier révèle que la tumeur c'est propagée dans les couches musculaires de la vessie.

L'examen radiologique est nécessaire pour déterminer si la tumeur s'est également développée dans les ganglions lymphatiques et les tissus situés à l'extérieur de la vessie.

Il consiste en la réalisation d'un scanner ou d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'abdomen et du bassin (W6).

## 2.6. Traitement

Les traitements pour le cancer de la vessie peuvent varier selon plusieurs facteurs, notamment le stade de la maladie, le type de cancer et les préférences du patient. La chirurgie est souvent le traitement principal pour le cancer de la vessie, en particulier pour les tumeurs non invasives. Cependant, dans les cas plus avancés ou agressifs, la chimiothérapie et/ou la radiothérapie peuvent être utilisées en complément de la chirurgie pour améliorer les résultats ou pour traiter les cancers métastatiques. Une approche multidisciplinaire est souvent utilisée pour élaborer un plan de traitement optimal.

### **2.6.1. 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 résection transurétrale de vessie (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 (**Kim et al., 2017**).

### **2.6.2. 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 (**W7**).

### **2.6.3. 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 (**Kim et al., 2017**).

### **2.6.4. Immunothérapie**

L'immunothérapie en cancérologie, 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 RTUV est le traitement de référence en cas des tumeurs superficielles de vessie. Des études ont montré que ce vaccin diminue la récurrence des tumeurs, l'évolution de la maladie et la mortalité liée aux cancers superficiels de la vessie (**Boissier & Ladoire, 2018**).

### 2.6.5. Thérapie génique

On connaît également la thérapie génique qui est proposé comme cible thérapeutique -toujours en essais clinique- dans les cancers de vessie, cette dernière consiste à développer des médicaments visant les récepteurs à activité tyrosine kinase qui envahissent le muscle vésical en présence de tumeurs tels : *EGFR*, *ERBB2*, *FGFR3* (**Tony et al., 2019**).

*Chapitre 3*

*Génétique du cancer*  
*de la vessie*

### 3. Génétique du cancer vésical

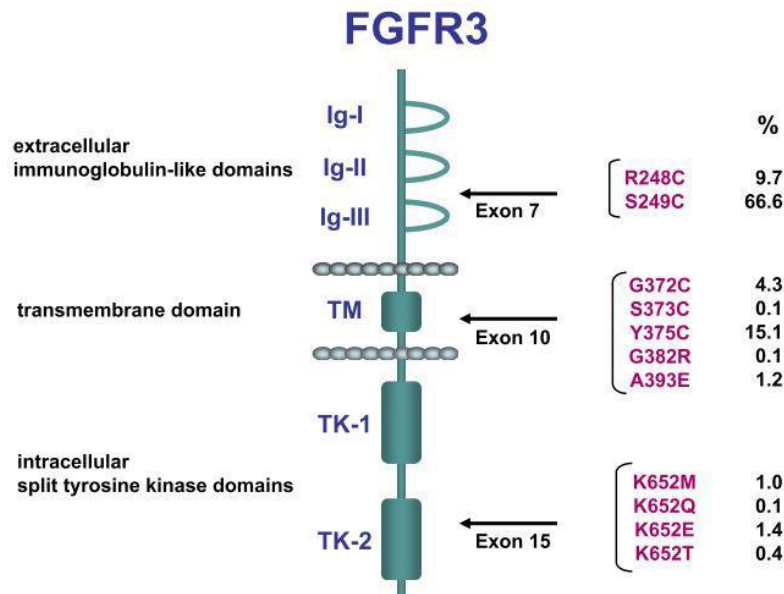
Le cancer de la vessie est une maladie génétique, survenant lorsque des cellules de la vessie subissent des mutations dans leur ADN, ce qui les amène à se multiplier de façon incontrôlée formant des tumeurs. La formation d'une tumeur résulte d'un déséquilibre entre des facteurs stimulant la division cellulaire et d'autres inhibant cette division. Ce déséquilibre est souvent lié à des mutations dans les gènes contrôlant ces différents facteurs. Dans la plupart des cas, ces mutations passent inaperçues car les mécanismes de réparation de l'ADN les corrigent. Cependant, dans certains cas, ces mutations peuvent affecter la structure d'un gène contrôlant la multiplication cellulaire. Une mutation peut modifier un facteur stimulateur de la prolifération cellulaire en amplifiant ses propriétés activatrices. Dans ce scénario, la cellule est constamment en multiplication car elle est anormalement stimulée par le facteur muté. Les gènes susceptibles de subir ce type de modifications sont appelés proto-oncogènes. Lorsqu'ils sont convertis en oncogènes par des mutations leur conférant un phénotype dominant, ces proto-oncogènes peuvent jouer un rôle significatif dans le développement tumoral. Les modifications des proto-oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur sont les principaux moteurs de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse. Cette transformation n'est pas le résultat d'une seule mutation, mais plutôt le fruit d'un processus dynamique impliquant des cascades d'événements génétiques. Ces événements peuvent découler de la modification de plusieurs proto-oncogènes, de gènes suppresseurs de tumeur, ou des deux à la fois.

#### 3.1. Proto-oncogènes

##### 3.1.1. Gène *FGFR3* (*Fibroblast Growth Factor Receptor 3*)

Le gène *FGFR3* est localisé sur le chromosome 4p16.3. Il est composé de 19 exons contenant les instructions nécessaires à la formation du récepteur FGFR3 et à son fonctionnement correct dans la cellule. FGFR3 est un récepteur tyrosine kinase crucial qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la croissance cellulaire et du développement. Il est transmembranaire, et divisé en 3 régions : un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire. La partie extracellulaire possède 2 à 3 domaines de type immunoglobuline et la partie intracellulaire un domaine tyrosine kinase (**Figure 7**). Les mutations *FGFR3* ont été identifiées sur 3 exons : les exons 7, 10 et 15. Elles 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 (**Figure 7**) (Tomlinson *et al.*, 2007; Mahé, 2015).



**Figure 7** : Fréquence relative et position des mutations de *FGFR3* dans les cancers de la vessie (Mahé, 2015).

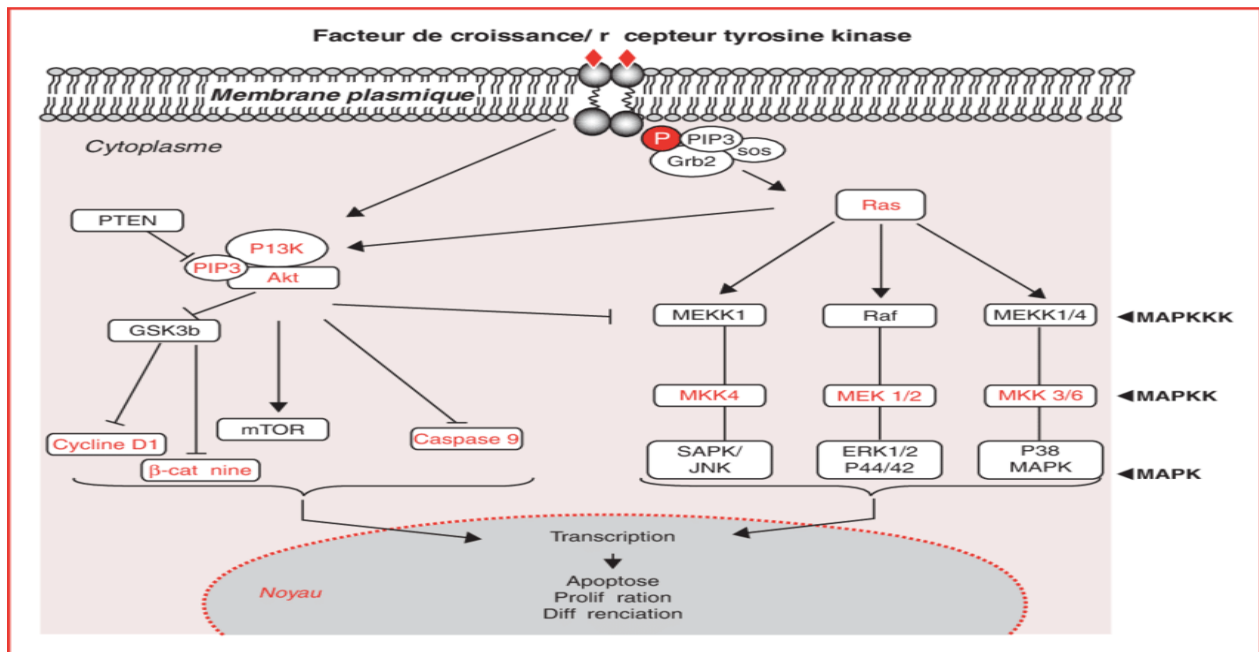
### 3.1.2. H-RAS (Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog)

Le gène *HRAS*, ou proto-oncogène *HRAS*, est un gène situé sur le chromosome 11 en position 15.5 (11p15.5). Il appartient à la famille des oncogènes Ras. Ce gène code pour la protéine H-Ras ou p21, une GTPase dont l'activation se fait après liaison à une molécule GTP. Cette protéine est impliquée dans divers processus cellulaires, notamment la croissance, la division cellulaire (prolifération), l'apoptose (mort cellulaire programmée), ainsi que la transduction du signal (Mahé, 2015). Les mutations activatrices des gènes *RAS*, et notamment *HRAS* avaient été rapportées dans 30 à 40 % des cas des tumeurs papillaires de bas grade (Li *et al.*, 2018).

### 3.1.3. Gène PI3K (Phosphoinositide 3-kinase)

Situé sur le chromosome 3q26.32, code pour la protéine p110 alpha (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). Cette enzyme joue un rôle crucial dans la régulation de divers

processus cellulaires, tels que la croissance cellulaire, la survie, la prolifération et la motilité : réponses cellulaires impliquées dans la progression tumorale. La voie de signalisation PI3K est souvent activée de manière aberrante dans le cancer, contribuant ainsi au développement et à la progression de la maladie. Le gène *PI3K*, possède une mutation activatrice dans 20-30% des tumeurs superficielles de la vessie de bas grade et de faible stade. Par opposition, ces mutations ont une prévalence très faible dans les tumeurs de vessie de haut grade et invasives (Goebell *et al.*, 2010). L'une des voies importantes activées par les mutations de PI3K dans le contexte du cancer de la vessie est la voie mTOR représentant une voie de signalisation cellulaire essentielle qui régule la croissance cellulaire, la prolifération et le métabolisme. L'activation de la voie PI3K conduit à une phosphorylation accrue de mTOR et à son activation. Cela favorise la croissance et la survie des cellules cancéreuses, ainsi que leur capacité à former des tumeurs. De plus, les mutations du gène PI3K peuvent conférer aux cellules cancéreuses une résistance à l'apoptose (Graupera *et al.*, 2008; Mahé, 2015) (figure 8).



**Figure 8 :** Voie MAPK/PI3K dans les cancers de la vessie (Graupera *et al.*, 2008)

### 3.1.4. EGFR (Epidermal growth factor)

Le facteur de croissance épidermique EGF, est situé sur le bras court du chromosome 7 en position 7p11.2, contient 28 exons et s'étend sur près de 200 kb. Il code pour une protéine de 53



acides aminés, transmembranaire impliquée dans divers processus cellulaires tels que la prolifération, la différenciation, la motilité et la survie cellulaire.

L'importance de l'EGF dans la carcinogénèse vésicale a été suggérée par de nombreuses études qui ont démontré l'association de la surexpression du récepteur EGFR ainsi que la surexpression du récepteur EGFR associé à un de ces ligands (EGF, TGF alpha principalement) à la progression tumorale vésicale (**Siddiqui et al., 2019**).

## **3.2. Gènes suppresseurs de tumeurs**

### **3.2.1. Gène *P53***

La P53 ou TP 53 (Tumor Protein of 53 kDa), est une phosphoprotéine nucléaire de 393 acides aminés, dont le gène est localisé sur le bras court (p) du chromosome 17 au locus 17p13.1. Il est constitué de 11 exons et s'étend sur une longueur totale de 20 kilobases (kb).

Le rôle de la p53 est essentiel pour le maintien de l'intégrité du génome. Elle agit en bloquant la division cellulaire lorsqu'elle détecte des altérations du génome, permettant ainsi à la cellule de réparer ces altérations avant de continuer à se diviser. Cette fonction est essentielle pour éviter la multiplication clonale de cellules mutées, qui pourrait entraîner le développement du cancer.

A l'opposé, la protéine mutée n'a pas les mêmes propriétés anti-oncogènes ; elle permet à la cellule de croître anarchiquement en accumulant des mutations.

La mutation *TP53* est retrouvée chez 50% des patients atteints de cancers vésicaux (**Wu et al., 2019**).

### **3.2.2. Gène *RB* (Rétinoblastome 1)**

Le gène *RBI*, situé sur le chromosome 13 en position 14.2 (13q14.2), est un gène suppresseur de tumeur bien connu. Lorsque les deux allèles de *RBI* sont inactivés par des mutations et/ou des délétions, cela peut en effet contribuer au développement du cancer de la vessie. Cette inactivation complète du gène *RBI* permet une progression anormale du cycle cellulaire et une prolifération cellulaire non régulée, favorisant ainsi la formation de tumeurs.

Le gène du rétinoblastome (RB) code pour une protéine nucléaire qui agit comme un régulateur majeur du cycle cellulaire, principalement pendant la phase G1. Cette protéine contrôle la progression du cycle cellulaire en inhibant l'entrée des cellules dans la phase S, ce qui permet de prévenir une prolifération cellulaire incontrôlée. L'inactivation du gène *RB* est un événement

fréquent observé dans divers types de cancer. Outre le rétinoblastome, des altérations du gène *RB* sont également retrouvées dans d'autres types de tumeurs, notamment les sarcomes, le carcinome de la vessie et de la prostate. Cette inactivation du gène *RB* contribue à la progression tumorale en permettant une croissance cellulaire non régulée.

Ainsi le cancer de la vessie à stade avancé et/ou métastatique est caractérisé par des mutations des gènes *P53* et *RBI* (Neuzillet *et al.*, 2012).

### 3.2.3. Gène *CDH1* (Cadhérine 1)

Le gène *CDH1* est localisé sur le bras long du chromosome 16 (16q22.1) et possède une séquence codante de 2,6 kb qui comprend 16 exons. Il contient les instructions nécessaires à la fabrication d'une protéine appelée cadhérine épithéliale ou E-cadhérine. Cette protéine est présente dans la membrane entourant les cellules épithéliales, qui recouvrent les surfaces et les cavités du corps telles que l'intérieur des paupières et de la bouche. La E-cadhérine fait partie d'une famille de protéines appelées cadhérines, qui jouent un rôle dans l'adhésion cellulaire en aidant les cellules voisines à se coller les unes aux autres pour former des tissus organisés. Les mutations du gène *CDH1* peuvent entraîner la production d'une protéine E-cadhérine non fonctionnelle ou une diminution de son expression. Dans les deux cas, cela perturbe l'adhésion cellulaire normale et peut conduire à une croissance cellulaire incontrôlée et à la formation de métastases. Dans le cas spécifique des cancers vésicaux, les altérations génétiques peuvent se produire au niveau transcriptionnel, ce qui signifie que la quantité de protéine E-cadhérine produite est réduite. Une diminution de l'expression de la E-cadhérine peut affaiblir les jonctions entre les cellules épithéliales de la vessie, favorisant ainsi l'invasion tumorale et la formation de métastases. En conséquence, une moindre expression de la E-cadhérine est associée à un pronostic plus grave des cancers vésicaux (Corso *et al.*, 2014).

### 3.2.4. Gène *PTEN* (Phosphatase and TENSin homolog)

Le gène suppresseur de tumeur *PTEN*, est situé sur le chromosome 10 à la région 10q23.31. Il 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 7**). Lorsque ce gène est inactivé, cela conduit à une activation constante de la voie *PI3K/AKT*, ce qui entraîne une augmentation de la synthèse des protéines, une progression accélérée du cycle cellulaire, une migration cellulaire

accrue et une meilleure survie des cellules tumorales. La délétion du gène *PTEN* est fréquemment retrouvée dans les tumeurs invasives, mais rare dans les tumeurs non invasives (**Puzio-Kuter et al., 2009**).

### 3.3. Gènes de détoxification : les glutathion-S transférases (GST)

#### 3.3.1. Famille GST

La famille des glutathion-S transférases (GST) est constituée d'un groupe d'isoenzymes impliquées dans la phase II de détoxification des xénobiotiques par conjugaison avec le glutathion (**Strange & Hayes, 2000**).

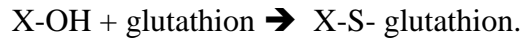
La superfamille des *GST* humain contient au moins 16 gènes subdivisés en 8 classes distinctes ( $\pi$ ), ( $\alpha$ ), ( $\sigma$ ), ( $\mu$ ), ( $\theta$ ), ( $\kappa$ ), ( $\omega$ ) et ( $\zeta$ ) qui sont codés par les gènes *GSTA*, *GSTM*, *GSTK*, *GSTO*, *GSTP*, *GSTS*, *GSTT* et *GSTZ* (**Safarinejad et al., 2013**). Les groupes sont répartis selon leurs propriétés structurales (similarité des séquences nucléotidique, localisations et nature du substrat) biochimiques (point isoélectrique) et immunologiques (**Tableau 3**).

**Tableau 3** : Classification des gènes GST (**Townsend & Tew, 2003**).

<b>GST Gene Classes</b>	<b>GST Class Members</b>
Alpha	GSTA1,GSTA2,GSTA3,GSTA4,GSTA5
Kappa	GSTK1
Mu	GSTM1, GSTM1L, GSTM2, GSTM3, GSTM4, GSTM5
Omega	GSTO1, GSTO2
Pi	GSTP1
Theta	GSTT1,GSTT2,GSTT4
Zeta	GSTZ1

#### 3.3.2. Mécanismes d'action

Les glutathion-S-transférases sont une famille de transférases impliquées dans la phase II de détoxification de nombreux composés hydrophobes et électrophiles comme les HAP. Ces transférases utilisent le glutathion comme composé endogène pour conjuguer le xénobiotique ou son métabolite succédant aux oxydations (phase I) si celles-ci n'ont pas suffi à éliminer le xénobiotique selon la formule suivante :

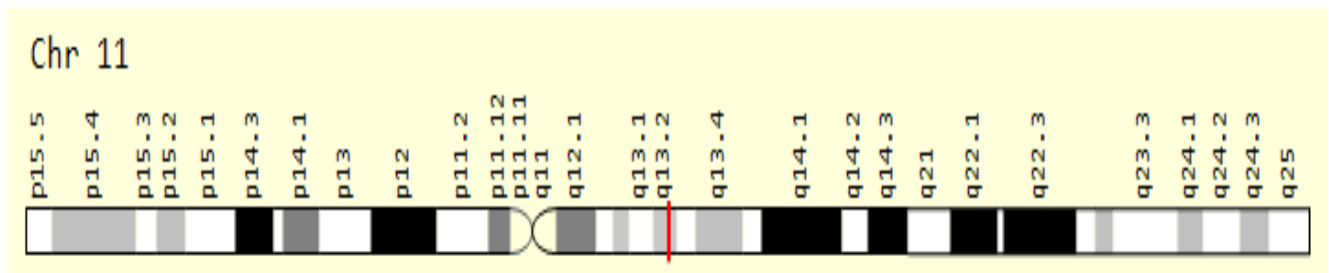


X : xénobiotique.

Le conjugué est généralement plus hydrosoluble et plus polaire et donc plus facilement éliminé (Hireche, 2019).

### 3.3.3. Gène d'intérêt : *GSTP1*

*GSTP1* est le membre le plus étudié de la famille GST, situé sur le chromosome 11q13.2. Il se compose de neuf exons et s'étend sur une longueur d'environ 3,2 kb (Figure 9)(W8).



**Figure 9** : Position du gène *GSTP1* sur le chromosome 11 (W8).

Le gène *GSTP1* code pour l'enzyme glutathion S-transférase pi d'une taille de 210 acides aminés et d'un poids moléculaire de 23356 Da, impliquée dans le métabolisme des xénobiotiques.

28 polymorphismes ont été décrits jusqu'à aujourd'hui (W8). Un polymorphisme fonctionnel commun au codon 105 : (rs1695 A.G) entraîne un changement d'isoleucine en valine (Ile105Val). Les individus porteurs de l'allèle Val ont une activité enzymatique réduite et une capacité de détoxification diminuée. Ce polymorphisme *GSTP1* Ile105Val a été associé à un risque accru de développer plusieurs cancers y compris le cancer vésical (Zhang *et al.*, 2017 ; Alquarni *et al.*, 2018).

# *Méta-analyse*

## 1. Stratégie de recherche d'articles

Notre étude analytique repose sur une recherche d'articles scientifiques pertinents traitant l'implication du polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* dans la carcinogenèse de la vessie. Pour recueillir tous les documents nécessaires à notre méta-analyse, nous avons d'abord examiné et évalué l'ensemble des textes en fonction de leur titre et de leur résumé. Afin d'éviter toute perte d'information, nous avons également effectué des recherches secondaires à partir des listes de références des études originales et des articles de synthèse (revues systématiques) portant sur l'association entre le polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* et le cancer vésical. Cette analyse a été réalisée au cours du mois de Mai, en consultant plusieurs moteurs de recherche, y compris PubMed, Google Scholar, Science Direct, Semantic Scholar, et Europe PMC, en utilisant les mots clés suivants : « bladder cancer », « GSTP1 », « Ile105Val polymorphism » et « risk factor ».

### 1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles utilisés

Les études sélectionnées 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 polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* dans carcinogenèse de la vessie ;
- Les articles utilisés ont porté sur une période allant de 2005 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%) et de la valeur P ;
- 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.

## 1.2. 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 ;
- La technique 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 :**

AG + GG (hétérozygote + homozygote récessif).

AG (hétérozygote)

GG (homozygote récessif)

### **Génotype sauvage :**

AA (homozygote dominant)

## 1.3. Analyses statistiques

Dans notre étude, nous avons mesuré la relation entre le facteur de risque (génotypes à risque du polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1*) et le cancer vésical en utilisant le rapport des cotes (odds ratio, OR) avec un intervalle de confiance (IC) de 95%. L'OR et la valeur p ont été calculés à l'aide du logiciel Epi-info (version 6).

## 1.4. 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 sélectionnées en trois sous-groupes de populations selon la région d'étude : africaine, asiatique et caucasienne. Cela nous

permettra de comparer l'ampleur de l'impact (constitution génétique) sur l'incidence de la maladie dans chacune de ces populations.



---

---

## 2. Résultats et discussion

### 2.1. Principales caractéristiques des articles retenus

Dans le cadre de notre stratégie de recherche, plus de 1498 documents potentiels ont été trouvés, dont 1200 de (Google Scholar), 8 de (Pubmed), 69 de Science Direct, 133 de (Sementic scholar), et 88 de (Europe PMC). Selon nos critères d'exclusion et d'inclusion, un total de 15 études cas-témoins ont été sélectionnées pour cette méta-analyse.

Les études en question sont prises des travaux suivants : **Rampal *et al.* (2019)** ; **Altunkal *et al.* (2018)** ; **Benish *et al.* (2017)** ; **Matic *et al.* (2014)** ; **Reszka *et al.* (2014)** ; **Pandith *et al.* (2013)** ; **Safarinejad *et al.* (2013)** ; **Lesseur *et al.* (2012)** ; **Reszka *et al.* (2011)** ; **Fontana *et al.* (2009)** ; **Pradubkaew *et al.* (2009)** ; **Yuan *et al.* (2008)** ; **Broborg *et al.* (2005)** ; **Saad *et al.* (2005)** ; **Srivastara *et al.* (2005)** (Tableau 4).

Les 15 études ont englobé un total de 7058 sujets dont 2989 cas souffrant de cancer vésical de différents grades et stades et 4069 témoins présumés sains. Les sujets sont des deux sexes, d'âge variable et issu de différents groupes ethniques d'origine asiatique, caucasienne et africaine.

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

- 1103 cas et 1696 témoins appartenant à la population asiatique.
- 1814 cas et 2291 témoins appartenant à la population caucasienne.
- Et enfin, 72 cas et 82 témoins appartenant à la population africaine.

Nom de l'auteur principal, l'année	Groupe Ethnique	N cas	N témoins	OR/ IC à 95%	P-valeur	Technique de géotypage	Génotype à risque AG+GG AG GG		Génotype sauvage AA	
							Cas	Témoins	Cas	Témoins
<b>Srivastara, (2005)</b>	Asiatique (Inde)	106	370	2,36 (1,46-3,84) 2,02 (1,23-3,35) 6,68 (2,71-16,60)	<0,001 0,0048 <0,001	<b>PCR-RFLP</b>	73(68,87%) 58 (54,72%) 15 (14,15%)	179 (48,38) 166 (44,87%) 13 (3,51%)	33 (31,13%)	191(51,62%)
<b>Pradubkaew, (2009)</b>	Asiatique (Thaïlande)	139	278	0,59 (0,37-0,92) 0,53 (0,32-0,86) 0,96 (0,39-2,32)	0,018 0,0084 0,92	<b>PCR-RFLP</b>	45 (32,37%) 35 (25,18%) 10 (7,19%)	125 (44,96%) 108 (38,85%) 17 (6,11%)	94 (67,63%)	153(55,04%)
<b>Reszka, (2011)</b>	Asiatique (Chine)	200	200	1,20 (0,79-1,82) 0,99 (0,62-1,56) 1,85 (1,02-3,37)	0,42 0,96 0,044	<b>PCR</b>	117 (58,5%) 72 (36%) 45 (22,5%)	108 (54%) 81 (40,5%) 27 (13,5%)	83 (41,5%)	92 (46%)
<b>Safarinejad, (2013)</b>	Asiatique (Iran)	166	332	2,23 (1,48-3,36) 1,84 (1,21-2,82) 9,56 (3,81-24,71)	<0,001 0,0038 <0,001	<b>PCR-RFLP</b>	112 (67,47%) 88 (53,01%) 24 (14,46%)	160 (48,19%) 152 (45,78%) 8 (2,41%)	54 (32,53%)	172(51,81%)
<b>Pandith, (2013)</b>	Asiatique (Inde)	180	210	1,23 (0,76-1,99) 1,16 (0,70-1,90) 2,47 (0,54-12,70)	0,43 0,62 0,2	<b>PCR-RFLP</b>	51 (28,33%) 45 (25%) 6 (3,33%)	51 (24,28%) 48 (22,86%) 3 (1,43%)	129 (71,67%)	159(75,71%)
<b>Benish, (2017)</b>	Asiatique (Pakistan)	200	200	1,14 (0,75-1,72) 1,11 (0,72-1,72) 1,37 (0,61-3,09)	0,58 0,70 0,52	<b>PCR</b>	94 (47%) 77 (38,5%) 18 (9%)	88 (44%) 74 (37%) 14 (7%)	105 (52,5%)	112 (56%)
<b>Altunkal, (2018)</b>	Asiatique (Turquie)	60	60	0,76 (0,34-1,68) 0,81 (0,35-1,88) 0,54 (0,09-2,86)	0,58 0,73 0,65	<b>RCR-RFLP</b>	22 (36,67%) 19 (31,67%) 3 (5%)	26 (43,33%) 21 (35%) 5 (8,33%)	38 (63,33%)	34 (56,67%)

<b>Rampal, (2019)</b>	Asiatique (Inde)	52	46	1,19 (0,48-2,99) 1,54 (0,57-4,15) 0,23 (0,01-2,46)	0,84 0,47 0,37	<b>PCR-RFLP</b>	19 (36,54%) 18 (34,62%) 1 (1,92%)	15 (32,61%) 11 (23,91%) 4 (8,7%)	33(63,46%)	31(67,39%)
<b>Total</b>	<b>Asiatique</b>	1103	1696	1,18 (1,01-1,37) 1,03 (0,88-1,22) 2,22 (1,65-3,01)	0,04 0,71 <0,001	<b>PCR PCR-RFLP</b>	533 (48,41%) 412 (37,35%) 122 (11,06%)	752(42,47%) 661(38,97%) 91(5,37%)	569(51,59%)	944(55,66%)
<b>Broborg, (2005)</b>	Caucasien (Suède)	61	155	1,30 (0,68-2,49) 1,16 (0,58-2,31) 1,97 (0,71-5,46)	0,48 0,77 0,23	<b>TaqMan</b>	37 (60,66%) 27 (44,26%) 10 (16,4%)	84 (54,2%) 69 (44,52%) 15 (9,68%)	24 (39,34%)	71 (45,80%)
<b>Yuan, (2008)</b>	Caucasien (USA)	657	684	0,84 (0,67-1,05) 0,79 (0,63-1,00) 1,06 (0,73-1,53)	0,13 0,049 0,82	<b>PCR</b>	356 (54,18%) 274 (41,70%) 82 (12,48%)	400 (58,48%) 327 (47,81%) 73 (10,67%)	301(45,82%)	284 (41,52%)
<b>Fontana, (2009)</b>	Caucasien (France)	51	45	2,55 (1,04-6,35) 2,91 (1,11-7,71) 1,40 (0,25-7,81)	0,04 0,027 0,95	<b>PCR-RFLP</b>	31 (60,78%) 27 (52,94%) 4 (7,84%)	17 (37,78%) 13 (28,89%) 4 (8,89%)	20 (39,22%)	28 (62,22%)
<b>Lesueur, (2012)</b>	Caucasien (USA)	658	928	0,98 (0,80-1,21) 0,98 (0,78-1,21) 1,02 (0,72-1,44)	0,92 0,86 0,98	<b>GoldenGate</b>	364 (55,32%) 289 (43,92%) 75 (11,4%)	517 (55,71%) 414 (44,61%) 103 (11,10%)	294(31,68%)	411(44,28%)
<b>Reszka, (2014)</b>	Caucasien (Pologne)	244	365	0,86 (0,61-1,21) 0,91 (0,64-1,29) 0,67 (0,35-1,27)	0,41 0,63 0,25	<b>PCR</b>	128 (52,46%) 109(44,67%) 19 (7,79%)	205 (56,15%) 166 (45,47%) 39 (10,68%)	116(47,54%)	160 (43,84%)
<b>Matic (2014)</b>	Caucasien (Serbie)	143	114	0,98 (0,58-1,67) 1,07 (0,61-1,88) 0,74 (0,32-1,74)	0,95 0,91 0,58	<b>PCR</b>	81 (56,64%) 65 (45,45%) 16 (11,19%)	65 (57,02%) 48 (42,11%) 17 (14,91%)	62 (43,36%)	49 (42,98%)

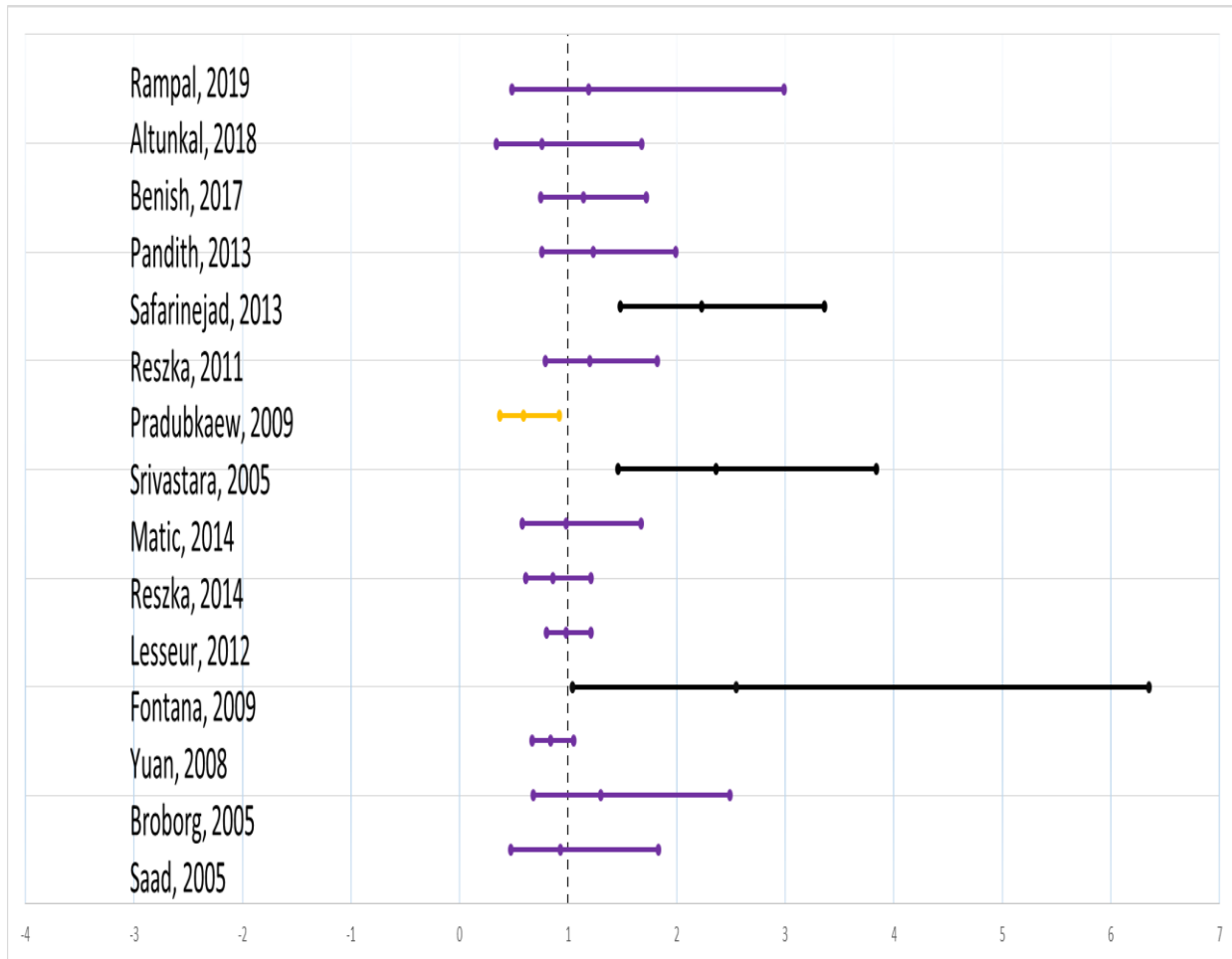
<b>Total</b>	<b>Caucasien</b>	1814	2291	0,95 (0,84-1,08) 0,94 (0,82-1,07) 1,01 (0,82-1,24)	0,44 0,34 0,98	<b>PCR</b> <b>PCR-FRLP</b> <b>GoldenGate</b> <b>TaqMan</b>	997 (54,96%) 791 (43,60%) 206 (11,36%)	1288(56,22%) 1037(45,26%) 251(10,96%)	817(45,04%)	1003(43,78%)
<b>Saad, (2005)</b>	Africain (Egypte)	72	82	0,93 (0,47-1,83) 0,65 (0,30-1,41) 2,38 (0,75-7,86)	0,94 0,32 0,17	<b>PCR</b>	32 (44,45%) 19 (26,4%) 13 (18,05%)	38 (46,34%) 32 (39,02%) 6 (7,32%)	40 (55,55%)	44 (53,66%)
<b>Total</b>	<b>africain</b>	72	82	0,93 (0,47-1,83) 0,65 (0,30-1,41) 2,38 (0,75-7,86)	0,94 0,32 0,17	<b>PCR</b>	32 (44,45%) 19 (26,4%) 13 (18,05%)	38 (46,34%) 32 (39,02%) 6 (7,32%)	40 (55,55%)	44 (53,66%)
<b>Total</b>	<b>Asiatique Caucasienne Africain</b>	2989	4069	1,05 (0,95-1,16) 0,99 (0,89-1,09) 1,37 (0,16-1,62)	0,32 0,80 <0,001	<b>PCR</b> <b>PCR-FRLP</b> <b>GoldenGate</b> <b>TaqMan</b>	1563 (52,29%) 1222 (40,88%) 341 (11,41%)	2078 (51,06%) 1730 (42,51%) 348 (8,55%)	1426 (47,71%)	1991 (48,94%)

**Tableau 4 : Principaux caractères des 15 études cas-témoins incluses dans cette méta-analyse.**

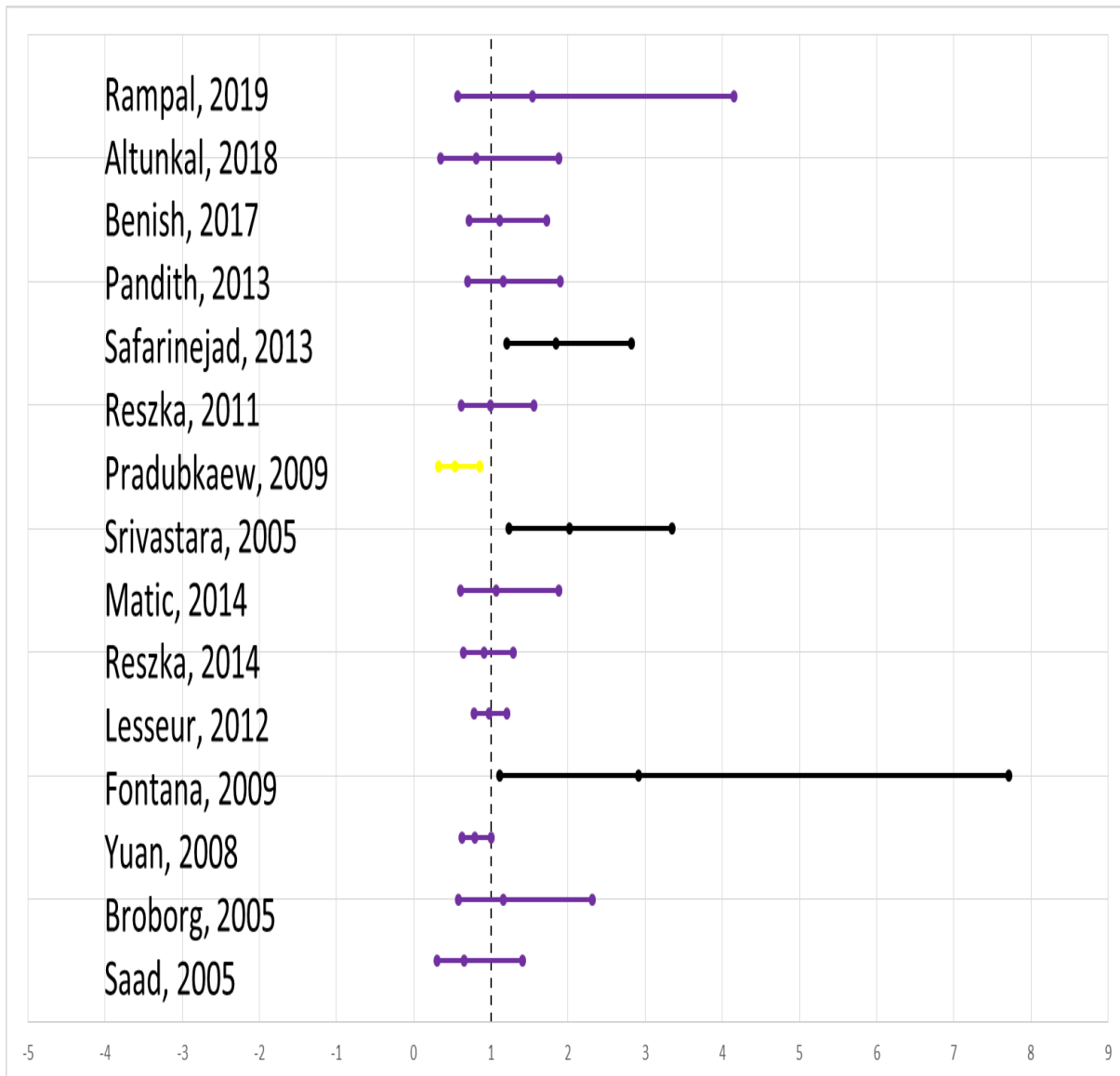
(Calcul de l'OR : ● AG+GG vs AA    ● AG vs AA    ● GG vs AA)

## 2.2. Recherche d'association entre les génotypes testés et le cancer vésical

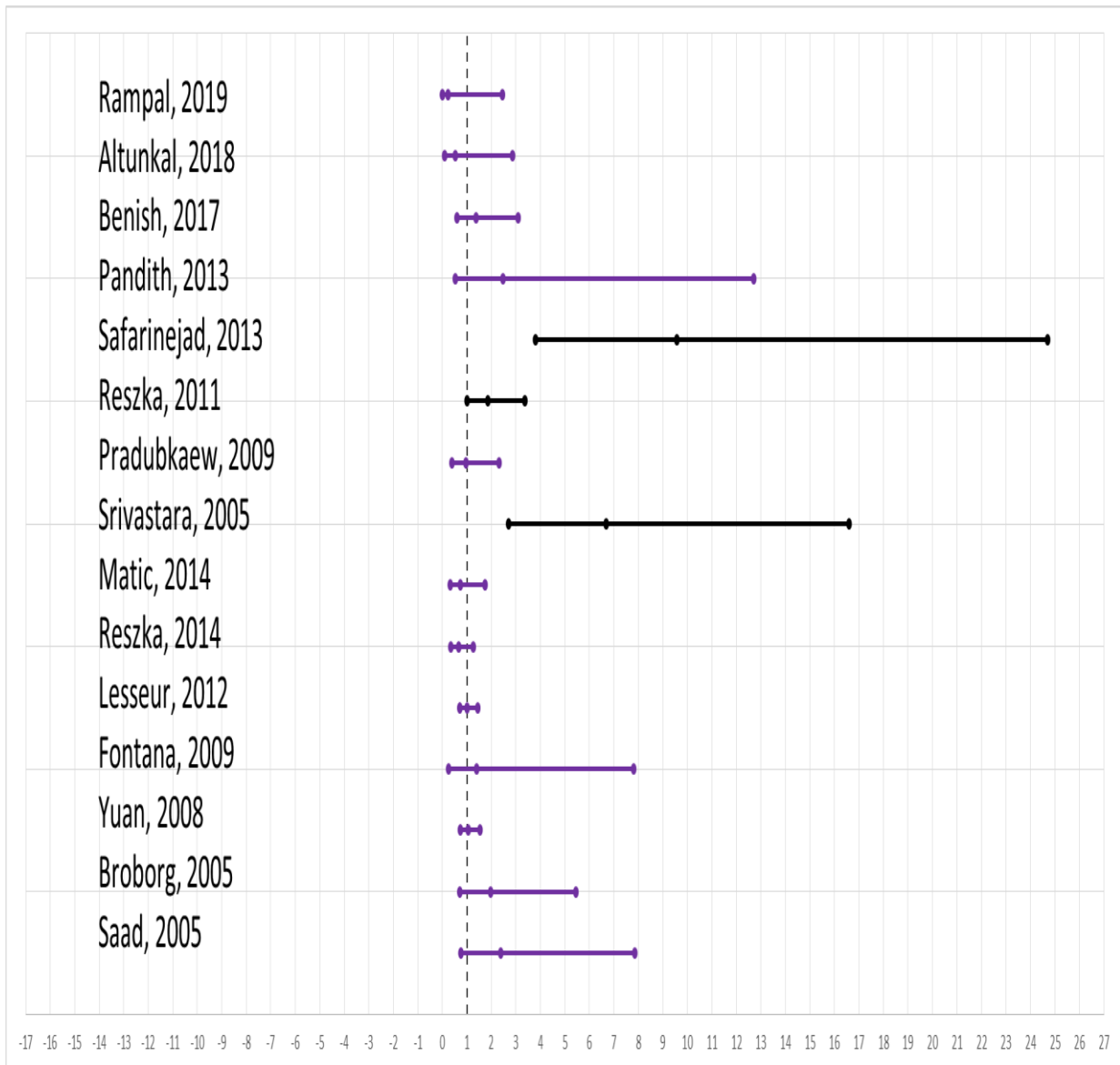
Des graphiques en forêt « Forest- plot » ont été établis, afin d'indiquer les OR et les IC à 95% pour chaque étude selon les génotypes à risque étudiés (**Figures 10, 11 et 12**).



**Figure 10 :** Forest Plot représentant les 15 études cas-témoins de notre méta-analyse en prenant compte le génotype **AG+GG vs AA** (les études sont ordonnées selon les groupes ethniques : asiatique, caucasien et africain).



**Figure 11 :** Forest Plot représentant les 15 études cas-témoins de notre méta-analyse en prenant compte le génotype **AG vs AA** (les études sont ordonnées selon les groupes ethniques : asiatique, caucasien et africain).



**Figure 12 :** Forest Plot représentant les 15 études cas-témoins de notre méta-analyse en prenant compte le génotype **GG vs AA** (les études sont ordonnées selon les groupes ethniques : asiatique, caucasien et africain).

D'après les **Figures 10, 11 et 12**, représentant les graphiques Forest plot des 15 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 AG+GG** pourrait augmenter la possibilité d'avoir une tumeur vésicale. En effet, les études de **Safarinjad *et al.* (2013)** (OR= 2,23 ; 95%IC= [1,48-3,36] ;  $p < 0,001$ ), de **Srivastara *et al.* (2005)** (OR= 2,36 ; 95%IC= [1,46-3,84] ;  $p < 0,001$ ) et celle de **Fontana *et al.* (2009)** (OR= 2,55 ; 95%IC= [1,04-6,35] ;  $p = 0,04$ ) ont montré une association significative entre ce génotype et la carcinogénèse vésicale. Il est à noter que seule l'étude de **Pradubkaew *et al.* (2009)** a montré que le génotype AG+GG est un facteur protecteur (OR= 0,59 ; 95%IC= [0,37-0,92] ;  $p = 0,018$ ).
- **Le génotype à risque AG** pourrait aussi augmenter la probabilité de développer un cancer vésical comme le montre les études précédentes de **Safarinjad *et al.* (2013)** (OR= 1,84 ; 95%IC= [1,21-2,82] ;  $p < 0,0038$ ), de **Srivastara *et al.* (2005)** (OR= 2,02 ; 95%IC= [1,23-3,35] ;  $p < 0,0048$ ) et de **Fontana *et al.* (2009)** (OR= 2,91 ; 95%IC= [1,11-7,71] ;  $p = 0,0027$ ). De même, seule l'étude de **Pradubkaew *et al.* (2009)** a montré que le génotype AG est un facteur protecteur (OR= 0,53 ; 95%IC= [0,32-0,86] ;  $p = 0,0084$ ).
- **Le génotype à risque GG** pourrait aussi être un facteur de risque pour le développement de ce type de cancer comme le montre l'étude de **Reszka *et al.* (2011)** (OR= 1,85 ; 95%IC= [1,02-3,37] ;  $p = 0,044$ ), de **Srivastara *et al.* (2005)** (OR= 6,68 ; 95%IC= [2,71-16,60] ;  $p < 0,0048$ ) et celle de **Safarinjad *et al.* (2013)** avec un risque plus accru (OR= 9,56 ; 95%IC= [3,81-24,71] ;  $p < 0,001$ ).

D'après le **Tableau 4**, les résultats globaux indiquent que le génotype à risque GG du polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* semble augmenter le risque de la tumeur vésicale (OR= **1,37** ; 95%IC= [0,16-1,62] ;  $p < 0,001$ ). Cependant, aucune association n'a été trouvée entre le génotype hétérozygote AG ou le génotype AG+GG et le cancer étudié (OR= 0,99 ; 95%IC= [0,89-1,09] ;  $p = 0,32$  ; OR= 1,05 ; 95%IC= [0,95-1,16] ;  $p = 0,80$  ; respectivement).

Nos résultats concordent avec ceux de la méta-analyse de **Song *et al.***, portée sur 34 études cas-témoins, incluant 7236 cas et 8468 témoins. Selon ces auteurs, une association hautement significative a été trouvée entre le polymorphisme étudié et la susceptibilité de développement d'un cancer vésical selon le modèle génétique homozygote (GG vs AA : OR = 1,33, 95%CI = [1,04–



1,69] ;  $p < 0,05$ ), ou le modèle dominant (AG +GG vs AA : OR = 1,13, 95%CI = [1,01–1,28] ;  $p < 0,05$ ) (Song *et al.*, 2019). Par ailleurs, nos résultats sont contradictoires à ceux rapportés par les méta-analyses d'Ilmawan *et al.* de Zhang *et al.* et de Yu *et al.* incluant respectivement 17, 19 et 23 études cas-témoins et ne révélant aucune association entre le polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* et la carcinogénèse vésicale (GG vs AA : OR 95%CI=1,11 [0,97-1,26] ;  $p = 0,1190$ ) ; (GG vs AA: OR = 1,36, 95%CI =[0,98–1,90] ;  $p > 0,05$  ; (GG + AG vs. AA : OR = 1,07, 95%CI = [0,96–1,20] ;  $p > 0,05$ ) (Ilmawan *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2016).

La présente méta-analyse indique que le locus polymorphe *GSTP1* pourrait être un facteur important de susceptibilité génétique au cancer de la vessie. Le mécanisme derrière cette association suggère que les personnes ayant l'allèle G de *GSTP1* présentent une activité enzymatique plus faible de détoxification des composés cancérigènes (Srivastara *et al.*, 2005). En effet, il a été rapporté que la *GSTP1* est une enzyme majeure de détoxification des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) retrouvés dans la fumée du tabac ou dans d'autres secteurs professionnels, et d'autres constituants toxiques, tels que l'acroléine, en favorisant la conjugaison de ces substances cancérigènes électrophiles avec le glutathion, améliorant ainsi leur excrétion dans les urines (Yuan *et al.*, 2008). La substitution A-G au niveau du nucléotide 313 (exon 5) du gène *GSTP1* entraîne une mutation faux-sens au niveau du codon 105 de la protéine, changeant l'Isoleucine par une Valine (Ile105Val) dans le site de liaison de l'enzyme au substrat. Ce changement d'un résidu Ile par un résidu Val, qui est moins volumineux et plus hydrophobe, entraîne des altérations du site catalytique de la *GSTP1* et de ce fait la diminution de son activité détoxifiante (Ali-Osman *et al.*, 1997 ; Pandith *et al.*, 2013).

### 2.3. Recherche d'association entre les génotypes testés et le cancer vésical entre groupes ethniques

Par ailleurs, notre méta-analyse a montré une implication du polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* différente d'un groupe ethnique à un autre (Tableau 4) :

-Pour le groupe ethnique **asiatique** les résultats globaux couvrant 8 études cas-témoins, ont montré une association entre le polymorphisme étudié et le génotype à risque AG+GG (OR= 1,18

; 95%IC= [1,01-1,37] ;  $p = 0,04$  ; Le risque d'atteinte par ce type de cancer se trouve augmenté avec le génotype homozygote muté GG (OR= 2,22 ; 95%IC= [1,65-3,01] ;  $p < 0,001$ ).

-Pour le groupe ethnique **caucasien**, les résultats globaux portés sur 6 études cas-témoins n'ont montré aucune association entre les génotypes à risque prospectés et la carcinogénèse vésicale : **AG+GG vs AA** (OR= 0,95; 95%IC= [0,84-1,08] ;  $p = 0,44$ ) ; **AG vs AA** (OR= 0,94; 95%IC= [0,82-1,07] ;  $p = 0,34$ ) ; **GG vs AA** (OR= 1,01; 95%IC= [0,82-1,24] ;  $p = 0,98$ ).

-La population **africaine** n'est représentée que par l'étude Egyptienne de **Saad et al. (2005)**, n'a montré aucune association entre les génotypes à risque testés et le cancer étudié : **AG+GG vs AA** (OR= 0,93 ; 95%IC= [0,47-1,83] ;  $p = 0,94$ ) ; **AG vs AA** (OR= 0,65 ; 95%IC= [0,30-1,41] ;  $p = 0,32$ ) ; **GG vs AA** (OR= 2,38 ; 95%IC= [0,75-7,86] ;  $p = 0,17$ ).

Nos résultats sont concordants avec ceux de **Song et al. (2019)** qui ont révélé une association accrue entre le génotype GG et le cancer vésical uniquement chez les asiatiques (GG vs AA : OR = 2,04, IC 95 % = [1,09–3,79] ;  $p < 0,05$ ). De même pour la méta-analyse de **Kellen et al. (2007)** qui ont enregistré des valeurs d'odds ratio élevées avec les génotypes AG et GG dans la population asiatique. Par contre, **Wu et al. (2013)** ont montré une association significative du polymorphisme étudié et le développement de ce cancer à la fois chez les asiatiques et les caucasiens (**GG vs AG+AA** : OR= 1,59 ; 95%IC= [1,01-2,51] ;  $p = 0,04$  ; OR= 1,51 ; 95%IC= [1,11-2,06] ;  $p = 0,01$  ; respectivement). Pour les autres méta-analyses à savoir celle de **d'Ilmawan et al. (2020)** et celle de **Yu et al. (2016)** aucune association n'a été trouvée entre le polymorphisme étudié et le cancer vésical dans tous les groupes ethniques.

Sur les 15 études cas-témoins choisies pour cette méta-analyse, cherchant l'implication du polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* dans l'apparition d'un cancer de vessie, les résultats étaient contradictoires. Ceci pourrait s'expliquer d'une part, par les différences de la taille des échantillons d'étude et d'autre part, par l'hétérogénéité génétique et environnementale entre les différents groupes ethniques.

En effet, cette différence d'implication du polymorphisme étudié 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, nutrition..), des facteurs génétiques peuvent également être à l'origine de l'émergence de ce type de cancer (**Cumberbatch *et al.*, 2018**).

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 (**Wu *et al.*, 2016**).

*Conclusion et  
perspectives*

Nous avons voulu à travers une méta-analyse, affirmer ou infirmer l'implication du polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* dans la carcinogénèse vésicale. L'étude a porté sur trois groupes ethniques (asiatique, caucasien, et africain), afin de pouvoir comparer l'ampleur de l'impact (constitution génétique) sur l'incidence de la maladie dans chacune des populations.

Nos résultats ont montré que le génotype à risque GG du polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* semble augmenter le risque de la tumeur vésicale. Cependant, aucune association n'a été trouvée entre le génotype hétérozygote AG ou le génotype combiné AG+GG et le cancer étudié. Ce risque se trouve 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.

A partir de ces résultats, il paraît évident que le cancer vésical n'est ni le résultat d'une exposition environnementale isolée, ni celui d'une mutation génétique unique mais le résultat de l'effet conjugué de facteurs génétiques et environnementaux.

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 ;
- Analyser à travers une autre méta-analyse l'effet combiné du polymorphisme d'intérêt et des différents facteurs de risque environnementaux (tabagisme, exposition professionnelle) sur l'apparition du cancer vésical.

*Références  
bibliographiques*

**Abelson, B., Sun, D., Que, L., Nebel, R.A., Baker, D., Popiel, P., et al. (2018).** Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. *Biol Sex Differ.* **9**(45): 2-13.

**Al-Ahmadie, H., Lin, O., Reuter, V.E. (2011).** Pathology and cytology of tumors of the urinary tract. Scardino PT, Lineham WM, Zelefsky MJ, Vogelzang NJ (Eds.). *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology.* 4th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. **16**:295-316.

**Ali, S.H.B., Bangash, K.S., Abdur Rauf, A., Younis, M., Anwar, k., et al. (2017).** Identification of novel potential genetic predictors of urothelial bladder carcinoma susceptibility in Pakistani population. *Fam Cancer.* **18**(4):577-594.

**Ali-Osman, F., Akande, O., Antoun, G., Mao, J.X., Buolamwini, J. (1997).** Molecular cloning, characterization, and expression in *Escherichia coli* of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase Pi gene variants. Evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins. *J Biol Chem.* **272**(15):10004.

**Alqarni, M.H., Muharram, M.M., Labrou, N.E. (2018).** Ligand-induced glutathione transferase degradation as a therapeutic modality: Investigation of a new metal-mediated affinity cleavage strategy for human GSTP1-1. *Int J Biol Macromol.* **116**: 84–90.

**Altunkol, A., Savaş, M., Dilmeç, F., Utanğaç, M.M., Abat, D., Gümüş, K., et al. (2018).** Detection of CYP1A1 and GSTP1 gene polymorphisms in bladder cancer patients in a Turkish population using a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method. *Turk J Urol.* **44**(2): 125-131.

**Andersson, K.E., McCloskey, K.D. (2014).** Lamina propria: the functional center of the bladder? *Neurourol Urodyn.* **33**(1):9-16.

**Boissier, R., Ladoire, S. (2018).** Why the urologist should be interested in immuno therapy, what are the indications established in 2018 and those in perspective. *Prog Urol.* **274**: 1-4.

**Bommas, T. (2008).** *Cours d'anatomie.* De Boeck (Ed.).

**Boron, W., Boulpaep, E. (2012).** *Medical Physiology.* 2nd Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier.

**Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. (2024).** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* **74**(3):229- 263.

**Broberg, K., Bjork, J., Paulsson, k., Hognlund, M., Albin, M.(2005).** Constitutional short telomeres are strong genetic susceptibility markers for bladder cancer. *Carcinogenesis*.**26** (7):1263-1271.

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

**Butler, P., Mitchell, A., Healy, J.C. (2012).** Applied Radiological Anatomy. Google Books. Cambridge University Press (Ed.), 390p.

**Chappidi, M.R., Kates, M., Tosoian, J.J., Johnson, M.H., Hahn, N.M., Bivalacqua, T.J., Pierorazio, P.M. (2017).** Evaluation of gender-based disparities in time from initial haematuria presentation to upper tract urothelial carcinoma diagnosis: analysis of a nationwide insurance claims database. *BJU.Int* **120**:377–386.

**Clark, P., Agarwal, N., Biagioli, M., Eisenberger, M., Greenberg, R., Herr, H. et al. (2013).** Bladder cancer. *JNCCN*. **11**:446-475.

**Corso, G., Figueiredo, J., Biffi, R., Trentin, C., Bonanni, B., Feroce, I., et al. (2014).** E-cadherin germline mutation carriers: clinical management and genetic implications. *Cancer Metastasis Rev*. **33**(4):1081-94.

**Cumberbatch, M.G.K., Jubber, I., Black, P.C., Esperto, F., Figueroa, J.D, Kamat, A.M., et al. (2018).** Epidemiology of bladder cancer: A Systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. *Eur Urol*. **74**(6):784-795.

**Drake, M.J, Gillespie, J.I, Hedlund, P., Harvey, I.J., Andersson, K.E., Lagou, M. (2006).** Muscarinic stimulation of the isolated whole rat bladder; pathophysiological models of detrusor overactivity. *Autonom Autac Pharmacol*.**26**:261–266.

**Drumm, B.T., Koh, S.D, Andersson, K.E, Ward, S.M. (2014).** Calcium signalling in Cajal-like interstitial cells of the lower urinary tract. *Nat Rev Urol*. **11**(10): 555-564.

**Eroschenko, V., Fiore, M. (2008).** DiFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations. 11th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, pp.272-274.

**Feldman, A.S., Efstathiou, J.A., Lee, R.J., Dahl, D.M., Michaelson, M.D., Zietman. et al. (2015).** Cancer of the bladder, ureter, and renal pelvis. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.**65**:896-916.

**Flaig, T.W., Spiess, P.E., Agarwal, N., Bangs, R., Boorjian, S.A., Buyyounouski, M.K., et al. (2018).** NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer. *JNCCN*. **16**(9).



**Fontana, L., Delort, L., Joumard, L., Rabiau, S., Bosviel, R., Saith, S., Guy, L., Boiteux, J., et al. (2009).** Genetic Polymorphisms in CYP1A1, CYP1B1, COMT, GSTP1 and NAT2 Genes and Association with Bladder Cancer Risk in a French Cohort. *Anticancer*. **29** (5): 1631-1635.

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

**Graupera, M., Guillermet-Guibert, J., Foukas, L.C., Phng, L.K., Cain, R.J, Salpekar, A., et al. (2008).** Angiogenesis selectively requires the p110alpha isoform of PI3K to control endothelial cell migration. *Nature*. **453**(7195):662-666.

**Gu, J., Wu, X., (2011).** Genetic susceptibility to bladder cancer risk and outcome. *Per Med*.**8**:365–374.

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

**Halaseh, S.A., Halaseh, S., Alali, Y., Ashour, M.E., Alharayzah, M.J. (2022).** A Review of the Etiology and Epidemiology of Bladder Cancer: All You Need To Know. *Cureus*. **14**(7), e27330.

**Hanahan, D., Weinberg, R.A.(2011).** Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. **144**(5):646-674.

**Hemelt, M., Yamamoto, H., Cheng, K.K., Zeegers, M.P.(2009).**The effect of smoking on the male excess of bladder cancer: a meta-analysis and geographical analyses. *Int J Cancer*. **124**:412–419.

**Hireche, A. (2019).** Etude génétique du cancer de la vessie. Thèse de doctorat. Université constantine 1 (Algérie).

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

**Ho, C.H., Sung, K.C., Lim, S.W., Liao, C.H., Liang, F.W., Wang, J.J., Wu, C.C. (2015).** Chronic indwelling urinary catheter increase the risk of bladder cancer, even in patients without spinal cord injury. *Baltimore Med*. **94**(43):e1736.

**Ilmawan, M., Satriawan, A.G., Purnamasari, Y., Mahdi, B.A., Tamara, F., Daryanto, B., et al. (2020).** The Association between Glutathione S-Transferase P1 105Ile>Val Gene Polymorphism and the Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*. **40**: 250-259.

**Kellen, E., hemelt, M., Broberg, K., Golka, K., Kristensen, V.N., hung, R.J., et al. (2007).** Pooled analysis and meta-analysis of the glutathione s-transferase P1 Ile 105Val polymorphism and bladder cancer: a huGE-GsEC review. *Am J Epidemiol.* **165** (11):1221-1230.

**Kherouatou-Chaoui, N., Chellat-Rezgoune, D., Ribouh, A., Hireche, A., Tellouche, S., Semmame, O., et al. (2015).** Combined effect of MTHFR genotypes, tobacco and occupational exposure on bladder cancer susceptibility in Algerian population. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **35**(2):195-201.

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

**Kim, H. S. (2018).** Etiology (Risk Factors for Bladder Cancer). *Bladder Cancer*, 21–32.

**Lesseur, C., Gilbert-Diamond, D., Andrew, A.S., Ekstrom, R.M., Li, Z., Kelsey, K.T., et al. (2012).** A case-control study of polymorphisms in xenobiotic and arsenic metabolism genes and arsenic-related bladder cancer in New Hampshire. *Toxicol Lett.* **210**(1):100–106.

**Li, S., Balmain, A., & Counter, C. M. (2018).** A model for RAS mutation patterns in cancers: finding the sweet spot. *Nature reviews. Cancer.* **18**(12), 767–777.

**Mahdavifar, N., Ghoncheh, M., Pakzad, R., Momenimovahed, Z., Salehiniya, H. (2016).** Epidemiology, Incidence and Mortality of Bladder Cancer and their Relationship with the Development Index in the World. *Asian Pac J Cancer Prev.* **17**(1):381-6.

**Mahé, M. (2015).** Caractérisation des voies de signalisation des oncogènes FGFR3 muté et FGFR3- TACC3 dans les carcinomes de vessie. *Cancer.* Université Paris Sud - Paris XI.

**Matic, M., Coric, V.M., Savic Radojevic, A.R., Bulat, P.V., Dragicevic, D.P., Tatjana, I., et al. (2014).** Does Occupational Exposure to Solvents and Pesticides in Association with Glutathione S-Transferase A1, M1, P1, and T1 Polymorphisms Increase the Risk of Bladder Cancer? The Belgrade Case-Control Study. *PLoS ONE*, **9**(6): e99448.

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

**Neuzillet, Y., Roupret, M., Wallerand, H., Pignot, G., Larre, S., Irani, J., et al. (2012).** 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.* **22**:989-98.

**Nguyen, S.H, Allin-Pfister, A.C., Bourouina, R. (2008).** Manuel d'anatomie et de physiologie: Lamarre (Ed.).

**Pandith, A.A., Lateef, A., Shahnawaz, S., Hussain, A., Malla, T.M., Azad, N., et al. (2013).** GSTP1 Gene Ile105Val Polymorphism Causes an Elevated Risk for Bladder Carcinogenesis in Smokers. *Asian Pac J Cancer Prev.* **14** (11), 6375-6378.

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

**Pradubkaew, K., Pramyothin, P., Limwongse, C., Suwannasri, P., Assawamakin, A.(2009).** Glutathione S-transferase polymorphisms and risk of bladder cancer in Thais. *Thai J. Pharm. Sci.* **33**:67-73.

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

**Puzio-Kuter, A.M., Castillo-Martin, M., Kinkade, C.W., Wang, X., Shen, T.H., Matos, T., et al. (2009).** Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer. *Genes Dev.* **23**:675-80.

**Rampal, V., Samuel, B.P., Danda, S., Kumar, S., Devasia, A., Kekre, N.S. (2019).** Are genetic polymorphisms of glutathione S-transferase P1 gene associated with urothelial carcinoma of the urinary bladder? *Clin Cancer Investig J.* **8**:222-6.

**Reszka, E., Jablonowski, Z., Wieczorek, E., Gromadzińska, J., Sosnowski, M., Wąsowicz-Reszka, E., et al. (2011).** GSTP1 mRNA expression in human circulating blood leukocytes is associated with GSTP1 genetic polymorphism. *Clin Biochem.* **44**(13):1153–1155.

**Reszka, E., Wieczorek, E., Jablonska, E., Krol, M.B., Gromadzinska, J., Wasowicz, W. (2014).** Polymorphisms of NRF2 and NRF2 target genes in urinary bladder cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* **140**:1723–1731.

**Ribouh-Arras, A. (2019).** Implication du polymorphisme génétique (NAT2 et XPC) dans le cancer de la vessie. Thèse de doctorat. Université Constantine 1 (Algérie).

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

**Ros, M.M., Bas, Bueno-de-Mesquita, H., Büchner, F., Aben, K.K., Kampman, E., et al. (2011).** Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Inter J of Cancer*. **128**(11):2695-2708.

**Rouprêt, M., Neuzillet, Y., Pignot, G., et al. (2018).** Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018-2020: tumeurs de la vessie. *Prog Urol*. **28**: 48-80.

**Ryan, S., Mc-Nicholas, M., Eustace, S.J. (2011).** *Anatomy for Diagnostic Imaging*. Google Books. Cambridge University Press (Ed.), 230p.

**Saad, A.A., OConnor, P.J., Mostafa, M.H., Metwalli, N.E., Cooper, D.P., Povey, A.C., et al. (2005).** Glutathione S-transferase M1,T1 and P1 polymorphisms and bladder cancer risk in Egyptians. *Int J Biol Markers*. **20**(1):69-72.

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

**Safarinejad, M.D., Safarinejad, S.B., Shafiei, B.Ch.E., Safarinejad, M.S. (2013).** Association of genetic polymorphism of glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1, GSTP1) with bladder cancer susceptibility. *Urol Oncol Semin ORI*. **31**:1193–1203.

**Sánchez-Freire, V., Burkhard, F.C., Schmitz, A., Kessler, T.M., Monastyrskaya, K. (2011).** Structural differences between the bladder dome and trigone revealed by mRNA expression analysis of cold-cut biopsies. *BJU Int*. **108** (2 Pt 2):126-135.

**Sherwood, L. (2015).** *Physiologie humaine: De Boeck* (Ed.), 3<sup>ème</sup> édition.

**Siddiqui, M.R., Railkar, R., Sanford, T. et al. (2019).** Targeting Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Expressing Bladder Cancer Using Combination Photoimmunotherapy (PIT). *Sci Rep*. **9**, 2084.

**Song, Y., Chen, J., Liu, K., Zhou, K., Lu, Y., Wang, X., et al. (2019).** Glutathione S-Transferase Pi 1 (GSTP1) Gene 313 A/G (Rs1695) Polymorphism Is Associated With the Risk of Urinary Bladder Cancer: Evidence From a Systematic Review and Meta-Analysis Based on 34 Case-Control Studies. *Gene*. **719**:144077.

**Soriano, R.M, Penfold, D., Leslie, S.W. (2020).** *Anatomy, abdomen and pelvis, kidneys*. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing(Ed), Treasure Island.

**Srivastavaa, D.S.L., Mishraa, D.K., Mandhanian, A., Mittalb, B., Mittala, A.K.R.V. (2005).** Association of Genetic Polymorphism of Glutathione S-transferase M1,T1, P1 and Susceptibility to Bladder Cancer. *EuropUrol*. **48**: 339–344.

**Strange, R.C, Hayes, J.D (2000).** Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacol.* **61**, 154-66.

**Sun, M., Trinh, Q.D. (2015).** Diagnosis and staging of bladder cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **29**(2):205-218.

**Tang, H., Shi, W., Fu, S., Wang, T., Zhai, S., Song, Y., Han,J. (2018).** Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.***7**:1070–1080.

**Tomlinson, D.C., Baldo, O., Harnden, P., Knowles, M.A. (2007).** FGFR3 protein expression and its relationship to mutation status and prognostic variables in bladder cancer. *J Pathol.* **213**:91-8.

**Tony, I., Marco, G., Ratslav, B., Yohann, L. (2019).** Clinical Development of FGFR3 Inhibitors for the Treatment of Urothelial Cancer. *Bladder Cancer.* **5**(2):87-102.

**Townsend, D., Tew, K.D. (2003).**The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene.* **22**:7369–7375.

**Vermeulen, S.H., Hanum, N., Grotenhuis, A.J., et al. (2015).** Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *Br J Cancer.***112**:594–600.

**Walz, T., Häner, M., Wu, X.R., Henn, C., Engel, A., Sun, T.T., et al. (1995).** Towards the molecular architecture of the asymmetric unit membrane of the mammalian urinary bladder epithelium: a closed "twisted ribbon" structure. *J Mol Biol.* **248**(5):887-900.

**Wang, Z., Xue, L., Chong, T., Li, h., Chen, h., Wang, Z. (2013).** Quantitative assessment of the association between glutathione s-transferaseP1 Ile105Val polymorphism and bladder cancer risk. *Tumor Biol.* **34**(3):1651-1657

**Wu, K., Wang, X., Xie, Z., Liu, Z., Lu,Y. (2012).** Glutathiones-transferase P1 gene polymorphism and bladder cancer susceptibility: an updatedanalysis. *Mol Biol Rep.* **40**(1):687-695.

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

**Wu, G., Wang, F., Li, K., Li, S., Zhao, C., Fan, C., Wang, J. (2019).** Significance of TP53 mutation in bladder cancer disease progression and drug selection. *Peer J.* **7**:e8261.

**Yu, Y., Li, X., Liang, C., Tang, J., Qin, Z., Wang, C., et al. (2016).** The relationship between GsTa1, GsTM1, GsTP1, and GsTT1 genetic polymorphisms and bladder cancer susceptibility. *Baltimore Med.* **95**(37):e4900.

**Yuan, J.M., Chan, K.K., Coetzee, G.A., Castelao, J.E., Watson, M.A., Bell, D.A., et al. (2008).** Genetic determinants in the metabolism of bladder carcinogens in relation to risk of bladder cancer. *Carcinogenesis.* **29**(7):1386–1393.

**Zaghloul MS. (2012).** Bladder cancer and schistosomiasis. *J Egypt Nat Cancer Inst.* **24**(4):151-159.

**Zhang, Y., Yuan, Y., Chen, Y., Wang, Z., Li, F., Zhao, Q. (2016).** Association between GSTP1 Ile105Val polymorphism and urinary system cancer risk: evidence from 51 studies. *Onco Targets Ther.* **9**:3565–3569.

**Zhang, J., Wu, Y., Hu, X., Wang, B., Wang, L., Zhang, S., et al. (2017).** GSTT1, GSTP1, and GSTM1 genetic variants are associated with survival in previously untreated metastatic breast cancer. *Oncotarget.* **8**:105905–105914.

## Wébographie

**W1:** National Cancer Institute (SEER Training Module) (U.S.). Components of the Urinary System (<https://training.seer.cancer.gov/anatomy/urinary/components/>). [Consulté le 30/04/2024].

**W2:** American Society of Clinical Oncology. Bladder Cancer: Introduction (<https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/introduction>). [Consulté le 30/04/2024].

**W3:** Bladder Cancer Advocacy Network (BCAN.org). Women and Bladder Cancer (<https://bcan.org/women-bladder-cancer/>). [Consulté le 30/04/2024].

**W4:** American Cancer Society. Bladder Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. 2016 : <https://www.cancer.org/>. [Consulté le 30/04/2024].

**W5:** Haute Autorité de Santé (HAS). Cancer de la vessie – Guide maladie chronique (ALD n° 30). Site internet: HAS. Saint-Denis La Plaine (France); 2010. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_969326/fr/ald-n-30-cancer-de-la-vessie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_969326/fr/ald-n-30-cancer-de-la-vessie) [Consulté le 30 /05/2024].

**W6:** Institut national du cancer. Cancer de vessie. Site internet: Inca. Boulogne-Billancourt (France); 2022 [Consulté le 30 /05/2024]

**W7:** Société Canadienne du cancer. Chimiothérapie de cancer de la vessie. [En ligne] disponiblesur:<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: 30-05-2024].

**W8:** <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GSTP1>. [Consulté le 08/06/2024].

# *Résumés*



## Résumé

Le cancer de la vessie occupe le 9<sup>ème</sup> rang en termes d'incidence mondiale et le 2<sup>ème</sup> cancer du tractus génito-urinaire chez l'homme, après le cancer de la prostate. C'est une maladie multifactorielle due à l'interaction de facteurs environnementaux et génétiques. 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 Ile105Val du gène *GSTP1* impliqué dans la détoxification des xénobiotiques.

**Objectif :** plusieurs études préalables 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 réalisé une méta-analyse cherchant l'implication des génotypes à risque de ce polymorphisme (génotype combiné AG+GG, génotype hétérozygote AG et homozygote récessif GG) 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 Ile105Val et le risque du cancer vésical. Les résultats de 15 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 seul le génotype à risque GG du polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* semble augmenter le risque de la tumeur vésicale (OR= 1,37 ; 95%IC= [0,16-1,62] ; *p* <0,001). Par ailleurs, notre méta-analyse a montré une implication de ce polymorphisme différente d'un groupe ethnique à un autre. Le risque n'a été observé que dans la population asiatique pour le modèle génétique dominant AG+GG vs AA (OR= 1,18 ; 95%IC= [1,01-1,37] ; *p* =0,04) ou le modèle homozygote récessif GG vs AA (OR= 2,22 ; 95%IC= [1,65-3,01] ; *p* <0,001).

**Conclusion :** les résultats suggèrent que le polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* est un facteur de risque pour le cancer de la vessie.

**Mots clés :** Cancer de la vessie, Facteur de risque, *GSTP1*, Polymorphisme Ile105Val, Etudes cas-témoins, Méta-analyse.

## Summary

Bladder cancer ranks 9th in terms of global incidence and the 2nd most common cancer of the genitourinary tract in men, after prostate cancer. It is a multifactorial disease due to the interaction of environmental and genetic factors. Individual susceptibility to the risk of bladder cancer is modulated by genetic polymorphisms carried by certain genes including the Ile105Val polymorphism of the *GSTP1* gene involved in the detoxification of xenobiotics.

**Objective:** several prior 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 genotypes at risk of this polymorphism (combined AG+GG genotype, heterozygous AG genotype and homozygous recessive GG) in bladder carcinogenesis.

**Methods:** databases, including “Google Scholar”, “Sciences direct” and “Pubmed” and others were consulted for case-control studies on the Ile105Val polymorphism and the risk of bladder cancer. The results of 15 case-control studies carried out on different ethnic groups (Caucasians, Asians and Africans) were used. Odds ratios (OR), 95% confidence intervals (CI) and P values were calculated for evaluate this association.

**Results:** the overall results indicate that only the GG risk genotype of the Ile105Val polymorphism of the *GSTP1* gene seems to increase the risk of bladder tumor (OR= 1.37; 95%CI= [0.16-1.62];  $p < 0.001$ ). Furthermore, our meta-analysis showed a different implication of this polymorphism from one ethnic group to another. The risk was only observed in the Asian population for the dominant genetic model AG+GG vs AA (OR = 1.18; 95%CI = [1.01-1.37];  $p = 0.04$ ) or the homozygous recessive model GG vs AA (OR= 2.22; 95%CI= [1.65-3.01];  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The results suggest that the Ile105Val polymorphism of the *GSTP1* gene is a risk factor for bladder cancer.

**Keywords:** Bladder cancer, Risk factor, *GSTP1*, Ile105Val polymorphism, Case-control studies, Meta-analysis.

## المخلص

يحتل سرطان المثانة المرتبة التاسعة من حيث معدل الإصابة على مستوى العالم ويأتي في المرتبة الثانية كأكثر السرطانات شيوعاً في الجهاز البولي التناسلي عند الرجال بعد سرطان البروستاتا. إنه مرض متعدد العوامل ناتج عن تفاعل العوامل البيئية والجينية. تتأثر قابلية الإصابة بسرطان المثانة بالاختلافات الجينية في بعض الجينات، بما في ذلك التعدد الجيني Ile105Val لجين GSTP1 الذي يلعب دوراً في إزالة السموم من المواد الغريبة عن الجسم.

**الهدف :** قامت عدة دراسات سابقة بتقييم العلاقة بين هذا التعدد الجيني وخطر الإصابة بسرطان المثانة في مجموعات سكانية مختلفة. ومع ذلك، لم تكن النتائج حاسمة. في هذا السياق، قمنا بإجراء تحليل تلوي لدراسة دور الجينوتيبات المرتبطة بالمخاطر لهذا التعدد الجيني (الجينوتيب المجموع AG+GG، الجينوتيب المتغاير الزيجوت AG والجينوتيب المتنحي GG) في نشوء سرطان المثانة

**المنهجية :** تمت مراجعة قواعد البيانات، بما في ذلك "Google Scholar"، "Sciences Direct" و "PubMed" وغيره، ها، لدراسات الحالات والشواهد المتعلقة بتعدد الأشكال Ile105Val وخطر سرطان المثانة. تم استغلال نتائج 15 دراسة حالات وشواهد تناولت مجموعات عرقية مختلفة (القوقازية، الآسيوية والأفريقية). تم حساب نسب الأرجحية (OR) فواصل الثقة (IC) بنسبة 95% وقيم P لتقييم هذه العلاقة.

**النتائج :** تشير النتائج الإجمالية إلى أن الجينوتيب GG المعرض للخطر لتعدد الأشكال Ile105Val في جين GSTP1 يبدو أنه يزيد من خطر الإصابة بورم المثانة (OR= 1.37 ؛ 95% IC= [0.16-1.62]؛ قيمة P < 0.001) وعلاوة على ذلك، أظهرت تحليلنا التلوي أن تأثير هذا التعدد الجيني يختلف بين المجموعات العرقية. لم يلاحظ الخطر إلا في السكان الآسيويين للنموذج الجيني السائد AG+GG مقابل AA (OR= 1.18 ؛ 95% IC= [1.01-1.37]؛ قيمة P = 0.04) أو النموذج المتنحي GG مقابل AA (OR= 2.22 ؛ 95% IC= [1.65-3.01]؛ قيمة P < 0.001

**الخلاصة:** تشير النتائج إلى أن تعدد الأشكال Ile105Val في جين GSTP1 هو عامل خطر للإصابة بسرطان المثانة.

**الكلمات المفتاحية :** سرطان المثانة، عامل خطر، GSTP1، تعدد الأشكال Ile105Val، دراسات الحالات والشواهد، تحليل تلوي.

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : RAMDANI NOUHA  
SEGHIRI CHAIMA

## Le Polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* et le cancer vésical : Méta-analyse

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en *Génétique Moléculaire*

Le cancer de la vessie occupe le 9<sup>ème</sup> rang en termes d'incidence mondiale et le 2<sup>ème</sup> cancer du tractus génito-urinaire chez l'homme, après le cancer de la prostate. C'est une maladie multifactorielle due à l'interaction de facteurs environnementaux et génétiques. 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 Ile105Val du gène *GSTP1* impliqué dans la détoxification des xénobiotiques.

**Objectif :** plusieurs études préalables 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 réalisé une méta-analyse cherchant l'implication des génotypes à risque de ce polymorphisme (génotype combiné AG+GG, génotype hétérozygote AG et homozygote récessif GG) 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 Ile105Val et le risque du cancer vésical. Les résultats de 15 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 seul le génotype à risque GG du polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* semble augmenter le risque de la tumeur vésicale (OR= 1,37 ; 95%IC= [0,16-1,62] ; *p* <0,001). Par ailleurs, notre méta-analyse a montré une implication de ce polymorphisme différente d'un groupe ethnique à un autre. Le risque n'a été observé que dans la population asiatique pour le modèle génétique dominant AG+GG vs AA (OR= 1,18 ; 95%IC= [1,01-1,37] ; *p* =0,04) ou le modèle homozygote récessif GG vs AA (OR= 2,22 ; 95%IC= [1,65-3,01] ; *p* <0,001).

**Conclusion :** les résultats suggèrent que le polymorphisme Ile105Val du gène *GSTP1* est un facteur de risque pour le cancer de la vessie.

**Mots-clefs :** Cancer de la vessie, Facteur de risque, *GSTP1*, Polymorphisme Ile105Val, Etudes cas-témoins, Méta-analyse.

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

**Président du jury :** DAOUI ZINEB

(Dr. Université Batna 2).

**Encadrant :** CHAOUI NAOUEL

(Prof. Université des frères Mentouri, Canstantine 1).

**Examineur :** LATRECHE FETHI

(Dr. Université des frères Mentouri, canstantine 1)