



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

قسم : بيولوجيا الحيوان Département : Biologie animal

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques / Biotechnologies / Écologie et Environnement

Spécialité : *Génétique moléculaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

TUMEURS DE LA VESSIE : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE

Présenté par : BOUHADJAR Narimene

Le : 11/06/2024

BOUREMANA Ines

Jury d'évaluation :

Président : KHAROUATOU Ep. CHAOUI Naoual (Professeur - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : BECHKRI Sakina (MCA – U Constantine 1 Frères Mentouri).

Co encadrant : MAHDJOURB Amina (MCA – EHS Daksi)

Examineur(s) : CHALLET Ep. REZGOUNE Djalila (Professeur - U Constantine 1 Frères Mentouri)

**Année universitaire
2023 - 2024**

Remerciements

Au terme de ce travail de recherche, nous souhaitons exprimer nos sincères et chaleureux remerciements à toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce mémoire de Master.

Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude envers notre encadrant de mémoire, Dr. BECHKRI Sakina, pour son encadrement, son professionnalisme, son orientation, son soutien et ses conseils précieux. Nous sommes honorées d'avoir eu l'opportunité de travailler sous sa direction.

Toute notre considération et nos remerciements vont également à Dr. MAHDJOUR Amina, notre co-encadrant, pour son accueil au laboratoire d'Anatomie Pathologique EHS Daksi, sa disponibilité et ses conseils précieux.

Tous nos remerciements vont également aux membres du jury de notre soutenance Prof. CHAOUI Naoual et Prof : CHELLAT Djalila pour avoir pris le temps d'examiner notre travail

Nous tenons à remercier Madame ZOUAOUI Imène pour nous avoir facilité l'accès à l'EHS Daksi

Nous remercions également Prof. BENSACI Sabah et Prof. SAYOUD Riad pour leur accueil et d'avoir facilité notre travail.

Nous remercions également toute l'équipe du laboratoire pour leur soutien constant pendant notre stage, en particulier Dr. SALAH-AIECH Hakim, pour ses encouragements et son aide

Nous tenons aussi à saluer l'engagement de chacun de nos enseignants tout au long de notre cursus universitaire.

A tous, nous adressons nos remerciements les plus sincères.

Dédicaces

C'est avec une sincère gratitude et du plus profond de mon cœur que
je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers :

À mes chers parents

Qui ont sacrifié leur vie pour mon éducation, mes études et ma réussite.
Qui n'ont jamais cessé de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes
objectifs.

Je vous dédie ce mémoire avec toute ma gratitude et mon amour, puisse Dieu, le très haut,
vous accorder santé, bonheur et longue vie.

À mes chers frères

Mes guides, mes protecteurs et mes amis tout au long de ma vie. Votre influence positive et
vos conseils avisés ont façonné la personne que je suis aujourd'hui. Ce travail est aussi le
vôtre, car vous avez été mes piliers dans les moments de doute et mes partenaires dans les
moments de succès. Tous mes souhaits de bonheur, de santé et de succès.

À toute ma famille

Votre soutien inébranlable et vos encouragements constants ont été une source inestimable de
force et de motivation pour moi. Je vous dédie ce mémoire en reconnaissance de tout ce que
vous avez fait pour moi, avec mes souhaits de bonheur, de santé et de succès.

À mon cher binôme

Ce travail ne serait pas ce qu'il est sans ta présence à mes côtés tout au long de ce parcours.
Écrire ces lignes me ramène à tous ces moments passés ensemble.
À toi, ma copine, je dédie ce mémoire avec gratitude. Merci pour cette expérience inoubliable
et pour avoir rendu ce chemin si spécial.

BOUHADJAR Narimene

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à **ma mère BENSMIRA Ouahiba**, qui m'a donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir durant toutes mes études, tout ce que je peux lui offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je lui porte, je lui offre ce modeste travail pour la remercier pour ces sacrifices.

Sa prière et sa bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études, qu'elle trouve ici mon amour et mon affection.

A la mémoire de **mon père BOUREMANA Mejdoub**, en hommage malgré son absence, il est toujours présent dans mon cœur, que Dieu le récompense avec grâce et miséricorde, et le garde dans son vaste paradis.

A **ma sœur Nour**, pour son encouragement permanent et son soutien moral sans oublier de souhaiter la bienvenue de son fils Djawed

A **mes cousins et cousine** Fares, Mohamed, Tata Wafa

A **mes amis** Ines, Wafa et Mehdi, qui m'ont toujours soutenue.

A **mon binôme Narimene**. Ce mémoire est le fruit de notre collaboration, de nos idées partagées et de nos efforts conjoints. Merci pour ta diligence, ta créativité et ton soutien indéfectible tout au long de ce parcours. Ensemble, nous avons créé quelque chose de remarquable.

A tous nos professeurs, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce mémoire soit à la hauteur

"وأخر دعواتهم أن الحمد لله رب العالمين"

BOUREMANA Ines

Sommaire

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	01
Première partie : Revue de la littérature	
I. La vessie	04
I.1. Anatomie de la vessie.....	04
I.2. Structure.....	06
I.3. Histologie	06
II. Cancérogénèse.....	08
II.1. Définition.....	08
II.2. Cancer.....	08
II.3. Processus tumorale.....	08
II.4. Processus métastatique	10
II.5. Grade.....	10
III. Epidémiologie du cancer de la vessie.....	11
III.1. Dans le monde.....	11
III.2. En Algérie.....	11
IV. Facteurs de risque	12
IV.1. Tabagisme.....	12
IV.2. Exposition professionnelle	12
IV.3. Alimentation et alcool.....	12
IV.4. L'âge et le sexe	12
IV.5. Facteurs génétiques héréditaire.....	13
V. Anatomopathologie.....	13
V.1. Présentation	13
V.2. Etapes de l'étude	13
V.3. Anatomopathologie du cancer de la vessie.....	14
V.4. Starification.....	15
VI. Diagnostic	16

VI.1. Examen clinique.....	16
VI.2. Bilan d'extension.....	17
VII. Traitements	19
VII.1. Chirurgie.....	19
VII.2. Chimiothérapie.....	20
VII.3. La radio-chimiothérapie.....	20
VII.4. L'immunothérapie.....	21
VIII. Génétique	22
VIII.1. Les oncogènes	22
VIII.2. Les gènes suppresseurs de tumeur.....	25
VIII.3. Les délétions du chromosome 9.....	27
IX. Epigénétique.....	27
Deuxième partie : Etude expérimentale	
Matériel et méthodes	
I. Lieu et durée de l'étude	31
II. Objectifs.....	31
III. Méthodologie.....	31
III.1. Etude épidémiologique.....	31
III.2. Etude anatomopathologique	31
Résultats et discussion	
I. Etude épidémiologique	35
I.1. Répartition selon le sexe.....	35
I.2. Répartition selon l'âge	35
I.3. Répartition selon le statut tabagique	36
I.4. Répartition selon les antécédents médicaux.....	37
I.5. Répartition selon les traitements.....	37
I.6. Répartition selon la classification TNM	38
II. Etude Anatomopathologique	39
Conclusion et perspectives	43
Références bibliographiques.....	45

Annexes

ملخص

Abstract

Résumé

Liste des abréviations

AAU : Association Algérienne d'urologie
APS : Agence de Presse Algérienne
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
CCT : Carcinome à Cellules Transitionnelles
CPT : CystoProstatectomie Totale
CIS : Carcinome In Situ
E.C.B.U : Examen CytoBactériologique des Urines
EHS : Etablissement Hospitalier Spécialisé
EMT : Transition Epithélio-Mésenchymateuse
FNS : Numération Formule Sanguine
GTP : Guanosine Triphosphate
HCG : Hormone Chronique Gonadotrope
HTA : Hypertension Artérielle
INCa : Institut National du Cancer
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
MALT : Mucosa Associated Lymphoiated Tissue
MVAC : Méthotrexate Vinblastine Cicplatine Doxorubicine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RB : RétinoBlastome
RTUV : Résection TransUrétrale de la Vessie
TNM : Tumor Nodes Metastases
TV : Tumeur Vésicale
TVIM : Tumeur Vésicale Infiltrant le Muscle
TVNIM : Tumeurs de Vessie Non Infiltrant le Muscle
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
Uro-TDM: Uroscanner Tomodensitometrie
VAC : Vinblastine Adriamycine Ciplatine
UCC : Uniforme Commercial Code

Liste des figures

Figure 01 : Appareil urinaire.....	04
Figure 02 : Anatomie de la vessie	05
Figure 03 : Caractéristiques tumorales	10
Figure 04 : Méthylation de l'ADN et configuration de la chromatine au niveau d'un gène suppresseur de tumeur (GST) constitué de trois exons, dans une cellule normale (A) et une cellule tumorale (B).....	28
Figure 05 : Lames colorées pour microscopie	32
Figure 06 : Répartition selon le sexe	35
Figure 07 : Répartition selon l'âge	35
Figure 08 : Répartition selon le statut tabagique.....	36
Figure 09 : Répartition selon les antécédents médicaux.....	37
Figure 10 : Répartition selon le traitement	37
Figure 11 : Répartition selon la classification TNM	38
Figure 12 : Pièce de CPT à la réception	39
Figure 13 : Pièce CPT avant fixation.....	39
Figure 14 : Pièces CPT après fixation	39
Figure 15 : Cassettes d'inclusion des échantillons	39
Figure 16 : Prolifération tumorale dissociant la musculature (M : muscle ; ↑ prolifération tumorale).....	40
Figure 17 : Résultats histologiques : Vessie constituée de cellules tumorales dissociées et diffuses avec extension musculaire et vasculaire (flèches).....	41

Liste des tableaux

Tableau 01 : Grade du cancer de la vessie	11
Tableau 02 : Stadification TNM des cancers	15

Introduction

Introduction

La maladie cancéreuse se caractérise par une croissance incontrôlée de cellules, résultant d'une perturbation des mécanismes de régulation de leur développement. Cela conduit à leur multiplication et propagation à d'autres parties du corps, formant aussi des métastases, communément appelées tumeurs malignes. Le cancer représente la maladie la plus répandue et une cause majeure de décès à l'échelle mondiale.

Le cancer de la vessie est une maladie qui se développe à partir des cellules de la paroi interne de la vessie. Il est le plus souvent causé par les cellules urothéliales, formant un carcinome urothélial, qui représente environ 90% des cas (Babjuk et *al.* 2019). Il s'agit du neuvième cancer le plus fréquent dans le monde et le treizième en termes de mortalité liée au cancer. Il est surtout fréquent en Europe de l'ouest et du sud, en Amérique du Nord et dans l'Afrique du Nord et de l'Ouest (OMS, 2021).

Les hommes sont trois fois plus susceptibles de développer un cancer de la vessie que les femmes, ce qui entraîne un sex-ratio de 3/1. Les taux d'incidence standardisés pour le cancer de la vessie dans les pays du Maghreb sont proches, avec des chiffres allant de 115,4/100 000 habitants en Tunisie à 105,2/100 000 habitants en Algérie (Hyem et *al.* 2021).

Selon (Brey et *al.* 2024) ce cancer occupe la cinquième place par ordre de fréquence en Algérie avec une incidence de 3201 habitants et un taux de décès de 1861.

Les principales causes du cancer de la vessie incluent, entre autres, la consommation de tabac, l'exposition professionnelle à certains agents chimiques, le traitement antérieur par radiothérapie au niveau du bas-ventre, la chimiothérapie à base de cyclophosphamide ... (Babjuk et *al.* 2019). Son symptôme le plus fréquent est la présence de sang dans les urines (hématurie) et des besoins ou des envies fréquents urgents d'uriner (pollakiurie). Le diagnostic se fait par des analyses d'urine et des examens d'imagerie médicale (American Cancer Society 2024.).

Le cancer de la vessie n'est généralement pas considéré comme une maladie familiale héréditaire dans le sens où il existe une forme familiale clairement identifiée.

Cependant, il existe des prédispositions génétiques chez certaines personnes qui réparent moins bien leur ADN, ce qui peut augmenter le risque de développer un cancer de la vessie (Kiltie, 2008). Les mutations génétiques héritées ne sont pas la principale cause du cancer de la vessie, mais certaines mutations acquises de certains gènes peuvent être impliquées dans le développement de certains cancers de la vessie (Davody, 2017). Les mutations impliquées dans les tumeurs de la vessie sont un élément clé de la carcinogenèse urothéliale où plusieurs gènes

sont souvent affectés (Annonyme1, 2014).

C'est dans ce contexte que s'inscrit le travail du présent mémoire qui a pour principaux objectifs de :

- Mettre en relief les principaux mots clés de la thématique tout en actualisant les données de la littérature notamment ceux relatifs à la génétique du cancer de la vessie
- Réaliser une étude épidémiologique sur les dossiers de 40 patients, afin d'investiguer les facteurs de risques associés aux tumeurs de la vessie
- Réaliser une étude anatomopathologique
- Corréler les caractéristiques anatomopathologiques et les données épidémiologiques.

Le mémoire est structuré comme suit :

- Une introduction
- Une revue de la littérature
- Une partie expérimentale
- Une conclusion et des perspectives.

Première partie.
Revue de la littérature

I. La vessie

Le système urinaire, également appelé appareil urinaire, est un ensemble d'organes essentiels pour filtrer et éliminer les déchets liquides de l'organisme. Il est composé des reins, des uretères, de la vessie et de l'urètre. Les reins filtrent le sang pour produire de l'urine, les uretères transportent cette urine vers la vessie qui la stocke, et l'urètre permet l'évacuation de l'urine lors de la miction (Maclarem, 2023).

La vessie est un organe creux musculaire faisant partie de l'appareil urinaire, se trouvant au niveau du bassin. Elle est située dans la partie antérieure du pelvis. Ses parois sont constituées d'un muscle lisse appelé le détroisor.

Chez l'homme, l'urètre est long et la vessie se trouve en avant du rectum, avec la prostate placée juste au-dessus. C'est une glande qui entoure l'urètre. En revanche, chez la femme, l'urètre est court, la vessie est devant le vagin et l'utérus (Dergelet, 2023).

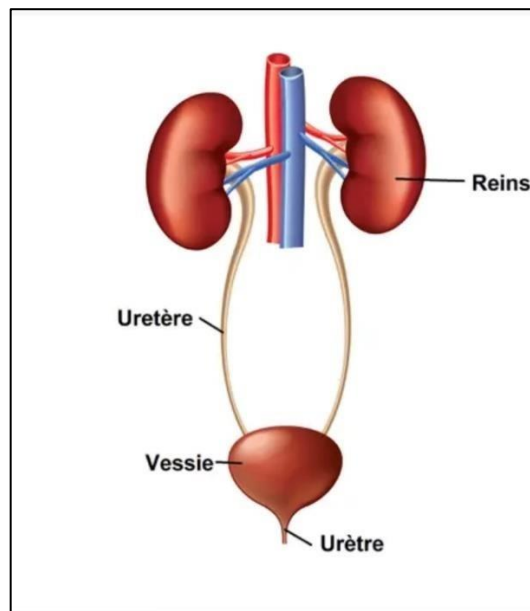


Figure 01 : Appareil urinaire (Cardin-Changizi, 2020)

I.1. Anatomie de la vessie

La vessie est composée de deux parties, le dôme vésical agit comme un réservoir entre chaque miction, sa paroi est composée d'une couche externe de muscle lisse, le détroisor et une couche interne de muqueuse, l'urothélium. Le col vésical ouvre la vessie sur l'urètre (Dergelet, 2023).

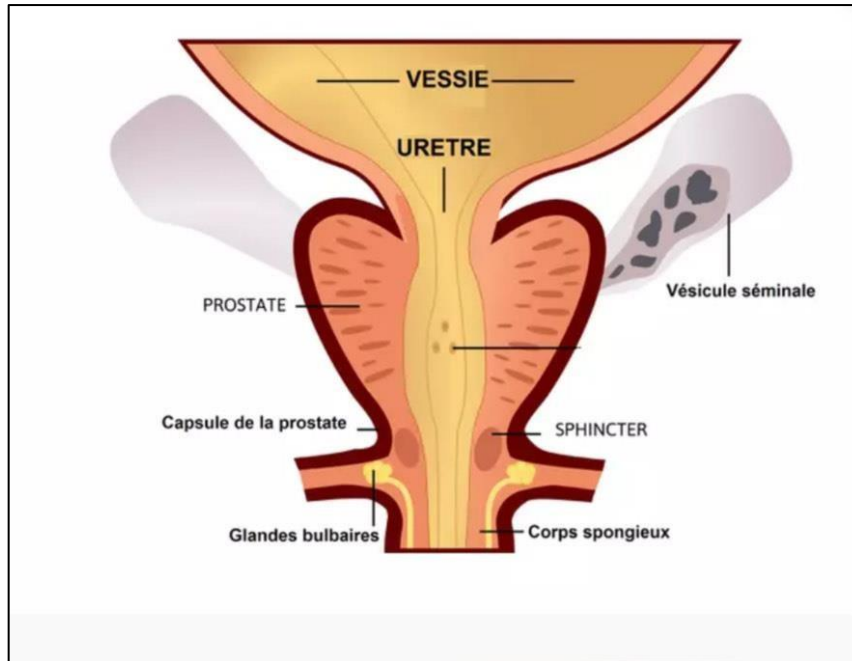


Figure 02 : Anatomie de la vessie (Cardin-Changizi, 2020)

I.1.1. Forme

Vide, la vessie a la forme d'une pyramide dont l'apex est étiré vers le haut et l'avant. Sa longueur est de 6 cm et sa largeur est de 5 cm. Pleine, la vessie est globuleuse et monte dans la cavité abdominale (Netter et Frank, 2014).

I.1.2. Configuration extérieure

- Corps : présentant une face supérieure triangulaire (concave en haut) à sommet antérieur, une face antéro-inférieure triangulaire (convexe en bas) à sommet supérieur. Ces faces deviennent globuleuses si la vessie est pleine.
- Col : c'est l'orifice inférieur de la vessie reliant le trigone vésical à l'urètre, enveloppé de fibres musculaires lisses et striées formant le sphincter vésical.
- Apex : situé en haut et en avant. Trois bords : un postérieur et deux latéraux qui deviennent des faces si la vessie est pleine (Kamina, 2002).

I.1.3. Configuration intérieure

Elle est vue en cystoscopie. Le trigone vésical est situé entre les deux orifices urétéraux et l'orifice du col de la vessie. A cet endroit la muqueuse est parfaitement lisse, c'est la zone où se développent les tumeurs vésicales. La face interne du reste de la vessie est soulevée par de nombreux replis (Kamina, 2002).

I.2. Structure

Trois tuniques sont décrites

- Interne : muqueuse faite d'un épithélium et d'un chorion riche en fibres élastiques.
- Moyenne : musculuse (Détrusor) comprenant une couche externe longitudinale, une couche moyenne circulaire, et une couche interne longitudinale.
- Externe : adventice, tissu conjonctif lâche (Trouilloud, 2010 ; Rouvière, 2006).

I.3. Histologie

La paroi vésicale se compose de trois couches de l'intérieur vers l'extérieur :

- La muqueuse, composée d'épithélium et de chorion
- Le plan musculaire
- L'adventice, recouvert d'une séreuse à la partie supérieure de la vessie (Vendrelly et *al.* 2007).

I.3.1. L'urothélium

L'épithélium qui tapisse l'ensemble des voies urinaires, présente différentes qualités : excréto-urinaire, transitionnelle, paramalishienne et urothéliale. En microscopie optique, il apparaît stratifié, composé de plusieurs couches cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou en distension. Il repose sur une membrane basale épaisse qui recouvre le chorion ou *lamina propria*.

On distingue trois couches de cellules urothéliales :

- La couche de cellules basales présente des noyaux non alignés. En microscopie électronique, elles semblent moins matures et sont reliées à la membrane basale par des hémidesmosomes. Elles ne possèdent ni vésicules ni lysosomes et sont pauvres en organites et en filaments (Billerey et Sibony, 2001).
- La couche de cellules intermédiaires est formée de 1 à 4 assises cellulaires ovoïdes, avec un grand axe perpendiculaire à la membrane basale. Ces cellules sont également appelées cellules en raquettes. Cette particularité a conduit à considérer abusivement cet épithélium comme un revêtement pseudo-stratifié.

En microscopie électronique, les cellules intermédiaires possèdent une membrane unitaire symétrique et sont reliées par des desmosomes relativement peu nombreux. La rareté de ces desmosomes permet une certaine mobilité des cellules les unes par rapport aux autres et contribue à la plasticité du revêtement (Billerey et Sibony, 2001)

- La couche superficielle en contact avec la lumière vésicale est constituée de cellules de grande taille, également appelées cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules en parapluie. Ces cellules ont un cytoplasme éosinophile et comportent parfois plusieurs noyaux. Chacune coiffe plusieurs cellules intermédiaires et n'a aucun contact membranaire avec la membrane

basale épithéliale. Le cytoplasme des cellules superficielles contient parfois de très fines gouttelettes de sécrétion présentant les mêmes affinités tinctoriales que le glycocalyx. Elles sont rares dans la vessie mais plus fréquentes dans la partie proximale de l'urètre. Elles sont capables de sécréter diverses hormones telles que la sérotonine, l'HCG, la bombésine et la somatostatine. En microscopie électronique, elles possèdent une membrane plasmique apicale hautement spécialisée, trilaminaire avec une lame claire centrale séparant deux lames denses de grande épaisseur. Dans son ensemble, l'urothélium forme une mosaïque où la membrane asymétrique représente 70% de la surface cellulaire en contact avec l'urine. Le cytoplasme des cellules superficielles contient des vésicules discoïdes, fusiformes ou sphériques, bordées d'une membrane unitaire asymétrique, qui peuvent s'ouvrir à la surface luminale. L'incorporation de ces vésicules conditionne la plasticité de l'urothélium et donc l'expansion de la paroi vésicale. Cette membrane unitaire asymétrique contient 4 protéines de membrane majeures : les uroplakines Ia, Ib et II, spécifiques de la cellule urothéliale différenciée et mature. Les cellules sont reliées entre elles par des jonctions étroites de type zonula occludens (Apodaca, 2004).

I.3.2. La membrane basale

Elle est peu épaisse et se compose de deux couches juxtaposées : la *lamina densa* externe et la *lamina lucida* interne, en contact avec les cellules urothéliales (Billerey et Sibony, 2001).

I.3.3. Le chorion, ou *lamina propria*

Elle est constituée d'une couche de tissu conjonctif qui recouvre le plan musculaire sous-jacent. Il est très mince au niveau du trigone et du col, mais plus épais au niveau des orifices urétéraux et du dôme. Il se divise en deux parties : le chorion superficiel et le chorion profond, séparés par la musculature muqueuse ou *muscularis mucosae*, située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculature propre. Cette musculature muqueuse, découverte seulement en 1983 (Dixon et Gosling, 1983).

I.3.4. Le plan musculaire

Le détroisor est constitué de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Au niveau du trigone, la musculature résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche longitudinale de l'uretère intramural et du muscle détroisor, ce qui explique que les faisceaux musculaires sont de taille plus petite et moins ordonnés à ce niveau. Le col vésical est formé par la contribution de muscles lisses provenant du trigone, du détroisor et de l'urètre (Billerey et Sibony, 2001).

I.3.5. L'adventice

Il est composé de tissu adipeux, recouvrant le plan musculaire et tapissé d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale (Billerey et Sibony, 2001).

II. Cancérogenèse

II.1. Définition

L'oncogénèse, la carcinogénèse ou la cancérogénèse, terme dérivé du grec onco signifiant tumeur et genèse signifiant naissance ou source se réfère à la transformation d'une cellule normale en une cellule tumorale. Ainsi, la cancérogénèse englobe l'ensemble des phénomènes conduisant à cette transformation. La formation d'une tumeur maligne implique une série d'événements conduisant à une prolifération incontrôlée des cellules. Les tumeurs se forment lorsque plusieurs gènes impliqués dans le contrôle de la croissance cellulaire subissent des mutations. Cependant, normalement, les systèmes de défense de l'organisme doivent prévenir le développement du cancer (Tambourin, 1990).

II.2. Cancer

Cancer est une maladie caractérisée par la prolifération désorganisée de cellules qui perturbent le fonctionnement normal des organes et peuvent entraîner la mort (Siegel et *al.* 2015). Le terme cancer est utilisé de manière générique pour désigner un large éventail de maladies pouvant affecter n'importe quelle partie de l'organisme. On utilise également les termes de tumeurs malignes et de néoplasmes. L'un des caractéristiques principales du cancer est la croissance rapide de cellules anormales avec une capacité de prolifération inhabituelle, pouvant envahir les tissus environnants et se propager à d'autres organes, phénomène appelé métastases (OMS, 2021).

II.3. Processus tumoral

Les caractéristiques du cancer comprennent six capacités biologiques qui se développent à différentes étapes chez les tumeurs humaines. Elles englobent le maintien de la signalisation de croissance cellulaire, la résistance aux facteurs de suppression de la croissance, la capacité à éviter la mort cellulaire, la potentialité d'une immortalité répliquative, la stimulation de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogénèse) et l'activation du processus d'invasion et de dissémination (métastases) (Hanahan et Weinberg, 2011).

II.3.1. Le maintien de la signalisation proliférative

La caractéristique la plus essentielle des cellules cancéreuses réside dans leur capacité à maintenir une prolifération constante. Contrairement aux tissus normaux qui régulent minutieusement la production et la libération de signaux favorisant la croissance pour contrôler le cycle cellulaire, assurant ainsi l'équilibre du nombre de cellules et la préservation de la

structure et de la fonction des tissus, les cellules cancéreuses perturbent ces signaux et prennent le contrôle de leur propre croissance. Ces signaux de croissance sont principalement transmis par des facteurs de croissance qui se fixent aux récepteurs à la surface cellulaire, souvent dotés de domaines intracellulaires de tyrosine kinase (Lemmon et Schlessinger, 2010 ; Hanahan et Weinberg, 2011).

II.3.2. Les perturbations des mécanismes de rétroaction négative qui atténuent la signalisation proliférative

Ces mécanismes de rétroaction fonctionnent normalement pour atténuer différentes formes de signalisation, assurant ainsi une régulation homéostatique du flux de signaux à travers les circuits intracellulaires. Cependant, lorsque ces mécanismes de rétroaction sont défectueux, cela peut conduire à une augmentation de la signalisation proliférative (Wertz et Dixit, 2010 ; Cabrita et Christofori, 2008 ; Hanahan et Weinberg, 2011).

II.3.3. Une signalisation proliférative excessive peut déclencher la sénescence cellulaire

La quantité de signalisation oncogène dans les cellules cancéreuses peut résulter d'un compromis entre la maximisation de la stimulation de la division cellulaire et le contournement des mécanismes antiprolifératifs. Par ailleurs, certaines cellules cancéreuses peuvent ajuster leur réponse à des niveaux élevés de signalisation oncogène en désactivant les circuits qui induisent la sénescence ou l'apoptose (Collado et Serrano, 2010 ; Hanahan et Weinberg, 2011).

II.3.4. Éviter les suppresseurs de croissance

En plus de leur capacité inhérente à déclencher et à maintenir des signaux de croissance stimulants, les cellules cancéreuses doivent également échapper à des mécanismes robustes qui limitent la prolifération cellulaire ; un grand nombre de ces mécanismes sont régis par l'action de gènes suppresseurs de tumeurs (Burkhart et Sage, 2008 ; Hanahan et Weinberg, 2011).

II.3.5. Les mécanismes d'inhibition de contact et son évasion

Pendant quatre décennies de recherche, il a été établi que les contacts entre cellules formés par des populations denses de cellules normales en culture bidimensionnelle ont pour effet de limiter la prolifération cellulaire subséquente, formant ainsi des monocouches cellulaires confluentes. Il est essentiel de souligner que cette inhibition de contact est absente chez divers types de cellules cancéreuses en culture, suggérant ainsi que cette inhibition de contact en culture est un substitut *in vitro* d'un mécanisme qui assure l'homéostasie tissulaire normale *in vivo*, mais qui est compromis lors du développement tumoral. Jusqu'à récemment, les bases mécanistiques de ce mode de régulation de la croissance étaient mal comprises. Toutefois, des mécanismes d'inhibition des contacts commencent maintenant à être identifiés (Curto et al. 2007 ; Hanahan et Weinberg, 2011).

II.3.6. La résistance à la mort cellulaire

Le fait que l'apoptose serve de rempart naturel contre le cancer est bien établi. L'analyse des voies de signalisation impliquées dans ce processus a révélé comment l'apoptose est déclenchée en réponse à divers stress physiologiques rencontrés par les cellules cancéreuses lors de la formation de tumeurs ou en réaction à un traitement anticancéreux. Parmi ces facteurs de stress conduisant à l'apoptose, on trouve les déséquilibres de signalisation résultant de niveaux élevés de signalisation oncogène, ainsi que les dommages à l'ADN causés par une hyper prolifération (Adems et Cory, 2007 ; Hanahan et Weinberg, 2011).

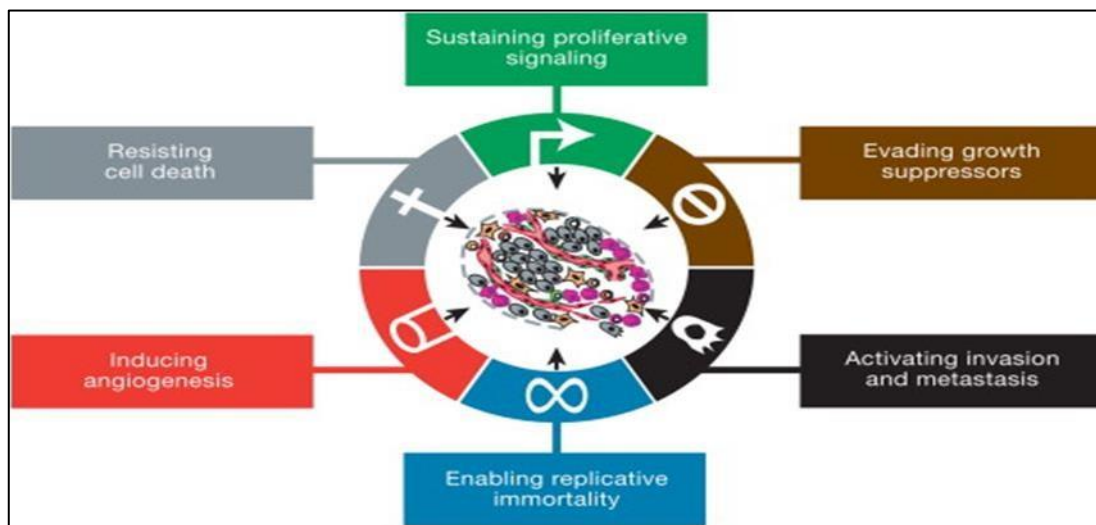


Figure 03 : Caractéristiques tumorales (Hanahan et Weinberg, 2011).

II.4. Le processus métastatique

Ce processus implique la propagation de cellules cancéreuses vers un site secondaire éloigné où elles se multiplient pour former une masse tumorale. Les métastases jouent un rôle majeur dans les décès liés aux cancers solides, entraînant la dysfonction d'organes vitaux.

Cette revue examine plusieurs aspects récents ou controversés, notamment la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), les cellules tumorales circulantes, la dormance tumorale, la colonisation d'organes distants et les cellules souches (Jean-Mark et *al.* 2016).

II.5. Le grade

Le grade d'une tumeur est déterminé par le niveau de différenciation cellulaire, c'est-à-dire la similitude entre les cellules cancéreuses et les cellules normales. Plus les cellules cancéreuses sont différenciées, moins le grade est élevé. En revanche, lorsque les cellules cancéreuses sont peu différenciées ou indifférenciées, c'est-à-dire immatures et peu structurées, le grade est élevé, ce qui rend le cancer plus agressif. La plupart des cancers sont classés entre

les grades 1 et 3 ou 4 (National Cancer Institute, 2013).

Tableau 01 : Grades du cancer de la vessie (Ribouh, 2019)

Grade	Description
1	Bas grade-croissance lente, risques de propagation
2	Grade modéré
3	Croissance plutôt rapide, risque de propagation plus élevés

III. Epidémiologie du cancer de la vessie

III.1. Dans le monde

Le cancer de la vessie se classe au 9ème rang parmi les cancers les plus courants, et au 13ème rang en termes de mortalité liée au cancer. Il est particulièrement répandu en Europe de l'Ouest et du Sud, en Amérique du Nord, ainsi qu'en Afrique du Nord et de l'Ouest.

Les risques de développer un cancer de la vessie est plus élevé chez les personnes âgées : 9 patients sur 10 atteints de ce cancer ont plus de 55 ans, avec un âge moyen au moment du diagnostic de 73 ans. Les hommes présentent un risque 3 à 4 fois plus élevé que les femmes de développer un cancer de la vessie au cours de leur vie, avec une estimation de 1 sur 26 pour les hommes et de 1 sur 88 pour les femmes. Cependant, plusieurs facteurs de risque peuvent influencer cette probabilité tout au long de la vie (Davody, 2017).

III.2. En Algérie

Selon Dr. Harouni Mohamed, président de l'Association Algérienne d'Urologie (AAU), les cas des tumeurs de la vessie sont en augmentation en Algérie au cours des dernières années, touchant des tranches d'âges plus jeunes que par le passé.

Les cancers urologiques, celui de la vessie notamment, sont en nette augmentation en Algérie à cause de la forte consommation du tabac et d'aliments peu sains.

Alors qu'il s'agit de cancers qui surviennent surtout chez les sujets âgés de plus de 65 ans avec une large prédominance masculine, les spécialistes ont noté ces dernières années, l'apparition du cancer de la vessie chez des sujets plus jeunes, des quarantennaires et des cinquantennaires et chez des femmes également.

Pour le Dr. Makhoukh Nadjib, urologue et membre de la même société savante (AAU), l'augmentation des cas du cancer de la vessie, constitue un sérieux problème de santé publique, ce qui nécessite des réflexions sur la sensibilisation et la prise en charge spécialisée (APS, 2021).

IV. Facteurs de risque

IV.1. Le tabagisme

Les schémas d'incidence du cancer de la vessie à travers le monde semblent étroitement liés à la prévalence du tabagisme, faisant de ce dernier le principal facteur de risque. Les fumeurs encourent un risque de 2 à 6 fois plus élevé de développer un cancer de la vessie par rapport aux non-fumeurs, avec une corrélation directe entre ce risque et la durée ainsi que l'intensité de la consommation de tabac. En outre, des études ont établi que la cigarette est associée à près de 50% des cas de cancer de la vessie chez les hommes et 35% chez les femmes (Bray *et al.* 2018 ; Daniel *et al.* 2017 ; Kaseb *et al.* 2019 ; Signala *et al.* 2020 ; Hireche *et al.* 2019).

IV.2. Exposition professionnelle

Le deuxième facteur de risque le plus important, évitable, du cancer de la vessie est l'exposition professionnelle à des agents cancérigènes tels que les amines aromatiques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les hydrocarbures chlorés. Ces substances sont couramment présentes dans divers secteurs industriels tels que la production de colorants, de peintures, de métaux, de caoutchouc et de produits pétroliers, ce qui expose les travailleurs de ces industries à un risque accru. Cette exposition peut jouer un rôle majeur dans certaines populations en termes de développement du cancer de la vessie (Lortal Canguilhem, 2020 ; Bray *et al.* 2018 ; Saginala *et al.* 2020).

IV.3. Alimentation et alcool

Diverses études ont révélé que la consommation d'alcool pourrait entraîner une légère augmentation du risque de cancer de la vessie, tandis qu'une forte consommation de viande rouge et de viande transformée est associée à une augmentation de 17% et 10% respectivement du risque de développer ce cancer (Saginala *et al.* 2020).

IV.4. L'âge et le sexe

Le cancer de la vessie affecte principalement les personnes âgées, avec 90% des cas diagnostiqués chez les plus de 55 ans et 80% chez les plus de 65 ans. À l'échelle mondiale, les hommes sont environ quatre fois plus susceptibles d'être diagnostiqués avec ce cancer que les femmes, et la mortalité chez les hommes est également environ quatre fois plus élevée. En moyenne, pour chaque femme touchée, quatre hommes sont affectés. De plus, les femmes présentent souvent un stade plus avancé de la maladie, ce qui se traduit par un pronostic plus sombre par rapport aux hommes (Saginala *et al.* 2020).

IV.5. Facteurs génétiques et héréditaires

Bien que les études n'aient pas pu identifier les principaux facteurs génétiques héréditaires du cancer de la vessie sporadique, des recherches d'association à l'échelle du génome ont révélé que de nombreux loci génétiques sont modérément liés à une susceptibilité accrue à ce type de cancer. Parmi ces loci, on trouve MYC, NAT2 et GSTM1, qui codent pour des enzymes impliquées dans la détoxification de l'organisme. Bien que le cancer de la vessie ne soit généralement pas considéré comme une maladie héréditaire, certains syndromes présentent des symptômes prédisposant au risque de ce cancer, comme le syndrome de Cowden et le syndrome de Lynch (Lortal Canguilhem, 2012 ; Farris et *al.* 2013 ; Saginala et *al.* 2020 ; Daniel et *al.* 2017).

V.L'anatomopathologie

V.1. Présentation

L'étude anatomopathologique, également connue sous le nom d'anatomie pathologique, est une discipline médicale essentielle dans le diagnostic et le traitement du cancer. Les anatomopathologistes analysent des cellules, des tissus et des organes prélevés sur des patients pour déterminer la nature des lésions, établir un diagnostic précis, et guider les décisions thérapeutiques. Cette analyse microscopique permet de caractériser les cancers selon leur stade d'extension, leur type, et leurs caractéristiques moléculaires. Les résultats obtenus par ces examens histopathologiques sont cruciaux pour définir le traitement le plus adapté à chaque type de cancer (Moyens et objectifs de l'anatomie pathologique en médecine, société française de pathologie).

V.2. Étapes de l'étude anatomopathologique

Le processus peut être divisé en trois étapes essentielles : la préparation des échantillons avant analyse, la réalisation des analyses proprement dite, et enfin la communication des résultats aux professionnels de santé concernés. Chacune de ces étapes est cruciale pour assurer des diagnostics précis et rapides.

Les échantillons sont reçus au point de réception où ils sont vérifiés pour leur adéquation et leur urgence. Les échantillons urgents sont traités en priorité, tandis que les échantillons non urgents sont manipulés rapidement pour leur garantir une bonne préservation. Avant le traitement, le personnel de laboratoire vérifie la correspondance entre la prescription et les échantillons, l'adéquation de l'échantillon, l'identification correcte et les informations nécessaires pour l'exécution de l'analyse.

V.3. Anatomopathologie du cancer de la vessie

Les tumeurs de la vessie peuvent être classées en deux groupes distincts : les tumeurs superficielles, qui restent confinées au muscle vésical et représentent environ 80 % des cas (TVNIM), et les tumeurs infiltrantes, qui envahissent et dépassent le muscle vésical, constituant environ 20 % des cas (TVIM) (Patar et *al.* 2005).

Dans une perspective histologique, il a été observé que 90 % des tumeurs de la vessie conservent des caractéristiques similaires à celles de la muqueuse normale de la vessie, ce qui les qualifie de "tumeurs urothéliales". Les tumeurs dites "non-urothéliales" sont généralement associées à une irritation chronique de la paroi de la vessie causée par des calculs ou des sondes. Elles sont beaucoup plus rares, ne représentant que 10 % des cas (Varinot, et *al.* 2016).

V.3.1. Tumeurs épithéliales

- Le carcinome à cellules transitionnelles de la vessie (CCT) constitue 90 % des tumeurs de la vessie. Il se caractérise par une croissance anormale des cellules de la muqueuse de la vessie. Dans ce type de cancer, les cellules sont disposées de manière régulière, avec des noyaux de taille normale et une chromatine non altérée. De plus, le nombre de mitoses observées est faible (Fernandez et Durux, 2010).
- Le carcinome épidermoïde, moins fréquent avec une incidence ne dépassant généralement pas 5 %, affecte l'épithélium transitionnel de la vessie. Il cible spécifiquement les cellules squameuses de la vessie, qui sont minces et plates, ressemblant à des écailles de poisson. Souvent, ce type de cancer est associé à une infection provoquée par un parasite (American Cancer Society, 2006) (Arlene et *al.* 2006).
- L'adénocarcinome, moins fréquent avec une incidence généralement inférieure à 2 %, cible les cellules glandulaires présentes dans la paroi de la vessie. Il peut également se développer dans les glandes de l'urètre, qui sont situées à proximité de la prostate (Arlene et *al.* 2006).

V.3.2. Tumeurs non épithéliales

- Les tumeurs bénignes regroupent des affections comme les hémangiomes et les neurofibromes, qui sont des tumeurs conjonctives. Elles ont généralement un pronostic favorable (Klifa et *al.* 2008).
- Les tumeurs malignes comprennent principalement les sarcomes et les mélanomes vésicaux, qui ont un pronostic défavorable. En revanche, les lymphomes ont généralement un pronostic plus favorable (Klifa et *al.* 2008).
- Le carcinome à petites cellules est une tumeur hautement agressive qui peut coexister avec le carcinome transitionnel. Dans la plupart des cas, il est difficile d'éviter la chimiothérapie, suivie souvent d'une cystectomie (ablation chirurgicale de la vessie). (Arlene et *al.* 2006).

- Le sarcome est une forme rare de tumeur. Souvent, les tumeurs initialement diagnostiquées comme des sarcomes sont reclassées comme des carcinosarcomes. La chirurgie est généralement le traitement standard pour ces affections (Arlene et al. 2006).

- Le lymphome de la vessie est peu courant et est souvent associé aux lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), bien qu'aucun antigène spécifique pour la vessie n'ait encore été identifié. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la pathogenèse de ce type de lymphome, mais en raison de sa rareté, la physiopathologie exacte reste à déterminer (Peyramaure et al. 2000 ; Rakototiana et al. 2008).

V.4. Stadification

La stadification implique de décrire ou de classifier un cancer en fonction de sa taille et de sa localisation dans le corps au moment du diagnostic initial. Le système de stadification le plus largement utilisé est la classification TNM décrite dans le tableau (Brierley et al. 2017)

Tableau 02 : Stadification TNM des cancers (Agence Régionale de Santé, 2019)

T	N	M
Représente la taille de la tumeur et invasion des tissus avoisinants	Signifie ganglions lymphatiques	Signifie métastases

T : Tumeur primitive

TX	Renseignements insuffisants pour la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Ta	Carcinome de type papillaire non infiltrant
Tis	Carcinome in situ plan : « flat tumour »
T1	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial
T2	Tumeur envahissant la musculature
T2a	Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne)
T2b	Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)
T3	Tumeur envahissant le tissu pérvésical
T3a	Atteinte microscopique
T3b	Atteinte macroscopique (masse extra-vésicale)
T4	Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne et paroi abdominale
T4a	Prostate, vésicules séminales, utérus, ou vagin
T4b	Paroi pelvienne ou paroi abdominale

Tableau 02 suite : Stadification TNM des cancers (Agence Régionale de Santé, 2019)

N : Ganglions régionaux

Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	N1 Atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré)
N2	Métastase dans de multiples ganglions pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré)
N3	Métastase(s) ganglionnaire(s) iliaque(s) primitive(s)

M : Métastase à distance

M0	Pas de métastases à distance
M1a	Atteinte métastatique de ganglions lymphatiques non régionaux
M1b	Autres sites métastatiques

VI. Diagnostic

Le diagnostic médical est un processus essentiel et souvent complexe qui guide la prise en charge des patients. Dans le cas des tumeurs de la vessie, le principal signe révélateur d'un cancer de la vessie est généralement la présence visible de sang dans les urines, appelée hématurie. D'autres symptômes persistants, tels que des envies fréquentes d'uriner ou des brûlures lors de la miction sans signes d'infection urinaire ou de calculs, peuvent également alerter votre médecin. Pour identifier la cause des symptômes, le médecin se base sur les antécédents médicaux et effectue divers examens dont :

- Examen clinique
- Bilan d'extension
- Examen anatomopathologique
- Radiologie (Chevreau et *al.* 2014)

VI.1. Examen clinique

Lors d'une consultation médicale, le médecin s'entretient d'abord avec le malade concernant notamment ses antécédents médicaux et explore les symptômes liés au cancer de la vessie ainsi que les facteurs de risque tels que le tabagisme ou une exposition professionnelle à des substances potentiellement cancérigènes. Ensuite, il examine votre abdomen et votre pelvis, et effectue des touchers rectaux et vaginaux pour les femmes. L'objectif étant de dresser

un bilan de la santé générale du patient, déceler des signes d'un cancer de la vessie et son extension à d'autres organes voisins (intestin, prostate, utérus) et aux ganglions ainsi que de recenser les traitements en cours et les facteurs de risque (Benkaci et *al.* 2014).

VI.2. Bilan d'extension

VI.2.1. Analyses du sang

- Groupage sanguin
- F.N.S
- Urée sanguine
- Créatinine sanguine
- Glycémie à jeun
- Taux de Prothombine
- Ag HBS-HCV-HIV
- Ionogramme sanguin

VI.2.2. Urines

- E.C.B.U + antibiogramme

VI.2.3. Examen anatomopathologique

L'anatomopathologiste analyse les échantillons de tissus obtenus lors de la résection transurétrale de la vessie (RTUV) dans le but d'identifier leur nature cancéreuse. L'objectif est d'identifier la nature, si les échantillons sont cancéreux, est de déterminer le type de cellules impliquées, le stade et le grade de la tumeur, ainsi que de vérifier si le muscle de la paroi de la vessie est touché. Cet examen est crucial pour confirmer le diagnostic de cancer de la vessie (Lagrange et *al.* 2014).

VI.2.4. Cytologie urinaire

La cytologie urinaire est une procédure d'analyse des urines réalisée en laboratoire d'anatomopathologie. Elle ne doit pas être effectuée sur les urines matinales et est généralement systématique. Son objectif est de détecter la présence éventuelle de cellules cancéreuses dans les urines.

VI.2.5. Radiologie

- Echographie

L'échographie génère des images des parties du corps à l'aide d'ultrasons, pratiquée par un urologue ou un radiologue. La sonde d'échographie est placée sur la peau au-dessus du pubis et de l'abdomen. Cet examen est généralement systématique. Son objectif est d'explorer la vessie, les reins et l'abdomen, et de déceler toute anomalie pouvant être signe d'un cancer, ce qui peut nécessiter des examens supplémentaires (Benkaci et *al.* 2014).

- **Cystoscopie**

La cystoscopie consiste à explorer l'intérieur de la vessie en insérant un cystoscope dans l'urètre. C'est l'examen de référence en cas de suspicion de cancer. Elle peut être réalisée sous anesthésie locale sans hospitalisation ou au bloc opératoire sous anesthésie générale ou locorégionale si une intervention chirurgicale est nécessaire (résection transurétrale de la vessie ou RTUV). Son objectif est de visualiser l'intérieur de la vessie, d'examiner toute anomalie détectée, de mesurer une tumeur repérée, d'identifier son emplacement par rapport à l'urètre et aux uretères, de déterminer son type et de vérifier l'absence d'autres anomalies, ainsi que de rechercher la présence éventuelle de plusieurs tumeurs (Ellien et *al.* 2014).

VI.2.6. Scanner de l'appareil urinaire

Le scanner de l'appareil urinaire génère des images détaillées en coupes fines de l'appareil urinaire, y compris la partie supérieure, en utilisant des rayons X. Les images sont ensuite reconstruites par ordinateur, permettant une analyse précise. Souvent appelé uroscanner ou Uro-TomoDensitométrie, abrégée en Uro-TDM. Cet examen nécessite une hydratation abondante préalable et l'injection d'un produit de contraste iodé pour mieux visualiser les éventuelles anomalies. Ce scanner de l'appareil urinaire est parfois effectué en même temps qu'un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Son objectif vise à détecter la présence éventuelle de tumeurs dans les voies urinaires supérieures, des reins à la vessie (Guy et *al.* 2014).

VI.2.7. Scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien produit des images des parties thoracique, abdominale et pelvienne à l'aide de rayons X. Il est essentiel pour évaluer les tumeurs ayant pénétré le muscle de la paroi de la vessie. Les images sont également reconstruites par ordinateur pour une analyse précise. Communément appelé tomodynamométrie ou TDM, cet examen nécessite l'injection préalable d'un produit de contraste iodé pour améliorer la visibilité des anomalies. Son objectif est d'évaluer si le cancer a des répercussions sur le haut de l'appareil urinaire. D'examiner si le cancer n'a pas envahi les organes adjacents à la vessie et la graisse environnante, de rechercher des ganglions enflés pouvant indiquer une atteinte cancéreuse, et d'évaluer la présence de métastases (Benkaci et *al.* 2014)

VI.2.8. L'imagerie à Résonance Magnétique (IRM) abdomino-pelvienne

L'IRM abdomino-pelvienne est prescrite en remplacement du scanner lorsque l'injection de produit de contraste iodé est contre-indiquée. Utilisant un puissant aimant et des ondes radio, cet examen produit des images tridimensionnelles de l'abdomen et du pelvis, assemblées par ordinateur. Son objectif est similaire à celui du scanner thoraco-abdomino-pelvien (Eymard et *al.* 2014)

VII. Traitement

Les traitements des tumeurs vésicales varient en fonction de différents facteurs, notamment le stade et le type de tumeur) (Rischman, 2019).

- Les TVNIM sont généralement traitées par RTUV pour les tumeurs de bas grade, suivie d'instillations vésicales pour réduire le risque de récurrence. Pour les tumeurs à risque intermédiaire, des instillations adjuvantes avec BCG, amétycine ou chimiothérapie peuvent être recommandées.
- Les tumeurs infiltrant le muscle vésical nécessitent souvent une cystectomie totale, impliquant l'ablation de la vessie, des ganglions lymphatiques, et chez les hommes, de la prostate et des vésicules séminales. Chez les femmes, l'utérus, les ovaires et une partie du vagin peuvent aussi être enlevés. Des traitements complémentaires comme la chimiothérapie, l'immunothérapie ou la radiothérapie peuvent être utilisés.
- Les traitements complémentaires pour les cancers de la vessie incluent chimiothérapie, immunothérapie et radiothérapie, adaptés au stade et à l'agressivité du cancer, visant à supprimer la tumeur, réduire le risque de récurrence, ralentir la croissance tumorale ou traiter les symptômes. Le choix et l'ordre des traitements sont personnalisés pour chaque patient en fonction de l'étendue et de l'agressivité du cancer (anonyme2, 2024).

VII.1. La chirurgie

La chirurgie est le principal traitement pour les cancers de la vessie. Elle vise à enlever les tumeurs pour freiner l'évolution de la maladie et diminuer les chances de réapparition. Les interventions varient selon le stade de la tumeur) (Rischman, 2019).

VII.1.1. Résection transurétrale de la vessie (RTUV)

Il s'agit généralement du premier traitement effectué. Dans l'idéal, les tumeurs doivent être retirées en un seul morceau, incluant la paroi vésicale sous-jacente jusqu'au muscle vésical. Si cela n'est pas réalisable techniquement, la partie extérieure de la tumeur et la paroi vésicale sous-jacente doivent être retirées et examinées séparément. Il est recommandé de réaliser une seconde résection transurétrale de la vessie (RTUV) dans un délai de 4 à 6 semaines dans les cas suivants :

- Tumeur de stade T1 et/ou de grade élevé.
- Tumeur volumineuse et/ou multifocale (résection incomplète).
- Absence de muscle identifié sur la pièce de résection initiale.

L'objectif de cette réévaluation endoscopique et histologique est de permettre une stadification plus précise de la tumeur, d'améliorer la sélection des patients pour le traitement endovésical, ce qui pourrait augmenter leur réponse au traitement, réduire la fréquence des récurrences et

ralentir la progression de la tumeur (Pfister et *al.* 2013).

VII.1.2. La cystectomie (ablation totale de la vessie)

La cystectomie est considérée comme le traitement de référence pour toutes les tumeurs infiltrantes de la vessie. Elle est également utilisée lorsqu'une tumeur superficielle récidive rapidement après une résection endoscopique ou des instillations intra-vésicales. Elle est effectuée sous anesthésie générale et implique une incision de la paroi abdominale. La première étape de l'opération consiste à retirer les ganglions lymphatiques adjacents à la vessie, ce qu'on appelle le curage ganglionnaire. Après le curage ganglionnaire, l'opération se poursuit avec l'exérèse de la vessie. Parfois, certains organes adjacents doivent également être enlevés, comme la prostate et les vésicules séminales chez l'homme, ou les ovaires, l'utérus et une partie du vagin chez la femme. Si une atteinte tumorale de l'urètre est constatée, celui-ci est également retiré. Ensuite, le chirurgien doit créer un nouveau circuit de dérivation des urines pour remplacer la vessie (Une néo-vessie, L'urétérostomie, la dérivation uretéro-colique) (Rischman, 2019).

VII.2. La chimiothérapie

La chimiothérapie peut être administrée soit avant la chirurgie (néo-adjuvante) soit après la chirurgie (adjuvante). En pré-opératoire, son but est d'éliminer les éventuelles micro-métastases, tandis qu'en post-opératoire, elle est utilisée pour renforcer les effets bénéfiques de la chirurgie, surtout pour les tumeurs à haut risque ou métastatiques. Dans le cancer de la vessie, la chimiothérapie implique généralement l'utilisation de plusieurs médicaments administrés par voie intraveineuse. Ces combinaisons de médicaments, appelées protocoles, sont standardisées. Le protocole le plus courant est le "MVAC", qui associe quatre médicaments : le méthotrexate, la vinblastine, l'adriamycine et le cisplatine. Cependant, d'autres combinaisons peuvent également être utilisées, telles que la bithérapie gemcitabine-cisplatine ou le VAC (vinblastine, adriamycine, cisplatine) (Rischman, 2019).

VII.3. La radio-chimiothérapie

De nos jours, la radiothérapie en tant que traitement isolé n'est plus privilégiée car elle est moins efficace que la chirurgie. Cependant, l'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie est une option envisageable, basée sur la radiosensibilité des tumeurs de la vessie et sur la synergie obtenue en combinant ces deux modalités de traitement. Ce protocole consiste en une radiothérapie à une dose de 45 Gy, accompagnée d'une chimiothérapie utilisant le cisplatine et le 5-fluorouracile (5-FU). Des études sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité des taxanes et de la gemcitabine en tant qu'alternatives. A la fin du traitement, un nouveau prélèvement histologique est réalisé pour vérifier la disparition de la tumeur. Si malgré

ces séquences thérapeutiques, la tumeur persiste, une cystectomie radicale sera proposée. Cette intervention chirurgicale sera suivie, de nouveau, de deux séquences de radio-chimiothérapie (anonyme2, 2024).

Les meilleurs résultats oncologiques de cette méthode sont généralement obtenus lorsque des critères précis sont respectés : une taille de tumeur de moins de 3 cm, l'absence de carcinome in situ (CIS), une lésion de stade T2 maximum (sans hydronéphrose), et une résection complète et profonde de la tumeur. Dans de telles conditions, la préservation de la vessie peut être envisagée en tant qu'alternative optionnelle à la cystectomie. Les taux de réponse complète dans ce cas varient de 60 à 85 %, la survie globale à 5 ans de 50 à 60 %, et la survie avec la vessie en place de 40 % (Pfister et *al.* 2013).

VII.4. L'immunothérapie

Par rapport à la chimiothérapie, l'immunothérapie utilisée pour traiter le carcinome urothélial avancé ou métastatique semble avoir peu ou pas d'effet sur le risque de décès, toutes causes confondues, lorsqu'elle est utilisée en première ligne. Cependant, elle pourrait réduire le risque de décès, quelle qu'en soit la cause, lorsqu'elle est utilisée comme traitement de deuxième ligne. De plus, la qualité de vie des patients recevant un traitement de première et de deuxième ligne avec immunothérapie ne semble pas être affectée. En outre, il est probable que l'immunothérapie réduise les événements indésirables de grade 3 à 5 lorsqu'elle est utilisée comme traitement de première et deuxième ligne, respectivement (Maisch, 2023).

Le traitement par BCG ne doit être initié qu'après une période de 4 à 6 semaines suivant la dernière résection chirurgicale de la vessie, et à condition qu'il n'y ait pas de présence d'hématurie visible ou d'infection urinaire (confirmée par une ECBU réalisée dans les 48 heures précédentes), la phase initiale du traitement consiste en 6 instillations hebdomadaires de BCG, suivies d'exams cytologiques et endoscopiques pour évaluer la réponse au traitement. Après une pause de 6 semaines, le traitement se poursuit avec 3 instillations hebdomadaires supplémentaires (schéma classique 6 + 3). Par la suite, un traitement d'entretien peut être envisagé, s'étendant sur une durée totale de 3 ans, en fonction de la tolérance du patient au traitement et de sa réponse clinique. Le BCG prophylactique affiche une efficacité d'environ 60 % pour prévenir les rechutes dans les cas de tumeurs superficielles récidivantes, et d'environ 70 % dans les cas de carcinome in situ (CIS), une forme de cancer de la vessie non invasive (anonyme2, 2024).

VIII. Génétique du cancer de la vessie

La progression tumorale est un processus complexe où des cellules cancéreuses se développent à partir de cellules épithéliales saines, impliquant des modifications génétiques diverses. Ces altérations génétiques pourraient être des indicateurs utiles en clinique. Des progrès récents dans la recherche ont ouvert de nouvelles voies pour explorer de manière approfondie les mécanismes moléculaires et génétiques du cancer de la vessie, ainsi que pour identifier les gènes et les facteurs pouvant potentiellement servir de marqueurs tumoraux dans son évolution. Les influences environnementales peuvent jouer un rôle clé dans le déclenchement direct ou indirect de mutations anormales dans l'ADN des cellules urothéliales de la vessie, provoquant une croissance cellulaire non régulée et activant les voies biologiques associées au début du cancer. Les changements moléculaires et génétiques varient selon les différentes étapes de progression du cancer. L'accumulation de génotypes anormaux finit par engendrer des phénotypes malins. La transition des cellules épithéliales normales vers des cellules cancéreuses implique des altérations touchant divers gènes, incluant les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs, les gènes régulant le cycle cellulaire, ceux liés à l'apoptose, ainsi que les gènes de réparation de l'ADN (Zhengjun et *al.* 2014).

VIII.1. Les oncogènes

Les oncogènes possèdent le potentiel de déclencher le cancer ; ils codent principalement pour des récepteurs kinases ou des facteurs de croissance ainsi que leurs récepteurs. Ces produits jouent un rôle crucial dans la régulation normale de la signalisation cellulaire et de la prolifération cellulaire. Les oncogènes agissent de manière dominante dans l'établissement du phénotype malin. Lorsqu'un proto-oncogène subit des mutations ou d'autres altérations le transformant en oncogène, cela entraîne un effet cancérigène, soit par la surexpression des produits géniques, soit par une perturbation de l'expression des protéines (Zhengjun et *al.* 2014)

VIII.1.1. Récepteur 3 des facteurs de croissance des fibroblastes FGFR3

Le récepteur FGF 3 (FGFR3) est hautement conservé et comprend un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase, un domaine transmembranaire et un domaine de liaison au ligand extracellulaire. Le gène FGFR3 est localisé sur le chromosome 4 en position 16.3. Les mutations conduisant à une activation prolongée du récepteur. Les mutations de FGFR3 pourraient induire l'activation des voies de signalisation MAPK et de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) (Feng et *al.* 2014).

Des recherches récentes ont révélé une corrélation significative entre l'expression de FGFR3 et le stade de la maladie. Certaines études ont également montré que la mutation FGFR3 joue un

rôle crucial dans l'initiation des papillomes urothéliaux de la vessie, mais pas nécessairement dans la progression tumorale. Étant donné que cette mutation est un événement précoce dans le développement du cancer de la vessie, son dépistage dans les urines pourrait offrir une sensibilité et une spécificité élevées pour le diagnostic des cancers de bas grade de la vessie. En raison de la présence de la mutation FGFR3 dans de nombreux types de cancers de la vessie superficiels (Williams et *al.* 2013).

VIII.1.2. Murin double minute 2 (MDM2)

Le gène MDM2 est localisé sur le bras long du chromosome 12, en position 13-14, et code pour une protéine nucléaire de 9 kDa, MDM2 (p90). L'interaction entre MDM2 et p53 peut réguler négativement l'activité transcriptionnelle de p53, créant ainsi une boucle de rétroaction négative qui limite l'activation excessive de p53 et bloque l'apoptose induite par p53 (Nag et *al.* 2013). Dans le carcinome urothélial de la vessie, une surexpression de ce gène peut être associée à une désactivation de p53. Cependant, il existe des débats quant à l'association entre l'expression régulée positivement de MDM2 dans le carcinome urothélial de la vessie et le stade tumoral ainsi que le pronostic. Des études indiquent que la surexpression de MDM2 est fortement corrélée avec les cancers de la vessie hautement différenciés et aux stades précoces. En revanche, dans les cancers de la vessie avancés et hautement malins, l'expression de MDM2 est souvent faible (Korkolopoulou et *al.* 1997 ; Simon et *al.* 2002).

VIII.1.3. Myc

Le gène Myc est localisé sur le bras long du chromosome 8 et code pour des phosphoprotéines nucléaires. Les membres de cette famille sont des régulateurs importants de la prolifération cellulaire (Mahdy et *al.* 2001). Myc pourrait stimuler l'expression de la cycline D et de la kinase dépendante de la cycline 4, formant ainsi deux complexes et phosphorylant la protéine du rétinoblastome (RB), ce qui favorise la libération du facteur de transcription E2F (Mateyak et *al.* 1999). Une surexpression de Myc a été observée dans certains carcinomes urothéliaux de haut grade de la vessie. Des techniques telles que l'hybridation *in situ* par fluorescence chromosomique et l'analyse comparative de l'hybridation génomique ont révélé une amplification du bras long du chromosome 8 dans certains carcinomes invasifs de la vessie urothéliale. Myc joue un rôle universellement important dans les tumeurs malignes (Zhengjun et *al.* 2014).

VIII.1.4. Ras

L'analyse de l'ADN des cellules T-24 du cancer urothélial de la vessie a permis la découverte du premier oncogène humain, Ras. La famille des gènes Ras comprend H-ras, K-ras et N-ras. Bien que toutes les protéines codées par ces gènes aient une fonction oncogène,

seule la mutation de H-ras est étroitement associée au cancer de la vessie (McDaniel et *al.* 2014).

Les produits protéiques résultant de la mutation de H-ras conservent leur capacité de liaison au GTP mais perdent leur capacité d'hydrolyser le GTP, entraînant ainsi une activation prolongée de la protéine G. Cela conduit à une transduction continue du signal mitotique et à une prolifération excessive des cellules. Les mutations ponctuelles se trouvent généralement au codon 12 (glycine-valine), au codon 13 (glycine-cystéine) et au codon 61 (glutamine-arginine, lysine ou leucine) du gène H-ras (Nanda et *al.* 2010 ; (Brabdadu et Bohle, 2001).

VIII.1.5. ERBB-2 (récepteur 2/neu du facteur de croissance épidermique humain)

Le gène neu, également connu sous le nom de récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (ErbB-2), est localisé sur 17q21. Il encode une protéine transmembranaire phosphorylée de 185 kD avec une activité tyrosine kinase. Cette protéine, similaire au récepteur EGF, peut induire la croissance cellulaire. Des études ont montré que l'ErbB-2 est lié à la classification des tumeurs, aux métastases et à la survie des patients (Enache et *al.* 2013). Dans certains cas, il est considéré comme un facteur pronostique indépendant dans le carcinome urothélial invasif de la vessie. Sa surexpression à la surface cellulaire en fait une cible potentielle pour l'immunothérapie (Van Brussel et Mickisch, 1999 ; Kang Zhengjun et *al.* 2014).

VIII.1.6. P63

P63 est un gène présentant une homologie avec p53, localisé sur 3q27-29. Il joue un rôle dans la régulation de l'arrêt du cycle cellulaire et de l'apoptose. Il existe deux isoformes de p63 : la p63 active transcriptionnellement (TA p63) et la p63 dominante négative ([INCREMENT]p63). La TA p63 est généralement peu exprimée, tandis que [INCREMENT]p63 représente l'expression génique de p63 (Helton et *al.* 2008).

[INCREMENT]p63 exerce une action inhibitrice sur la trans-activation de p53 et de TA p63. Les mutations de p63 sont rares, mais dans plus de 60 % des tumeurs, son activité est inhibée par des altérations épigénétiques. En revanche, dans les lignées cellulaires du carcinome urothélial de la vessie et dans les tissus tumoraux de la vessie, [INCREMENT] p63 est fortement exprimé, alors qu'il est à peine détectable dans l'épithélium normal de la vessie (Karni-Schmidt et *al.* 2011). Au cours de la progression tumorale, p63 régule l'adhésion intracellulaire et est associé au stade, au grade et aux métastases lymphatiques du carcinome urothélial de la vessie (Choi et *al.* 2012).

VIII.2. Gènes suppresseurs de tumeurs

La croissance et la prolifération cellulaires résultent d'un équilibre entre les effets favorisants régulés par les oncogènes et les effets inhibiteurs régulés par les gènes suppresseurs de tumeurs. Les oncogènes favorisent le cancer par activation, tandis que l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs favorise la formation du cancer (Fassan *et al.* 2007).

VIII.2.1. Blastome rétinien

Le gène RB, premier gène suppresseur de tumeur situé en 13q14, code pour une phosphoprotéine nucléaire de 110 kD (Corson et Gallie, 2007). En phase G1, la protéine RB inhibe l'expression de gènes favorisant la synthèse de l'ADN et bloque l'entrée des cellules en phase S en activant le facteur transcriptionnel E2F. Dans les tissus tumoraux, la suppression de RB permet aux cellules de contourner le point de contrôle de G1, favorisant la croissance tumorale. Bien que les mutations du gène RB ne soient pas courantes dans le cancer de la vessie, la délétion homozygote ou la régulation négative de la protéine RB est fréquente dans le carcinome urothélial invasif (Majewski *et al.* 2008 ; Cote *et al.* 1998).

VIII.2.2. p53

Le gène p53, localisé sur 17p13.1, code pour une phosphoprotéine de 53 kD induite par le stress. Normalement, en tant que tétramère, la protéine p53 bloque la transition des cellules de la phase G1 à la phase S en se liant à l'ADN. Elle initie également la transcription de p21, facilitant la réparation de l'ADN endommagé en inhibant CDK2 (Abbas et Dulta, 2009). Les modifications de p53 sont les plus courantes dans les tumeurs humaines et servent de détecteur de dommages à l'ADN, induisant l'apoptose lorsque les dommages sont irréparables. Dans le cancer de la vessie, les mutations p53 sont plus fréquentes dans le carcinome urothélial invasif que dans le non invasif, en cohérence avec des anomalies RB (Pineda *et al.* 2014). L'inactivation des voies de signalisation p53 et RB est probablement nécessaire pour l'initiation du carcinome urothélial invasif de la vessie. Les études montrent que les mutations p53 et les altérations de RB sont fréquentes dans différentes lignées cellulaires de carcinome de la vessie. Les mutations p53 sont associées au tabagisme, avec un spectre de mutation différent chez les fumeurs et les non-fumeurs. La protéine p53 mutée est plus stable et facilement détectable que la forme normale, et elle est un marqueur pronostique important (Schmitz-Drager *et al.* 2000).

VIII.2.3. Protéine sécrétée liée aux frisottis 1

La délétion du chromosome 8p est courante dans le cancer de la vessie et est liée à sa progression. Le gène sFRP1, situé à cet emplacement, régule la voie du signal WNT. Des études ont montré que ce gène est souvent réduit dans le cancer de la vessie, principalement en raison de la méthylation du domaine promoteur. Cela est observé dans plus de 25 % des cas de

carcinomes urothéliaux (Stoehr et *al.* 2004). La régulation négative du sFRP1 est associée à des stades avancés de la tumeur, un mauvais pronostic et une survie courte. Le sFRP1 est une cible prometteuse pour le traitement du cancer de la vessie, avec des inhibiteurs de la méthylation de l'ADN pouvant être envisagés pour les patients présentant une hyperméthylation de ce gène (Sun et *al.* 2009 ; Wang et *al.* 2012).

VIII.2.4. PTEN

Le gène PTEN, situé en 10q23, régule la transduction du signal médiée par PI3K. Son inactivation par perte d'hétérozygotie (LOH) ou mutation est observée dans plusieurs cancers, dont le carcinome de la vessie. La LOH avec 10q et les mutations de PTEN sont principalement observées dans le carcinome urothélial de la vessie invasif musculaire. Les délétions de PTEN peuvent entraîner des tumeurs agressives et de mauvais résultats, faisant de PTEN un potentiel marqueur pronostique pour le cancer de la vessie précoce (Cordes et *al.* 2013), notamment dans les tumeurs papillaires de haut grade et de stade élevé (Sfakianos et *al.* 2014 ; Kang Zhengjun et *al.* 2014).

VIII.2.5. p16

Le gène p16, situé sur le locus CDKN2/ARF en 9p21, code pour les protéines p16 et p14 ARF, qui régulent négativement les voies RB et p53. Les délétions homozygotes de p16 sont présentes dans environ 14 % des carcinomes urothéliaux non invasifs de la vessie, inhibant les voies de signalisation RB et p53. La méthylation du domaine promoteur est une cause d'expression silencieuse de p16 (Walff et *al.* 2005). Cependant, les mutations ponctuelles INK4a ou la méthylation primaire n'ont pas d'impact sur les résultats cliniques. Des études montrent l'effet de croissance anti tumorale de la transduction systémique du peptide anti tumoral p16INK4A chez la souris greffée avec des cellules tumorales de la vessie, suggérant un traitement potentiel pour le cancer de la vessie (Schimazui et *al.* 2013).

VIII.2.6. Sclérose tubéreuse complexe 1

Dans le cancer de la vessie, le locus 9q34 correspond au gène du complexe de la sclérose tubéreuse de Bourneville (TSC1). Les mutations dans ce gène sont fréquentes, avec une perte d'hétérozygotie (LOH) présente dans 34 % des cancers de la vessie et une mutation ponctuelle spécifique dans 30 % des cas, ce qui suggère que TSC1 pourrait agir comme un gène suppresseur de tumeur pour le carcinome urothélial de la vessie (Guo et *al.* 2013). Des recherches récentes suggèrent que cette LOH est associée à la récurrence du cancer de la vessie en régulant le cycle cellulaire via P27KIP1, ce qui en fait un potentiel marqueur pronostique (Lopez-Beltran et *al.* 2004 ; Korkolopoulou et *al.* 2000).

VIII.3. Les délétions sur le chromosome 9

D'après une analyse du Cancer Genome Atlas, 30 régions présentent des délétions focales, parmi lesquelles les délétions sur le chromosome 9 sont les plus fréquentes dans les tumeurs de la vessie, apparaissant dès les premiers stades et grades des carcinomes urothéliaux. Plusieurs régions du bras long du chromosome 9 (9q21, 9q22, 9q31, 9q33, 9q34) sont considérées comme candidates pour contenir des gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans l'oncogenèse vésicale (Pignot et *al.* 2015).

IX. Epigénétique du cancer de la vessie

L'apparition d'un cancer survient lorsque des mutations génétiques s'accumulent et altèrent les voies de régulation cellulaire essentielles, accompagnées d'altérations épigénétiques. Les cellules cancéreuses présentent une hypo méthylation généralisée de leur ADN, ainsi qu'une hyper méthylation anormale au niveau des promoteurs de gènes suppresseurs de tumeurs. De plus, leurs histones subissent une déacétylation, ce qui entraîne une inhibition de l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs. En recherche clinique, l'exploration de la méthylation anormale de l'ADN est en cours d'évaluation en tant que marqueur tumoral pour faciliter un dépistage précoce. Ce processus, impliqué dès les premiers stades de la formation du cancer, est également considéré comme une cible thérapeutique potentielle. Il ouvre ainsi la voie à des approches prometteuses dans la thérapie anticancéreuse, en permettant la modulation du profil d'expression génique et, par conséquent, du phénotype des cellules cancéreuses (Ilse Kern et *al.* 2007).

Les facteurs épigénétiques, tels que la méthylation de l'ADN et les modifications de la structure des histones, sont associés à l'apparition du cancer de la vessie (Mitra et *al.* 2009). La méthylation de l'ADN est considérée comme l'un des changements épigénétiques les plus impliqués dans le cancer humain (Cabello et *al.* 2011). Dans le cancer de la vessie, une augmentation de la méthylation dans ou près du promoteur de certains gènes suppresseurs de tumeurs a été observée, entraînant leur inactivation transcriptionnelle (Valonis et *al.* 2010). Parmi ces gènes, on trouve BRCA1 (71% de méthylation), WT1 (38,7%) et RARB (38,7%) (Cabello et *al.* 2009). Dans certains cas, l'ADN peut subir une hypo-méthylation globale, ce qui peut contribuer à la cancérogenèse en provoquant une instabilité du génome. Des études ont montré que l'hypo-méthylation de l'ADN est associée à un risque accru de cancer de la vessie, indépendamment de la consommation de tabac ou de l'exposition à d'autres facteurs de risque environnementaux (Moor et *al.* 2009). L'hypo-méthylation peut également être spécifique à un groupe de gènes, tels que les oncogènes hypo-méthyles, ce qui induit leur activation et conduit au cancer.

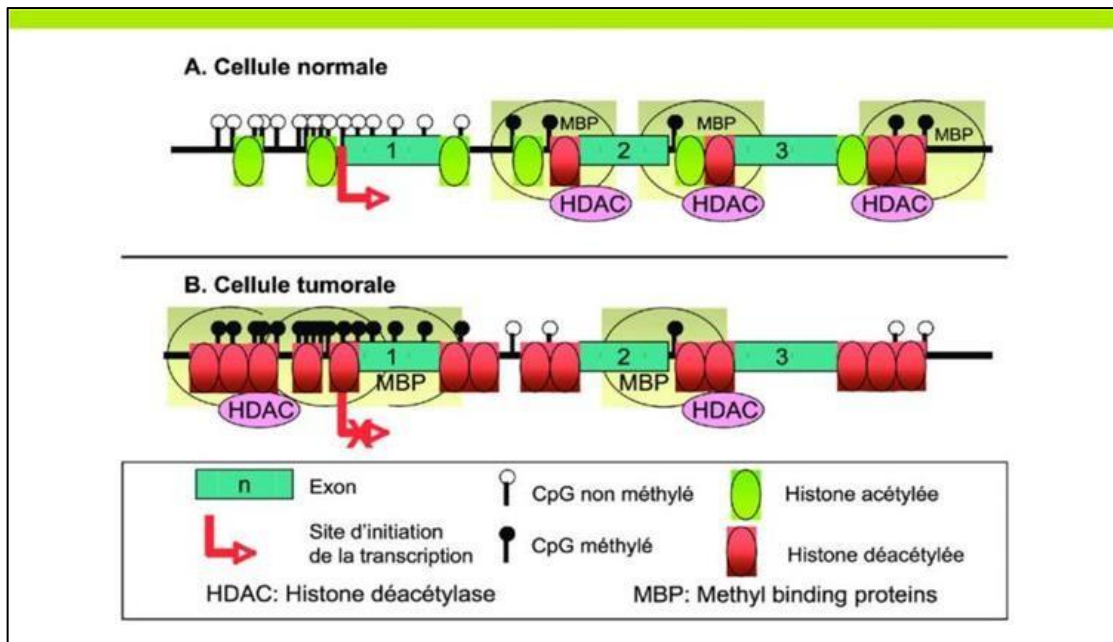


Figure 04 : Méthylation de l'ADN et configuration de la chromatine au niveau d'un gène suppresseur de tumeur (GST) constitué de trois exons, dans une cellule normale (A) et une cellule tumorale (B) (Ilse Kern et *al.* 2007)

Deuxième partie.
Etude expérimentale

Matériels et méthodes

I. Lieu et durée de l'étude

Notre étude a été réalisée au sein de la clinique rénale (EHS Daksi) Constantine, sur une période de deux mois (du 04/02/2024 au 04/04/2024).

II. Objectifs

Notre travail a pour objectif de déterminer les facteurs de risque associés aux tumeurs vésicales à partir des données épidémiologiques et d'analyser les caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs vésicales.

III. Méthodologie

III.1. Etude épidémiologique

L'étude épidémiologique a porté sur le traitement des dossiers de 40 patients âgés entre 28 et 90 ans, hospitalisés au service d'urologie à cause d'une tumeur vésicale de différents stades au cours des trois dernières années.

Pour ce faire, nous nous sommes basées sur un formulaire qui regroupe les informations des patients, l'âge, le sexe, le statut tabagique, les antécédents médicaux, les traitements et la classification TNM. Le formulaire est représenté en annexe 01.

III.2. Etude anatomopathologique

L'étude anatomopathologique a été réalisée au sein du laboratoire d'anapath de l'EHS Daksi sur une dizaine d'échantillons de CPT, selon les étapes suivantes :

III.2.1. Étude macroscopique et préparations des échantillons à analyser

La macroscopie oriente le diagnostic, confirme des suspicions, évalue l'étendue des lésions, et fournit des informations cruciales pour la prise en charge des patients. L'observation visuelle à l'œil nu des pièces opératoires ou des tissus prélevés lors de chirurgies permet d'évaluer les caractéristiques physiques des échantillons, comme leur taille, leur forme, leur couleur, et leur texture, avant de procéder à l'analyse microscopique plus détaillée, suivie par la coupe et la préparation des cassettes. Cette étude fait appel au protocole suivant :

- Déshydratation

La déshydratation est une étape essentielle de la préparation des échantillons en anatomopathologie, visant à éliminer l'eau des tissus pour les rendre aptes à l'inclusion en paraffine. Ce processus consiste à immerger les tissus dans des alcools de concentrations croissantes, puis dans du xylène avant d'être plongés dans de la paraffine fondue. Généralement, l'alcool (éthanol) est substitué par un solvant compatible avec la paraffine, tel que le xylène ou le toluène, pour éliminer le fixateur des tissus.

- **Inclusion**

Le milieu d'inclusion le plus couramment utilisé est la paraffine. Pour inclure un prélèvement dans de la paraffine, celui-ci doit d'abord subir une déshydratation par immersion dans des bains d'alcool de degré croissant, suivi d'une immersion dans du toluène, avant d'être coulé dans un moule contenant de la paraffine fondue. Une fois refroidie, cette paraffine forme un bloc dur dans lequel le prélèvement est inclus.

- **Coupe et étalement**

La coupe consiste à découper les échantillons (bloc) en fines tranches de 3 à 5 microns grâce à un microtome, le ruban est étalé sur des lames en verre puis sur des plaques chauffantes.

- **Coloration standard**

Un colorant basique nucléaire (hématoxyline) et un acide cytoplasmique (éosine) permettent de différencier les différents types cellulaires, de mettre en évidence la présence de certaines structures (comme le noyau, le cytoplasme, les fibres de collagène), d'identifier des anomalies cellulaires ou tissulaires, et de visualiser des éléments spécifiques tels que les pigments, les cristaux ou les inclusions. Ces colorations standard sont utilisées pour diagnostiquer diverses pathologies, évaluer l'état des tissus, suivre l'évolution des maladies, et orienter les traitements médicaux.

- **Montage des lames**

Le montage implique le positionnement d'une section de tissu sur une lame de verre, recouverte ensuite d'une lamelle de verre maintenue en position par un agent de fixation (la résine).

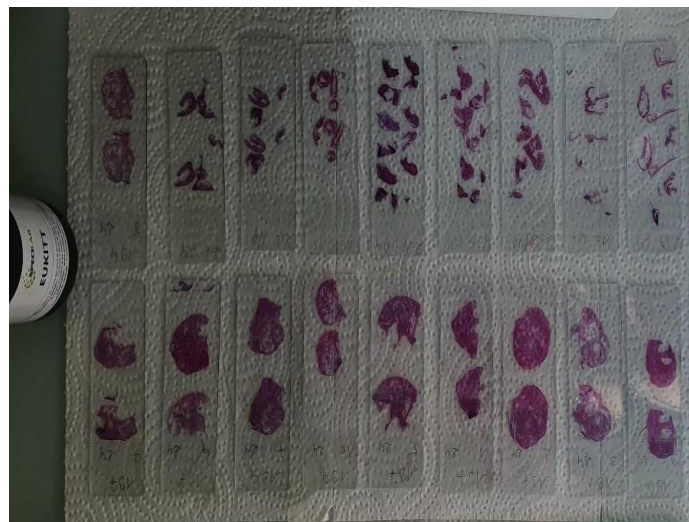


Figure 05 : Lames colorées pour microscopie

- **Microscopie et lecture des lames**

Lors de la lecture des lames dans une technique d'histologie des tumeurs de la vessie, il est essentiel de prendre en considération plusieurs éléments :

- Type de la tumeur : identifier le type histologique de la tumeur, comme le carcinome urothélial, le carcinome épidermoïde, le carcinome à cellules transitionnelles, etc.
- Grade de la tumeur : évaluer le degré de différenciation des cellules tumorales, souvent classé en grades bas, intermédiaire et élevé.
- Stade de la tumeur : déterminer l'étendue de la propagation tumorale dans les différentes couches de la paroi vésicale et s'il y a une invasion dans les tissus environnants.
- Présence de caractéristiques spécifiques : rechercher des caractéristiques telles que la nécrose, l'inflammation, la vascularisation, et d'autres indices de malignité.
- Marges chirurgicales : évaluer si les marges de résection sont indemnes de tumeur, ce qui est crucial pour la prise en charge thérapeutique et le pronostic
- Évaluation des ganglions lymphatiques : examiner la présence de métastases dans les ganglions lymphatiques adjacents pour déterminer le stade de la maladie.
- Autres paramètres cliniques : tenir compte des données cliniques du patient, telles que l'âge, le sexe, les antécédents médicaux et les symptômes présentés.

Une interprétation précise de ces éléments est cruciale pour établir un diagnostic précis, guider la prise en charge thérapeutique et prédire le pronostic des patients atteints de tumeurs de la vessie.

Résultats et discussion

I. Étude épidémiologique

Rappelons que notre étude épidémiologique a porté sur 40 patients atteints de TV. L'Age moyen est de 64 ans. Sur les 40 patients, 38 sont des hommes et 2 sont des femmes. Quinze patients sont fumeurs, 27 sont passés par une RTUV avant la cystectomie et la majorité ont des antécédents médicaux ; ils sont soit diabétiques soit atteints de maladies cardio-vasculaires.

I.1. Répartition selon le sexe

La répartition des patients selon leur sexe est représentée dans la figure 6.

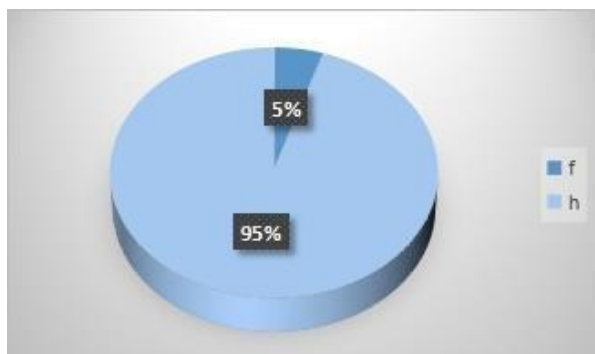


Figure 6 : Répartition des patients selon le sexe

Nous observons une large prédominance masculine (95%), ce qui signifie que dans notre population les hommes sont les plus touchés par le cancer vésical et le risque d'atteinte est plus important pour les hommes que pour les femmes.

Nos résultats sont compatibles avec ceux de Salah *et al.* (2014) qui montrent que les sujets du sexe masculin étaient prédominants avec 317/348 des cas soit 91,09%. L'étude de l'INCa (2019) a également montré une prédominance masculine de 4112/5335, soit 77%. Cela peut s'expliquer par l'exposition des hommes à divers facteurs de susceptibilité, tels que le tabagisme.

I.2. Répartition selon l'âge

La répartition des patients selon leur âge est représentée dans la figure 7.

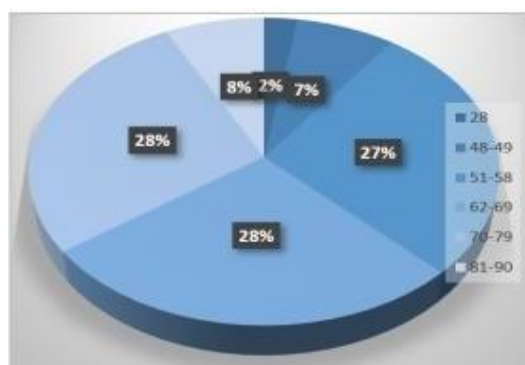


Figure 7 : Répartition des patients selon l'âge

La répartition selon l'âge reflète que l'atteinte par une TV touche plusieurs tranches d'âge avec des fréquences inégales qui augmente avec l'âge. Une fréquence maximale (28%) est observée pour les trois tranches d'âge [51-58], [62-69], [70-79], et la fréquence minimale (3%) pour un cas unique de 28 ans dans la tranche d'âge des vingtaines.

La fréquence de 39% pour les personnes âgées entre 20 et 60 ans ne peut pas être négligée car elle reflète l'augmentation du risque d'atteinte du cancer de la vessie par rapport à l'exposition excessive aux facteurs de risque.

L'âge moyen de notre cohorte est de 64 ans, ce qui est compatible avec les résultats de l'étude de Salah *et al.* (2014). L'âge des patients est entre 21 et 90 ans avec une moyenne de 65 ans. Les mêmes résultats ont été obtenus par Salah *et al.* (2014) et Reguieg *et al.* (2016) avec une moyenne d'âge de 64,2 ans.

Notre enquête révèle que le cancer de la vessie est plus fréquent chez les personnes âgées de 60 à 90 ans, ce qui pourrait être attribué à l'affaiblissement du système immunitaire et des mécanismes de réparation cellulaire avec l'âge.

I.3. Répartition selon le statut tabagique

La répartition des patients selon leur statut tabagique est représentée dans la figure 8.

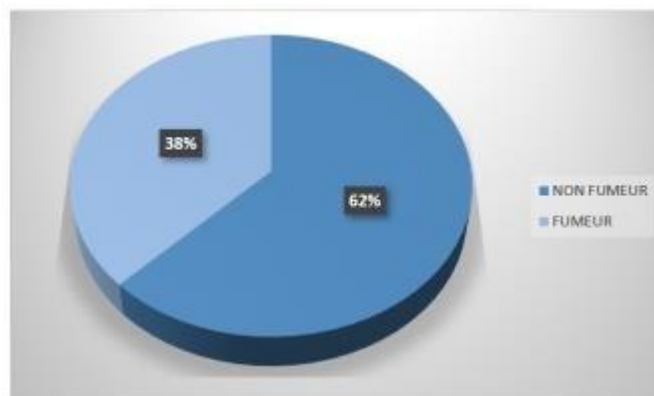


Figure 8 : Répartition des patients selon le statut tabagique

Selon les résultats, 37,5% des patients sont des fumeurs ce qui montre que le tabac n'est pas le facteur de risque le plus important dans l'atteinte des TV. Différentes études et recherches ont cependant montré que le tabagisme est le facteur de risque le plus important dans le cancer vésical. Selon Kiriluk *et al.* (2012), l'incidence de L'UCC est environ quatre fois plus élevée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, et que les cas non-fumeurs sont susceptibles à la maladie par une exposition à d'autres facteurs causant des altérations génétiques et épigénétiques. Nos résultats ne sont pas compatibles avec ces études, probablement en cause de la taille de notre cohorte qui est bien inférieure à celles d'autres études.

I.4. Répartition selon les antécédents médicaux

La répartition des patients selon leurs antécédents médicaux est représentée dans la figure 9.

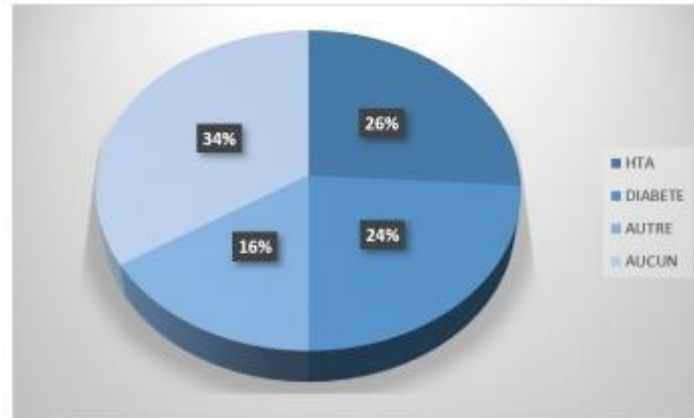


Figure 9 : Répartition des patients selon leurs antécédents médicaux

Les statistiques de nos résultats montrent que 26% des malades sont atteints de maladies cardiovasculaires précisément l'HTA, 24% sont diabétiques, 16% ont d'autres maladies (infections urinaires, maladies psychiatriques, ...) et 34% sont sains.

Selon Garian et Tran (2010), une relation entre diabète et cancer a clairement été démontrée. On observe en effet chez les patients diabétiques une augmentation de survenue de différents types de cancers, notamment des voies urinaires.

Selon Bocchi *et al.* (2020), l'hypertension artérielle est un problème clinique fréquent chez les patients atteints d'un cancer. Cela s'explique par l'utilisation de traitements oncologiques qui sont parfois grevés d'une cardiotoxicité.

I.5. Répartition selon les traitements

La répartition des patients selon les traitements administrés est représentée dans la figure 10.

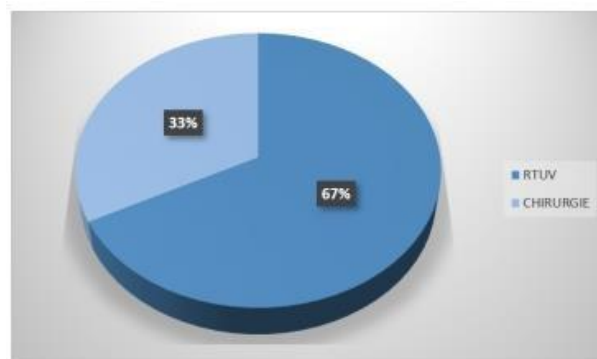


Figure 10 : Répartition des patients selon le traitement

Nos résultats montrent que 68% des cas ont débuté leurs traitements par des RTUV ce qui signifie un diagnostic précoce et un stade moins important comparativement aux 33% des patients qui ont subi directement une cystectomie en cause du diagnostic tardif de la tumeur. A notre connaissance, aucun travail dans la littérature n'a abordé la répartition des patients selon le traitement administré.

I.6. Répartition selon la classification TNM

La répartition des patients selon la classification TNM est représentée dans la figure 11.

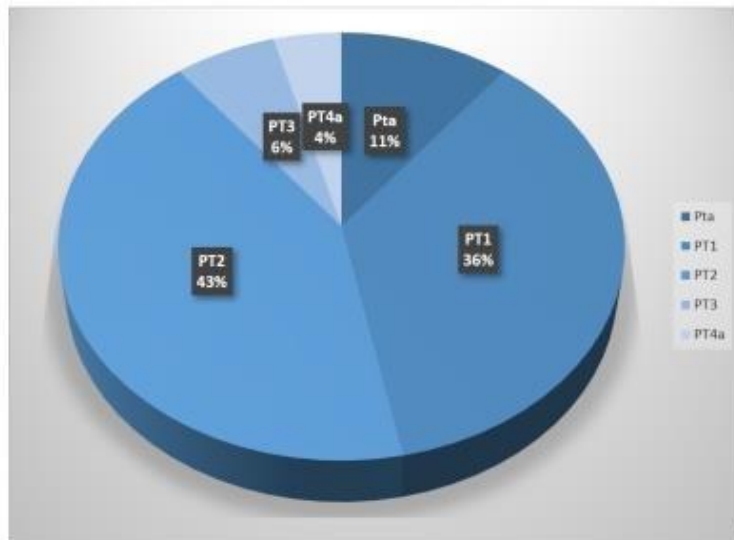


Figure 11 : Répartition des patients selon la classification TNM

La figure ci-dessus montre que la majorité des cas présentent des tumeurs infiltrantes, PT1 (36%), PT2 (43%), (6%) pour les tumeurs PT3, et (4%) pour les tumeurs PT4. Quant aux tumeurs papillaires non infiltrantes, leur fréquence est de (11%).

Nos résultats ne sont pas en accord avec les résultats de l'étude menée par Sylvester *et al.* (2006) portant sur 2596 patients, et selon laquelle 55,9 % des cas avaient une tumeur initiale classée pTa et 42,7 % avaient une tumeur classée pT1 selon la classification pTNM (1,4 % de stades inconnus). Par contre en Suisse, les résultats de Bauer (2019) ont montré que $\frac{3}{4}$ des patients présentent un cancer (Ta, Tis et T1) limité à la muqueuse sans invasion musculaire.

Ainsi, 43% de nos patients présentent un stade PT2, une fréquence plus élevée que celle rapportée dans des études antérieures, suggérant un diagnostic plus précoce ou une meilleure vigilance des patients envers les symptômes. Ces données soulignent l'importance de la prévention, du dépistage précoce et de la vigilance clinique pour améliorer les perspectives de traitement et de survie des patients.

II. Étude anatomopathologique

Les figures suivantes récapitulent notre étude anatomopathologique. Il s'agit des résultats d'un échantillon de cystoprostatotomie d'un patient âgé de 66 ans, non-fumeur, déjà diagnostiqué avec un cancer de rein.



Figure 12 : Pièce de CPT à la réception



Figure 13 : Pièce CPT avant fixation

La pièce de CPT a d'abord été identifiée avec un code et bien conservée dans du formol jusqu'à sa fixation. Après 24h, l'étape macroscopique est réalisée, la pièce est visualisée et caractérisée. Vient ensuite l'étape de la préparation des échantillons à analyser dans des cassettes d'inclusion.



Figure 14 : Pièce CPT après fixation



Figure 15 : Cassettes d'inclusion des échantillons

Les cassettes sont transférées vers la déshydratation, l'inclusion, la coupe et l'étalement, la coloration standard et le montage des lames en vue d'une lecture microscopique.

Les images microscopiques montrent que les échantillons présentent une CPT totale siège d'un carcinome urothélial papillaire de haut grade de la vessie infiltrant la paroi jusqu'à la musculuse associé à un sous type épidermoïde (40%) ainsi qu'au sous type à cellules géantes type osteoclastique (10%), classifié PT2N0Mx.

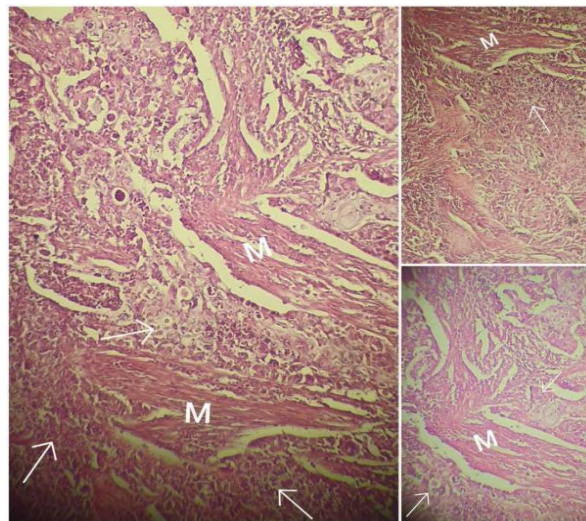


Figure 16 : Prolifération tumorale dissociant la musculuse
(M : Muscle ; ↑ Prolifération tumorale)

L'analyse microscopique des différents niveaux de coupe effectués au dépend de la pièce opératoire montre une paroi vésicale siège d'une prolifération carcinomateuse de nature urothéliale focalement nécrosée infiltrant les différentes couche jusqu'à la musculuse, édifiant des boyaux et des végétations, des plages solides et des papilles coalescentes tapissées par plusieurs assises de cellules tumorales augmentées de taille, à cytoplasme éosinophile et à noyaux hyperchromatique avec atypies cytonucléaires marqués et une activité mitotique modérée. Notons la présence de foyers d'inflexion épidermoïdes (environ 40% de l'ensemble de la masse tumorale), ainsi que la présence de cellules géantes type ostéoclastique correspondant au sous type a cellules géantes.

A ce propos, deux cas similaires à nos résultats, sont signalés dans la littérature :

- Selon Sakuma *et al.* (2011) : un homme d'origine japonaise, âgé de 66 ans, consultait pour hématurie macroscopique. Après réalisation d'un examen cytologique des urines et d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne, Un carcinome vésical de haut grade infiltrant, accompagné d'une hydronéphrose droite et d'une possible invasion prostatique, a été identifié. La cystoscopie a révélé une tumeur d'aspect infiltrant située sur la face latérale droite, au niveau de la pars prostatica urethrae et périméatique droite. L'analyse histologique

après résection transurétrale a confirmé la présence d'un carcinome urothélial de haut grade.

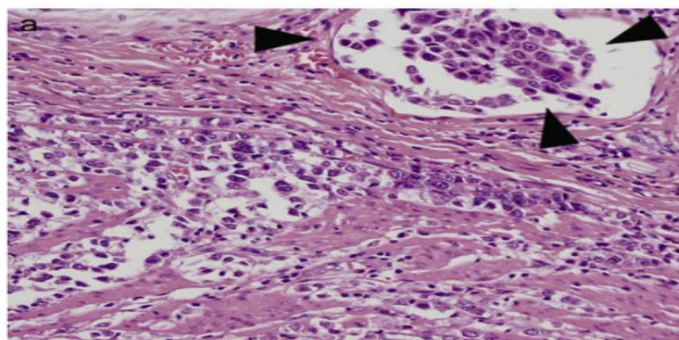


Figure 17 : Résultats histologiques : Vessie constituée de cellules tumorales dissociées et diffuses avec extension musculaire et vasculaire (flèches). (Sakuma *et al.* 2011)

- Selon Allory *et al.* (2007) : un homme de 78 ans présentait une hématurie avec récurrence d'une tumeur de vessie. Le diagnostic était en faveur d'un carcinome urothélial invasif de haut grade, aspect de croissance inversée (T2 TNM 2002). La description macroscopique montrait une volumineuse tumeur d'aspect papillaire et infiltrant.

La description histologique sur les copeaux de résection, a montré une prolifération tumorale papillaire avec un aspect, à faible grossissement, de croissance exo- et surtout endophytique (ou inversée). Elle est formée de franges épithéliales épaisses, cohésives, parfois centrées par de la nécrose avec des débris nécrotiques. Les mitoses sont fréquentes (16 mitoses pour 10 champs à l'objectif 40). Il s'agit d'un carcinome de haut grade. L'aspect de croissance inversée et la présence d'un stroma fibro-inflammatoire rendent difficile l'appréciation de l'invasion du muscle. Toutefois, celle-ci peut être affirmée formellement sur quelques copeaux.

Le matériel de résection réalisé neuf mois auparavant montrait un carcinome urothélial papillaire de haut grade envahissant focalement le chorion superficiel. La tumeur correspond à une progression tumorale.

Ainsi, et dans notre cas, les tumeurs de la vessie infiltrant le muscle sont cruciales à identifier. Contrairement aux tumeurs des stades Ta et T1, souvent traitées par résection endoscopique suivie parfois d'instillations de chimiothérapie et/ou de BCG, les tumeurs des stades T2 et plus nécessitent une cystectomie totale radicale pour prévenir les métastases et la mortalité. Le stade tumoral est ainsi le paramètre pronostique le plus important dans les carcinomes urothéliaux, influençant directement la prise en charge. Par conséquent, détecter l'infiltration tumorale dans le muscle vésical est la priorité de l'examen anatomopathologique.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

En conclusion, cette étude a permis de dresser un tableau exhaustif du cancer de la vessie en combinant les aspects épidémiologiques et anatomopathologiques. Les résultats épidémiologiques montrent une incidence accrue de cette pathologie, particulièrement chez les hommes et les sujets exposés à des facteurs de risque tels que le tabagisme (non pris en compte dans notre étude), mais le tabagisme n'est pas le principal facteur de risque dans tous les cas. Une incidence croissante avec l'âge, avec une moyenne d'âge de 64 ans a été observée. Les antécédents médicaux des patients montrent une corrélation avec les maladies cardiovasculaires et le diabète. La RTUV est le traitement initial le plus fréquent, tandis que les cas nécessitant une cystectomie directe sont généralement à des stades plus avancés. La majorité des patients présentent des tumeurs infiltrantes (PT1 et PT2), ce qui contraste avec certaines études antérieures

Sur le plan anatomopathologique, la prédominance du carcinome urothélial a été confirmée. Un échantillon représentatif du cancer de la vessie a été analysé au laboratoire de l'anatomopathologie de l'EHS Daksi avec des images macroscopiques des tissus cancéreux et une classification PT2N0Mx.

En perspectives :

Les futures recherches devront se concentrer sur :

- L'identification de nouveaux marqueurs pronostiques et thérapeutiques
- L'étude des facteurs de risque génétique en conjonction avec les facteurs environnementaux
- L'augmentation de la taille des échantillons pour mieux étudier la population à risque.
- Continuer à actualiser les données de la littérature, en particulier celles relatives à la génétique, et corréler les caractéristiques anatomopathologiques avec les données épidémiologiques pour mieux cibler les interventions cliniques.

Références bibliographiques

- Abbas, T., & Dutta, A. (2009). *p21 sur le cancer : réseaux complexes et activités multiples*. *Nature Reviews Cancer*, 9, 400-414.
- Adams, J. M., & Cory, S. (2007). *The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy*. 1324-1337.
- Allory, Y. (2007). Perspectives 2007 en *pathologie vésicale*. Histoséminaire Carrefour Pathologie.
- American Cancer Society. (2006). Guide détaillé : *Cancer de la vessie*. Atlanta: American Cancer Society. Consulté en ligne le 20 mai 2015.
- Apodaca, G. (2004). *The uroepithelium: not just a passive barrier*. *Traffic*, 5(3), 117-128.
- Arlene, O., Bogdan, A., Colin, P., et al. (2006). In D. Raghavan, M. L. Brecher, H. David, et al. (Eds.), *Textbook of Uncommon Cancer* (3ème éd., pp. 18-26). Wiley Online Library.
- Babjuk, M., Burger, M., Compérat, E. M., et al. (2019). European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (*TaT1 and Carcinoma In Situ*) - 2019 Update. *European Urology*, 76(5), 639-657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>
- Benkaci, Z., Chevreau, C., Lagrange, L., Ellien, F., Guy, & Eymard, J. L. (2014). *Traitements de la vessie*. Paris : Institut National du Cancer.
- Billerey, C., & Sibony, M. (2001). *Anatomie pathologique des tumeurs superficielles de la vessie; A. Embryologie et histologie de la vessie*. *Progrès en Urologie*, 11 (5), 805-863.
- Brandau, S., & Böhle, A. (2001). *Cancer de la vessie. I. Bases moléculaires et génétiques de la carcinogenèse*. *European Urology*, 39, 491-497.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424.
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (Eds.). (2017). *TNM Classification of Malignant Tumours* (8th ed.). Wiley Blackwell.
- Bocchi, F., Jankovic, J., & Wuerzner, G. (2020). Hypertension artérielle et cancer : une relation étroite à ne pas oublier. *Revue Médicale Suisse*.

- -Burkhaart, D. L., & Sage, J. (2008). *Cellular mechanisms of tumor suppression by retinoblastoma gene*.671-682.
- -Cabrita, M. A., & Christofori, G. (2008). *Sprouty proteins, masterminds of receptor tyrosine kinase signaling*.53-62.
- -Cardin-Changizi, P. (2020). *Vessie et sphincter urinaire : anatomie, schéma, douleurs, maladies, examens, spécialiste. Le Journal des Femmes Santé*.
- Choi, W., Shah, J. B., Tran, M., Svatek, R., Marquis, L., Lee, I. L., et al. (2012). *L'expression p63 définit un sous-ensemble mortel de cancers de la vessie invasifs musculaires*. PLoS One, 7, e30206.
- Collado, M., & Serrano, M. (2010). *Senescence in tumors: Evidence from mice and humans*.51-57.
- -Cordes, I., Kluth, M., Zygis, D., Rink, M., Chun, F., Eichelberg, C., et al. (2013). *Les délétions PTEN sont liées à la progression de la maladie et au pronostic défavorable de l'histopathologie du cancer de la vessie précoce*. 63, 670-677.
- Corson, T. W., & Gallie, B. L. (2007). *Un coup, deux coups, trois coups, plus ? Modifications génomiques dans le développement du rétinoblastome*. Genes, Chromosomes & Cancer, 46, 617-634.
- Cote, R. J., Dunn, M. D., Chatterjee, S. J., Stein, J. P., Shi, S. R., Tran, Q. C., et al. (1998). *L'expression élevée et absente de pRb est associée à la progression du cancer de la vessie et a des effets coopératifs avec p53*. Cancer Research, 58, 1090-1094.
- Curto, M., Cole, B. K., Lallemand, D., Liu, C., & McClatchey, A. (2007). *Contact-dependent inhibition of EGFR signaling by Nf2/Merlin*. 893-903.
- -Daniel, G. (2017). *Etude des caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires de carcinomes urothéliaux infiltrant le muscle traités par chimiothérapie néoadjuvante* (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
- Davody, A. P. (2017). *Les facteurs de risque non modifiables du cancer de la vessie*. Epidémiologie.
- Davody, A. P. (2017). *Statistiques concernant le cancer de la vessie. Statistiques et incidence du cancer de la vessie*.
- Dergelet, F. (2023). *Vessie anatomie, rôle, pathologie, traitement*. Passport sante.
- Dixon, J. S., & Gosling, J. A. (1983). *Histology and fine structure of the muscularis mucosae of the human urinary bladder*. Journal of Anatomy, 136(Pt 2), 265-271.

- Enache, M., Simionescu, C. E., & Stepan, A. (2013). *EGFR et immunoexpression Her2/neu dans les carcinomes papillaires de la vessie urothéliale*. Romanian Journal of Morphology and Embryology, 54, 137-141.
- Fassan, M., Trabulsi, E. J., Gomella, L. G., & Baffa, R. (2007). *Thérapies ciblées dans la gestion du cancer de la vessie métastatique*. Produits biologiques, 1, 393-406.
- Feng, S., Zhou, L., Nice, E. C., & Huang, C. (2014). *Récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes : contributeurs multifactoriels à l'initiation et à la progression de la tumeur*. Histologie et Histopathologie.
- Fernandez, D., & Durux, C. (2010). *Facteurs pronostiques biologiques des cancers de la vessie : Interaction avec la radiothérapie*. Oncologie, 12, 389-395.
- Ferrís, J., Garcia, J., Berbel, O., & Ortega, J. A. (2013). *Constitutional and occupational risk factors associated with bladder cancer*. Actas Urológicas Españolas (English Edition), 37(8), 513-522.
- Guo, Y., Chekaluk, Y., Zhang, J., Du, J., Gray, N. S., Wu, C. L., et al. (2013). *Implication de TSCI dans le cancer de la vessie : divers effets et implications thérapeutiques*. Journal of Pathology, 230, 17-22.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). *Caractéristiques du cancer : la prochaine génération*. NLM, Numéro 5, 646-674. PMID: 21376230.
- Helton, E. S., Zhang, J., & Chen, X. (2008). *Le domaine riche en proline dans p63 est nécessaire aux activités transcriptionnelles et induisant l'apoptose de l'oncogène TAp63*. 27, 2843-2850.
- Hireche, A., & Chaoui-Kherouatou, N. *Étude génétique du cancer de la vessie*. (Thèse de Doctorat) ; Université de Constantine 1 ; 2019.
- Hyem Khiari, Rym Mallekh, & Mohamed Hsairi. (2021). Tunisie Médicale, 99(1), 148–157
- Kamina, P.(2002). *Petit bassin*.
- Kang, Z., Li, Y., Yu, Y., & Guo, Z. (2014). *Progrès de la recherche sur la génétique moléculaire du cancer de la vessie*. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 10(Suppl 3), C89-C94.
- Karni-Schmidt, O., Castillo-Martin, M., Shen, T. H., Gladoun, N., Domingo-Domenech, J., Sanchez-Carbayo, M., et al. (2011). *Profils d'expression distincts des variantes de p63 au cours du développement urothélial et de la progression du cancer de la vessie*. American Journal of Pathology, 178, 1350-1360.

- Kaseb, H., & Aeddula, N. R. (2019). Bladder cancer. Kim, Y. J., Byun, S. J., Ahn, H., Kim, C. S., Hong, B. S., Yoo, S., ... & Kim, Y. S. (2017). *Comparaison des résultats entre la thérapie trimodale et la cystectomie radicale dans le cancer de la vessie invasif sur le plan musculaire. Oncotarget*, 8(40), 68996.
- Kern, I., Rossier, M. F., & Chappuis, P. O. (2007). *Épigénétique et cancer*.
- Kiltie, A. E. (2008). Marqueurs moléculaires de la réponse aux radiations dans le cancer de la vessie. *Revue des métastases du cancer*, 27(2), 363-374.
- Klifa, D., Verine, J., Mathieu, O., et al. (2008). *Tumeurs non épithéliales de la vessie*. EMC Urologie, 1-9(Article 18-244-20).
- Korkolopoulou, P., Christodoulou, P., Kapralos, P., Exarchakos, M., Bisbiroula, A., Hadjiyannakis, M., et al. (1997). *Le rôle des oncoprotéines p53, MDM2 et c-erb B-2, du récepteur du facteur de croissance épidermique et des marqueurs de prolifération dans le pronostic de la vessie*. *Cancer Pathology Research and Practice*, 193, 767-775.
- Korkolopoulou, P., Christodoulou, P., Konstantinidou, A. E., Thomas-Tsagli, E., Kapralos, P., & Davaris, P. (2000). *Régulateurs du cycle cellulaire dans le cancer de la vessie : une étude de survie multivariée mettant l'accent sur p27Kip1*. *Human Pathology*, 31, 751–760.
- Kyle, J., Kiriluk, M. D., Sandip, M., Prasad, M. D., Amit, R., Patel, M. D., M. Phil, Gary, D., Norm, D., & Smith, M. (2012). *Risque de cancer de la vessie dû à des expositions professionnelles et environnementales*. *Oncologie urologique : Séminaires et investigations originales*, numéro 2, 199-211.
- Lemmon, M. A., & Schlessinger, J. (2010). *Cell signaling by receptor tyrosine kinases*. 1117-1134.
- Lopez-Beltran, A., Luque, R. J., Alvarez-Kindelan, J., Quintero, A., Merlo, F., Carrasco, J. C., et al. (2004). *Facteurs pronostiques dans la survie au cancer de la vessie de stade T1 grade 3 : rôle des modulateurs G1-S (p53, p21Waf1, p27kip1, Cycline D1 et Cycline D3) et indice de prolifération (ki67-MIB1)*. *European Urology*, 45, 606-612.
- Lortal Canguilhem, B. (2012). *Caractérisation de sept lignées cellulaires humaines de cancer de vessie pour les principaux marqueurs de la transition épithélio-mésenchymateuse, Twist1 et E-cadhérine, et pour une nouvelle drogue, le saracatinib* (Doctoral dissertation, Bordeaux).
- Mahdy, E., Pan, Y., Wang, N., Malmström, P. U., Ekman, P., & Bergerheim, U. (2001). *L'aberration numérique du chromosome 8 et le gain du nombre de copies C-MYC dans*

- le cancer de la vessie sont liés au stade et au grade de la résolution anticancer.* Anticancer Research, 21, 3167-3173.
- Maish, P., Hwang, E. C., Kim, K., Narayan, V. M., Bakker, C., Kunath, F., & Dahm, P. (2023). *L'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie pour le traitement du cancer de la vessie inopérable ou métastatique.*
 - Majewski, T., Lee, S., Jeong, J., Yoon, D. S., Kram, A., Kim, M. S., et al. (2008). *Comprendre le développement du cancer de la vessie humaine en utilisant une stratégie de cartographie génomique d'organes entiers.* Laboratory Investigation, 88, 694-721.
 - Mateyak, M. K., Obaya, A. J., & Sedivy, J. M. (1999). *c-Myc régule l'activité des cyclines D-Cdk4 et Cdk6 mais affecte la progression du cycle cellulaire à plusieurs points indépendants.* Molecular and Cellular Biology, 19, 4672-4683.
 - McDaniel, A. S., Zhai, Y., Cho, K. R., Dhanasekaran, S. M., Montgomery, J. S., Palapattu, G., et al. (2014). *Les mutations HRAS sont fréquentes dans les néoplasmes urothéliaux inversés.* Human Pathology, 45, 1957-1965.
 - McLaren, N. (2023). *Système urinaire* [Manuscrit non publié].
 - Mellas, S., Mellas, N., Masbah, O., et al. (2011). *Mise au point sur les tumeurs non urothéliales de la vessie.* Journal Africain du Cancer, 3, 63-69.
 - Millis, Z., Bryant, D., Basu, G., Bender, R., Vranić, S., Gatalica, Z., & Vogelzang, N. J. (2015). *Profilage moléculaire du carcinome urothélial infiltrant d'origine vésicale et non vésicale.* J, e37-e49.
 - Nag, S., Qin, J., Srivenugopal, K. S., Wang, M., & Zhang, R. (2013). *La voie MDM2-p53 revisitée.* Journal of Biomedical Research, 27, 254-271.
 - Nanda, M. S., Sameer, A. S., Syeed, N., Shah, Z. A., Murtaza, I., Siddiqi, M. A., et al. (2010). *Aberrations génétiques du proto-oncogène K-ras dans le cancer de la vessie dans la population du Cachemire.* Urology Journal, 7, 168-173.
 - Netter, F. H. (2014). *Atlas of human anatomy including student consult interactive ancillaries and guides* (6th ed.). Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co. Pp. 346-348.
 - Patar, J. J., Bensalah, K., & Guillé, F. (2005). *Tumeurs de la vessie.* In *Pelvi-perinéologie* (p. 381). Springer Verlag.
 - Peyramaure, M., Van Glabeke, E., Leblond, V., et al. (2000). *Le lymphome primitif de la vessie.* Progrès Urologique, 10, 1208-1211.
 - Pfister, C.*, Roupret, M., Neuzillet, Y., Larré, S., Pignot, G., Quintens, H., ... & Soulié, M. (2013). *CCAFU Recommendations 2013: Bladder carcinoma. Recommandations en Oncourologie 2013.*

- Pignot, G., Le Goux, C., & Bieche, I. (2015). *Altérations moléculaires au cours de la carcinogenèse urothéliale vésicale. Bulletin du Cancer*, 102(12), 1020-1035.
- Pineda, S., Milne, R. L., Calle, M. L., Rothman, N., López de Maturana, E., Herranz, J., et al. (2014). *Variation génétique de la voie TP53 et risque de cancer de la vessie. Une analyse complète. PLoS One*, 9, e89952.
- Rakototiana, A. F., Hunald, F. A., Ralahy, F., et al. (2008). *Lymphome primitif de la vessie à propos d'un cas. Progrès en Urologie*, 18(3), 186-189.
- Regiueg, K., Boumansour, N., Boukhari, H., Tedjani, R., Salah, A., & Tenni, A. (2016). *Cancer de la vessie au niveau de l'établissement hospitalier et universitaire d'Oran, Algérie : Profil épidémiologique.*
- Ribouh-Arras, A., Chaoui-Kherouatou, N., Hireche, A., Abadi, N., & Satta, D. (2019). *Joint effect of N-acetyltransferase 2 gene and smoking status on bladder carcinogenesis in Algerian population. BioTechnologia: Journal of Biotechnology, Computational Biology and Bionanotechnology*, 100(2).
- Rischman, P. (2019). *Cancer de la vessie : les traitements. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.* Récupéré de <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-vessie/traitement-cancer>
- Saginala, K., Barsouk, A., Aluru, J. S., Rawla, P., Padala, S. A., & Barsouk, A. (2020). *Epidemiology of bladder cancer. Medical Sciences*, 8(1), 15.
- Sakuma, T., Maurin, C., Ujike, T & Kawano, K. (2011). Variante plasmacytoïde de carcinome urothelial vésical et cancer prostatique: à propos de deux cas [Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder with concomitant prostatic carcinoma: Report of two cases]. *Service de pathologie diagnostique, Hôpital d'Osaka Rosai, Osaka, Japon; Service d'urologie, Hôpital Conception, Marseille, France.* Reçu le 29 septembre 2010 ; accepté le 2 février 2011. Disponible sur Internet le 31 mars 2011.
- Salah, R., Harir, N., Zeggai, S., et al. (2014). *Cancers urologiques en Algérie : Profil histoépidémiologique à propos de 348 cas.*
- Schmitz-Dräger, B. J., Goebell, P. J., Ebert, T., & Fradet, Y. (2000). *p53 l'immunohistochimie comme marqueur pronostique du cancer de la vessie ? Terrain de jeu pour les scientifiques en urologie. European Urology*, 38, 691-699.
- Sfakianos, J. P., Lin Gellert, L., Maschino, A., Gotto, G. T., Kim, P. H., Al-Ahmadie, H., et al. (2014). *Le rôle de la coloration de la voie suppresseur de tumeur PTEN dans le carcinome in situ de la vessie. Urologic Oncology*, 32, 657-662.

- Shimazui, T., Yoshikawa, K., Miyazaki, J., Kojima, T., Inai, H., Ando, S., et al. (2013). *La transduction systémique du peptide antitumoral p16INK4A inhibe la croissance des greffes de lignées cellulaires tumorales de la vessie de souris MBT-2. International Journal of Oncology*, 42, 543-548.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2015). *Cancer statistics, 2015. CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(1), 5-29.
- Simon, R., Struckmann, K., Schraml, P., Wagner, U., Forster, T., Moch, H., et al. (2002). *Modèle d'amplification des gènes 12q13-q15 (MDM2, CDK4, GLI) dans le cancer de la vessie oncogène. Oncogene*, 21, 2476-2483.
- Stoehr, R., Wissmann, C., Suzuki, H., Knuechel, R., Krieg, R. C., Klopocki, E., et al. (2004). *Les délétions du chromosome 8p et la perte de l'expression de sFRP1 sont des marqueurs de progression du cancer papillaire de la vessie. Laboratory Investigation*, 84, 465-478.
- Sun, J., Chen, Z., Zhu, T., Yu, J., Ma, K., Zhang, H., et al. (2009). *SFRP1 hyperméthylé, mais aucun des neuf autres gènes « informatifs » pour les pays occidentaux, n'est utile pour la détection du cancer de la vessie en Chine continentale. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 135, 1717-1727.
- Tambourin, P. (1990). Oncogènes et oncogenèse. *Médecine/Sciences*, 6, 340-342.
- Van Brussel, J. P., & Mickisch, G. H. (1999). *Facteurs pronostiques du cancer des cellules rénales et de la vessie. BJU International*, 83, 902-908.
- Varinot, C., & al. (2016). *Tumeurs de la vessie. Dans Encyclopédie médico-chirurgicale* (p. 18-520-A-10).
- Vendrely, E., Siffroi, J.-P., Hadjiisky, P., & Dadoune, J.-P. (2007). *Tome 2 : Histologie* (2ème éd.). Collection: De la biologie à la clinique.
- Wang, X., Wang, H., Bu, R., Fei, X., Zhao, C., & Song, Y. (2012). *Méthylation et expression aberrante de l'antagoniste Wnt sécrétée par la protéine 1 liée aux frizzled dans le cancer de la vessie. Oncology Letters*, 4, 334-338.
- Wertz, I. E., & Dixit, V. M. (2010). *Regulation of death receptor signaling by the ubiquitin system*. 14-24.
- Williams, S. V., Hurst, C. D., & Knowles, M. A. (2013). *Fusions de gènes oncogènes FGFR3 dans le cancer de la vessie. Human Molecular Genetics*, 22, 795-803.
- Wolff, E. M., Liang, G., & Jones, P. A. (2005). *Mécanismes de la maladie : altérations génétiques et épigénétiques à l'origine du cancer de la vessie. Nature Clinical Practice Urology*, 2, 502-510.

Webographie

- Agence de Presse Algérienne. (2021). *Les cas des tumeurs de la vessie en augmentation en Algérie*. Repéré sur [<https://www.aps.dz/sante-science-technologie/132004-les-cas-des-tumeurs-de-la-vessie-en-augmentation-en-algerie>] (<https://www.aps.dz/sante-science-technologie/132004-les-cas-des-tumeurs-de-la-vessie-en-augmentation-en-algerie>)
- Agence Régionale de Santé, & Onco Hauts-de-France. (2019). *Référentiel régional de prise en charge des cancers urologiques*. <https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2020/01/R%C3%A9f%C3%A9rentiel-r%C3%A9gional-URO-VF.pdf>
- American Cancer Society. (2024). *Bladder Cancer: Signs and Symptoms*. Récupéré le 19 février 2024, de <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>
- Anonyme 1. *Cancer Genome Atlas Research Network*. (2014). *Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma*. *Nature*, 507(7492), 315-322. <https://doi.org/10.1038/nature12965> PMID: 24476821; PMCID: PMC3962515
- Anonyme 2. (2024). *InfoCancer*. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-vessie/traitements/les-strategies-de-traitement.html>
- Globocan. (2020). *Épidémiologie des cancers*. Organisation mondiale de la santé. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/.33538338/>
- National Cancer Institute. (2013). *Tumour Grade*. Retrieved from <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis/tumor-grade-fact-sheet>
- Organisation Mondiale de la Santé. (2021). OMS. Récupéré sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

Annexes

Annexe 1 : Formulaire utilisé dans l'étude épidémiologique

Code :

Date du prélèvement :

Age :

Age du diagnostic du cancer :

Sexe :

Wilaya d'origine :

Profession :

Fumeur : oui non ancien fumeur

Maladies associées :
.....

Antécédent familial :

Cancer de la vessie : oui non

Si oui : lien de parenté avec personnes atteintes :
.....

Autres cancers : oui non

Si oui, lien de parenté avec personnes atteintes :
.....

Examen :

- *Cytologie urinaire* :

- *Biopsie* :

- *Cystoscopie* :

- *Echographie* :

- *ECBU* :

- *Autres* :

Traitement :

Chirurgie *Chimiothérapie* *Curiethérapie* *Immunothérapie*
- *Ordre* :

Histologie :

- *Classification TNM* :

Durée du traitement :

Autres informations :

Annexe 2 : Appareillage utilisé au laboratoire d'anatomie pathologique - EHS Daksi



Leica TP1020 : Préparation de tissus de paillasse automatique et semi-clos



Leica EG 1150 H : Station d'inclusion de tissus en paraffine



Plaque froide Leica EG 1150 C pour système d'inclusion de tissus



Microtome à rotation manuelle



Leica ST5010 : Autostainer XL



Coloration standard des lames

الملخص

سرطان المثانة، وخاصةً سرطان الظهارة البولية ينتشر على نطاق واسع وغالباً ما يكون مميتاً، خاصةً لدى الرجال في أوروبا وأمريكا الشمالية وشمال أفريقيا. عوامل الخطر الرئيسية هي التدخين والتعرض للمواد الكيميائية، في حين أن الاستعداد الوراثي قد يلعب دوراً في ذلك. تتمثل العلامات الشائعة في وجود دم في البول وزيادة في تكرار التبول. يتم التشخيص عن طريق تحليل البول واختبارات التصوير.

كشفت دراسة وبائية أجريت على 40 مرياً مصاباً بسرطان المثانة في قسم المسالك البولية في مستشفى الدقي عن غلبة الذكور وزيادة في الإصابة مع تقدم العمر. على الرغم من أن معظم المرضى كانوا من غير المدخنين، إلا أن التدخين لم يكن العامل السائد في جميع الحالات. بالإضافة إلى ذلك، أظهر التاريخ الطبي وجود عاقلة مع أمراض القلب والأوعية الدموية ومرض السكري. العلاج الأولي عن طريق استئصال المثانة عبر الإحليل (RTUV) شائع، لكن الحالات التي تتطلب استئصال المثانة المباشر غالباً ما تكشف عن مراحل أكثر تقدماً. تظهر غالبية الحالات بأورام ارتشاحية، على عكس بعض الدراسات السابقة.

مَ كَتَنَّا دَرَا سَةَ تَشْرِي حِيَّة مَرَضِيَّة لِعِي نَات مِّن سَرطَان المَثَانَةِ فِي مَخْتَبِر عِلْم المَرَا ض فِي مَخْتَبِر عِلْم المَرَا ض فِي EHS

Daksi مِّن اسْتِ كْشَاف صُور عِيَانِيَه لِأَلنْسِجَةِ السَّرطَانِيَّة وَتَصْنِيفِهَا. تَسَلَط غَلْبَةُ سَرطَان الظَهَارَةِ البُولِيَّة وَخَاصَّة فِي مَرَحَلَةِ PT2 الضُوء عَلَى أَهْمِيَّة الكَشْفِ المَبْكَر.

الكلمات المفتاحية: سرطان الظهارة البولية، عوامل الخطر، أورام ارتشاحية، سرطان المثانة

TNM ،

Abstract

Bladder cancer, mainly urothelial carcinoma, is widespread and often fatal, especially among men in Europe, North America and North Africa. The major risk factors are smoking and exposure to chemicals, while genetic predisposition may play a role. Common signs are blood in urine and increased urinary frequency. Diagnosis is made by urinalysis and imaging.

An epidemiological study of 40 bladder cancer patients hospitalized in the urology department of EHS Daksi revealed a predominance of males and an increase in incidence with age. Although most patients were not smokers, smoking was not the predominant factor in all cases. Furthermore, medical history shows a correlation with cardiovascular disease and diabetes. Initial treatment with transurethral resection of the bladder (TURB) is common, but cases requiring direct cystectomy often reveal more advanced stages. The majority of cases present infiltrating tumours, contrary to some previous studies. Anatomopathological study of DTC samples in the EHS Daksi anapath laboratory enabled us to explore macroscopic images of cancerous tissue and classify them. The predominance of urothelial carcinoma, particularly at the PT2 stage, underlines the importance of early detection.

Key words: Bladder cancer, urothelial carcinoma, TNM, risk factor, invasive tumour

Résumé

Le cancer de la vessie, principalement le carcinome urothélial, est répandu et souvent mortel, surtout chez les hommes en Europe, en Amérique du Nord et en Afrique du Nord. Les facteurs de risque majeurs sont le tabagisme et l'exposition à des produits chimiques, tandis que des prédispositions génétiques peuvent jouer un rôle. Les signes courants sont la présence de sang dans l'urine et une augmentation de la fréquence urinaire. Le diagnostic se fait par des analyses d'urine et des examens d'imagerie.

L'étude épidémiologique sur 40 patients atteints de cancer de la vessie hospitalisés au service d'urologie de l'EHS Daksi révèle une prédominance masculine et une augmentation de l'incidence avec l'âge. Bien que la plupart des patients soient des non-fumeurs, le tabagisme n'est pas le facteur prédominant dans tous les cas. De plus, les antécédents médicaux montrent une corrélation avec les maladies cardiovasculaires et le diabète. Les traitements initiaux par résection transurétrale de la vessie (RTUV) sont courants, mais les cas nécessitant une cystectomie directe révèlent souvent des stades plus avancés. La majorité des cas présentent des tumeurs infiltrantes, contrairement à certaines études antérieures.

L'étude anatomopathologique au sein du laboratoire d'anapath de l'EHS Daksi sur des échantillons de CPT, nous a permis d'explorer des images macroscopiques des tissus cancéreux et de les classer. La prédominance du carcinome urothélial, notamment au stade PT2, souligne l'importance du dépistage précoce.

Mots clés : cancer de la vessie, carcinome urothélial, facteurs de risque, TNM, tumeurs infiltrantes.

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : BOUHADJAR Narimene
BOUREMANA Ines

TUMEURS DE LA VESSIE : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE

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

Résumé

Le cancer de la vessie, principalement le carcinome urothélial, est répandu et souvent mortel, surtout chez les hommes en Europe, en Amérique du Nord et en Afrique du Nord. Les facteurs de risque majeurs sont le tabagisme et l'exposition à des produits chimiques, tandis que des prédispositions génétiques peuvent jouer un rôle. Les signes courants sont la présence de sang dans l'urine et une augmentation de la fréquence urinaire. Le diagnostic se fait par des analyses d'urine et des examens d'imagerie.

L'étude épidémiologique sur 40 patients atteints de cancer de la vessie hospitalisés au service d'urologie de l'EHS Daksi révèle une prédominance masculine et une augmentation de l'incidence avec l'âge. Bien que la plupart des patients soient des non-fumeurs, le tabagisme n'est pas le facteur prédominant dans tous les cas. De plus, les antécédents médicaux montrent une corrélation avec les maladies cardiovasculaires et le diabète. Les traitements initiaux par résection transurétrale de la vessie (RTUV) sont courants, mais les cas nécessitant une cystectomie directe révèlent souvent des stades plus avancés. La majorité des cas présentent des tumeurs infiltrantes, contrairement à certaines études antérieures.

L'étude anatomopathologique au sein du laboratoire d'anapath de l'EHS Daksi sur des échantillons de CPT, nous a permis d'explorer des images macroscopiques des tissus cancéreux et de les classer. La prédominance du carcinome urothélial, notamment au stade PT2, souligne l'importance du dépistage précoce.

Mots-clés : cancer de la vessie, carcinome urothélial, facteurs de risque, TNM, tumeurs infiltrantes.

Laboratoire de recherche:

Laboratoire d'anatomie pathologique de l'EHS Daksi.

Présidente du jury : KHEROUATOU Ep. CHAOUI Naoual (Professeur UPMC1)

Encadrant : BECHKRI Sakina (MCA – UPMC1)

Co encadrant : MAHDJOUR Amina (MCA – EHS Daksi)

Examinatrice : CHALLET Ep. REZGOUNE Djalila (Professeur UPMC1)