

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**Étude statistique et génétique du cancer de la vessie
dans la région de Constantine**

Présenté et soutenu par : DERRADJ Wissal Elachwaq
FERAHTA Amina
LARGUAT Housna

Le 23/09/2021

Jury d'évaluation :

Président : CHELLAT Djalila (PROF - UFM, Constantine 1).
Encadreur : CHAOUI-KHEROUATOU Naouel (PROF - UFM, Constantine 1).
Co-Encadreur : RIBOUH Asma (CRBt - Constantine)
Examineur : REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - UFM Constantine 1).

**Année universitaire
2020 - 2021**

Dieu

Merci,

*De nous combler toujours et à tout moment de Vos
bienfaits.*

*De nous avoir permis de poursuivre des études
alors que tant d'autres en sont privés.*

*De nous avoir octroyé santé et courage et permis
de mener à son terme ce travail de recherche.*

*Pour cela et tout ce que l'on ne peut compter, nous Vous
remercions aujourd'hui et jusqu'à l'Éternité.*

قال تعالى { يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ {المجادلة 11 :

*« Allah élèvera en degrés ceux d'entre vous qui auront
cru et ceux qui auront reçu le savoir. Allah est
parfaitement connaisseur de ce que vous faites. »*

*Pour ce destin que l'on se forge avec des larmes au fond des yeux et des joies
qui prennent à la gorge, merci, mon Dieu*

Remerciements

Au terme de ce travail de recherche, nous tenons à remercier chaleureusement et sincèrement toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire de Master.

Nos remerciements vont également à :

Pr. CHAOUI Naouel notre directrice de recherche; ses conseils avisés et ses recommandations nous ont été d'une aide précieuse.

Toute notre considération et nos meilleurs remerciements vont également au **Pr. CHELLAT Djalila** qui nous fait l'honneur de présider le jury de soutenance ainsi que pour tout le soutien dont elle nous a fait profiter tout au long de notre cursus en Master.

Nous remercions **Dr. RIBOUH Asma** pour toute l'aide qu'elle nous a apportée tout au long de notre stage pratique.

À tous nos enseignants et enseignantes qui nous ont tant transmis tout au long des cinq années passées, trouvez dans la réalisation de ce travail la concrétisation de vos efforts et tous nos remerciements les plus chaleureux et les plus sincères. À tous et à chacun, recevez l'expression sincère de nos remerciements les plus cordiaux.

Tous nos remerciements et toute notre gratitude s'adressent au **Dr. REZGOUN Mohamed Larbi, Maître de conférences A à l'Université Constantine 1,**

Monsieur,

Les plus grandes leçons ne sont pas tirées d'un livre, mais d'un enseignant tel que vous. Merci d'avoir pris le temps de nous aider au cours de ces années et de nous avoir accompagnés dans la maîtrise de nos connaissances.

Vous êtes le professeur qui a réussi à nous inspirer, à nous donner confiance en nous et en l'avenir, mais aussi qui a réussi à nous donner l'envie d'apprendre. Merci pour tout ce que vous avez fait durant les trois ans de spécialité, vous avez été notre enseignant préféré et de loin le meilleur, grâce à votre dévouement et votre sens de l'équité envers vos étudiants.

Nous avons eu l'honneur, le privilège et la chance d'avoir travaillé sous votre direction et de bénéficier de l'intensité de votre savoir ; vous nous avez inculqué votre enseignement avec sagesse, détermination et abnégation.

Dédicaces

À mes très chers parents, mes sœurs que m'ont toujours données leurs amours et qui ont tout fait pour que je réalise mes rêves.

À toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

À mes deux binômes « Amina et Housna » pour ces soutiens moral, ces patiences, et ces compréhensions tout au long de ce travail.

Wissal Elachwaq

Dédicaces

À mon cher papa **LYES**

De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme. En témoignage de brut d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières. Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour.

À ma chère maman **ASSIA**

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoi que je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir ni trahir ta confiance et tes sacrifices.

À mon mari **WASSIM**

Mon confident... aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi. Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Tu me voulais toujours le meilleur. Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles, malgré la distance qui nous sépare tu étais toujours à mes côtés, Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect. Je remercie le Bon Dieu qui a croisé nos chemins. Puisse le Bon Dieu nous procure santé et longue vie.

À mon adorable petite sœur **LOUBNA**

Qui n'a pas cessé de m'encourager et de me soutenir tout au long de mes études, et qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

À mes chères cousines **NERIMEN, IMEN, RANIA, HADJER, HAMIDA** et **ASMA** pour leur amour et encouragement.

À mes chères amies **ACHOIK, YOUSRA, AHLEM** et **KATIA** pour leurs amours, aides et support dans les moments difficiles durant toutes ces années d'amitiés.

À mes binômes **WISSAL** et **HASNA** pour le soutien moral, la patience et la compréhension tout au long de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail accompagné d'un profond amour :

À l'homme, à mon support dans la vie, pour l'effort qu'il suscite en moi, qui doit ma vie ma réussite tout le respect. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection : mon cher papa « RACHID ». Merci papa, pour tout. Une promesse de ta fille que j'affronterai tout pour toucher le sommet.

À ma perle rare, à la femme qui me donne sans cesse de l'oxygène par son amour, qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, à celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs, qui me donne toujours du courage pour affronter les différents obstacles : mon adorable mère « SAMIYA ». Aucun mot ne peut exprimer mes sincères sentiments pour toi pour ta patience illimitée.

À mon adorable grande sœur « Lilia » et mon frère « Lotfi » pour leurs soutiens moral pour que je puisse atteindre mes objectifs.

À mon adorable petit-neveu « DEY ANIS » et ma petite nièce « LINA », vous êtes ma source de bonheur, rien ne peut montrer mon amour pour vous. Que dieu vous protège et vous offre la chance et le bonheur.

À mon binôme « Amina, Wissal » , ainsi que ma chère amie « AHLEM » et à tout ce qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail.

À toi ma confidente, j'ai souvent eu besoin de ton aide et de ton soutien : à chaque fois tu as su répondre présente. Bien souvent, je me demande comment te rendre la pareille. J'espère que, le jour où tu auras besoin d'une épaule sur laquelle t'appuyer ou juste envie de parler, tu feras appel à moi. Je serai toujours là pour toi "... MERCI « KOUKI »

Abréviations

ADN : Acide Désoxyribo Nucleique.

ARN : Acide ribonucléique.

BBP : Bleu de Bromophénol.

BC : Bladder cancer.

BET : Bromure d'Etidium.

BGM : Biologie et Génétique Moléculaire.

BRCA1 : Brest cancer 1.

CCND1 : Cycline D1.

CHUC : Centre Hospitalo-Universitaire Constantine.

CIRC : Centre international de Recherche sur le Cancer.

CRBT : Centre de Recherche de Biotechnologie.

CUNTR : Clinique Urologie Néphrologie et de Transplantation Rénale Daksi Constantine.

DO : Densité optique.

DNase : Désoxyribonucléase.

EDTA : Ethylene Diamino tetracetic Acid.

EGFR : Epidermal Growth Factor.

ERBB2 : Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2.

FGFR3 : Fibroblast Growth Factor Receptor.

GSTM1 : Glutathione S-Transferase-Mu.

GSTT1 : Glutathione S-Transferase Theta 1.

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques.

H-RAS : Harvery Rat Sarcoma.

HWE : Hardy-Weinberg Equilibrium.

IC : Intervalles de Confiances.

IMC : Indice de Masse Corporelle.

MYC : Myelo-Cytomatosi oncogène.

NAT2 : N-Acétyle Transférase 2.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

OR : Odds Ratio.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

PU : Pression Urétrale.

PV : Pression dans la Vessie.

Pb : Paire de base.

RARB : Retinoic Acid Receptor Beta.

Rb1: Retinoblastoma 1.

RF : Risk factor.

RFLP : Polymorphisme de longueur des fragments de restriction.

SDS: Sodium Dodécyle Sulfate.

T1 : Tumeur envahissant le chorion.

Taq1 : Thermus aquaticus.

TBE : Tris Broate EDTA.

TERT : Télomérase Transcriptase Inverse.

TSC : Sclérose tubéreuse.

TVIM : Tumeur de vessie avec infiltration musculaire.

TVNIM : Tumeur de vessie non infiltrant le muscle.

UV: Ultra-Violet.

WHO: World Health Organization.

WT1: Wilm's Tumor 1.

XPC: Xeroderma Pigmentosum Complementation Group C.

Table des matières

Introduction

Page 01

Partie bibliographique

Chapitre I : Anatomie et Hist-physiologie

1.1. L'appareil urinaire	03
1.2. Histologie	04
1.2.1.L'adventice	04
1.2.2.La musculuse	04
1.2.3.La muqueuse	05
1.3. Physiologie et fonctionnement de la vessie	05
1.3.1.Le cycle mictionnel normal	05

Chapitre II : aspect clinique et biologique du cancer de la vessie

1. Le carcinome urothélial	07
2. Épidémiologie	07
2.1. Facteur de risque	10
2.1.1. Exposition environnementale et professionnelle	10
2.1.1.1. Le tabac.....	10
2.1.1.2. L'infection par la <i>Schistosome haematobium</i>	11
2.1.2. Exposition professionnelle et environnementale	11
2.1.3. Alimentation, l'alcool et la viande rouge	11
2.1.4. Obésité	12
2.1.5. L'âge et le sexe	12
2.1.6. Facteur héréditaire et génétique	12
2.1.7. Condition médicale	13
3. Anatomopathologie	13
3.1. Classification anatomopathologique	13
3.1.1. Plan histologique	13
3.2. Stadification	13
3.3. Grade (classification histologique)	16
4. Symptôme et signe clinique	17
5. Diagnostique	18
5.1. Hématurie	18
5.2. Biopsie	19

5.3. IRM	19
5.4. Le fibroblaste vésical (cystoscopie).....	19
5.5. Mycobactériologie des urines	23
5.6. Urographie intraveineuse.....	23
5.7. Tomographie par émission de positions (TEP) ou PET-CT scan	23
6. Traitement	23
6.1. Traitement des tumeurs superficielles (TVNIM)	24
6.2. Traitement des tumeurs invasif (TVIM).....	24

Chapitre III : Génétique du cancer de la vessie

1. Génétique du cancer	25
1.1. Aberration chromosomique	25
1.1.1. Les duplications	26
1.1.2. Les délétions	26
1.2. Le récepteur 3 (<i>FGFR3</i>) - Facteur de croissance des fibroblastes 3	26
1.3. Récepteur du facteur de croissance épidermique (<i>EGFR</i>)	27
1.4. Le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 (<i>HER2</i>).....	27
1.5. Harvery Rat Sarcoma (<i>H-Ras</i>)	27
1.6. Le gène <i>Rb1</i>	28
1.7. Le gène <i>P53</i>	28
1.8. Le composé 1 et 2 (<i>TSC1/TSC2</i>) scléroses tubéreuses.....	28
1.9. N-acétyltransférase 2 (<i>NAT2</i>)	29
1.10. Télomérase Transcriptase Inverse (<i>TERT</i>)	29
1.11. Proto-oncogène <i>MYC</i> , facteur de transcription bHLH (<i>MYC</i>)	29
1.12. Gène de chromosomes 9	30
1.13. Facteur épigénétique	30
1.14. Gène d'intérêt <i>NAT2</i>	31
1.14.1. Localisation, expression et structure des <i>NAT2</i>	31
1.14.2. Principales fonctions des N-Acétyltransférases	32
1.14.3. Polymorphisme du gène <i>NAT2</i>	34
1.14.4. <i>NAT2</i> et cancer de la vessie	34
1.15. Le gène d'intérêt <i>XPC</i>	35
1.15.1. Localisation, expression et structure des <i>XPC</i>	35
1.15.2. La protéine <i>XPC</i>	36
1.15.3. La fonction d' <i>XPC</i>	36

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Étude statistique	37
1.1. Cadre de lecture	37
1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion	37
1.2.1. Critère d'inclusion	37
1.2.2. Critère d'exclusion	37
2. Étude moléculaire	37
2.1. Patients	38
2.2. Témoins	38
2.3. Analyse génétique	38
2.3.1. Extraction de l'ADN à partir du sang total	39
2.3.2. Détermination de concentration, la pureté et la qualité de l'ADN	40
2.3.3. Génotypage.....	40
3. Analyse statistique	45

Résultats et discussion

1. Étude statistique	48
1.1. Caractéristique générale de la population d'étude	48
1.2. Répartition selon le sexe	49
1.3. Répartition selon l'âge	52
1.4. Répartition selon statut tabagique	54
1.5. Répartition selon la profession	56
2. Étude moléculaire	59
2.1. Polymorphisme 590GA du gène <i>NAT2</i>	59
2.2. Polymorphisme du gène 33512AC <i>XPC</i>	66

Conclusion et perspectives	76
---	-----------

Références bibliographiques	79
--	-----------

Résumés

Liste des figures

Figure 01 : vue antérieure du mur postérieur de la vessie chez la femme	03
02 : anatomie de la vessie chez l'homme	03
03 : anatomie de l'appareil urinaire chez l'homme et chez la femme	04
04 : les différentes couches de la paroi de la vessie	05
05 : statistiques d'incidence et de mortalité par cancer dans le monde	07
06 : estimation des taux d'incidence et de mortalité normalisés en Afrique	08
07 : taux d'incidence et de mortalité normalisé en Algérie 2020	10
08 : taux d'incidence selon le sexe en Algérie, en 2020	10
09 : niveau d'infiltration et classification des stades du cancer de la vessie	15
10 : symptômes du cancer de la vessie	18
11 : cystoscopie chez l'homme	19
12 : cystoscopie chez la femme	20
13 : fréquences des mutations des gènes <i>FGFR3</i> et <i>TP53</i> dans les deux voies de progression ...	27
14 : chromosome 9 et ses régions délétées	30
15 : localisation du gène <i>NAT2</i> sur le chromosome 8	31
16 : réaction de N-acétylation des xénobiotiques par les NAT	32
17 : activation et inactivation des arylamines par N-acétylation, O-acétylation	33

18 : structure du gène <i>XPC</i> humain	35
19 : localisation du gène <i>XPC</i> sur le chromosome 3	35
20 : fonction <i>XPC</i> et son rôle dans l'inhibition des dommages oxydatifs de l'ADN	36
21 : représentation schématique du site de restriction de l'enzyme <i>TaqI</i>	43
22 : analyse par RFLP du polymorphisme 590G>A du gène <i>NAT2</i>	00
23 : représentation schématique du site de restriction de l'enzyme <i>PvuII</i>	44
24 : analyse par RFLP du polymorphisme 33512 A>C du gène <i>XPC</i>	45
25 : répartition des sujets selon le sexe	50
26 : répartition des sujets selon l'âge	52
27 : répartition des sujets selon le statut tabagique	54
28 : répartition des sujets selon la profession	57
29 : répartition des patients selon la profession	58
30 : profil d'électrophorèse de contrôle des fragments amplifiés par PCR	59
31 : profil d'électrophorèse des fragments digérés par l'enzyme de restriction	61
32 : fréquences génotypiques pour le polymorphisme 590G>A du gène <i>NAT2</i>	61
33 : fréquences alléliques pour le polymorphisme 590G>A du gène <i>NAT2</i>	61
34 : comparaison des fréquences génotypiques du polymorphisme 590G>A du gène <i>NAT2</i>	64
35 : comparaison des fréquences alléliques du polymorphisme 590G>A du gène <i>NAT2</i>	65
36 : profil d'électrophorèse de contrôle des fragments amplifiés par PCR	66

37 : profil d'électrophorèse des fragments digérés par l'enzyme de restriction	66
38 : fréquences génotypiques du polymorphisme 33512A>C du gène <i>XPC</i>	67
39 : fréquences alléliques du polymorphisme 33512A>C du gène <i>XPC</i>	68
40 : comparaison des fréquences génotypiques du polymorphisme 33512A>C du gène <i>XPC</i> ...	72
41 : comparaison des fréquences génotypiques du polymorphisme 33512A>C du gène <i>XPC</i> ...	72

Liste des tableaux

01 : incidence, mortalité et prévalence par siège de cancer en Afrique en 2020	08
02 : incidence, mortalité et prévalence par siège de cancer en Algérie en 2020	09
03 : signification des abréviations de la stadification TNM	14
04 : classification TNM des cancers de la vessie	15
05 : grades du cancer de la vessie	17
06 : séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région d'intérêt	41
07 : composition du milieu réactionnel de la PCR pour l'amplification des régions d'intérêts ..	41
08 : programme du thermocycleur pour l'amplification des régions d'intérêts	42
09 : tableau de contingence croisé	46
10 : formulation des différents modèles de comparaison	47
11 : caractéristiques générales de la population d'étude	49
12 : fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme 590G>A du gène <i>NAT2</i>	60
13 : résultats de l'analyse statistique de l'effet du polymorphisme 590G>A du gène <i>NAT2</i>	62
14 : études sur la relation du polymorphisme 590G>A du gène <i>NAT2</i> cancer de la vessie	64
15 : fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme 33512A>C du gène <i>XPC</i>	67
16 : résultats de l'analyse statistique de l'effet du polymorphisme 33512A>C du gène <i>XPC</i> ...	69
17 : études sur la relation du polymorphisme 33512A>C du gène <i>XPC</i> cancer de la vessie	71

INTRODUCTION

La maladie cancéreuse est une prolifération anarchique de certaines cellules à la suite d'un dérèglement des mécanismes de contrôle de leur croissance ce qui entraîne leur multiplication et éventuelle migration à distance formant alors une ou des métastases d'où la locution (tumeur maligne) souvent employée. Le cancer est la maladie la plus fréquente et la cause majeure de mortalité dans le monde. Environ 19.3 millions de nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués dans le monde en 2020 dont près de 10 millions de décès (**w₁**).

Le cancer de la vessie est le septième cancer au monde, et le deuxième des cancers uro-génitaux après le cancer de prostate. Il est plus fréquent chez l'homme que chez les femmes. Avec une moyenne d'âge de 65 ans (**w₂**).

Les tumeurs vésicales ont deux formes : une forme superficielle plus au moins limitée à la muqueuse, TVNIM ou (tumeur de vessie non infiltrant le muscle) 80% des cas, et une forme capable d'envahir la musculature vésicale TVIM ou (tumeur de vessie avec infiltration musculaire) 20% des cas (**Richters et al., 2020**).

Le cancer de la vessie est une maladie multifactorielle causée simultanément par un grand nombre de facteurs génétiques et environnementaux en plus des effets d'interaction entre ces facteurs. Cependant le tabagisme, l'exposition professionnelle aux xénobiotiques ainsi que la prédisposition génétique et le vieillissement semblent clairement être liés à la carcinogenèse vésicale (**Richters et al., 2020**).

La N-acétyltransférase 2 (NAT2) est une enzyme xénobiotique polymorphe, qui métabolise les cancérogènes. La localisation génomique de *NAT2* est à 8p22 sur le chromosome. Variabilité interindividuelle du métabolisme des cancérogènes existait en raison du polymorphisme *NAT2* et les effets toxicologiques des cancérogènes pourraient également être influencés par le polymorphisme *NAT2* (**Yuxuan et al., 2020**). Plusieurs SNP ont été signalés comme étant utilisés pour déterminer l'haplotype *NAT2* et en déduire statut d'acétylation (**Selinski et al., 2011**). Les allèles *NAT2* sont classés en rapide statut d'acétylation (type sauvage) et statut d'acétylation lente (type muté). Personnes avec deux allèles rapides sont identifiées comme le génotype *NAT2* rapide. Les individus avec deux allèles lents sont identifiées comme le génotype lent *NAT2*. Les individus avec un allèle rapide et un allèle lent sont identifiées comme le génotype intermédiaire *NAT2* (**Moore et al., 2011**).

L'association entre le type d'acétylation et le risque d'autres maladies a été extensivement étudiée. Les deux modes d'acétylation (lent et rapide) paraissent jouer un rôle majeur dans l'augmentation du risque de développement de plusieurs maladies en plus des cancers (**Gawronska-Szklarz et al., 1999 ; Chan et al., 2003**).

Dans les maladies polygéniques, les études d'association recherchent des variations génétiques tels que les polymorphismes dans les gènes de faible pénétrance, c'est-à-dire les gènes en interaction avec des facteurs environnementaux. Les systèmes de réparation d'ADN du génome qui protègent contre les dommages endogène et exogène délétères ont permis de réduire de façon significative l'activité. En particulier, les enzymes de la voie par excision de nucléotides de réparation sont soupçonnés d'être impliqués dans le cancer. Dans plusieurs études sur le cancer de la vessie, les polymorphismes fonctionnels des gènes de réparation d'ADN ont été incriminés : la réparation par excision groupe inter-complément 2 (*ERCC2*), groupe *Xeroderma pigmentosum C* (*XPC*), et Xray réparation des groupes 1 et 3 (*XRCC1* et *XRCC3*) croisée complément ont été analysés (**Sak et al., 2006 ; Zhu et al., 2007**).

Le *XPC* participe à la reconnaissance initiale des dommages causés à l'ADN lors du processus de réparation par excision de nucléotide dans la réparation génomique globale. Les polymorphismes du gène *XPC* ont été analysés dans des études cas-témoins afin d'évaluer le risque de cancer attribué à ces variants, mais les résultats sont contradictoires (**Sak et al., 2006 ; Zhu et al., 2007**).

Dans notre travail de recherche, nous nous sommes assigné les objectifs suivants :

- Une étude statistique et génétique a été établie sur 50 cas souffrant de cancers vésicaux de différents stades et grades et 50 témoins présumés sains. Les individus étaient originaires de l'Est algérien.
- Prospecter l'implication des polymorphismes de deux polymorphismes dans le risque de développer une tumeur de la vessie. Il s'agit des polymorphismes :
 - 590G>A (rs1799930) ou Arg197Gln du gène *NAT2* (OMIM : 612182).
 - 33512A>C (rs2228001) ou Lys939Gln du gène *XPC* (OMIM : 613208).

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

ANATOMIE ET HISTO-PHYSIOLOGIE

1. L'appareil urinaire

L'appareil urinaire est composé de plusieurs organes constitués de : deux reins, deux uretères, une vessie et un urètre.

L'urine est formée au niveau des reins en permanence, ensuite elle est transportée par les uretères progressivement jusqu'à la vessie, avant d'être éliminée hors de l'organisme par un autre conduit, l'urètre (**Silverthorn et al., 2007**).

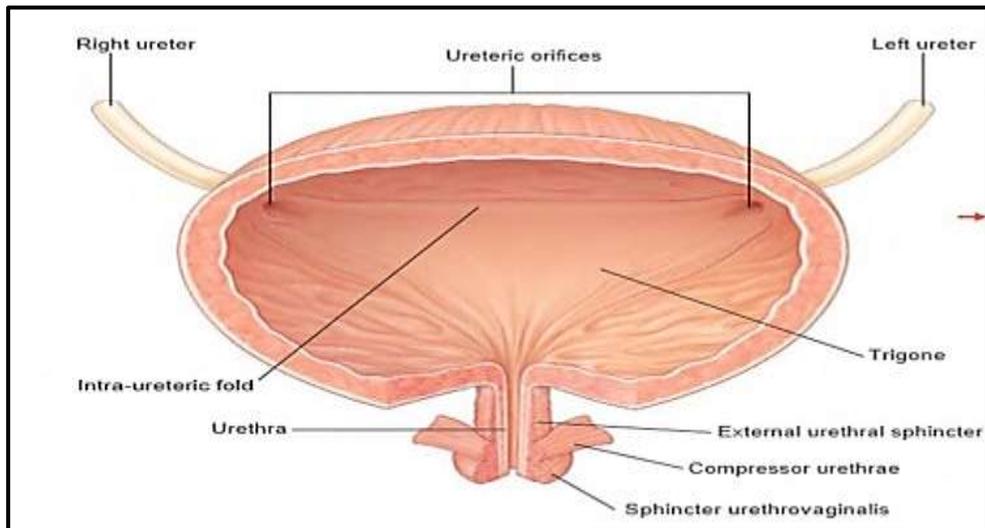


Figure 01 : vue antérieure du mur postérieur de la vessie chez la femme (**Gray's atlas of anatomy -RL Drake**).

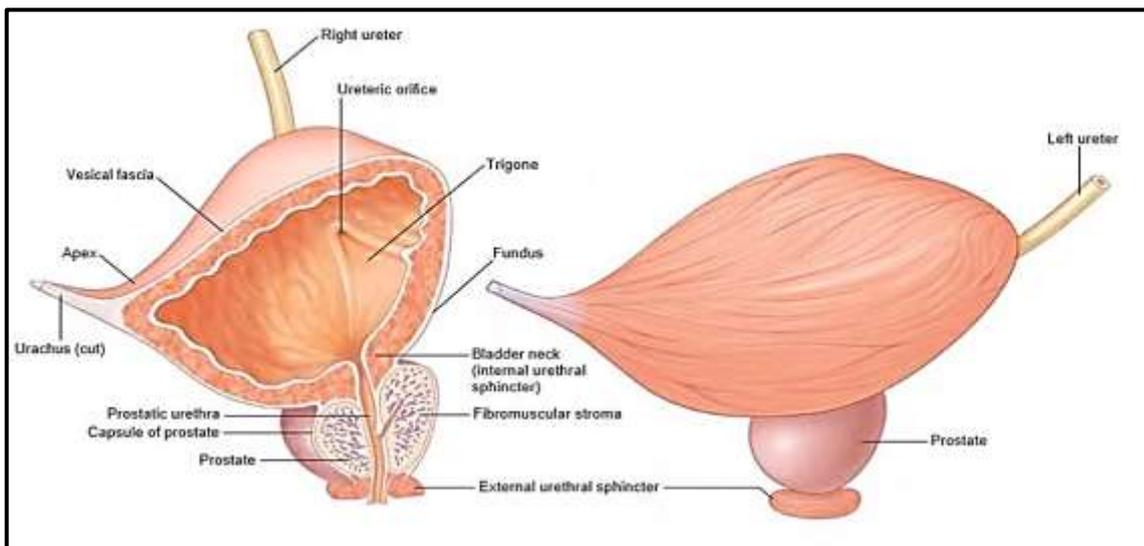


Figure 02 : anatomie de la vessie chez l'homme (**Gray's atlas of anatomy-RL Drake**).

Chez l'homme, l'urètre est long, la vessie se situe devant le rectum et la prostate, elle est collée au-dessus de la prostate. Une glande qui entoure l'urètre. Chez la femme, l'urètre est court, la vessie est devant le vagin et l'utérus (**figure 3**).

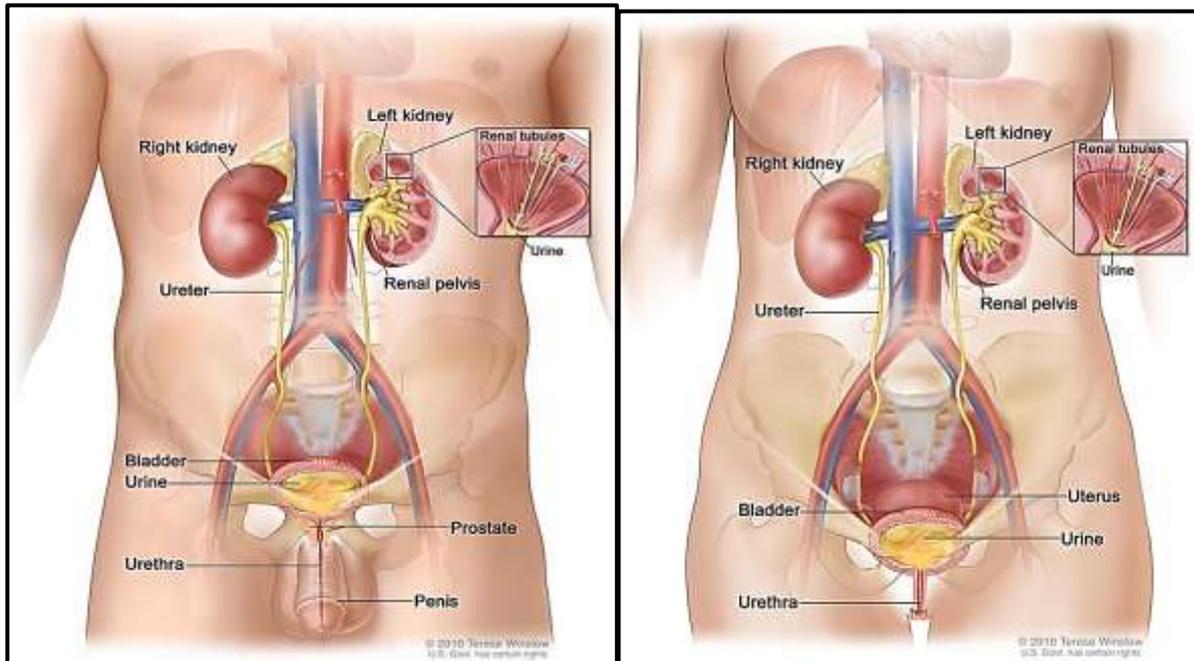


Figure 03 : anatomie de l'appareil urinaire chez l'homme (gauche) et chez la femme (droite) (Bourrillon *et al.*, 2003).

1.2 Histologie

On peut reconnaître trois plans dans la structure de l'urètre : l'adventice, la musculuse, la muqueuse (Rullmann-Rauche *et al.*, 2008 ; Gérard *et al.*, 2016).

1.2.1 L'adventice

Est constituée par un tissu fibroblastique contenant des cellules adipeuses, des vaisseaux et des fibres nerveuses (Rullmann-Rauche *et al.*, 2008 ; Gérard *et al.*, 2016).

1.2.2 La musculuse

Elle est formée de fibres lisses avec trois couches :

- La couche longitudinale externe.
- La couche circulaire moyenne qui siège essentiellement au niveau du col de la vessie.
- La couche longitudinale interne qui se prolonge dans l'urètre et tend à prendre une disposition hélicoïdale.

Les fibres musculaires lisses sont disposées de façon lâche avec des fibres élastiques qui se contractent durant la miction. L'ensemble de la musculature vésicale constitue le « muscle détrusor » ou « muscle expulseur de l'urine » (Nguyen *et al.*, 2008; Sherwood, 2015).

1.2.3 La muqueuse

Est très plissée, formant un urothélium pseudo-stratifié.

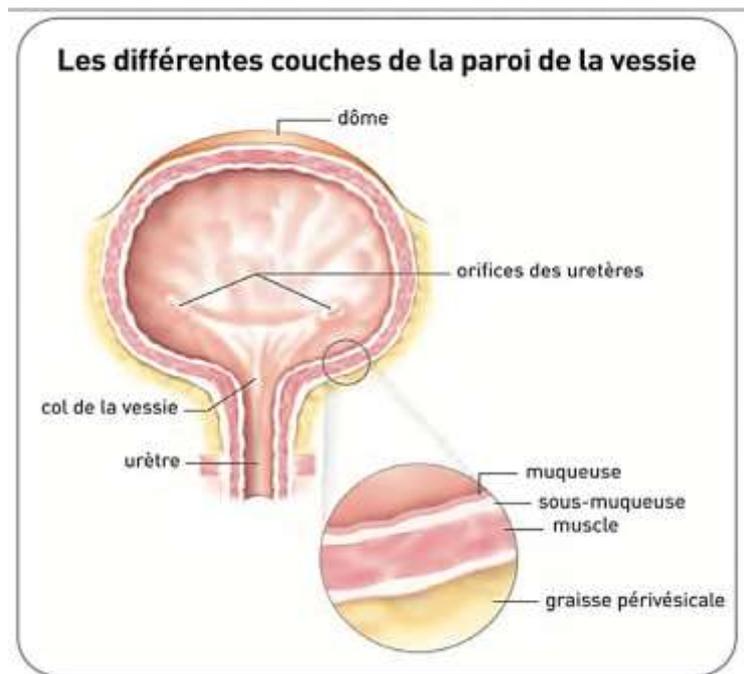


Figure 04 : les différentes couches de la paroi de la vessie(w3).

1.3 Physiologie et fonctionnement de la vessie

1.3.1 Le cycle mictionnel normal

Le tractus urinaire inférieur comprend schématiquement un réservoir (vessie) et un tube d'excrétion(urètre), qui est pourvu d'une valve pour ouvrir le sphincter (ou la zone du sphincter comprenant le sphincter involontaire et le sphincter strié volontaire) (Aurelien *et al.*, 2018).

Le rôle du bas appareil urinaire est double : il stocke l'urine produite par les reins permanents et l'élimine rapidement, volontairement et socialement, au cours de plusieurs mictions (généralement moins de 8/24 heures) (Aurelien *et al.*, 2018).

Le cycle mictionnel est l'alternance permanente entre phase de stockage de l'urine et phase de vidange de l'urine (miction) (Aurelien *et al.*, 2018).

C'est la différence de pression (le gradient) entre le réservoir et l'urètre qui détermine dans quelle phase le système se trouve (**Aurelien *et al.*, 2018**).

- **Pendant la phase de stockage**, l'urètre est fermé par les sphincters (pression urétrale [PU] élevée). La pression dans la vessie PV est basse, car elle ne se contracte pas. **PU > PV** l'urine reste dans la vessie (**Aurelien *et al.*, 2018**).
- **Pendant la phase de vidange** (la miction), la pression dans l'urètre s'effondre en même temps la pression dans la vessie s'élève, car elle se contracte grâce au détrusor le muscle lisse de la vessie qui est le « moteur » de la miction. **PV > PU** l'urine est chassée vers l'extérieur (**Aurelien *et al.*, 2018**).

CHAPITRE II

ASPECTS CLINIQUE ET BIOLOGIQUES DU CANCER DE LA VESSIE

1. Le carcinome urothélial

Un cancer de la vessie est une maladie des cellules de la paroi interne de la vessie. Il se développe à partir d'une cellule normale qui se transforme, puis se multiplie de façon anarchique, jusqu'à former une tumeur (**Duperray et al., 2014**).

Les cancers de la vessie peuvent se développer à partir des cellules des différentes couches de la paroi de la vessie. Généralement, ils se forment à partir des cellules de la muqueuse, autrement dit, sur l'épithélium urothélial, c'est pourquoi ce type de cancer se nomme carcinome urothélial. Il représente la grande majorité des cancers de la vessie (**Duperray et al., 2014**).

2. Épidémiologie

Ce que l'on sait moins, c'est que le cancer de la vessie (BC) est classé 6^{ème} cancer le plus répandu, et le 10^{ème} cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde (**Chang et al., 2017 ; Batista et al., 2019**), ainsi qu'il est le 2^{ème} cancer urologique après le cancer de la prostate (**Saib, et al., 2020**), le cancer de la vessie est responsable de près de 213 000 décès chaque année dans le monde et avec environ 573 000 nouveaux cas par an (**Antoni et al., 2017 ; Chang et al., 2017 ; Bray et al., 2018 ; Richters et al., 2020**).

Il est plus de quatre fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, avec une incidence respective de 9,6 / 100 000 personnes chez les hommes et de 2,4 / 100 000 personnes chez les femmes dans le monde en 2020 (**Antoni et al., 2017 ; Saginala et al., 2020 ; Globocan, 2020**). L'incidence du cancer vésicale varie considérablement selon la localisation géographique et les différences ethniques (**Hireche et al., 2019**). Le taux d'incidence est deux fois plus élevé dans les pays en développement que dans les pays développés (**Kaseb et al., 2019**).

Il est particulièrement répandu dans certains pays d'Europe, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et en Amérique du Nord (**Lortal Canguilhem, 2012 ; Li et al., 2013 ; Richters et al., 2020**). La plupart de ces tumeurs apparaissent après 60 ans (**Kaseb et al., 2019 ; Saib et al., 2020**).

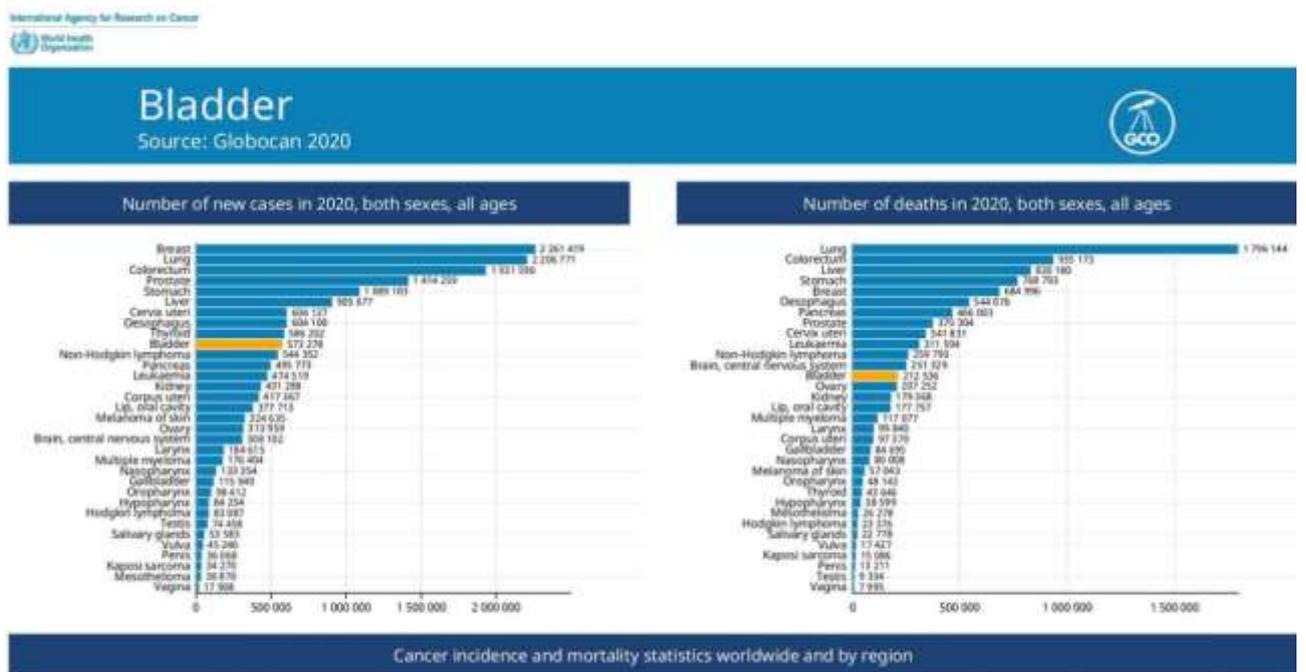


Figure 05 : statistiques d'incidence et de mortalité par cancer dans le monde (Globocan, 2020).

➤ **En Afrique** : dans la population africaine, il est considéré comme la 8^{ème} cause de cancer avec un taux de mortalité de 18 747 personnes, 2,6 /100 000 en 2020 (Antoni *et al.*, 2017 ; Globocan, 2020).

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Breast	186 598	1	16.3	4.32	85 787	1	12.1	3.07	429 220	63.99
Cervix uteri	117 316	2	10.6	2.82	76 745	2	10.8	2.05	223 557	33.33
Prostate	93 173	3	8.4	3.46	47 249	4	6.6	1.53	178 197	28.60
Liver	70 542	4	6.4	1.02	66 944	3	9.4	0.98	85 201	6.21
Non-Hodgkin lymphoma	50 516	5	4.6	0.53	30 960	6	4.4	0.25	111 518	8.32
Lung	45 988	6	4.1	0.74	41 171	5	5.8	0.67	50 186	3.74
Colon	33 299	7	3.0	0.49	21 762	10	3.1	0.31	64 336	4.80
Bladder	32 196	8	3.0	0.52	18 747	11	2.6	0.27	74 691	5.57
Stomach	32 402	9	2.9	0.49	27 945	7	3.9	0.42	44 194	3.30
Leukaemia	32 138	10	2.9	0.32	23 891	9	3.4	0.27	73 992	5.49
Oesophagus	27 546	11	2.5	0.42	26 097	8	3.7	0.41	30 341	2.26
Rectum	26 779	12	2.4	0.38	17 052	12	2.4	0.24	54 380	4.06
Kaposi sarcoma	25 010	13	2.3	0.20	13 066	16	1.8	0.11	54 088	4.03
Ovary	24 263	14	2.2	0.61	17 008	13	2.4	0.48	48 940	7.30
Thyroid	18 457	15	1.7	0.22	4 443	22	0.62	0.07	47 595	3.55
Brain, central nervous system	18 264	16	1.6	0.19	15 157	15	2.1	0.18	41 311	3.08
Kidney	17 718	17	1.6	0.18	10 850	17	1.5	0.12	44 159	3.29
Pancreas	17 070	18	1.5	0.27	16 549	14	2.3	0.26	15 280	1.14
Lip, oral cavity	14 286	19	1.3	0.20	8 088	18	1.1	0.12	29 134	2.17
Corpus uteri	14 024	20	1.3	0.44	4 042	26	0.57	0.13	34 895	5.20
Hodgkin lymphoma	10 815	21	0.98	0.08	4 315	23	0.61	0.04	27 682	2.06
Nasopharynx	10 041	22	0.91	0.11	6 600	21	0.93	0.08	32 761	1.70
Larynx	9 008	23	0.89	0.18	6 636	20	0.93	0.11	22 070	1.65
Multiple myeloma	8 491	24	0.77	0.13	7 069	19	0.99	0.11	16 363	1.22
Melanoma of skin	6 983	25	0.63	0.10	2 679	29	0.38	0.04	15 643	1.17
Anus	6 120	26	0.55	0.09	4 061	25	0.57	0.06	11 622	0.87
Gallbladder	5 454	27	0.49	0.08	4 249	24	0.60	0.07	8 702	0.50
Vulva	5 144	28	0.46	0.12	2 858	28	0.40	0.07	11 769	0.75
Salivary glands	4 920	29	0.44	0.06	2 960	27	0.42	0.04	10 909	0.81
Testis	3 362	30	0.30	0.05	1 664	33	0.15	0.02	9 413	0.41
Oropharynx	3 913	31	0.36	0.04	1 782	30	0.25	0.03	5 561	0.42
Hypopharynx	3 065	32	0.28	0.03	1 439	31	0.23	0.02	2 541	0.19
Penis	3 060	33	0.28	0.05	942	35	0.13	0.02	4 208	0.31
Vagina	3 001	34	0.28	0.05	1 102	32	0.15	0.03	3 860	0.28
Mesothelioma	1 118	35	0.10	0.02	1 038	34	0.14	0.01	1 344	0.10

Tableau 01 : incidence, mortalité et prévalence par siège de cancer en Afrique en 2020 (Globocan, 2020).

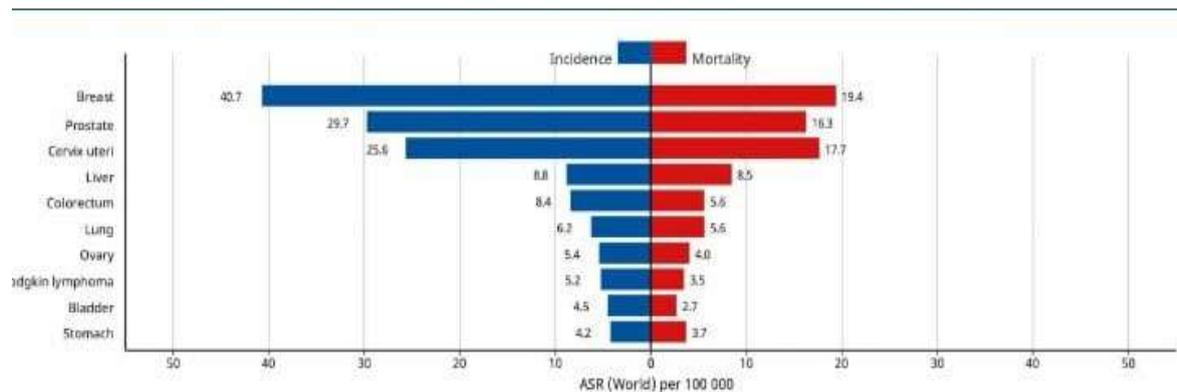


Figure 06 : estimation des taux d'incidence et de mortalité normalisés en Afrique selon l'âge, les deux sexes, tous les âges en 2020 (**Globocan, 2020**).

➤ **En Algérie :** l'incidence du cancer de la vessie a marqué une augmentation remarquable durant ces dernières années, il est passé de 8 823, 20.12 /100 000 habitants entre 2015 et 2020 (**Antoni et al., 2017 ; Globocan, 2020**). Selon les données de Globocan 2020 ce cancer occupe la 5ème place par ordre de fréquence en Algérie avec une incidence de 3 201 personnes et 1 861 personnes de mortalité (**Antoni et al., 2017 ; Globocan, 2020**), 13.2/100 000 personnes chez les hommes et 2.1/100 000 personnes chez les femmes (**Antoni et al., 2017 ; Globocan, 2020**).

L'âge moyen de découverte de la maladie en Algérie est de 67 ans, par rapport à d'autres pays (**Saib et al., 2020**).

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Breast	12 536	1	21.5	5.62	4 116	2	12.5	1.96	38 886	179.22
Lung	4 774	2	8.2	3.41	4 333	1	13.2	1.29	5 006	11.42
Colon	3 811	3	6.5	1.05	2 174	3	6.6	0.55	9 263	21.12
Prostate	3 597	4	6.2	1.89	1 635	6	5.0	0.19	12 533	96.57
Bladder	3 201	5	5.5	0.93	1 861	5	5.7	0.45	8 823	20.12
Rectum	2 575	6	4.4	0.71	1 380	8	4.2	0.34	6 804	15.52
Stomach	2 396	7	4.1	0.68	1 947	4	5.9	0.54	3 482	7.94
Thyroid	2 170	8	3.7	0.51	310	20	0.95	0.07	7 145	16.29
Non-Hodgkin lymphoma	1 924	9	3.3	0.47	1 018	10	3.1	0.25	5 484	12.51
Brain, central nervous system	1 777	10	3.0	0.41	1 478	7	4.5	0.37	4 948	11.28
Leukemia	1 683	11	2.9	0.35	1 115	9	3.4	0.25	4 925	11.23
Cervix uteri	1 663	12	2.8	0.93	930	12	2.8	0.57	4 499	20.74

Tableau 02 : incidence, mortalité et prévalence par siège de cancer en Algérie en 2020 (**Globocan, 2020**).

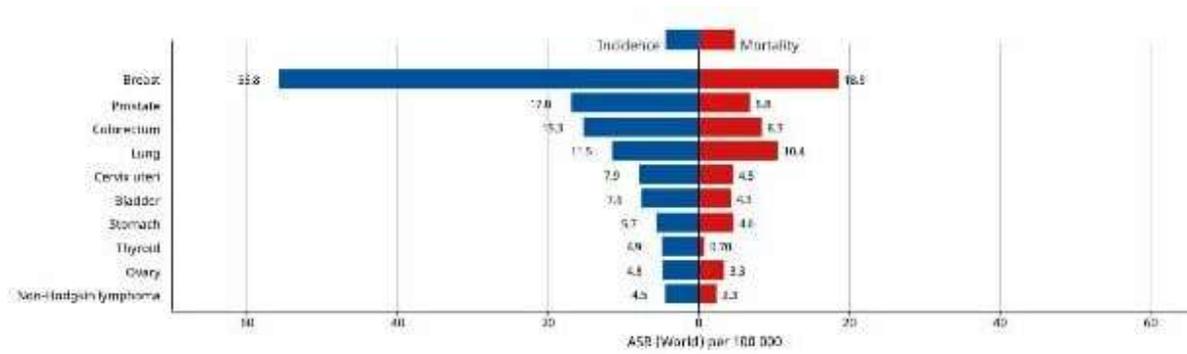


Figure 07 : taux d'incidence et de mortalité normalisé en Algérie selon l'âge et les deux sexes, en 2020 (Globocan, 2020).

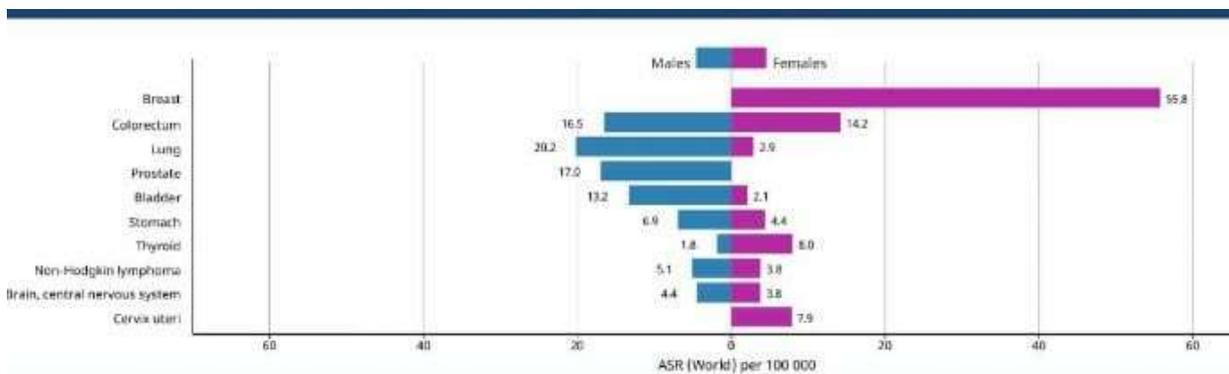


Figure 08 : taux d'incidence selon le sexe en Algérie, en 2020 (Globocan, 2020).

2.1 Les facteurs de risque

Il convient de noter que le facteur de risque lui-même n'est pas nécessairement la cause. L'existence favorise l'apparition de ces tumeurs.

Cependant l'étiologie de ce type de cancer semble associée à plusieurs facteurs de risque (Ferris et al., 2013 ; Hireche et al., 2019 ; Kaseb et al., 2019 ; Saginala et al., 2020).

2.1.1 Facteurs de risque environnementaux

2.1.1.1 Le Tabac

Les tendances géographiques et temporelles observées de l'incidence du cancer de la vessie dans le monde semblent refléter la prévalence du tabagisme (Bray et al., 2018). Le tabagisme est le facteur de risque le plus important. Le risque de BC chez les fumeurs est de 2 à 6 fois supérieur à celui des non-fumeurs, le risque dépend de la durée et de l'intensité du tabagisme (Daniel et al., 2017 ; Kaseb et al., 2019 ; Saginala et al., 2020).

Il a été aussi démontré, que la consommation de cigarette, est associée au cancer de la vessie dans 50% des cas chez l'homme et 35% des cas chez la femme (**Hireche et al., 2019**).

2.1.1.2 L'infection par la *Schistosoma Haematobium*

La schistosomiase à protozoaires, qui infecte environ 240 millions d'humains dans le monde par exposition à l'eau douce, vient juste après le paludisme dans les souffrances causées par un pathogène tropical, en grande partie en raison de son risque accru associé de cancer de la vessie (**Saginala et al., 2020**).

L'infection par *Schistosoma haematobium* ou (bilharziose). Cette parasitose causée par des vers plats est présente essentiellement dans les pays en développement, en Afrique et au Proche-Orient. La contamination se fait par pénétration transcutanée des larves lors de bains en eau douce et stagnante (**Lortal Canguilhem, 2012 ; Kaseb et al., 2019**). Dans ces régions, l'âge moyen d'incidence du cancer de la vessie se situe entre 40 et 49 ans, avec un risque 4 à 5 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes, notamment en raison de la transmission de la schistosomiase via les activités agricoles généralement réalisées par les hommes.

La présence du parasite dans la muqueuse provoque une inflammation continue et des altérations de l'arbre urinaire non traité ou mal traité, l'évolution peut aboutir à long terme à un cancer de la vessie (**Lortal Canguilhem, 2012 ; Bray et al., 2018 ; Kaseb et al., 2019 ; Saginala et al., 2020**).

2.1.2 Exposition environnementale et professionnelle

Le deuxième plus grand facteur de risque évitable de cancer de la vessie est l'exposition professionnelle à des agents carcinogènes, notamment les amines aromatiques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les hydrocarbures chlorés. Ces composés se retrouvent couramment dans la production industrielle de colorants, de peintures, de métaux, de caoutchouc ou de produits pétroliers, est aussi un facteur de risque pour les personnes travaillant dans ces industries.

Peuvent être des causes majeures dans certaines populations (**Lortal Canguilhem, 2012 ; Bray et al., 2018 ; Saginala et al., 2020**).

2.1.3 Alimentation, l'alcool et la viande rouge

La consommation d'eau contenant beaucoup d'Arsenic (**Benlitrache et al., 2014**).

Plusieurs études ont montré que l'alcool pouvait légèrement augmenter le risque de développer un cancer de la vessie, ainsi qu'une consommation élevée de viande rouge et de viande transformée augmentait le risque de cancer de la vessie de 17% et 10% (**Saginala et al., 2020**).

2.1.4 Obésité

Une méta-analyse de 15 études de cohorte a révélé que la pré-obésité augmente le risque de cancer de la vessie de 7% tandis que l'obésité augmente ce risque de 10%. Une relation linéaire entre l'IMC (indice de masse corporelle) et le risque de cancer de la vessie a été révélée, avec une augmentation de poids de 5 kg associée à une augmentation de 4,2% du risque de cancer de la vessie. Ce risque était indépendant du tabagisme, de l'activité physique, de l'alcool ou de l'alimentation (**Saginala et al., 2020**).

2.1.5 L'âge et le sexe

Le cancer de la vessie est principalement une maladie des personnes âgées, avec 90% des diagnostics chez les plus de 55 ans et 80% des diagnostics chez les plus de 65 ans (**Saginala et al., 2020**).

Partout dans le monde, le cancer de la vessie est environ quatre fois plus susceptible d'être diagnostiqué chez les hommes que chez les femmes. La mortalité est également environ quatre fois plus élevée chez les hommes, 4 hommes sont touchés pour 1 femme, les femmes présentent le plus souvent une maladie avancée associée à un pronostic beaucoup plus grave que chez les hommes (**Lortal Canguilhem, 2012 ; Ferris et al., 2013 ; Saginala et al., 2020**).

2.1.6 Facteurs héréditaires et génétiques

Bien que l'étude n'ait pas réussi à trouver les principaux facteurs génétiques germinaux du cancer de la vessie sporadique, des études d'association à l'échelle du génome ont montré que de nombreux loci génétiques sont modérément associés à une susceptibilité accrue au cancer de la vessie Parmi ceux-ci : MYC, NAT2 et GSTM1. Ces gènes codent pour des enzymes responsables de la détoxification de l'organisme.

Comme le cancer de la vessie ne soit généralement pas considéré comme héréditaire, certains symptômes du cancer prédisposent au risque de cancer de la vessie. Un exemple est le syndrome de Cowden, Un autre est le syndrome de Lynch (**Lortal Canguilhem, 2012 ; Ferris et al., 2013 ; Daniel et al., 2017 ; Saginala et al., 2020**).

2.1.7 Conditions médicales

Comme la plupart des cancers, les rayonnements ionisants augmentent le risque de cancer progression vers le cancer de la vessie. En fait, il est rapporté que la tumeur est secondaire à la radiothérapie est généralement de haut grade et localement avancée au moment du diagnostic.

L'administration antérieure de certaines chimiothérapies, notamment à base de Chlornaphthazine ou cyclophosphamide et grandes quantités d'agents de consommation les analgésiques contenant de la phénacétine sont un facteur favorisant le cancer vessie (**Hireche et al., 2019**).

3. Anatomopathologie

3.1 Classification anatomopathologique

La classification anatomopathologie a pour objectif d'établir le type, le stade ainsi que le grade de la maladie fondée sur leur organe ou tissu d'origine, leur type histologique et aussi leur degré de malignité. Il indique un avantage pour la compréhension de la maladie et ce qui participe à une détermination approprié d'une meilleure la thérapie pour le patient .

3.1.1 Plan histologique

Il s'est avéré dans le côté histologique que 90 % des tumeurs de la vessie maintiennent certains caractères de la muqueuse normale de la vessie, ce sont les "tumeurs urothéliales". Les tumeurs dites "non-urothéliales" sont on général remarquable lors de la tumeur qui est liée à une irritation chronique de la paroi de la vessie par un calcul, une sonde ils sont beaucoup plus rares (10%) (**Varinot et al., 2016**).

3.2 Stadification

Les différentes composantes de chaque tumeur (cellules tumorales et stroma) peuvent présenter des aspects morphologiques spécifiques qui peuvent être regroupés par types histologiques. La stadification démontre ou classifie un cancer en fonction de la quantité de cancer présente dans le corps et de son emplacement lors du diagnostic initial.

Le système de stadification le plus souvent employé au monde est la classification TNM (**w4**). Cette abréviation signifie :

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

Tableau 03 : La signification des abréviations de la stadification TNM

On distingue principalement deux grands groupes de tumeurs vésicales vis-à-vis le degré d'infiltration de la paroi vésicale (**Smaké L.,2014**) :

- Tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) ou superficielles : atteinte uniquement de la muqueuse vésicale.
- Tumeurs vésicales infiltrant le muscle (TVIM) : franchissement de la membrane basale et infiltration de la musculature.

L'étude de ces critères aboutira au classement du cancer dans l'un des stades présentés dans le Tableau 4 ci-dessous.

Classification TNM 2009 (1)

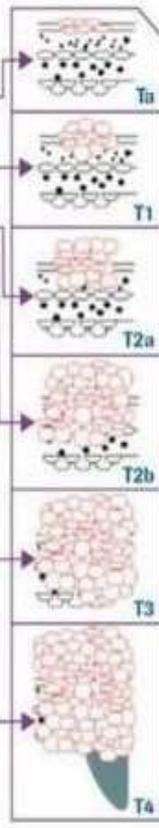
T	Tx	Tumeur primitive non évaluable		
	T0	Tumeur primitive non retrouvée		
	Ta	Carcinome papillaire non invasif (respectant la membrane basale)		
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> (respectant la membrane basale)		
	T1	Carcinome envahissant le chorion		
	T2	Carcinome envahissant la musculature : T2a Carcinome envahissant le muscle superficiel (moitié interne) T2b Carcinome envahissant le muscle profond (moitié externe)		
	T3	Carcinome envahissant le tissu périvésical (graisse) T3a envahissant microscopique T3b envahissant extra-vésical macroscopique		
	T4	Carcinome envahissant une structure péri-vésicale T4a Prostate, utérus, vagin T4b Paroi pelvienne ou abdominale		
	N	Nx		Ganglions régionaux non évaluables
		N0		Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1		Atteinte de ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou présacrés : 1 seul ganglion atteint		
N2		Atteinte de ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou présacrés : plusieurs ganglions atteints		
M	Mx	Métastases à distance non évaluables		
	M0	Absence de métastases à distance		
	M1	Présence de métastases à distance		

Tableau 04 : classification TNM des cancers de la vessie (Label, 2017)

Le système TNM est relié à la répartition TVNIM/TVIM (w_5 , w_6).

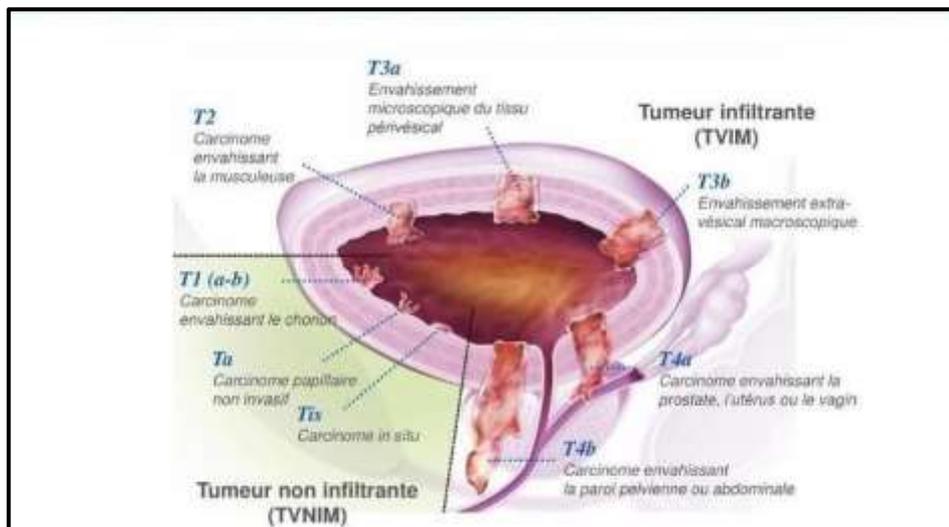


Figure 09 : niveau d'infiltration et classification des stades du cancer de la vessie (w_5).

Classification TNM :

- Tx : tumeur locale non-évaluable
- To : absence de tumeur décelable
- pTa : tumeur limitée à la muqueuse
- pTis : carcinome in situ
- Pt1 : atteinte de chorion (franchissement de la membrane basale)
- Pt2a : atteinte du muscle superficiel
- Pt2b : atteinte du muscle profond
- Pt3 : atteinte de la graisse péri-vésicale
- Pt3a : atteinte microscopique
- Pt3b : atteinte macroscopique

3.3 Grade (classification histologique)

On parle de grade cellulaire, qui correspond à l'architecture des cellules dans la tumeur. En basant sur le degré d'anaplasie des cellules c'est-à-dire la perte de la différenciation cellulaire. Par ordre de gravité croissante, on distingue le grade 1, 2 ou 3, respectivement indiqué par G1, G2 ou G3 sur les comptes-rendus d'examen anatomo-pathologique.-L'OMS en 1973

: Grade G1 : (cellules bien différenciées), G2 (cellules moyennement différenciées) et G3 (cellules faiblement indifférenciées)

-l'OMS en 2004 : classe les tumeurs en carcinome de bas grade (sont formés de cellules cancéreuses bien différenciées) regroupant les G1 et certains G2 ou en carcinome de haut grade (sont formés de cellules cancéreuses peu différenciées ou indifférenciées) regroupant certains G2 et les G3 -

Cette classification a tendance à être remplacée par celle de l'OMS 2016 indiquant le bas grade ou le haut grade :

- L'OMS en 2016 ont publié (**Hartz A.,2018**) :
- Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité (LMP=Low Malignancy Papilloma) et carcinome de bas grade G1 (20 à 30 %)
- Carcinome de bas grade G2 (50 %)
- Carcinome de haut grade G2 ou G3 (30 %)

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

Tableau 05 : grades du cancer de la vessie (Ribouh, 2019).

- **Grade 1** : Épaisseur augmentée de l'urothélium (plus de 6 couches cellulaires) associée à une augmentation discrète de la taille des noyaux. Les mitoses sont rares et souvent en situation basale.
- **Grade 2** : Atypies plus franches au sein de l'urothélium, les mitoses sont plus diffuses dans les différentes couches, mais l'urothélium conserve un aspect organisé.
- **Grade 3** : Désorganisation architecturale évidente, avec des atypies cytoplasmiques marquées et mitoses nombreuses présentes à tous les niveaux.

4. Les symptômes et signes cliniques

Les patients atteints d'un cancer de la vessie peuvent présenter plusieurs symptômes ou signes (w7 ; w8 ; Pfister et al., 2013), les plus fréquents sont :

Le sang dans les urines est le symptôme le plus courant du cancer de la vessie. Cela peut être évident lorsqu'il est clairement visible à l'œil nu (w7), également appelée hématurie « L'hématurie brute » (w7), il est également possible qu'il y ait de petites quantités de sang dans l'urine qui ne peuvent pas être vues c'est ce qu'on appelle « l'hématurie microscopique », et elle ne peut être trouvée qu'avec un test d'urine(w7).

Des signes d'irritation vésicale (pollakiurie, impériosité mictionnelle, brûlure urinaire), en l'absence d'infection urinaire, sont observés dans 20 % des cas (Pfister et al., 2013).

D'autres symptômes du cancer de la vessie peuvent inclure :

- Douleurs dans le dos ou dans le bassin.
- Infections urinaires qui ne répondent pas aux antibiotiques.

- Douleur en urinant.
- Besoin d'uriner fréquemment.
- Fatigue.
- Douleur abdominale.
- une perte d'appétit inexplicable et une perte de poids.
- Incontinence.

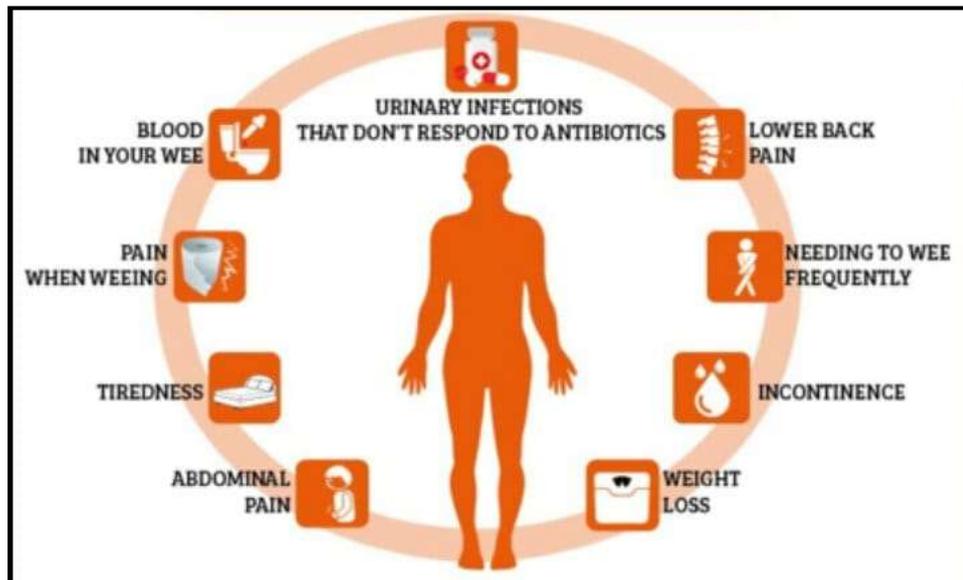


Figure 10 : les symptômes du cancer de la vessie (ws).

5. Diagnostic

Les médecins utilisent de nombreux tests pour apercevoir ou diagnostiquer un cancer. Ils font également des tests pour savoir si le cancer s'est propagé à une autre partie du corps d'où il a commencé. Si cela se produit, on parle de métastase. Il repose sur l'examen clinique (l'interrogatoire et l'examen physique) et les examens complémentaires (qui confirment le diagnostic) tels que :

5.1 Hématurie

Le plus souvent, l'élément qui fait suspecter un cancer de la vessie est la présence de sang visible dans les urines (Laurent N., Pierre C ,2018).

5.2 Biopsie

Pour la plupart des types de cancer, une biopsie est le seul moyen sûr pour le médecin de savoir si une partie du corps est tumoral. C'est un prélèvement d'une petite quantité de tissu pour examen au microscope (Laurent et Pierre, 2018).

D'autres diagnostics sont établis et utilisés pour déterminer si le cancer de la vessie s'est propagé et pour aider à la stadification comme :

5.3 IRM

C'est l'utilisation des champs magnétiques, et non des rayons X, pour constituer des images détaillées du corps permet d'obtenir des vues en deux ou trois dimensions de l'intérieur du corps en utilisant des champs magnétiques, et non des rayons X, pour produire des images détaillées du corps (Laurent Pierre, 2018).

5.4 La fibroscopie vésicale(cystoscopie)

Est un examen qui permet à l'urologue d'observer l'intérieur de la vessie et de l'urètre. Au cours de l'examen, un fibroscope (cystoscope) est introduit un petit tube lumineux doté d'une caméra dans la vessie par l'urètre après une anesthésie locale ou générale. L'urologue inspecte la vessie sous de nombreux angles avec une attention spéciale pour la zone d'ouverture de l'urètre dans la vessie par la suite il peut comprimer l'abdomen pour voir des zones particulières comme le dôme de la vessie (Claud *et al* ,2002 ; Bouchet P *et al.*, 2006).

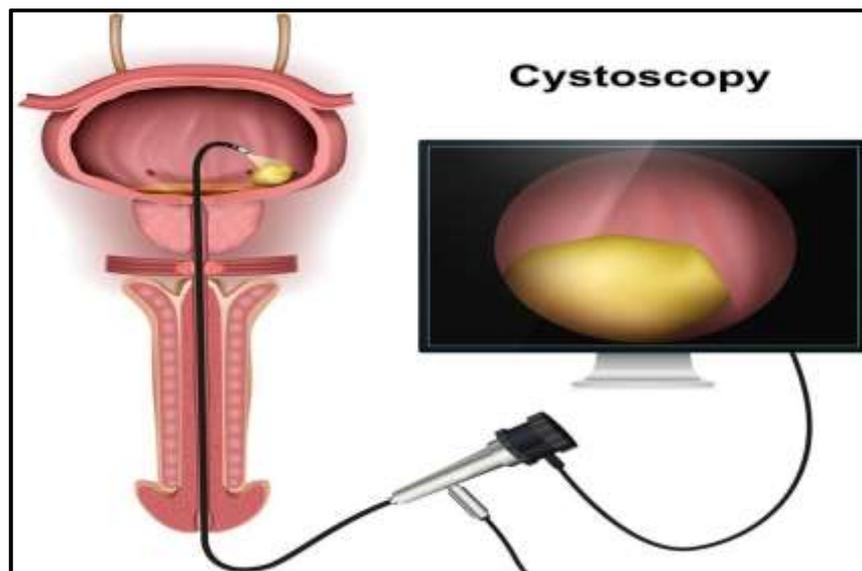


Figure 11 : cystoscopie chez l'homme (w9)

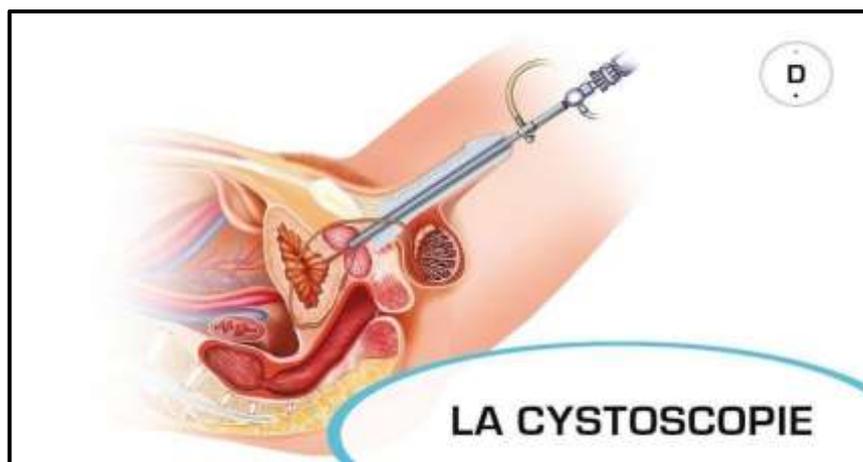


Figure 12 : cystoscopie chez la femme (w10)

5.5 Cyto-bactériologie des urines

C'est un examen primordial qui est considéré parmi le premier examen demander par le médecin, permettant d'affirmer la présence de sang dans les urines, ainsi que possiblement de rechercher une infection urinaire qui pourrait le développer (**Ribouh, 2019**).

5.6 Urographie intraveineuse

C'est un examen qui permet d'explorer les reins et les voies urinaires jusqu'à la vessie. Examen réalisé sans injection de produit de contraste. Les images radiologiques sont les lacunes, les amputations ou les deux associées (**Gattegno B et al., 2001**).

5.7 Tomographie par émission de positons (TEP) ou PET-CT scan

Elle est considérée comme une technique qui crée des images d'organes et de tissus à l'intérieur du corps. Une petite quantité d'une substance radioactive est injectée dans le corps du patient, et comme le cancer est susceptible à utiliser activement l'énergie, un scanner détecte cette substance pour produire des images de l'intérieure du corps peuvent remarquer que cette substance est absorbée par ces cellules tumoral (w11).

6. Traitement

Le traitement du cancer de la vessie dépend de la localisation de la tumeur dans la paroi vésicale, du volume de cette tumeur, de la nature histologique, du degré de malignité, de l'âge et l'état de santé général du patient. Ces traitements comprennent : la chirurgie, la chimiothérapie, et d'autres options du traitement tel que l'immunothérapie et la radiothérapie.

6.1 Traitement des tumeurs superficielles (TVNIM)

La chirurgie est le choix de traitement le plus courant pour ce cancer. Après une Cystoscopie initiale, presque tous les patients subissent une cystectomie transurétrale. Habituellement, toute la tumeur est retirée. Pour 60% à 70% des patients atteints de tumeurs non invasives rechute dans les mois ou années après la résection (**Reszka *et al.*, 2014**) et évitent à cette fin, les patients reçoivent des médicaments adjuvants dans la vessie.

Le type de traitement complémentaire dépendra du risque de récurrence et de progression, mais il y a aussi la capacité du patient à tolérer les effets secondaires.

6.2 Traitement des tumeurs invasives (TVIM)

Pour les tumeurs invasives, la résection transurétrale ne signifie pas un traitement. Dans ces cas, la méthode la plus couramment utilisée est la cystectomie totale avec dissection Ganglions lymphatiques pelviens (**Pointreau *et al.*, 2010 ; Kim *et al.*, 2017**).

Un grand nombre d'études ont montré la sensibilité chimique des tumeurs invasives de la vessie (**Chauvet *et al.*, 1998**). Pour les patients atteints de tumeurs T2, une chimiothérapie néoadjuvante est recommandée. Cette chimiothérapie réduira le volume. Certaines tumeurs initialement considérées comme des tumeurs indestructibles et opérables. Une fois qu'une chimiothérapie adjuvante chirurgicale peut être utilisée (**Housset, 1998**). La radiothérapie est généralement néoadjuvante et le taux de survie à 5 ans est comparé le rapport entre les personnes ayant subi une cystectomie seule ou une radiothérapie a montré que le taux de cystectomie seule était de 35% et les autres de 54%.

Pour les patients qui ne sont pas médicalement aptes à la chirurgie, une radiothérapie séparée peut être nécessaire (**Chauvet *et al.*, 1998**)

CHAPITRE III

GÉNÉTIQUE DU CANCER DE LA VESSIE

1. Génétique du cancer de la vessie

La plupart des études étiologiques du cancer de la vessie se concentrent sur les modifications génétiques, notamment la mutation et l'activation d'oncogènes, la mutation et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur, et le réarrangement ou la délétion hétérozygote des chromosomes. De plus, le cancer de la vessie est très hétérogène, principalement en raison de modifications anormales du génome et du protéome des cellules tumorales (Li, *et al.*, 2021).

Les mutations génétiques de certains gènes chromosomiques, tels que FGFR3, RB1, HRAS, TP53, TSC1 et autres, se produisent et forment des tumeurs dans la vessie. Ces gènes jouent un rôle important dans la régulation de la division cellulaire qui empêche les cellules de se diviser trop rapidement (Zhang, *et al.*, 2015), les modifications des gènes du chromosome 9 humain sont généralement responsables d'une tumeur dans le cancer de la vessie, mais la mutation génétique du chromosome 22 peut également entraîner un cancer de la vessie (Zhang, *et al.*, 2015), les cancers invasifs de la vessie ont été déterminés pour la présence de mutations génétiques sur le gène suppresseur de p53. Les 18 tumeurs différentes de la vessie ont été évaluées et 11 (61%) présentaient des mutations génétiques du gène p53. Ainsi, les études sur le cancer de la vessie ont suggéré que 70% des cancers de la vessie impliquent une mutation spécifique dans un gène particulier, à savoir le gène de la transcriptase inverse de la télomérase (TERT) (Zhang, *et al.*, 2015 ; Wong, *et al.*, 2018).

Les gènes qui s'avèrent pour être sensiblement subis une mutation dans le cancer de la vessie comprennent (Redondo-Gonzalez, *et al.*, 2015 ; Giridhar, *et al.*, 2017 ; Audenet, *et al.*, 2018 ; Wong, *et al.*, 2018 ; Mansour, *et al.*, 2020).

1.1 Aberrations chromosomiques

Le comportement particulier du cancer de la vessie offre l'opportunité d'étudier le cancer de la vessie les génomes de ces cellules. De nombreux changements structurels et numériques ont été identifiés dans différents types de cellules tumorales. De nombreuses études ont montré que les tumeurs. Différents stades ont des aberrations chromosomiques différentes et des taux élevés des aberrations chromosomiques sont présents dans les tumeurs musculaires agressives (stage stade T2) par rapport aux tumeurs superficielles (stade Ta, T1) (Wong, *et al.*, 2018 ; Mansour, *et al.*, 2020).

1.1.1 Les duplications

Les régions les plus fréquemment dupliquées sont 1q12-q25 (36%), 6p (54%), 8q21-q22 (45%) et 17q11-q13 (73%) (**Reznikoff et al., 2000**). Sachant que les duplications 1q, 8q et 17q sont principalement associées à des tumeurs invasives (**Mitra et al., 2009 ; Valonis et al., 2010**). Des amplifications ont été trouvées aussi dans les cancers primaires et métastatiques au niveau des régions : 10q22-q23 (33%), 17q11-q12 qui renferme le locus *ERBB2* (24%), 1q12-q25 (11%) et 11q11-q14 qui comporte le locus *CCND1* (11%) et 20q11.1-qter (9%) (**Reznikoff et al., 2000**).

1.1.2 Les délétions

Les régions les plus fréquemment sous représentées (délétées) incluent : 8p11-p21 (54%), 9q (60%), 10q24-q26 (54%), 17p13 (45%) et Y (50%). Il existe deux autres délétions sur le 8q, il s'agit de 8q12 et 8q21 (**Reznikoff et al., 2000**). Les délétions 6q, 11p, 18q, 17p13 (cause l'inactivation du gène *P53*) et 13q14 (cause l'inactivation du gène *Rb1*) et sont plus fréquemment associées à des tumeurs invasives (**Mitra et al., 2009 ; Volmis et al., 2010**).

Un nombre important d'études ont démontré une association entre les délétions des gènes *GSTM1* et *GSTT1* et le cancer de la vessie (**Gong et al., 2012 ; Yu et al., 2017**).

1.2 Le récepteur 3 (FGFR3) - Facteur de croissance des fibroblastes 3

Aussi connu sous le nom : ACH ; CEK2 ; JTK4 ; CD333 ; HSF3EX (**w₁₂**). Ce gène code pour un membre de la famille des récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR), situé sur le chromosome 4p16.3 et composé de 19 exons, sa séquence d'acides aminés étant hautement conservée entre les membres et parmi les espèces divergentes. Les membres de la famille FGFR diffèrent les uns des autres par leurs affinités de ligand et leur distribution tissulaire. Une protéine représentative complète consisterait en une région extracellulaire, composée de trois domaines de type immunoglobuline, d'un seul segment hydrophobe couvrant la membrane et d'un domaine cytoplasmique de tyrosine kinase (**Hireche, et al., 2019**).

Des mutations de ce gène entraînent une craniosténose et de multiples types de dysplasie squelettique. Il code un récepteur tyrosine kinase appelé FGFR3, qui joue un rôle majeur dans la prolifération cellulaire, la détermination de type de cellules, la formation de vaisseau sanguin, et le développement embryonnaire de régulation. Dans certains cas du cancer de la vessie, la mutation somatique en gène FGFR3 entraîne surexpression de la protéine FGFR3, qui a consécutivement comme conséquence la formation de tumeur due à la croissance des cellules excessive (**Hireche, et al., 2019**).

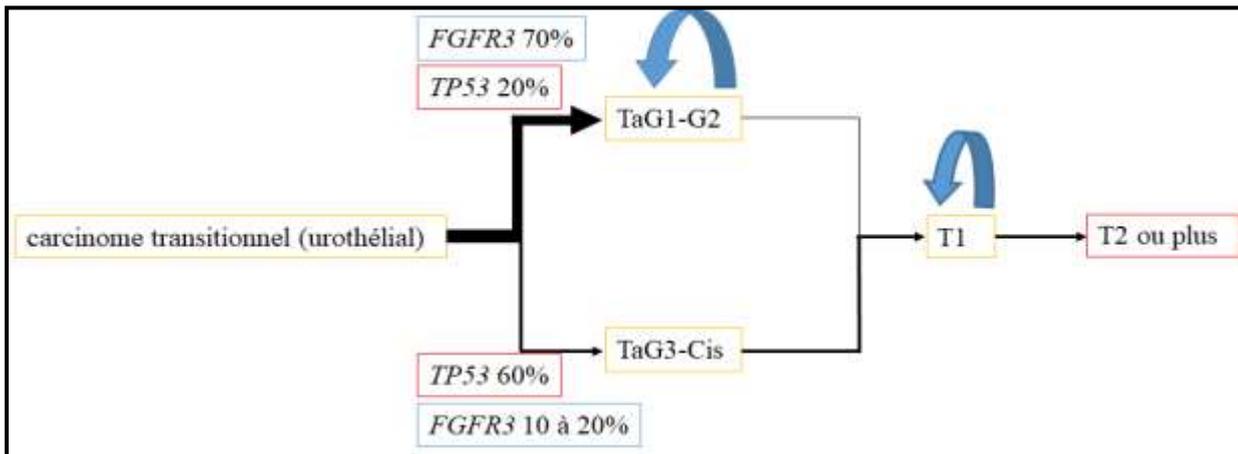


Figure 13 : fréquences des mutations des gènes *FGFR3* et *TP53* dans les deux voies de progression des tumeurs vésicales (Hireche, *et al.*, 2019).

1.3 Récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

Le récepteur du facteur de croissance de l'épiderme est une protéine transmembranaire à activité tyrosine kinase dont le gène est localisé sur 7p12.3 et composé de 28 exons. Ce gène code un récepteur tyrosine kinase appelé EGFR, qui s'avère pour surexpression dans plusieurs cas de cancer de la vessie dus aux mutations génétiques. Surexpression d'EGFR est également sensiblement associée à la progression tumorale et au pronostic faible (Benlatche *et al.*, 2014).

1.4 Le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 (HER2)

Ce gène code une tyrosine kinase HER2 appelé. Surexpression de HER2 est en grande partie trouvée dans des cancers de la vessie de haute catégorie et est associé à un risque accru de récurrence tumorale (Hireche, *et al.*, 2019).

1.5 Harvery Rat Sarcoma (H-ras)

La famille de gènes Ras est composée de H-ras, K-ras et N-ras, située sur le bras court du chromosome 11, les protéines codées ont une fonction oncogénique. Cet oncogène code une petite protéine appelée H-RAS de GTPase, qui est un membre du super famille de RAS. H-RAS agit par GTP d'hydrolyse dans le PIB et règle principalement la croissance des cellules. Dans certains cas du cancer de la vessie, la mutation somatique (gly12val) en gène de HRAS mène à la formation d'une protéine constitutivement active de HRAS, qui par la suite déclenche la prolifération cellulaire rapide et induit le développement de tumeur (Hireche, *et al.*, 2019).

Cette mutation est également associée à l'étape progressive de cancer de la vessie, et ainsi, des augmentations le risque de rechute de tumeur après demande de règlement (**Hireche, et al., 2019**).

1.6 Le gène *Rb1*

Le gène *Rb1* (gène de rétinoblastome) est localisé en position 13q14.2. Il code pour une protéine de 928 aa (**Hireche, et al., 2019**), ce gène code pour un régulateur du cycle cellulaire appelé pRB, qui agit comme un suppresseur de tumeur en maintenant un contrôle étroit entre la division cellulaire et la réplication de l'ADN. Cette protéine régule également la survie cellulaire, l'apoptose et la différenciation. La mutation somatique du gène RB1, qui rend ce gène inactif, a été retrouvée dans certains cas de cancer de la vessie. L'inactivation du gène RB1 régule négativement l'expression de la protéine pRB et entraîne par la suite une croissance cellulaire anormale et la formation de tumeurs (**Guey et al., 2010**).

1.7 Le gène *P53*

Appelée la gardienne du génome. Le gène *P53* impliqué dans de nombreuses voies de carcinogenèse y compris l'urothéliale. Il est localisé à la position 17p13.1 et code pour une protéine de 393 acides aminés (aa) d'un poids moléculaire de 53 kDa, d'où il tient son nom (**Guey et al., 2010**).

Ce gène (TP53) code pour un autre régulateur du cycle cellulaire appelé p53, qui agit comme un suppresseur de tumeur. Sur les dommages à l'ADN, l'arrêt du cycle cellulaire initie p53 et dirige les cellules endommagées vers les voies de contrôle des dommages à l'ADN ou les voies apoptotiques. La mutation somatique du gène TP53 est associée au développement et à la progression du cancer de la vessie (**Guey et al., 2010**).

1.8 Le composé 1 et 2 (TSC1/TSC2) scléroses tubéreuses

Le gène TSC1 code pour la protéine hamartine et TSC2 code pour la protéine tubérine. Le composé TSC1/TSC2 agit comme un suppresseur de tumeur et régule négativement la voie de signalisation mTOR. Dans certains cas de cancer de la vessie, les mutations TSC1 / TSC2 entraînent une augmentation de la signalisation PI3K / AKT / mTOR et une croissance et une survie cellulaires excessives ainsi qu'une invasion (**Guey et al., 2010 ;**).

1.9 N-acétyltransférase 2 (NAT2)

Aussi connu sous le nom : AAC2 ; PNAT ; NAT-2, localisé sur 8p22 et composé de 3 exons.

Ce gène code pour une enzyme qui fonctionne à la fois pour activer et désactiver les médicaments et les cancérogènes à base d'arylamine et d'hydrazine. Les polymorphismes de ce gène sont responsables du polymorphisme de N-acétylation dans lequel les populations humaines se séparent en phénotypes d'acétylation rapide, intermédiaire et lent (**Guey *et al.*, 2010**).

1.10 Télomérase Transcriptase Inverse (TERT)

Aussi connu sous le nom : TP2 ; TRT ; CMM9 ; EST2 ; TCS1 ; hTRT ; DKCA2.

La télomérase est une ribonucléoprotéine polymérase qui maintient les extrémités des télomères par addition de la répétition des télomères TTAGGG. L'enzyme est constituée d'un composant protéique à activité transcriptase inverse, codé par ce gène, et d'un composant ARN qui sert de matrice pour la répétition des télomères. L'expression de la télomérase joue un rôle dans la sénescence cellulaire, car elle est normalement réprimée dans les cellules somatiques postnatales, entraînant un raccourcissement progressif des télomères (**Guey *et al.*, 2010 ; Hireche, *et al.*, 2019**).

Une mutation de ce gène a été trouvée dans 70% des cas de cancer de la vessie. La protéine codée par ce gène est connue pour être associée à la réparation de l'ADN, au processus de vieillissement et au développement du cancer (**Guey *et al.*, 2010 ; Hireche, *et al.*, 2019**).

1.11 Proto-oncogène MYC, facteur de transcription bHLH (MYC)

Aussi connu sous le nom : MRTL ; MYCC ; c-Myc; bHLHe39. Ce gène est un proto-oncogène et code une phosphoprotéine nucléaire qui joue un rôle dans la progression du cycle cellulaire, l'apoptose et la transformation cellulaire. La protéine codée forme un hétérodimère avec le facteur de transcription apparenté MAX. Ce complexe se lie à la séquence consensus d'ADN de la boîte E et régule la transcription de gènes cibles spécifiques. L'amplification de ce gène est fréquemment observée dans de nombreux cancers humains (**Guey *et al.*, 2010 ; Hireche, *et al.*, 2019**).

Une mutation de ce gène a été trouvée dans 70% des cas de cancer de la vessie. La protéine codée par ce gène est connue pour être associée à la réparation de l'ADN, au processus de vieillissement et au développement du cancer (**Guey *et al.*, 2010 ; Hireche, *et al.*, 2019**).

1.12 Gènes du chromosome 9

L'altération du chromosome 9 est connue depuis longtemps et est présente dans plus de 50% des tumeurs de la vessie (Cairns *et al.*, 1993 ; Linnenbach *et al.*, 1993) La délétion est l'altération qui est le souvent mise en évidence sur le chromosome 9, et la 1^{ère} recherchée en cytogénétique (Goebell *et al.*, 2010).

Le bras court de ce chromosome, possède une région contenant les gènes suppresseurs de tumeur CDKN2A codant pour p16 et p14ARF, et CDKN2B codant pour p15 (Berggren *et al.*, 2003) La protéine p16 est le régulateur négatif de la voie Rb, et p14ARF est un régulateur négatif de la voie p53 (Ansieau *et al.*, 2008).

Le rôle du chromosome 9 dans le développement d'un cancer de la vessie semble être lié à la capacité de perdre plusieurs gènes en même temps. Les délétions du chromosome 9 traduisant un rôle dans l'augmentation du risque de récurrences des cancers de la vessie (Simoneau *et al.*, 2000)

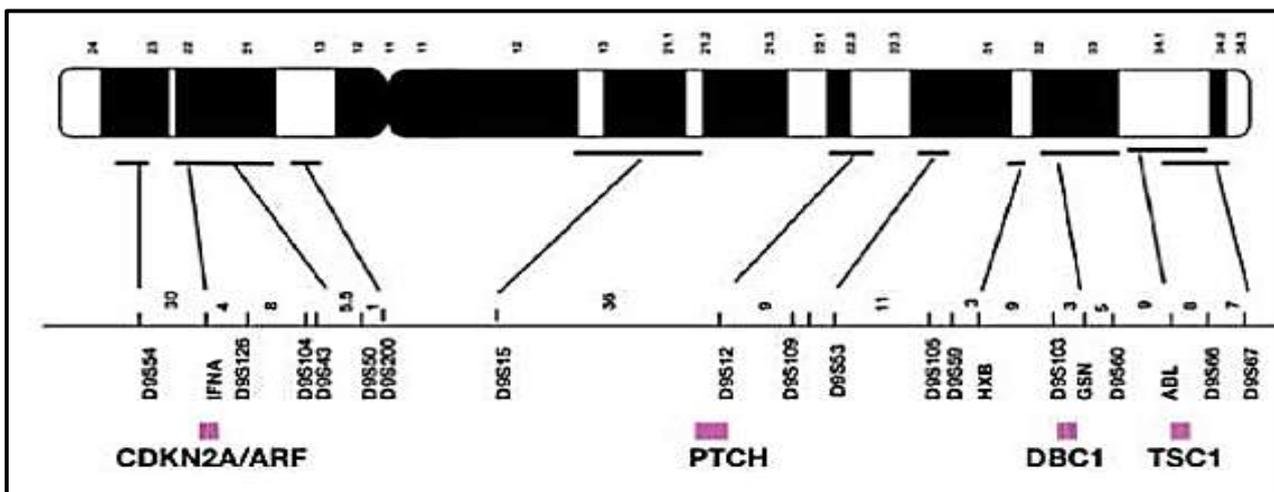


Figure 14 : chromosome 9 et ses régions délétées (Goebell *et al.*, 2010).

1.13 Facteur épigénétique

Facteurs épigénétiques (méthylation de l'ADN et modification de la structure des histones) Elle peut également être liée à la survenue d'un cancer de la vessie (Mitra *et al.*, 2009) La méthylation de l'ADN est considérée comme le changement épigénétique le plus impliqué dans le cancer humain (Cabello *et al.*, 2011). Dans le cancer de la vessie, la région méthylée sur ou près du promoteur est trop élevée Plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs ont été trouvés, et ces méthylations sont liées à l'inactivation transcriptionnelle de ces gènes (Valonis *et al.*, 2010). Parmi ces gènes, nous avons cité BRCA1 Le taux de méthylation est de 71%, 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 conduire à la cancérogenèse, car il peut provoquer une instabilité du génome. Les recherches de (**Moor *et al.*, 2009**) Il a été démontré que l'hypo-méthylation de l'ADN est associée à un risque élevé de cancer de la vessie, et cette association est indépendante de la consommation de tabac ou Exposition à d'autres facteurs de risque environnementaux. L'hypo-méthylation peut être également particulière à un groupe de gènes, tels que les oncogènes hypo-méthylés induire leur activation, conduisant au cancer.

1.14 Le gène d'intérêt *NAT2*

1.14.1 Localisation, expression et structure des *NAT2*

La forme enzymatique des *N*-Acétyltransférases est codée par le gène *NAT2*, décrits chez l'homme pour la première fois par Grant et collaborateurs en 1981 (**Grant *et al.*, 1983**). Ce gène est localisé sur le bras court du chromosome 8 plus précisément dans la région 8p22. Avec un nombre d'exons égal à 3 et une taille de 9975 bases. Avec *NAT1*, il partage 87% d'homologie nucléotidique dans la région codante, ce qui se traduit par 81% d'homologie au niveau de la séquence des acides aminés (**Blum *et al.*, 1990**)

L'expression du gène *NAT2* donne naissance à une protéine fonctionnelle de 290 acides aminés (aa). Le gène *NAT2* a une taille de 31 kDa.

Le *NAT2* humain connue est une enzyme cytosolique. L'expression de la *NAT2* est essentiellement hépatique et substantiellement gastro-intestinale (colon, pancréas et œsophage), (**Deguchi 1992 ; Evans 1992**).

La *NAT2* est sujette à un polymorphisme génétique. En effet, la *NAT2* présente une expression bimodale ou trimodale fonction de la vitesse de dégradation des substances qui lui sont soumises, avec l'existence d'acétylateurs lents, rapides ou intermédiaires (**Meyer *et al.*, 1990 ; Blum *et al.*, 1991**).

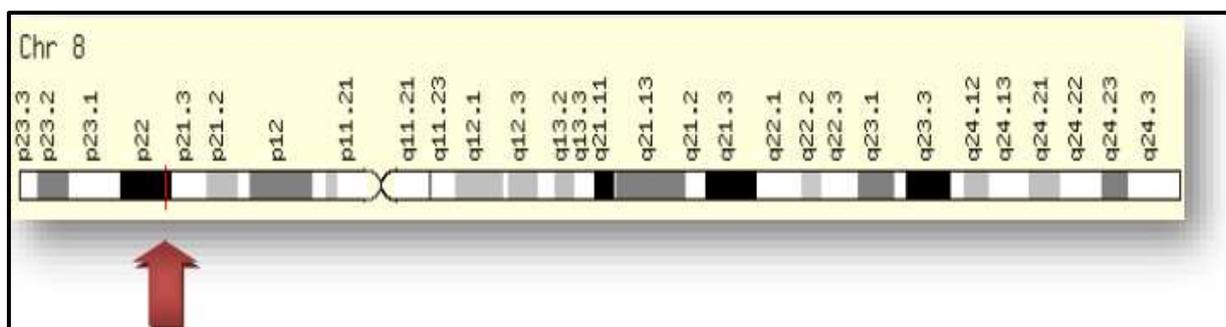


Figure 15 : localisation du gène *NAT2* sur le chromosome 8 (W13).

1.14.2 Principales fonctions des N-Acétyltransférases :

Les *N*-acétyltransférases (NATs) constituent une famille d'enzymes, qui comme leur nom l'indique, catalysent le transfert d'un groupement acétylé issu de l'acétylcoenzyme A, sur l'azote du groupement amine primaire ($-NH_2$) ou hydrazine ($-NH-NH_2$) d'une molécule aromatique ou arylamine receveuse (Figures 8). Le produit formé est une arylamide (Rustan *et al.*, 2006 ; Grant 1993).

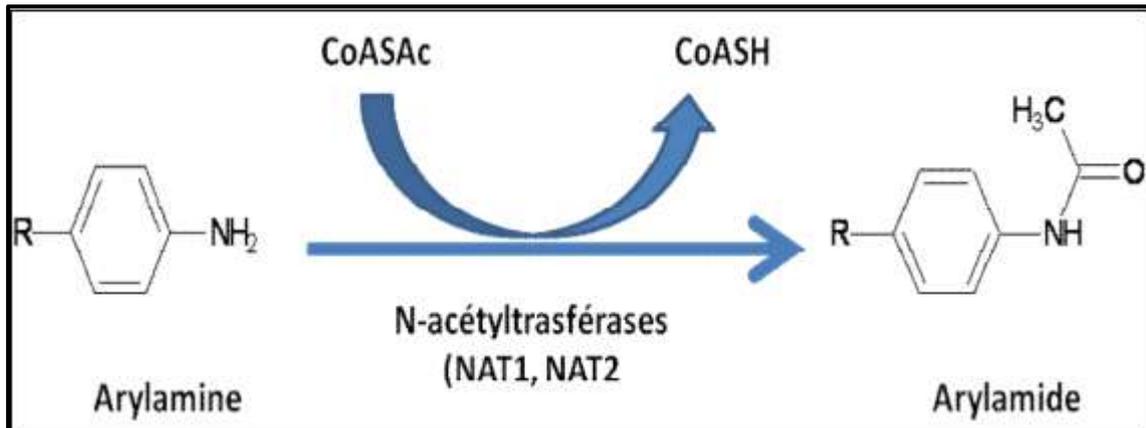


Figure 16 : réaction de N-acétylation des xénobiotiques par les NAT. Les arylamines pouvant être des médicaments tels que la caféine, la dapsone, l'isoniazide ou la sulfa-méthoxazole ou des polluants tels que le 4-aminobiphényl, la β -naphtylamine, les amines hétérocycliques ou la benzidine, la 3,4- dichloroaniline d'après (Grant 1993).

En plus des réactions de *N*-acétylation, les NATs peuvent catalyser la *O*-acétylation de substrats aromatiques *N*-hydroxylés, ainsi que la *N*-, *O*-trans-acétylation intramoléculaire de composés *N*-hydroxylés et *N*-acétylés.

La *N*-acétylation est considérée de façon générale comme exerçant une détoxication relative des arylamines puisque cette réaction les rend en effet moins actives, alors que la *O*-acétylation serait plutôt activatrice (Figure 16).

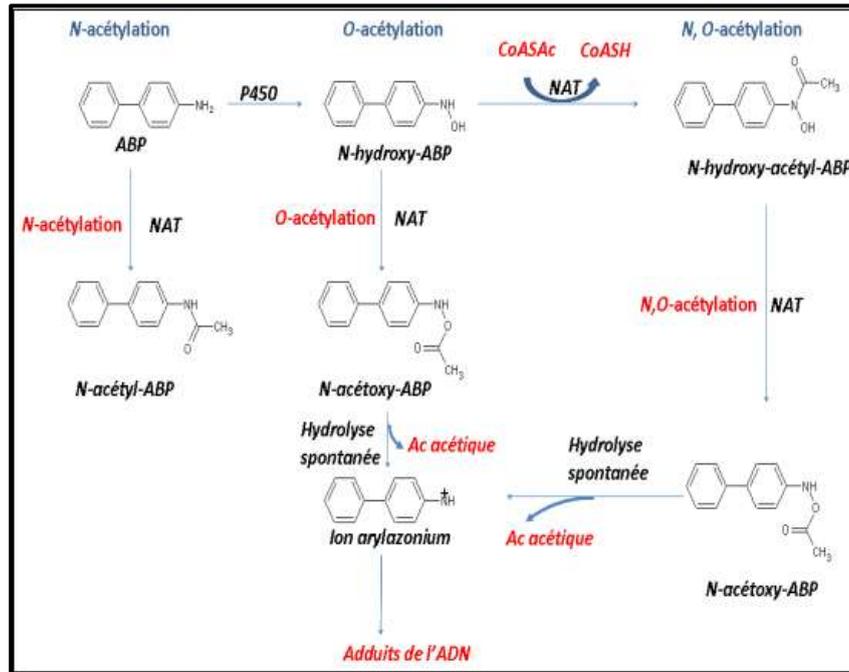


Figure 17 : activation et inactivation des arylamines par N-acétylation, O-acétylation, et N-, O-acétylation catalysées par la NAT2. Ces réactions sont représentées pour la cancérogène arylamine 4-aminobiphényle (ABP), conduisant finalement à la formation d'électrophiles hautement réactifs qui se lient à l'ADN et pouvant conduire à des phénomènes de mutagenèse et de cancérogenèse. D'après (Hein et al., 1992)

Cependant, les *N*-acétyltransférases agissent aussi sur d'autres substrats représentés par des médicaments de type isoniazide, dapsonne, sulfamides..., mais aussi des polluants présents dans l'environnement et dans l'alimentation. Les substrats endogènes des *NATs* sont encore mal connus. Chez l'homme, ces molécules peuvent être métabolisées de façon sélective par la *NAT1* ou la *NAT2* (Guey et al., 2010).

La *NAT2* catalyse la biodégradation de l'isoniazide pour donner naissance à la *N*-acétylisoniazide (AcINH) qui, à son tour va se métaboliser en acide nicotinique et acétylhydrazine. Ce dernier produit va à son tour subir une série d'acétylations pour entraîner la formation de métabolites réactifs, toxiques pour les cellules hépatiques avec fixation sur les protéines pour donner des adduits aux protéines et des phénomènes d'hépatotoxicité. De même, la caféine est dégradée par la *NAT2* pour donner principalement le 5-acétamino-6-formylamino-3-méthyluracil (AFMU), principal métabolite de la caféine utilisé dans le phénotypage de la *NAT2* (Guey et al., 2010).

1.14.3 Polymorphisme de gène *NAT2*

Il est intéressant de souligner que l'ensemble des allèles de la *NAT2* connus sont issus de la combinaison d'une vingtaine de SNP seulement, situés aux positions 111, 190, 191, 282, 341, 345, 364, 403, 411, 434, 481, 499, 590, 638, 759, 803, 838, 845, 857 et 859 de la région codante de la *NAT2*. Parmi ces allèles, treize sont considérés comme majeurs, c'est à dire rencontré à des fréquences significatives dans plusieurs populations (**Vatsis *et al.*, 1997 ; Hein, 2002**).

Le gène *NAT2* présente ainsi plusieurs formes alléliques caractérisées par une ou plusieurs substitutions nucléotidiques. Parmi ces différents allèles, certains sont associés à une activité normale de l'enzyme définissant, sur le plan phénotypique, les individus acétyleurs rapides ; d'autres sont associés à une activité diminuée, définissant ainsi les acétyleurs lents qui sont alors soit homozygotes, soit double hétérozygote pour un des allèles variants. Ces allèles sont *NAT2*5*, *NAT2*6*, *NAT2*7* et *NAT2*14* (**Grant *et al.*, 1997 ; Vatsis *et al.*, 1997**).

1.14.4 *NAT2* et cancer de la vessie

L'implication du polymorphisme de la *NAT2* dans la carcinogenèse de la vessie a été très étudiée, depuis que les arylamines ont été reconnues comme des composés responsables de la forte incidence de cancer de la vessie chez les travailleurs de l'industrie des colorants (**Weisburger 1997**). Dans les années 1980, plusieurs investigations (**Risch *et al.*, 1995 ; Golka *et al.*, 2002**) ont démontré que le phénotype acétyleur lent de la *NAT2* est plus fréquent chez les patients caucasiens atteints de cancer de la vessie exposés professionnellement et de façon permanente à des arylamines tels que les travailleurs des industries du caoutchouc, du textile, ou de la chimie. Il existe un risque accru de cancer de la vessie, et le risque était plus grand chez les acétyleurs lents (**Vineis *et al.*, 2001**). Ce risque n'est pas élevé chez les professionnels non exposés potentiellement aux arylamines, indépendamment du statut de l'acétyleur. Des études basées sur le génotypage *NAT2*, ont également observé une surreprésentation considérable des phénotypes lents de *NAT2* chez les patients atteints de cancer de la vessie et exposés à des arylamines soit par leurs occupations professionnelles (exposition chimique aux arylamines) ou par leurs habitudes tabagiques (**Filiadis *et al.*, 1999 ; Kato *et al.*, 1999 ; Giannakopoulos *et al.*, 2002**).

1.15 Le gène d'intérêt XPC

1.15.1 Localisation, expression et structure des XPC

Le gène XPC humain a été (en partie) identifié en 1992 par Legerski et Peterson (Legerski *et al.*, 1992). Une protéine basique (point isoélectrique, 9,36) constituée de 940 acides aminés, avec une masse moléculaire de 106 kDa (kaoru Sugasawa , 2019). Il est situé sur le bras court du chromosome 3 (3p25.1) et mesure 33 kb. Il se compose de 16 exons (82 à 882 pb) et de 15 introns (0,08 à 5,4 kb) (Khan *et al.*, 2002 ; Sugasawa, 2008). Le gène XPC est transcrit en 3729 pb d'ARNmessenger (ARNm). Il présente une homologie relative avec le produit du gène de réparation d'ADN de levure RAD4 (Masutani *et al.*, 1994).

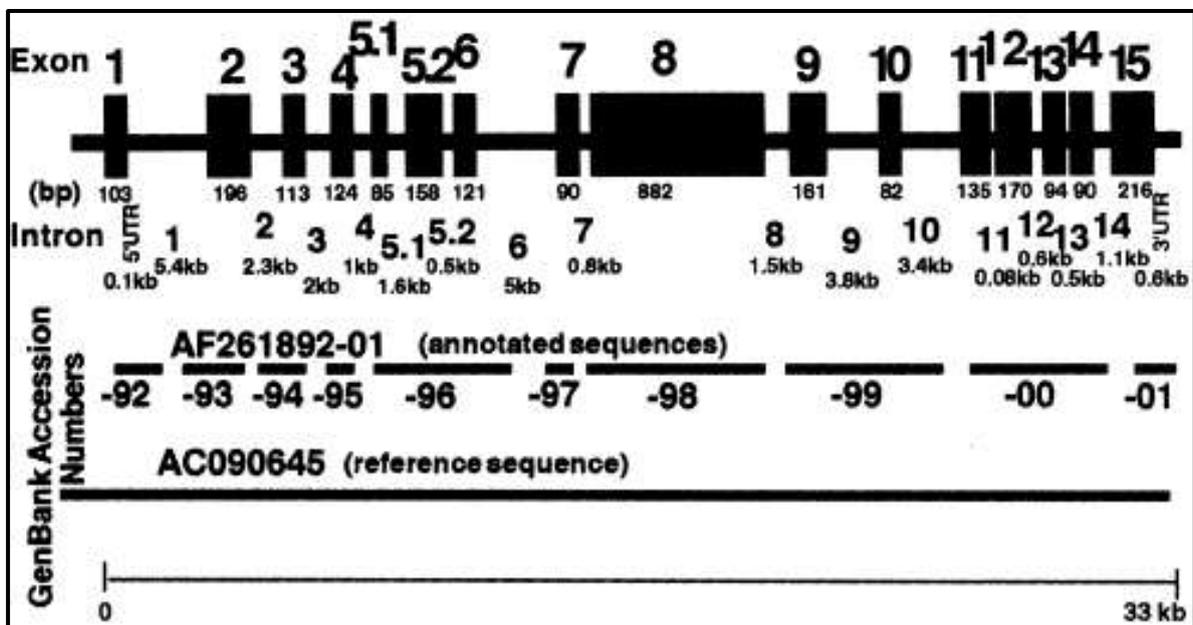


Figure 18 : structure du gène XPC humain (Khan *et al.*, 2002).

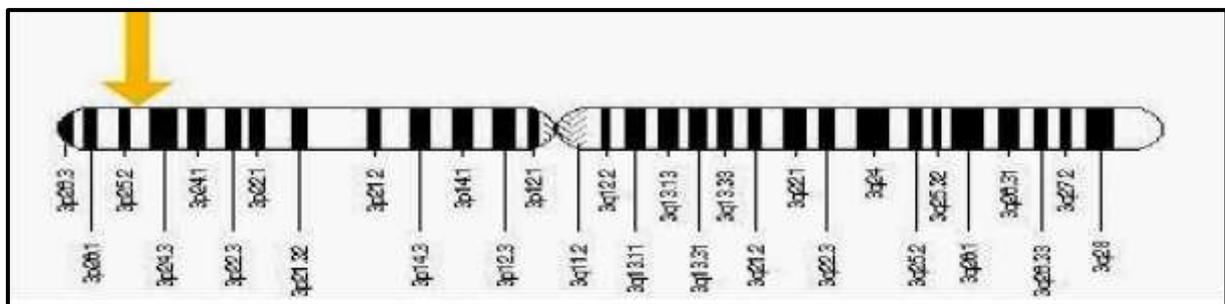


Figure 19 : localisation du gène XPC sur le chromosome 3 (W13)

1.15.2 La protéine XPC

Le gène *XPC* code pour une protéine de 125 kDa et 940 acides aminés, qui n'est impliquée que dans la voie de réparation GGR. La protéine XPA existe sous forme d'hétéro-trimère avec la protéine hHR23B et la centrine 2 (Araki *et al.*, 2001 ; Hu *et al.*, 2005). Pour jouer son rôle de reconnaissance des lésions et de déclenchement de la NER, la protéine XPC doit interagir avec plusieurs partenaires. Les domaines avec lesquels il interagit avec l'ADN et différents facteurs protéiques sont tous situés à la partie C-terminale (Li *et al.*, 1997 ; Uchida *et al.*, 2002 ; Popescu *et al.*, 2003).

1.15.3 Fonction d'*XPC*

Des recherches approfondies sur XPC ces dernières années ont conduit à la découverte de différentes fonctions de XPC, principalement dans le NER en tant que capteur de dommages à l'ADN, d'homéostasie redox et de point de contrôle du cycle cellulaire (Melis *et al.*, 2011 ; Melis *et al.*, année 2013). Fait intéressant, une nouvelle étude de Lubin *et al.* a utilisé un criblage à deux hybrides de levure à haut débit pour élucider les tumeurs interagissant avec XPC. L'organisation de la classification des interacteurs XPC identifiés est la suivante : 12% jouent un rôle dans la réparation et la réplication de l'ADN, 14% jouent un rôle dans la protéolyse et la modification post-traductionnelle, 8% jouent un rôle dans la régulation de la transcription et 20% jouent un rôle dans les aspects suivants Jouer un rôle dans la transduction du signal, la plupart des 32% jouent un rôle dans le métabolisme (Lubin *et al.*, 2013). XPC semble être impliqué dans le BER , la réponse antioxydante et la progression du cycle cellulaire.

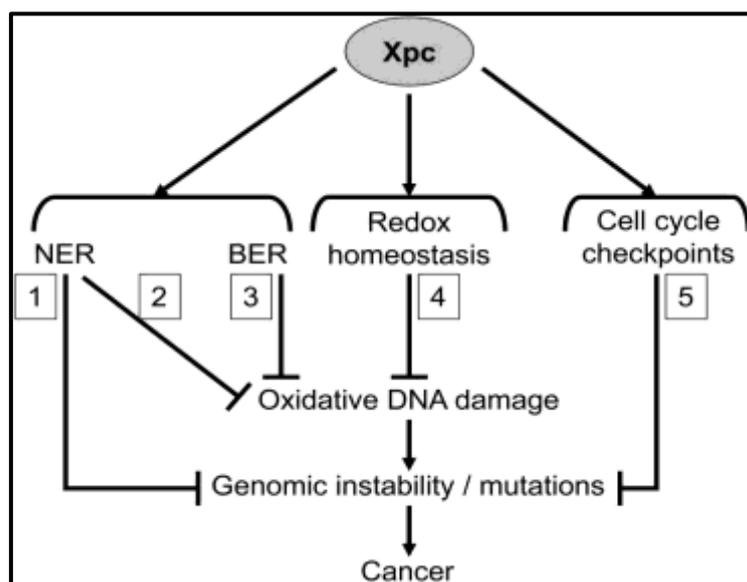


Figure 20 : fonction XPC et son rôle dans l'inhibition des dommages oxydatifs de l'ADN, l'instabilité génomique et le cancer (W13).

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Étude statistique

1.1. Cadre de l'étude

Nous avons réalisé entre le 6 juillet et le 18 juillet 2021, une étude statistique transversale descriptive, comparative, de type cas-témoins, avec recrutement prospectif, monocentrique au niveau du CUNTR - Clinique d'Urologie Néphrologie et de Transplantation Rénale (CUNTR) Daksi Constantine. L'objectif étant de contribuer à déterminer le profil clinique et biologique des tumeurs vésicales au niveau de la région de Constantine. La comparaison a été faite entre un groupe de patients recrutés au niveau de cette structure de santé, et dont le diagnostic du cancer de la vessie a été posé et confirmé par des médecins spécialistes, ainsi que des témoins, supposés sains, et qui ne sont pas porteurs de la pathologie étudiée.

Tous les participants, après explications exhaustives sur place, nous ont donné leur consentement nous autorisant ainsi à l'utilisation de leurs données cliniques et biologiques pour la réalisation de cette étude. Ces patients ont répondu un questionnaire visant à recueillir les données en rapport avec la pathologie étudiée et les facteurs de risque (**annexe I**).

1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

1.2.1. Critères d'inclusion

Pour la cohorte des patients, nous avons retenu dans cette étude tous ceux diagnostiqués avec une tumeur vésicale, nouvellement diagnostiqués ou suivis au niveau du CUNTR durant notre période d'étude définie précédemment, et ayant voulu participer à cette étude.

Pour la cohorte des témoins, nous avons retenu dans cette étude des témoins supposés sains après la réalisation d'un questionnaire.

1.2.2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de cette étude toute personne (patient ou témoins) ne vous voulant pas participer à notre étude.

2. Étude moléculaire

Nous avons procédé à la mise en place d'une étude transversale de type cas-témoins pour évaluer la différence dans la distribution de deux variants génétiques données entre une population de cas, constituée de patients diagnostiqués avec une tumeur vésicale, et une population de témoins, supposés sains, sélectionnés dans la population générale et qui ne sont *a priori* pas porteurs du trouble étudié.

L'objectif étant de vérifier, sur un « échantillon représentatif » de la population algérienne, des données publiées dans la littérature qui associent (ou non) ces deux polymorphismes à un risque accru de développer une tumeur de la vessie. Il s'agit des polymorphismes :

- 590G>A (rs1799930) ou Arg197Gln du gène *NAT2*(OMIM : 612182).
- 33512A>C (rs2228001) ou Lys939Gln du gène *XPC* (OMIM :613208).

2.1. Patients

Les personnes incluses dans notre étude sont des hommes et des femmes diagnostiqués avec une tumeur vésicale et recrutés au niveau CUNTR - Constantine. Tous ces patients ayant participé à cette étude moléculaire, après lecture et explications exhaustives, ont signé un consentement éclairé nous autorisant à l'utilisation de leurs données cliniques, biologiques, ainsi que de leur matériel génétique (ADN) pour la présente étude moléculaire ainsi que d'autres examens à l'avenir.

Dans le volet moléculaire de cette étude, nous avons inclus un total de 25 patients répondant au seul critère d'inclusion d'avoir une tumeur vésicale confirmée par un médecin spécialiste. Nous avons exclu de cette prospection les patients refusant de faire le prélèvement.

2.2. Témoins

Notre population témoin provient de la banque d'ADN du laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire (BGM) de l'université Constantine 3. Il s'agit d'une banque de témoins identifiés qui proviennent d'une étude antérieure réalisée dans le cadre d'une thèse de Doctorat sur la même thématique. La cohorte des témoins sains recrutée dans cette étude est jugée comme étant représentative de la répartition des deux polymorphismes d'intérêt, sujets de notre étude, dans la population algérienne. Cette population témoin comporte les ADN de 30 sujets, apparemment sains, après la réalisation d'un questionnaire.

2.3. Analyse génétique

Après recrutement des patients et des témoins, l'extraction de l'ADN, ainsi que l'analyse moléculaire qui a suivi pour l'étude des deux polymorphismes d'intérêt, ont été réalisés au niveau du Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBt) Constantine.

2.3.1. Extraction d'ADN à partir de sang total

a- Le prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin (5 à 10 ml) destiné à l'extraction de l'ADN est recueilli dans des conditions stériles par ponction veineuse, dans un tube vacutainer contenant l'EDTA (Ethylene Diamino Tetracetic Acid) comme anticoagulant.

b- L'extraction de l'ADN

Les leucocytes sont la source d'ADN la plus aisément exploitable. La technique employée sur un prélèvement de sang total utilise un solvant inorganique, le NaCl, dite méthode de *Miller*. L'extraction se fait en trois étapes ; la préparation des leucocytes, l'extraction de l'ADN proprement dite et enfin la solubilisation (*Miller et al., 1988*). Après réalisation d'un prélèvement sanguin de 5 à 10 ml dans des tubes EDTA, l'extraction de l'ADN est lancée immédiatement ou si les conditions ne le permettent pas dans les 3 à 4 jours qui suivent la réalisation du prélèvement conservé à +4°C. L'extraction de l'ADN se fait en 3 étapes :

- **Préparation des leucocytes** : les leucocytes sont séparés du sang par lyse hypotonique des dans un tampon Tris-EDTA (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 7,5) (TE) 20:5 pendant 10 minutes dans la glace. Après lavage, le culot est remis en suspension dans le TE 20:5.
- **Extraction de l'ADN** : se fait par ajout d'un tampon de lyse (NaCl 400 mM, EDTA 2 mM, Tris 10 mM, pH 8,2), du Sodium Dodécyle Sulfate (SDS) à 10% et de la protéinase K à 10 mg/ml. Les tubes sont mis en rotation sur une roue, à 27°C, pendant une nuit, et sont refroidi lendemain dans la glace pendant 5 minutes. On ajoute ensuite 1 ml de NaCl 4M pour permettre la libération de l'ADN nucléaire dans le lysat ainsi que la digestion et l'élimination des protéines qui lui sont associées par précipitation avec ce solvant inorganique. La pelote d'ADN est formée dans le surnagent par précipitation avec l'éthanol pur. Une fois la pelote d'ADN récupérée avec une pipette Pasteur, elle est rincée deux fois dans l'éthanol à 70% et mise ensuite dans un tube Nunc® de 1,5 ml.
- **Solubilisation** : l'ADN ainsi obtenu est solubilisé en phase aqueuse, et ce en ajoutant entre 300 et 1000 µl d'eau bidistillée selon la grosseur de la pelote. On laisse une nuit sur un agitateur-rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète. Cette opération dure entre 1 et 2 jours.

2.3.2. Détermination de la concentration, la pureté et de la qualité de l'ADN extrait

La pureté ainsi que la concentration de l'ADN sont déterminées par spectrophotométrie à UV. Il s'agit d'un spectrophotomètre qui ne nécessite pas l'utilisation de cuvette. Un volume de 5µl de l'échantillon est déposé directement à l'extrémité d'une cuve optique. L'absorbance à différentes longueurs d'ondes est relevée.

L'ADN absorbe à 260 nm alors que les protéines qui représentent les témoins de contamination absorbent à 280 nm. L'absorption (absorbance ou Densité Optique (DO)) est mesurée à deux longueurs d'ondes différentes (260 et 280). Par la suite, le rapport 260/280 est établi pour évaluer la pureté de l'ADN est déterminée en vérifiant une éventuelle contamination par les protéines ou par les ARN. On considère que : l'ADN est suffisamment pur lorsque le rapport $R = DO\ 260/280$ est compris entre 1,6 et 2 ($1,6 < R \leq 2$), l'ADN est contaminé par les protéines si $R < 1,6$ et que l'ADN est contaminé par les ARN si $R > 2$.

2.3.3. Génotypage

Afin de génotyper notre population d'étude pour les deux polymorphismes d'intérêt, nous avons été amenés à réaliser une technique RFLP (polymorphisme de longueur des fragments de restriction). Cette technique est basée sur le fait que la présence de l'allèle muté crée ou entraîne la disparition d'un site de coupure pour une enzyme de restriction donnée. On amplifie par PCR un segment d'ADN spécifique de la région d'intérêt contenant la mutation ponctuelle étudiée. Le produit d'amplification est ensuite digéré par une enzyme de restriction adéquate et les produits de digestion sont séparés par électrophorèse. Le profil électrophorétique de digestion ainsi obtenu permet de constater la présence ou l'absence d'une coupure enzymatique du produit amplifié, révélant la présence ou l'absence du polymorphisme. Les trois génotypes (homozygote sauvage, hétérozygote et homozygote muté) peuvent ainsi être identifiés sur le profil électrophorétique obtenu après digestion des fragments amplifiés par l'enzyme de restriction.

a- Amplification de la région d'intérêt

Pour prospecter les deux polymorphismes, 590G>A (rs1799930) du gène *NAT2* et 33512A>C (rs2228001) du gène *XPC*, nous avons amplifié respectivement par PCR les régions l'exon 2 et l'exon 15 respectivement, en utilisant une paire d'amorces spécifiques pour chacune (**tableau 06**).

Tableau 06 : séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région d'intérêt.

Amorces	Séquence (5'→3')	Taille de la région amplifiée (pb)
<i>NAT2</i> (F)	5'-TGCCAAAGAAGAAACACCAA-3'	370pb
<i>NAT2</i> (R)	5'-AAACCCTTGTGTATGTATCACCC -3'	
<i>XPC</i> (F)	5'-TTTCCCTTTTCTTTCGTCGT - 3'	164 pb
<i>XPC</i> (R)	5' -CTCTCCGTTTGACTCCGTC - 3'	

Solution d'amorces préparée séparément pour (F) et (R) par une dilution au 1/6^{ème} à partir de la solution mère : 10µl (F) ou (R) + 50µl d'eau bidistillée.

Les réactifs utilisés pour la préparation du milieu réactionnel de la PCR ainsi que les quantités nécessaires pour chaque tube sont mentionnés dans le tableau ci-après. La préparation du milieu réactionnel de la PCR se fait dans la glace (**tableau 07**).

Tableau 07 : composition du milieu réactionnel de la PCR pour l'amplification des régions d'intérêts.

Réactif	Vol/tube (µl)	
	590G>A <i>NAT2</i>	33512A>C <i>XPC</i>
ADN (~100ng)	3	2
Tampon 10X (sans MgCl ₂)	2	2
dNTP 2Mm	0,5	4
MgCl ₂ 50Mm	0,5	/
Taq Polymérase (Kit Bioline® 250U)	0,5	0,2
H ₂ O bidistillée	11,5	9,4
Amorces (F)	1	1,2
Amorces (R)	1	1,2
Total	20	20

La PCR a été réalisée sur un thermocycleur classique en utilisant le programme suivant :

Tableau08 : programme du thermocycleur pour l'amplification des régions d'intérêts.

SNP	Processus	Température (°C)	Temps	Cycles
590G>A NAT2 (107,5 minutes)	Dénaturation initiale	94	10 minutes	01
	Dénaturation	94	1minute	35
	Hybridation	56	30 secondes	
	Élongation	72	1minute	
	Élongation finale	72	10 minutes	01
33512A>C XPC (112,5 minutes)	Dénaturation initiale	95	15 minutes	01
	Dénaturation	94	1minute	35
	Hybridation	56	30 secondes	
	Élongation	72	1minute	
	Élongation finale	72	10 minutes	01

Les produits de PCR sont stockés à 4°C jusqu'à utilisation.

b- Contrôle de PCR

La qualité des produits de PCR des amplicons *NAT* et *XPC* obtenus est vérifiée par migration sur gel d'agarose (UltraPure®) à 2% (2 g d'agarose + 100 ml de TBE (1X)) préparé avec du Bromure d'ETHidium (BET) (1 goutte par 100 ml). À 4 µl de produit de PCR on ajoute 3 µl de Bleu de Bromo-Phénol (BBP) (dilué au 1/2 dans le TBE (Tris-Borate-EDTA)1X). On dépose sur gel d'agarose et on applique un courant électrique de 100 V pendant 30 minutes en présence du marqueur de taille V(marqueur V - 0,1 à 1,5 Kpbs, Roche®).La réussite de la PCR se traduit par une bande nette.

c- Digestion et migration sur gel d'agarose

Le polymorphisme 590G>A du gène *NAT2* fait disparaître un site de restriction pour *TaqI* ; enzyme extraite de la bactérie *Thermus aquaticus* identifiée avec l'ATCC (American Type Culture Collection) 16714 (**figure 21**).

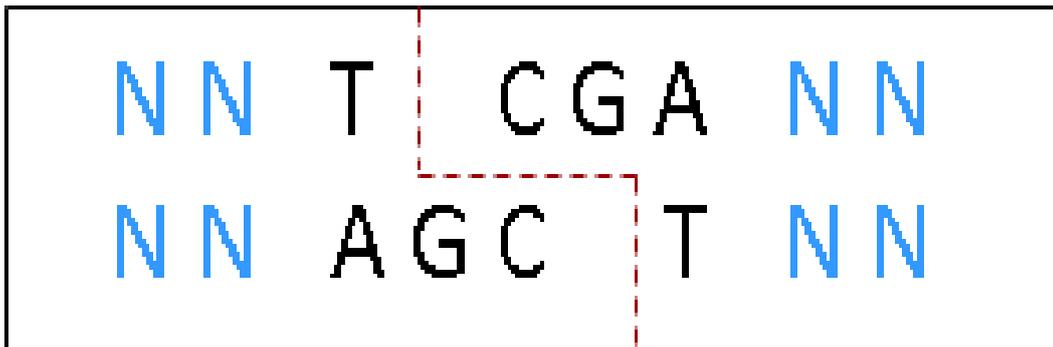


Figure 21 : représentation schématique du site de restriction de l'enzyme *TaqI* (<https://www.snpedia.com>).

Les produits de PCR sont mis en incubation pendant toute la nuit à 37°C dans l'étuve en présence de l'enzyme de restriction *TaqI* (Kit BioLabs®) et du tampon de digestion 1X (CutSmart® Buffer) (Kit BioLabs®). La digestion est stoppée par l'augmentation de la température de l'étude à 65°C pendant 01 heure de temps.

La migration des produits de PCR digérés et colorés au Bleu de Bromo-Phénol (BBP) (dilué au ½ dans le TBE1X) se fait sur un gel d'agarose (UltraPure™ Agarose) à 3% préparé avec du Bromure d'Éthidium (BET). La migration se fait sous un courant à 100V pendant 1 heure et en parallèle avec le marqueur de taille XIV (marquer XIV - 100 pb, Roche®).

En présence de l'allèle G en position 590, générant deux fragments de 223 pb et 47 pb, tandis que la présence d'une adénine dans l'allèle muté à la place d'une guanine abolit le site de coupure de *TaqI* donnant un seul fragment de 370 pb. À partir des résultats de digestion nous pouvons distinguer entre le génotype homozygote sauvage GG (2 bandes : 323 pb et 47 pb), le génotype homozygote muté AA (une bande de 370 pb), et les individus hétérozygotes GA (3 bandes : 370 pb, 323 pb et 47 pb) (**figure 22**).

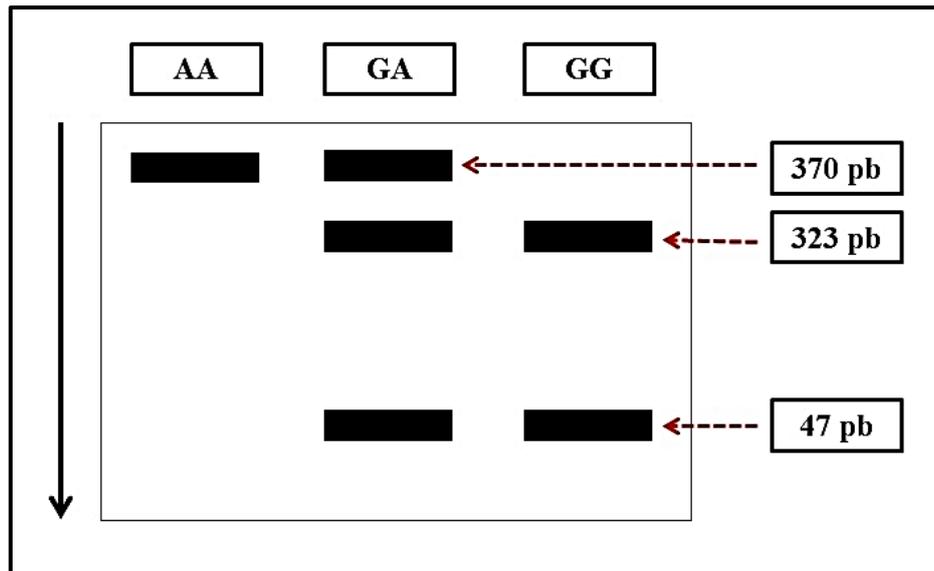


Figure 22 : analyse par RFLP du polymorphisme 590G>A du gène *NAT2*

Le polymorphisme 33512A>C du gène *XPC* fait disparaître un site de restriction pour *Pvu II* ; enzyme extraite de la bactérie *Proteus vulgaris* identifiée avec l'ATCC (American Type Culture Collection) 4636 (**figure 23**).

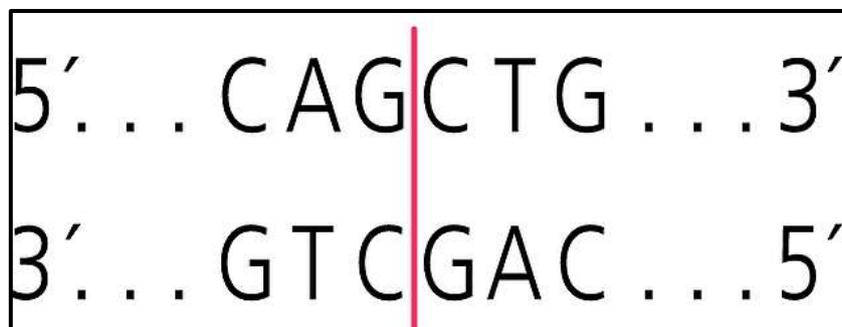


Figure 23 : représentation schématique du site de restriction de l'enzyme *Pvu II* (<https://www.snpedia.com>).

Les produits de PCR sont mis en incubation pendant toute la nuit à 37°C dans l'étuve en présence de l'enzyme de restriction *PvuII* (Kit BioLabs®) et du tampon de digestion 1X (CutSmart® Buffer) (Kit BioLabs®). La digestion est stoppée par l'augmentation de la température de l'étude à 65°C pendant 01 heure de temps.

La migration des produits de PCR digérés et colorés au Bleu de Bromo-Phénol (BBP) (dilué au ½ dans le TBE1X) se fait sur un gel d'agarose (UltraPure™ Agarose) à 3% préparé avec du Bromure d'Éthidium (BET). La migration se fait sous un courant à 100V pendant 1 heure et en parallèle avec le marqueur de taille XIV (marquer XIV - 100 pb, Roche®).

La présence de l'allèle C en position 2920, générant deux fragments de 116 pb et 48 pb, tandis que la présence d'une adénine dans l'allèle sauvage à la place d'une cytosine abolit le site de coupure de *Pvu* II donnant un seul fragment de 164 pb. À partir des résultats de digestion, nous pouvons distinguer entre les individus homozygotes pour l'allèle 2920C (2 bandes : 116 pb et 48 pb), les individus homozygotes pour l'allèle 2920A (une bande de 164 pb), et les individus hétérozygotes 2920AC (3 bandes : 164 pb, 116 pb et 48 pb) (**figure 24**).

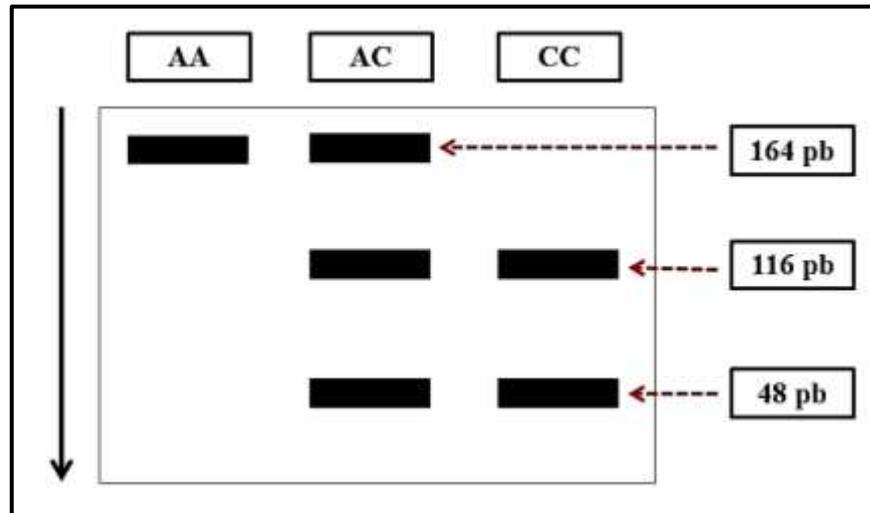


Figure 24 : analyse par RFLP du polymorphisme 33512 A>C du gène *XPC*.

3. Analyse statistique

Nous avons procédé à une étude transversale de type cas-témoins pour chercher à déceler une différence dans la distribution de deux variant génétiques (rs1799930 du gène *NAT2* et rs2228001 du gène *XPC*) entre une population de cas, constituée d'individus diagnostiqués avec un cancer de la vessie, et une population de témoins (supposés sains) sélectionnés dans la population générale et qui ne sont *a priori* pas porteurs du trouble étudié. L'objectif de cette étude étant de vérifier, sur un « échantillon représentatif » de la population algérienne, des données publiées dans la littérature qui associent (ou non) le polymorphisme étudié à un risque accru de développer une tumeur vésicale.

L'analyse statistique réalisée dans le cadre de notre étude a été principalement basée sur des comparaisons de fréquences génotypiques et alléliques entre patients et témoins sains, par l'utilisation du test du χ^2 (aussi appelé test de *Pearson*) à partir du logiciel Epi-info® (version 6.0) ; logiciel de statistiques appliquées à l'épidémiologie disponible en accès et téléchargement gratuit à l'adresse : <http://www.epiconcept.fr>.

Avant toute analyse statistique, nous avons procédé à une évaluation de l'équilibre de *Hardy-Weinberg* (*Hardy-Weinberg Equilibrium* (HWE)) pour éviter des erreurs importantes dues à un biais de génotypage ou de sélection. Pour vérifier que notre population est en équilibre d'*Hardy-Weinberg*, nous avons utilisé le test du χ^2 standard. Cette évaluation classique du χ^2 est possible lorsque les effectifs sont supérieurs à 5. Dans le cas contraire, il est nécessaire d'utiliser le χ^2 corrigé, soit avec la correction de *Yates* (effectif inférieur à 5) soit avec la correction de *Fisher* (effectif inférieur à 3). Cela a été fait en ligne sur le site :<http://analysis.bio-x.cn/SHEsisMain.htm>.

Les résultats du génotypage pour le polymorphisme étudié de tous nos patients et témoins recrutés pour cette étude ont été traités par Excel (Microsoft Office® 2016) (pour le calcul des fréquences génotypiques et alléliques) et comparés par le logiciel Epi-info® (version 6.0) afin d'évaluer la signification de l'association entre le facteur de risque étudié et la susceptibilité au cancer de la vessie. Pour le faire, on utilise un tableau de contingence croisé 2×2 typiques (**tableau 09**).

Tableau 09 : tableau de contingence croisé.

	Patients	Contrôles	Total
Présence du facteur de risque génétique présumé de la pathologie	A	B	a + b
Absence du facteur de risque génétique présumé de la pathologie	C	D	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

Les Odds Ratio (OR) et les intervalles de confiance (Confidence Interval : CI) à 95% ont été calculés en tenant compte de l'allèle à risque ou des génotypes contenant l'allèle à risque pour notre polymorphisme. L'évaluation du degré de significativité (*p-value*) des différences de fréquences de chaque génotype entre malades et témoins correspond à la probabilité que l'écart global soit imputable seulement aux fluctuations du hasard. Lorsque la probabilité *p* est égale ou inférieure à 0,05 (5%), il y a moins de 5 chances sur 100 que la distribution résulte du hasard. Ainsi, la différence de distribution entre les populations de malades et de témoins pour un marqueur donné est jugée comme étant statistiquement significative et le marqueur génétique étudié, dans ce contexte, peut être considéré comme étant associé au cancer de la vessie.

Nous avons analysé 4 effets possibles des deux polymorphismes dans notre population de patients en comparaison avec nos témoins (**tableau 10**).

Tableau10 : formulation des différents modèles de comparaison.

Effet analysé	Modèle de comparaison	
	590 G>A NAT2	33512 A>C XPC
Effet dominant	GG vs GA + AA	AA vs AC+ CC
Effet récessif	AA vs GA + GG	CC vs AC+ AA
Effet hétérozygote	GA vs GG + AA	AC vs AA + AA
Effet allélique	G vs A	A vs C

**Résultats
et
discussion**

Afin de contribuer à la détermination des facteurs de risque potentiel favorisant la survenue d'un cancer vésical dans la population algérienne, nous avons réalisé une étude à deux volets :

- **Une étude épidémiologique** visant à l'analyse des caractéristiques générales des deux populations d'études (cas et témoins) avec détermination des différents facteurs pouvant être compromis dans le risque de survenue de ce type de cancer,
- **Une étude moléculaire** au cours de laquelle deux variants géniques (gènes *NAT2* et *XPC*) ont été analysés, et ce dans le but d'étudier la contribution de ces deux polymorphismes dans la détermination du risque de survenue de la carcinogenèse vésicale dans la population algérienne.

1. Étude statistique

1.1. Caractéristiques générales de la population d'étude

Pour déterminer les facteurs de risque qui favorisent le développement d'un cancer de la vessie, une étude statistique a été menée. La population des patients recueillie est formée de 50 patients atteints du cancer de la vessie issus de familles indépendantes, toutes originaires du nord de l'Algérie. Une proportion 40/50 (80%) sont des hommes et 10/50 (20%) sont des femmes, le sex-ratio est de 4. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de $58,7 \pm 13,21$ ans (un intervalle de 25 à 88 ans). Il est à noter qu'aucun des patients recrutés n'avait d'antécédents familiaux, ce qui élimine la possibilité de réaliser des études familiales. Dans le but d'effectuer une étude comparative entre cas et témoins, 50 témoins apparemment sains et non apparentés, d'une moyenne d'âge de $59,56 \pm 14,02$ ans (30 à 85 ans) sont recrutés dans les mêmes conditions. Les patients et les témoins sont appariés selon l'âge, le sexe et l'origine (**tableau 11**).

Tableau 11 : caractéristiques générales de la population d'étude.

Caractéristiques	Patients (%) n		Les témoins (%) n		OR	p value
Genre	Homme : 80%	40	Homme : 86%	43	0,65	0,59
	Femme : 20%	10	Femme : 14%	7	IC95% (0,20-2,09)	
Âge	25—29 ans : 4%	2	25—29 ans : 0%	0	/	0,81
	30—39 ans : 6%	3	30—39 ans : 4%	2		
	40—49 ans : 14%	7	40—49 ans : 14%	7		
	50—59 ans : 26%	13	50—59 ans : 28%	14		
	60—69 ans : 28%	14	60—69 ans : 34%	17		
	70—79 ans : 16%	8	70—79 ans : 12%	6		
	80—89 ans : 6%	3	80—89 ans : 8%	4		
<50	28%	14	22%	11	0,73	0,64
≥50	72%	36	78%	39	IC95% (0,26-1,97)	
Le statut tabagique						
Fumeurs	62%	31	36%	18	3,23	0,01
Non-fumeurs	32%	16	60%	30	IC95% (1,29-8,20)	
Tabac passif	6%	3	4%	2	/	/
Profession						
À risque	50%	25	52%	26	0,92	1
Sans risque	50%	25	48%	24	IC95% (0,39-2,18)	

1.2. Répartition selon le sexe

Les résultats que nous avons obtenus suite à cette étude montrent une très grande différence entre le nombre des patients des deux sexes, et une large prédominance masculine. Dans notre cohorte, nous avons relevé la présence de 40 (80%) hommes et 10 (20%) femmes. Le sex-ratio H/F est de 4 ce qui illustre une très nette prédominance masculine pour ce type de cancer (**figure 25**).

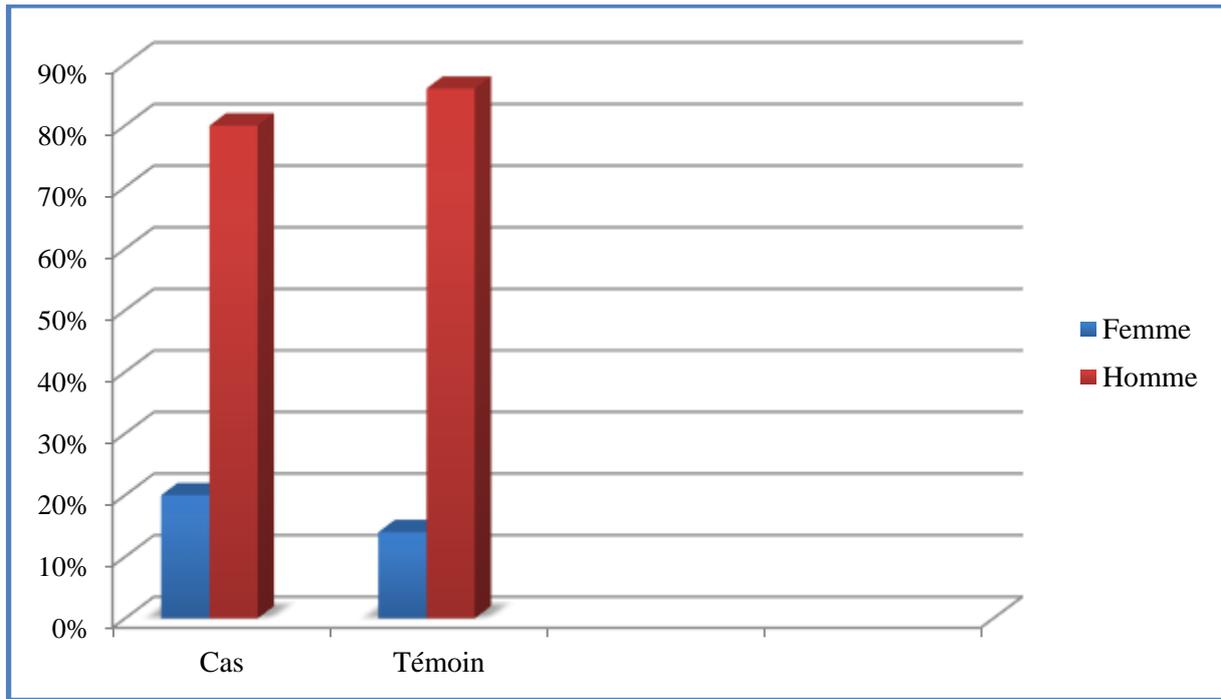


Figure 25 : répartition des sujets selon le sexe.

Ce rapport de prédominance masculine est retrouvé dans pratiquement l'ensemble des travaux effectués sur cette thématique, et ce sans aucune distinction entre pays et ethnies. Néanmoins, des variations notables dans le sex-ratio ont été constatées, mais ce situant généralement entre 3 et 10 (Parkin *et al.*, 2001; Irani 2003; Pointreau *et al.*, 2010; Fajkovic *et al.*, 2011). Nos résultats sont ainsi en accord avec plusieurs travaux publiés, tel que ceux d'une étude publiée en 2020 au Maroc (Kadouri *et al.*, 2020), et qui rapporte un sex-ratio de 3. Deux études algériennes cette fois ont confirmé cette prédominance masculine, et rapportent même un sexe-ratio largement supérieur aux notre ; l'une réalisée dans l'Est (région de Sétif) (Hamdi Cherif *et al.*, 2014) et l'autre dans l'Ouest (région de Sidi Bel Abas) (Salah *et al.*, 2015), qui ont montré que le sex-ratio chez les patients atteints de cancer vésical été de 10 pour 1.

Le cancer de la vessie est un cancer plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Chez la femme, il est plus rare et de survenue plus tardive. L'augmentation masculine de son incidence serait expliquée par la consommation du tabac. Cet accroissement est plus net depuis déjà plusieurs années (Boyle *et al.*, 2011). La proportion de femmes souffrant d'un cancer de la vessie augmente dans le monde ces dernières années, notamment en raison de l'augmentation du tabagisme féminin ; paramètre très difficile à évaluer en Algérie en raison des considérations sociales propres à la population algérienne.

Ces mêmes constatations ont été signalées par les statistiques mondiales qui ont dévoilé que le cancer de la vessie est le 6^{ème} cancer le plus fréquent chez les hommes et vient au 17^{ème} rang chez les femmes, avec 549 393 nouveaux cas et 199 922 décès, ce qui représente un taux de mortalité standardisé respectivement chez l'homme et chez la femme de 3,2 et de 0,9 pour 100 000 habitants (**Bray et al., 2018**).

Le fait que les hommes aient une menace d'atteinte plus développée par rapport aux femmes de contracter cette pathologie cancéreuse peut être expliqué, en partie, par l'exposition des hommes à un certain nombre de facteurs de susceptibilité typiquement masculins (**Wong et al., 2018**).

De même que pour l'évolution de la maladie, il a été démontré que la mortalité est 5 fois plus élevée chez l'homme que chez la femme suite à la consommation de tabac, ainsi qu'à l'exposition professionnelle aux produits chimiques (**Irani, 2003**). D'autres auteurs ont rapporté que le facteur professionnel augmente le risque du cancer vésical de 27% chez l'homme et de 11% chez la femme (**Vineis et al., 1991**). D'autres auteurs, et pour expliquer cette disparité hommes / femmes, ont suggéré que le cancer de la vessie peut être une maladie génétique récessive dont les déterminants sont portés par le chromosome X expliquant subséquemment l'apparition beaucoup plus fréquente des tumeurs vésicales chez les hommes que chez les femmes (**Cheng et al. (2004)**).

D'autres prospections ont expliqué cette prépondérance masculine par le fait que l'urothélium masculin soit éventuellement plus exposé aux substances potentiellement carcinogènes que l'urothélium féminin suite au fait que la fréquence mictionnelle journalière est plus élevée chez les femmes comparées à celle des hommes (**Van Haarst et al., 2004**).

Il paraît très probable que plus facteurs anatomiques et hormonaux sont associés à cette dissemblance dans la fréquence de survenue du cancer vésical entre hommes et femmes, et que ces facteurs peuvent même avoir un effet protecteur chez la femme. En effet, il a été rapporté que l'expression du récepteur aux androgènes se trouve augmentée dans les tumeurs des patients atteints de cancers de la vessie et que ce récepteur serait impliqué dans plusieurs voies de signalisation favorisant la tumorigenèse et la progression de ce type de cancer (**Li et al., 2017**).

1.3. Répartition selon la tranche d'âge

L'incidence du cancer de la vessie en fonction de l'âge augmente de façon très importante à partir de 40 ans avec un âge moyen du diagnostic de 69 ans chez l'homme et 71 ans chez la femme. Le taux de progression du cancer de vessie ne semble pas lié à l'âge. Le taux d'incidence a fortement augmenté en France entre 1975 et 2003 : 25% chez l'homme et 9% chez la femme (Baldi *et al.*, 2008).

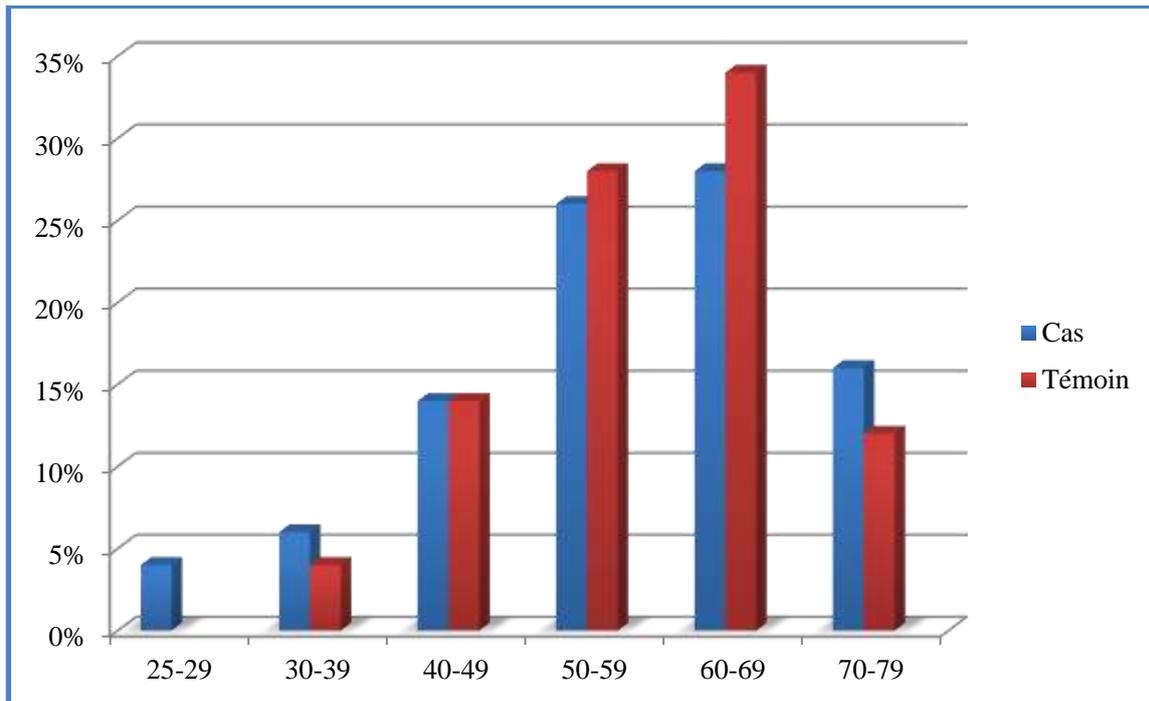


Figure 26 : répartition des sujets selon l'âge.

La répartition des cas selon les tranches d'âge montre bien que l'apparition du cancer de la vessie augmente proportionnellement avec l'âge des patients avec une fréquence maximale entre 60 et 69 ans (28%), ce qui est en accord avec les travaux de Saib *et al.*, 2020 qui ont montré que l'âge moyen de survenue du cancer vésical est de 67 ans, de même pour les résultats des études épidémiologiques faites aux États-Unis.

En effet, aux États-Unis, l'âge moyen pour le diagnostic du cancer de la vessie est de 73 ans. Cet âge est supérieur à l'âge moyen du diagnostic des autres cancers de façon générale (65 à 70 ans) (Saginala, *et al.*, 2020). Cela indique une évolution plus lente de la maladie et qui nécessite des décennies après l'exposition aux mutagènes pour surmonter les mécanismes cellulaires suppresseurs de tumeurs et aboutir à la cancérogenèse vésicale.

Bien qu'extrêmement rare, le cancer de la vessie peut être observé chez les enfants et les jeunes adultes, où il se présente généralement avec une maladie non invasive de bas grade. En effet, il a été rapporté que le vieillissement de la population semble expliquer, par des mécanismes de fragilisation immunitaires, l'augmentation de l'incidence des tumeurs vésicales chez les patients âgés chez qui aucun facteur de risque n'a été identifié (**Saginala, et al., 2020**).

Selon **Ferris et al., 2013**, le cancer vésical est typique de la vieillesse, la grande majorité des cas sont diagnostiqués après l'âge de 65 ans, rarement avant l'âge de 50 ans, et exceptionnellement chez les patients âgés de 40 ans ou moins. Cette caractéristique met en évidence la résistance biologique innée des cellules de la muqueuse de la vessie aux carcinogènes urinaires et plasmatiques, avec des latences de plusieurs décennies. Ainsi, qu'à un certain nombre de facteurs de susceptibilité environnementaux et moléculaires tels que le tabac, l'alcool, la pollution, le régime alimentaire, le domaine professionnel, la constitution génétique, etc (**Ferris et al., 2013**).

Nos résultats indiquent que les fréquences de survenue des tumeurs vésicales avant l'âge de 40 ans sont très faibles. Cela est en contradiction avec plusieurs études européennes et Américaines qui rapportent que, de nos jours, l'exposition à certains facteurs de risques tel le tabac, la pollution, le régime alimentaire...etc., se fait à un jeune âge induisant la survenue précoce du cancer vésical. Pour étayer cette observation, des rapports de l'OMS mettent en exergue que 15,5% des fumeurs sont âgés de 13 à 15 ans sachant bien que sur l'ensemble des fumeurs 24% d'entre eux ont commencé à fumer avant l'âge de 10 ans. Sachant que le tabac constitue le facteur de risque principal de cette pathologie, il est aisé de concevoir une recrudescence future de la fréquence des tumeurs vésicales chez personnes jeunes de moins de 40 ans (**Statoua et al., 2014**).

Il a été constaté également, selon plusieurs études, indépendamment du pays et de l'ethnie, que les hommes sont plus âgés par rapport aux femmes lors du premier diagnostic. Cette tendance peut être expliquée par la survenue fréquente des infections urinaires chroniques chez les femmes induisant l'apparition précoce du cancer vésical chez ces dernières (**Dobruch et al., 2016**).

1.4. Répartition selon le statut tabagique

L'utilisation du tabac représente l'un des facteurs les plus communs et le plus incriminés dans la carcinogenèse vésicale à travers le monde. De loin le tabagisme est le plus grand facteur pour cette étiologie, représentant environ 50 à 65 % des nouveaux cas chaque année (Saginala, *et al.*, 2020).

Le tabac est classifié officiellement aujourd'hui comme étant cancérigène certain pour l'homme par le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC). Le rapport de causalité entre sa consommation et le cancer de la vessie ayant été reconnue par ses experts en 1985 (Carles *et al.*, 2019). La fumée de tabac renferme plus de 40 00 produits chimiques sous forme de particules ou à l'état gazeux, certains d'entre eux étant reconnus comme favorisant spécifiquement le processus de carcinogenèse vésicale, tels que le benzo(a)pyrène (BaP) ou l'arsenic. Il a été évalué qu'en France, en 2000, 53% des cas de cancers de la vessie étaient imputables au tabagisme chez les hommes et 39% chez les femmes (CIRC, 2020). L'accroissement du tabagisme chez les femmes conduit à penser que cette proportion pourrait s'accroître (figure 27).

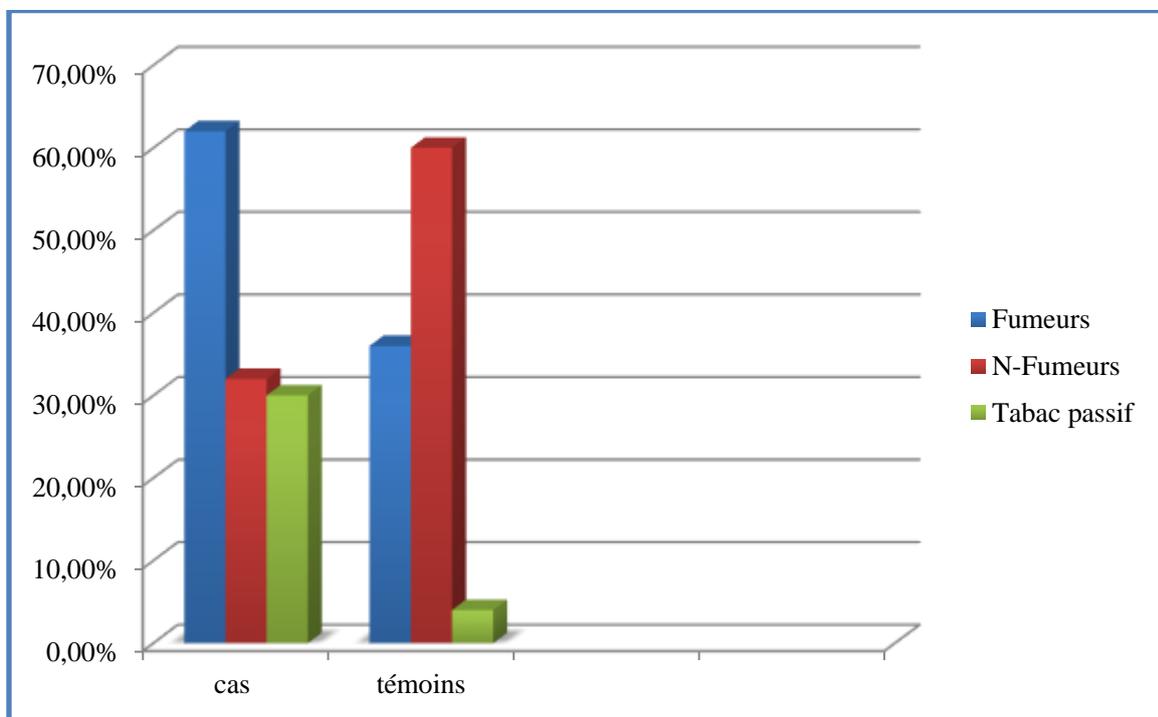


Figure 27 : répartition des sujets selon le statut tabagique.

D'après nos résultats, la comparaison des fréquences obtenues : patients fumeurs (62%), patients non-fumeurs (32%), vs témoins fumeurs (36%), témoins non-fumeurs (60%), (OR = 3,23 , IC95% (1,29-8,20)), *p*. value = 0,01), montre bien que le tabagisme est un facteur de risque important dans la survenue et le développement de cancers vésicaux. En effet, selon les résultats d'une méta-analyse portée sur 50 études cas témoins. Ils ont été démontrés que le tabagisme augmente le risque de cancer de la vessie de trois à quatre fois (**Letašiová et al., 2012 ; Saginala, et al., 2020**). Cela est dû aux effets des agents cancérigènes présents dans les cigarettes, tels que : la bêta- naphthylamine, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et d'autres amines aromatiques (**Cumberbatch, 2018**). Ces particules favorisent l'inflammation et leur métabolisme, dans la vessie et dans tout le corps, aboutit à la formation d'adduits à l'ADN et à une mutation génétique permanente (**Saginala, et al., 2020**).

Le tabagisme pourrait compter pour au moins 50% des causes environnementales dans l'étiologie des tumeurs vésicales. De nombreuses études épidémiologiques ont porté sur le risque relatif du tabagisme dans la carcinogenèse vésicale. Actuellement, on peut estimer que ce risque relatif, oscille entre 2 et 5 et qu'il soit corrélé à la quantité de cigarettes consommées et surtout à la durée d'exposition. Ainsi, **Brennan** rapporte un risque relatif de 1,9 pour une durée d'exposition inférieure à 10 ans. Ce risque augmente à 4,1 pour une durée supérieure à 40 ans (**Brennan et al., 2000**).

Un grand nombre d'altérations génétiques a été retrouvé dans les tumeurs de vessie au premier rang desquelles celles portant sur le gène suppresseur de tumeur *p53* et sur le chromosome 9. L'influence du tabac sur les mutations du gène *p53* est fortement suspectée, mais n'est pas clairement établie. En effet, **Huschida** ne retrouve pas de corrélation entre le tabagisme et l'incidence des mutations du gène *p53*. Par contre, **Larue** a mis en évidence une corrélation entre la durée d'exposition et l'incidence des mutations de *p53* (**Guha et al., 2010**). En ce qui concerne les altérations du chromosome 9, une étude retrouve une corrélation entre celles-ci et le tabagisme. Le tabagisme, par l'intermédiaire de ses carcinogènes, pourrait donc entraîner des altérations génomiques fortement impliquées dans la carcinogenèse vésicale (**Zhang et al., 2015**). Plusieurs carcinogènes contenus dans la fumée de tabac ont été incriminés parmi lesquels, les amines aromatiques, habituellement métabolisées par l'organisme en N-Hydroxyalanine qui pourrait être considéré comme le carcinogène actif (**Guha et al., 2010 ; Zhang et al., 2015**).

Une enquête américaine a démontré que le tabagisme aurait un impact de plus en plus délétère sur le risque de cancer de la vessie, les fumeurs ayant 5,5 fois plus de risques de cancers de la vessie que les non-fumeurs en 2002-2004 contre 4,2 fois plus en 1998-2001 et 2,9 fois plus en 1994-1998. L'évolution du conditionnement des cigarettes et l'introduction d'additifs de plus en plus toxiques pourraient expliquer cette hausse importante (CIRC, 2020). En revanche, le tabagisme passif n'a pas fait la preuve d'un risque plus important de cancer de la vessie (Baldi *et al.*, 2008).

1.5. Répartition selon la profession

Aujourd'hui, dans les pays industrialisés, on estime que 20% des tumeurs de vessie sont liées à des expositions en milieu professionnel. Deux ensembles de substances chimiques sont à l'origine de l'essentiel des cancers de la vessie reconnus comme étant d'origine professionnelle : les amines aromatiques et les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) (Baldi *et al.*, 2008).

Les amines aromatiques sont des composés chimiques utilisés dans la fabrication des cosmétiques, des produits pharmaceutiques, des pesticides, des matières plastiques, dans l'industrie du caoutchouc et que l'on retrouve dans le tabac. Les HAP sont des substances employées dans l'industrie du goudron, des pneumatiques ou du textile. La production et l'utilisation de ces substances est aujourd'hui sévèrement règlementée (Baldi *et al.*, 2008).

Pour ces substances, l'exposition et l'absorption du produit potentiellement cancérigène se font essentiellement par voie transcutanée (Baldi *et al.*, 2008).

Dans ce sens, nous essayé d'évaluer l'impact de la profession sur le risque de survenue du cancer de la vessie dans notre série. Nous avons déterminé pour les participants à notre étude le niveau de risque de la profession exercée. Nous les avons réparties en deux sous-groupes : profession à risque et profession sans risque. Les résultats obtenus sont indiqués dans la figure ci-après (figure 28).

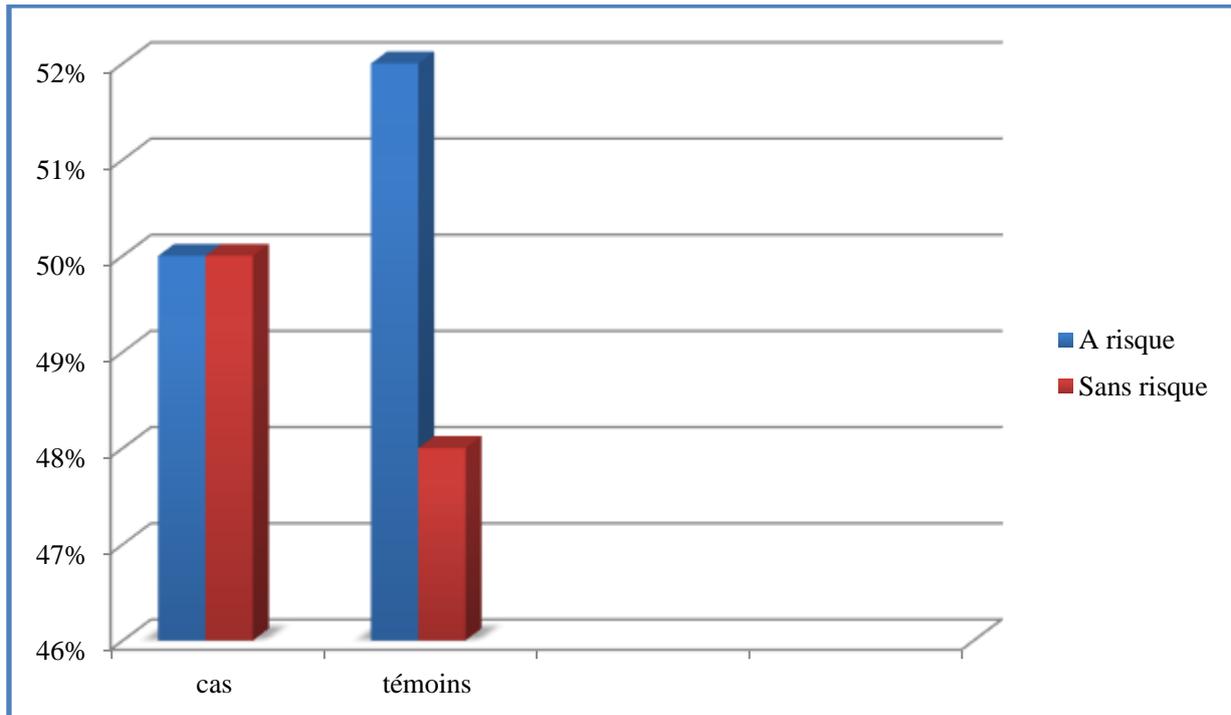


Figure 28 : répartition des sujets selon la profession.

La figure ci-dessus montre bien une association entre le risque d’atteinte par le cancer vésical et l’exposition aux facteurs professionnels pour les professions définies comme étant à risque. En effet, on a enregistré une fréquence élevée de patients présentant des expositions professionnelles.

Ces résultats sont cohérents avec plusieurs études antérieures. En fait, une analyse des études de cohortes professionnelles a démontré les principaux facteurs de risque professionnels sont ceux liés aux amines aromatiques et aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (Carreón, *et al.*, 2013). Les professions à haut risque de développer une tumeur de la vessie, telle que la production d'aluminium, la fabrication de teintures, de peintures et de colorants, l'industrie du caoutchouc et l'extraction et l'utilisation industrielle de combustibles fossiles (Ferrís, *et al.*, 2013). En effet. L’accumulation de ces carcinogènes lorsque les voies de détoxification sont altérées peut former des adduits par interaction avec l’hémoglobine et l'urothélium vésical. Ainsi que la formation d’adduits avec l'ADN des cellules urothéliales conduisant à la formation de cellules mutantes potentiellement cancéreuse (Carreón, *et al.*, 2013 ; Ferrís, *et al.*, 2013).

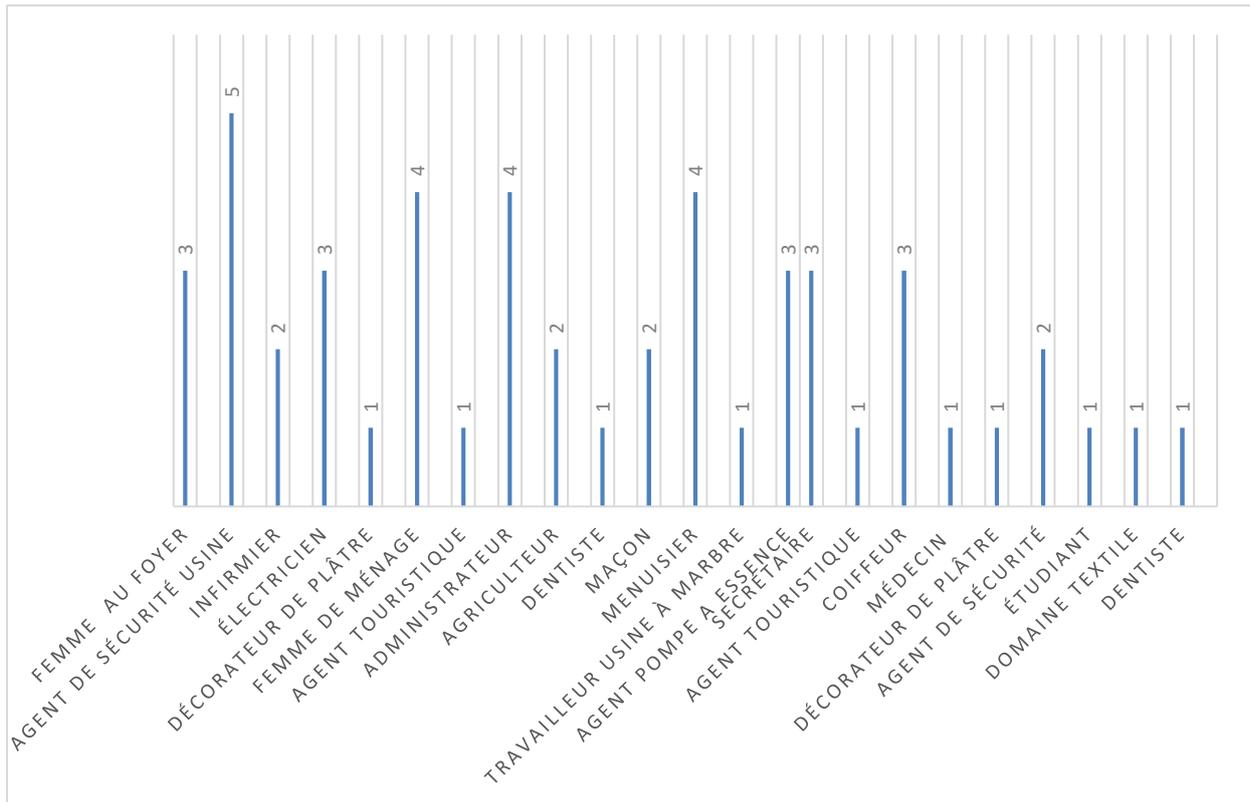


Figure 29 : répartition des patients selon la profession.

Dans cette étude, nous avons examiné la relation entre les professions et le cancer de la vessie. Les résultats de la présente étude ont montré que les agents de sécurité dans une usine, notamment les femmes de ménage, les ouvriers du bâtiment étaient plus susceptibles de développer un cancer de la vessie que les employés de bureau.

Après classification des emplois en deux catégories, à haut risque et à faible risque, les résultats de l'analyse univariée ont montré qu'il y avait des différences significatives entre les groupes : les professions à haut risque augmentaient le risque de développer un cancer de la vessie. Une étude menée par **Selinski, et al, 2006** après classification des emplois en deux groupes de personnes à faible risque et les catégories à haut risque ont montré que le risque de développer cette maladie dans les métiers à haut risque (textile, tissage, filature, travail du bois, transformation du plastique, pétrochimie, conduite, soudage, construction et réparation de chaussures et production de sacs et de housses de siège) était significativement plus élevée que le groupe témoin, ce qui est cohérent avec les résultats de la présente étude. Selon cette même étude, il a été rapporté également que fumer tout en étant exposé à ces produits chimiques augmente le risque de développer un cancer de la vessie (**Selinski, et al, 2006**).

2. Étude moléculaire

2.1. Polymorphisme 590G>A du gène *NAT2*

Après réalisation d'une PCR et soumission des produits de l'amplification de la région d'intérêt du gène *NAT2* à une migration sur gel d'agarose, nous avons obtenu le profil électrophorétique de contrôle suivant :

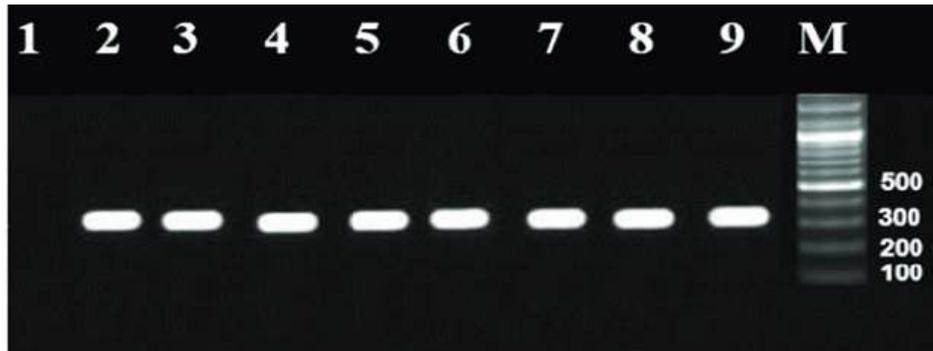


Figure 30 : profil d'électrophorèse de contrôle des fragments amplifiés par PCR (fragments de 370 pb).

Après digestion des fragments amplifiés de la région d'intérêt du gène *NAT2* par l'enzyme de restriction *TaqI*, et soumission des amplicons digérés à une électrophorèse sur gel d'agarose, nous avons obtenu le profil électrophorétique suivant :

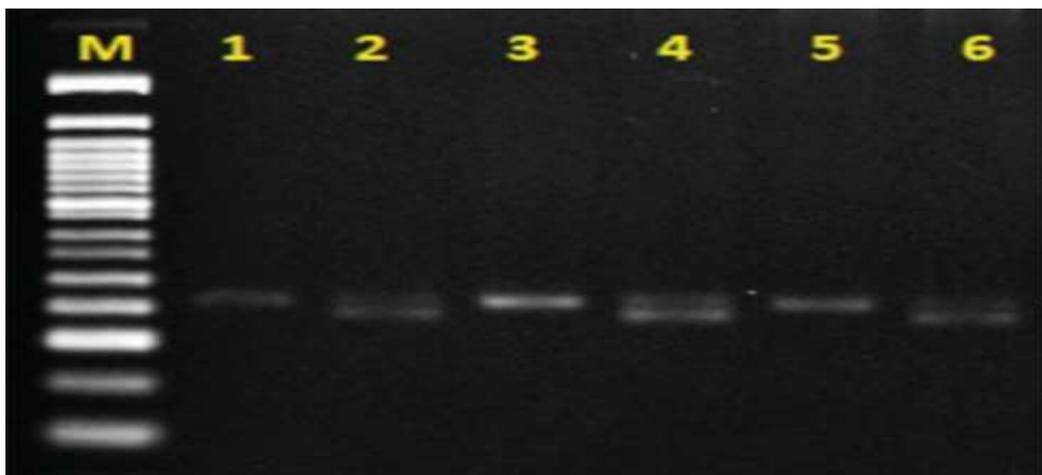


Figure 31 : profil d'électrophorèse des fragments digérés par l'enzyme de restriction.

Les puits 2, 4 et 6 montrent deux fragments de 370 pb et 323 pb et correspondent au génotype hétérozygote GA. Le fragment de 47pb migrera hors du gel.

Les puits 1, 2 et 5 montrent un fragment unique de 370 pb et correspondent au génotype homozygote AA.

La lecture rigoureuse des profils électrophorétiques obtenus nous a permis d'établir les génotypes de nos 25 patients et de calculer les fréquences génotypiques et alléliques. Pour rappel, notre population de témoins (définie dans la partie patients et méthodes) provient d'une étude antérieure qui a été réalisée sur notre variant génique d'intérêt en association avec le même dysfonctionnement. À propos, nous nous sommes contentés de relever les fréquences génotypiques et alléliques mentionnées dans l'étude. Les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme 590G>A du gène *NAT2* dans notre population d'étude sont détaillées dans le tableau ci-après (**tableau 12**).

Tableau 12 : fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme 590G>A du gène *NAT2* dans notre population d'étude.

Patients					Témoins				
GG	GA	AA	G	A	GG	GA	AA	G	A
08 32,00%	07 28,00%	10 40,00%	23 46,00%	27 54,00%	15 50,00%	07 23,33%	08 26,67%	37 61,67%	23 38,33%
25 100%			50 100%		30 100%			60 100%	

La comparaison des fréquences génotypiques entre les deux cohortes de patients et de témoins a mis en exergue des variations notables. En effet, chez les patients, le génotype le plus fréquent était l'homozygote muté (AA) avec 40%, suivi de l'homozygote sauvage (GG) avec 32% et de l'hétérozygote (GA) avec 28%. En revanche, chez les témoins, le génotype le plus fréquent était l'homozygote sauvage avec 50% suivi de l'homozygote muté avec 26,67% et enfin l'hétérozygote avec 23,33% (**figure 32**).

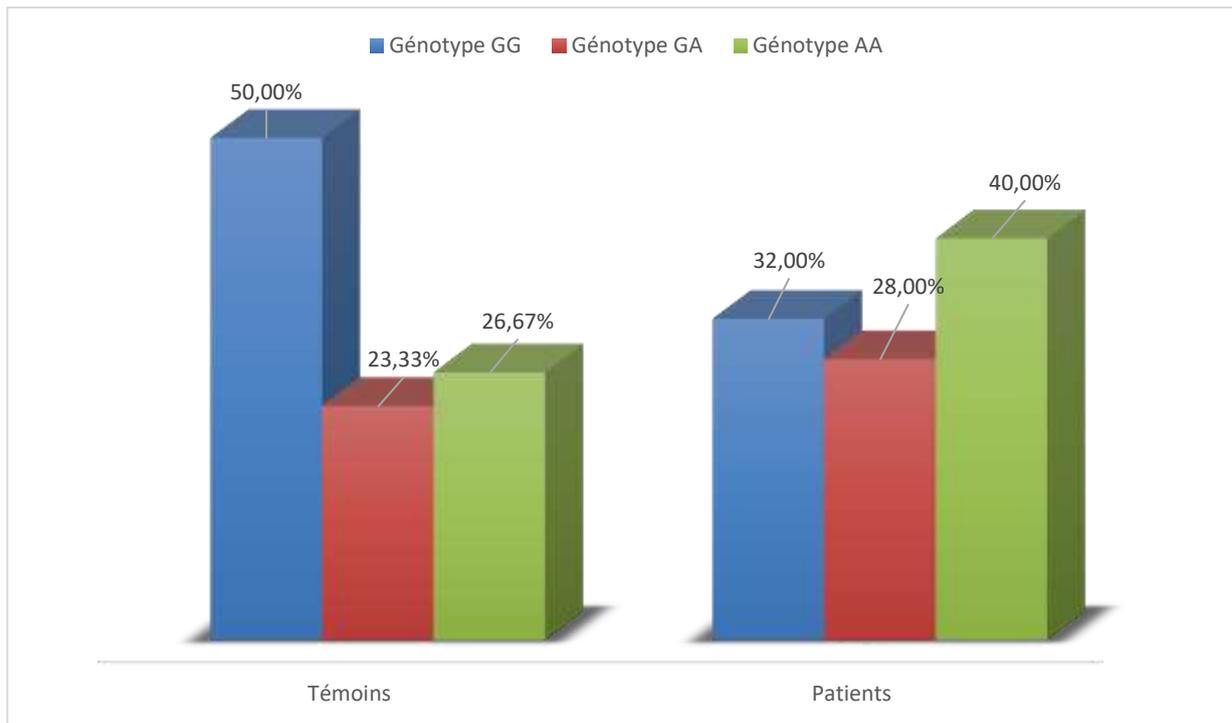


Figure 32 : fréquences génotypiques pour le polymorphisme 590G>A du gène *NAT2*.

Pour les fréquences alléliques, la répartition des allèles G et A dans nos deux séries étaient complètement hétérogène. En effet, chez les patients, l'allèle A, muté, était le plus fréquent avec une proportion de 54%, alors que l'allèle sauvage était présent chez nos patients avec une fréquence de 26%. Chez les témoins, la situation inverse a été constatée. L'allèle sauvage G était le plus fréquent avec une proportion de 61,67% alors que l'allèle muté avait une fréquence de 38,33% (**figure 33**).

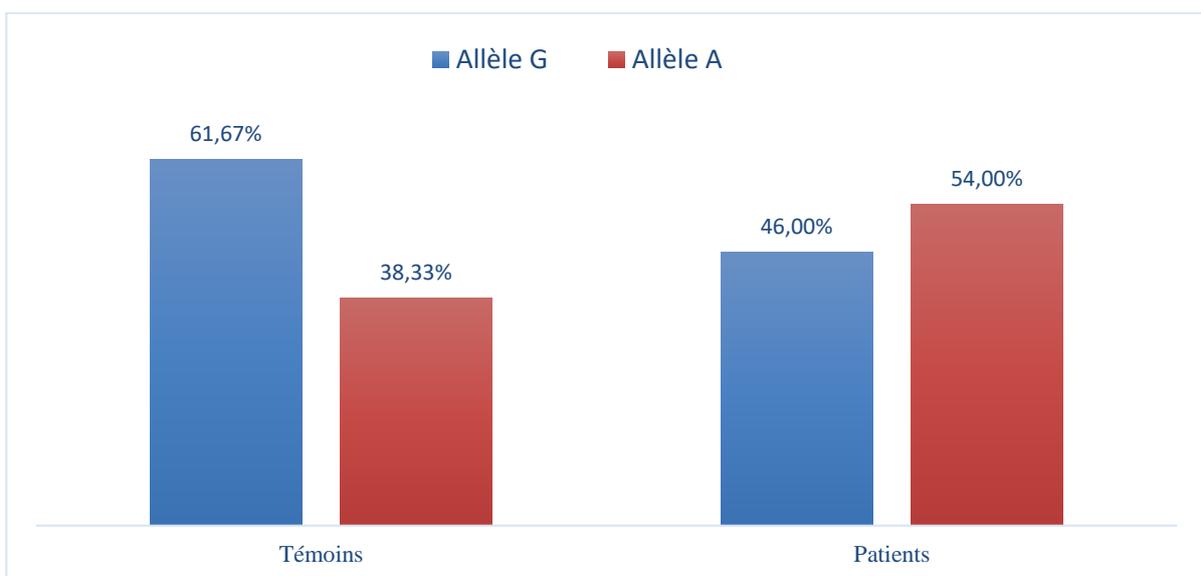


Figure 33 : fréquences alléliques pour le polymorphisme 590G>A du gène *NAT2*.

Pour évaluer la signification réelle de cette hétérogénéité constatée sur les fréquences génotypiques et alléliques entre les deux cohortes, nous avons été amenés à réaliser une étude statistique de type cas-témoins. Cependant, avant de procéder à l'analyse statistique, nous avons soumis les valeurs de la distribution des différents génotypes dans la cohorte des patients au test visant à déterminer si une population d'étude est bien en équilibre de *Hardy-Weinberg*.

Nous avons obtenu une *p-value* de 0,2451 ; valeur supérieure à 0,05 ce qui suggère que notre population est en équilibre. Cette observation conditionne la fiabilité des résultats obtenus à l'issue de l'étude statistique.

L'analyse des résultats du génotypage du gène *NAT2* pour le polymorphisme étudié a révélé une différence dans la distribution des génotypes entre patients et témoins. Cependant, selon les modèles de comparaison dominant (GG vs GA + AA), récessif (AA vs GA + GG) et hétérozygote (GA vs GG + AA), les valeurs de *p* étaient de : 0,0583, 0,1398 et 0,5762 ; toutes supérieures au seuil de significativité fixé à 0,05 et donc jugées comme étant statistiquement non significatives. Néanmoins, selon le modèle de comparaison allélique (G vs A), la valeur de *p* obtenue était de 0,0206 inférieure au seuil de significativité et donc l'association est statistiquement significative (**tableau 13**).

Tableau 13 : résultats de l'analyse statistique de l'effet du polymorphisme 590G>A du gène *NAT2* établi par le test du χ^2 .

	Témoins		Patients		OR	95% CI	<i>p</i> value
	%	n	%	n			
GG vs GA + AA	50,00	15	32,00	08	2,1250	[0,9736 ; 4,6379]	0,0583
AA vs GA + GG	26,67	08	40,00	10	1,8333	[0,8199 ; 4,0993]	0,1398
GA vs GG + AA	23,33	07	28,00	07	1,2778	[0,5409 ; 3,0185]	0,5762
G	61,67	37	46,00	27	1,8885	[1,1021 ; 3,2360]	0,0206
A	38,33	23	54,00	23			

Depuis quelques années, un nombre conséquent de recherches ont été entreprises pour préciser l'effet du polymorphisme 590G>A du gène *NAT2* dans la cancérogenèse vésicale. L'étude de cette association a été initiée pour la première fois en 1997 par **Okkels *et al.***, et la dernière en date de **2020** menée par **Zahra *et al* en 2020** sur une population originaire de l'Arabie Saoudite.

Le but de cette étude génétique est de savoir s'il existe une l'association ou non entre polymorphismes *NAT2* G590A, et le risque du développement d'un cancer vésical. Nos résultats sont cohérents avec les résultats rapportés par **Okkels *et al.*, 1997** ainsi que par **Sayed *et al.*, 2020**), qui ont considéré les individus homozygotes pour l'allèle lent comme un acétylateur lent comme le gène *NAT2**6 avec un génotype G>A du polymorphisme (G590A), ainsi qu' aucune corrélation n'a été identifiée chez les Africains avec le polymorphisme *NAT2* (**Chanson *et al.*, 2020**).

Cependant, **Yuxuan *et al.*, 2020** ont démontré l'implication du polymorphisme (G590A) de *NAT2**6 dans la survenue du cancer vésical chez les Caucasiens, les Asiatiques, le génotype intermédiaire s'est avéré augmenter le risque des Asiatiques, et les patients atteints de carcinome à cellules transitionnelles. D'après **Marcus *et al.*, 2000** les allèles lents *NAT2**5, *6, *7 et *14 sont les allèles les plus retrouvés chez les patients à cancer de la vessie et à profil d'acétylateur.

Nous avons essayé également de comparer nos résultats avec plusieurs autres travaux sur la thématique, et dont les fréquences génotypiques et alléliques sont accessibles. Il en ressort que nos résultats sont en accord avec ceux de **El Desoky *et al.*, 2005**, **Moor *et al.*, 2010**, **Ribouh, 2019** et **Sayeda *et al.*, 2019** qui rapportent des associations non significatives selon les modèles de comparaison dominants et récessifs, et ne trouvent aucune distinction entre les génotypes acétylateur lent, rapide et intermédiaire. Néanmoins, celles publiées par **Quan *et al.*, 2016** et **Ribouh *et al.*, 2019** indiquent la présence d'une association significative.

Tableau 14 : études sur la relation du polymorphisme 590G>A du gène *NAT2* avec le cancer de la vessie

Référence	Association significative ou non ?	Patients						Témoins					
		Nombre de patients	GG (%)	GA (%)	AA (%)	G (%)	A (%)	Nombre de témoins	GG (%)	GA (%)	AA (%)	G (%)	A (%)
El Desoky <i>et al.</i> , 2005	NS	55	60,00	36,36	3,64	78,18	21,82	61	49,18	44,26	6,56	71,31	28,69
Moor <i>et al.</i> , 2010	NS	1084	49,72	41,97	8,30	70,71	29,29	1270	50,47	41,89	8,35	71,42	29,29
Quan <i>et al.</i> , 2016	S	474	57,17	37,13	5,49	75,74	24,05	478	61,30	35,56	3,14	79,08	20,92
Ribouh, 2019	NS	53	37,74	18,87	43,40	47,17	52,83	113	65,49	10,62	23,89	70,80	29,20
Ribouh <i>et al.</i> , 2019	S	175	28,57	32,00	39,43	44,57	55,43	189	51,32	22,22	26,46	62,43	37,57
Sayeda <i>et al.</i> , 2019	NS	35	91,43	5,71	2,86	94,29	5,71	15	86,67	6,67	6,67	90,00	10,00
La présente étude	NS	25	32,00	28,00	40,00	46,00	54,00	30	50,00	23,33	26,67	61,67	38,33

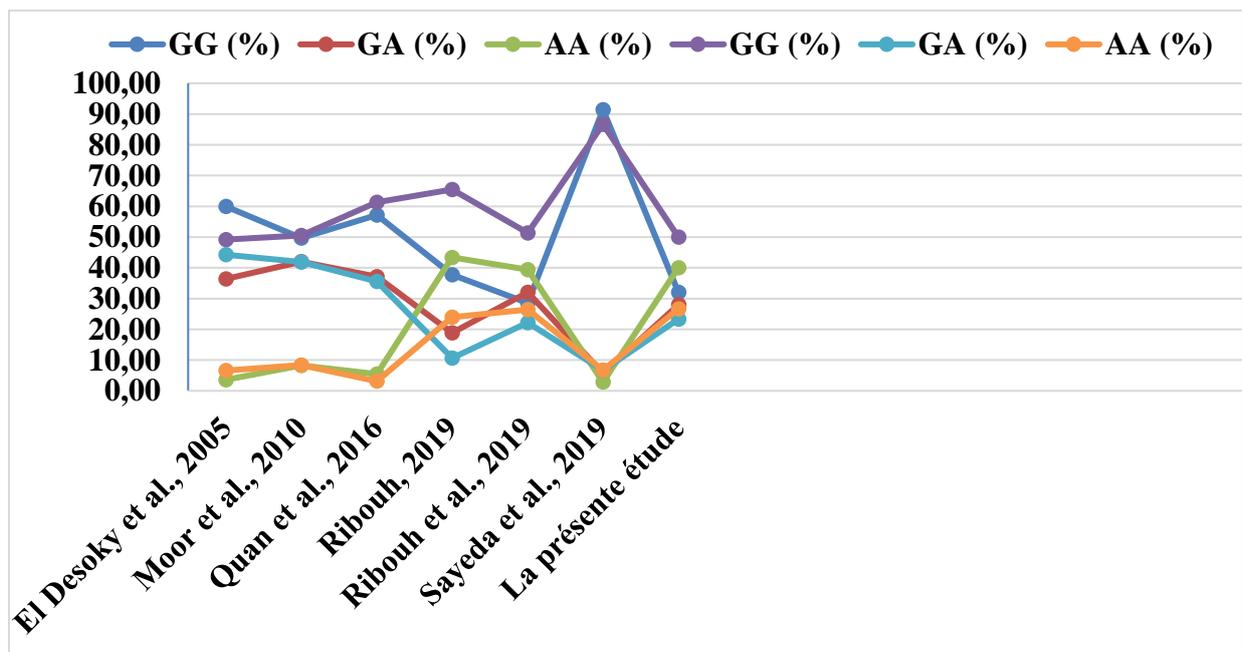


Figure 34 : comparaison des fréquences génotypiques du polymorphisme 590G>A du gène *NAT2*

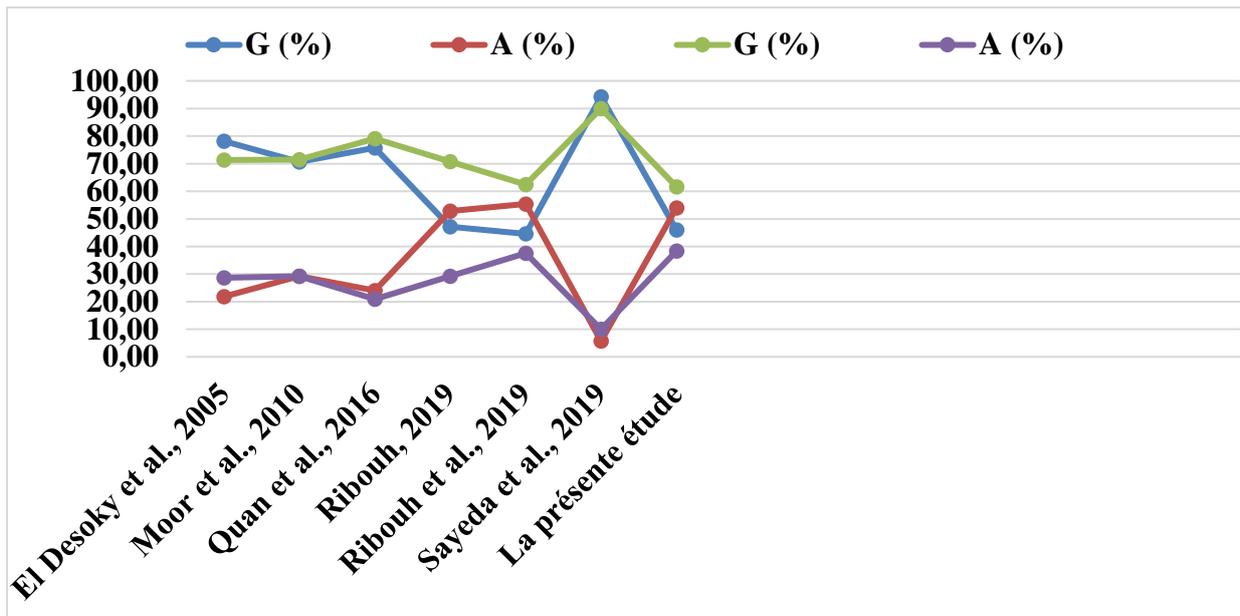


Figure 35 : comparaison des fréquences alléliques du polymorphisme 590G>A du gène NAT2

2.2. Polymorphisme 33512A>C du gène *XPC*

Après réalisation d'une PCR et soumission des produits de l'amplification de la région d'intérêt gène *XPC* à une migration sur gel d'agarose, nous avons obtenu le profil électrophorétique de contrôle suivant :

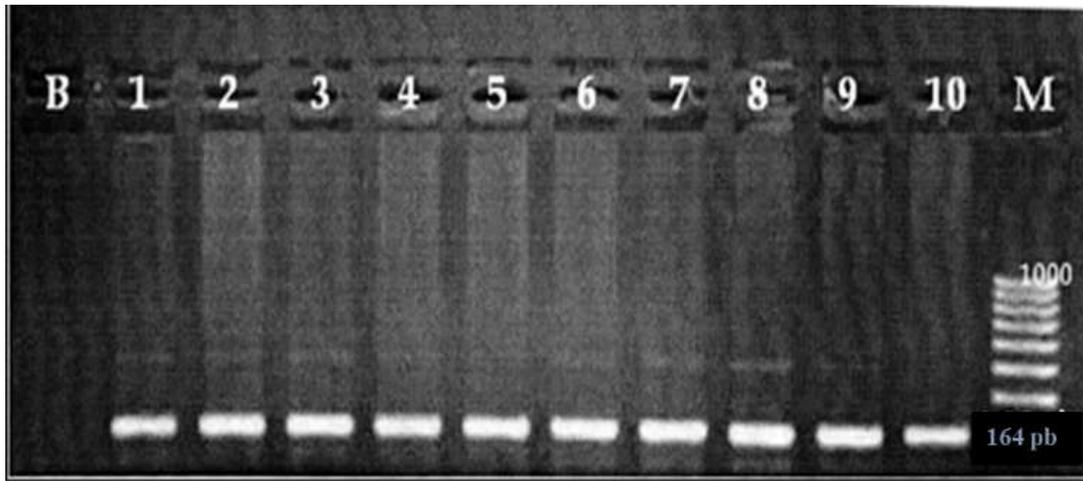


Figure 36 : profil d'électrophorèse de contrôle des fragments amplifiés par PCR (fragments de 164 pb).

Après digestion des fragments amplifiés de la région d'intérêt du gène *XPC* par l'enzyme de restriction *PvuII*, et soumission des amplicons digérés à une électrophorèse sur gel d'agarose, nous avons obtenu le profil électrophorétique suivant :

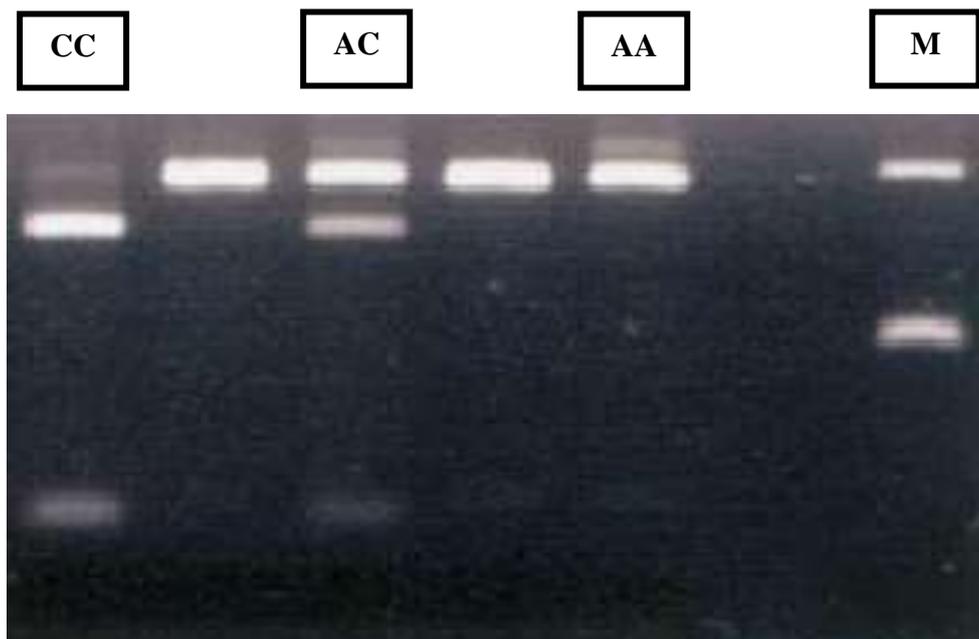


Figure 37 : profil d'électrophorèse des fragments digérés par l'enzyme de restriction.

De même que pour le variant précédent, la lecture rigoureuse des profils électrophorétiques obtenus nous a permis d'établir les génotypes de nos 25 patients et de calculer les fréquences génotypiques et alléliques (**tableau 15**).

Tableau 15 : fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme 33512A>C du gène *XPC* dans notre population d'étude.

Patients					Témoins				
AA	AC	CC	A	C	AA	AC	CC	A	C
06 24,00%	12 48,00%	07 28,00%	24 48,00%	26 52,00%	13 43,33%	11 36,67%	06 20,00%	37 61,67%	23 38,33%
25 100%			50 100%		30 100%			60 100%	

La comparaison des fréquences génotypiques entre les deux cohortes de patients et de témoins a mis en exergue une distribution hétérogène. En effet, chez les patients, le génotype le plus fréquent était l'hétérozygote (AC) avec 48%, suivi de l'homozygote muté (CC) avec 28% et de l'homozygote sauvage (AA) avec 24%. Par contre, chez les témoins, le génotype le plus fréquent était l'homozygote sauvage avec 43,33% suivi de l'hétérozygote avec 36,67% et enfin l'homozygote muté avec 20% (**figure 38**).

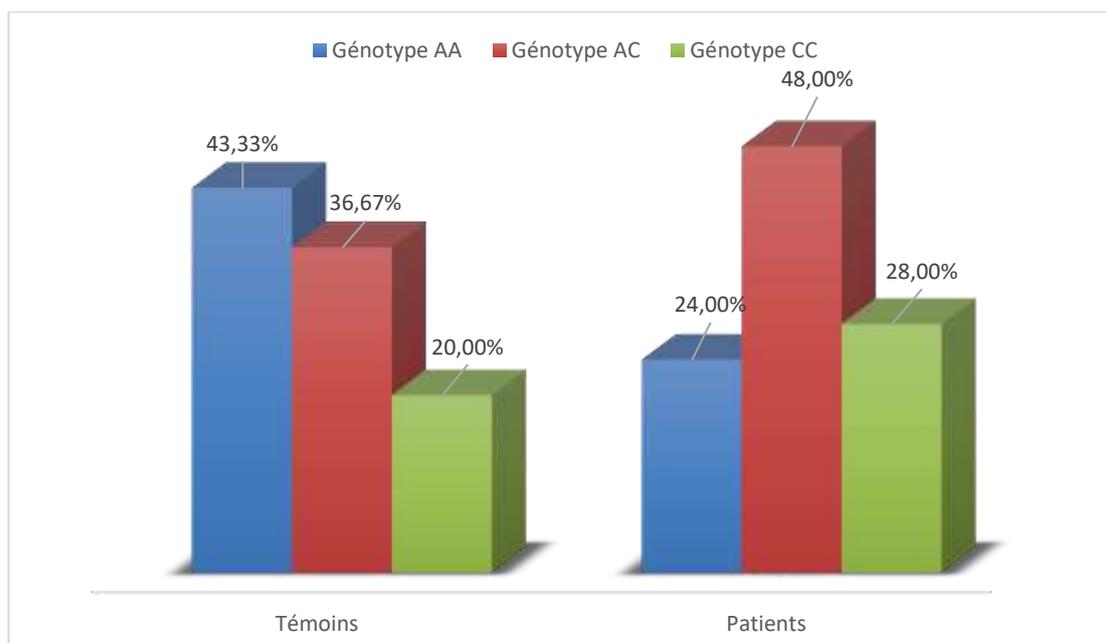


Figure 38 : fréquences génotypiques du polymorphisme 33512A>C du gène *XPC*.

Pour les fréquences alléliques, la répartition des allèles A et C dans nos deux séries étaient complètement hétérogène. En effet, chez les patients, l'allèle C, muté, était le plus fréquent avec une proportion de 52%, alors que l'allèle sauvage était présent chez nos patients avec une fréquence de 48%. Chez les témoins, la situation inverse a été constatée. L'allèle sauvage A était le plus fréquent avec une proportion de 61,67% alors que l'allèle muté avait une fréquence de 38,33% (**figure 39**).

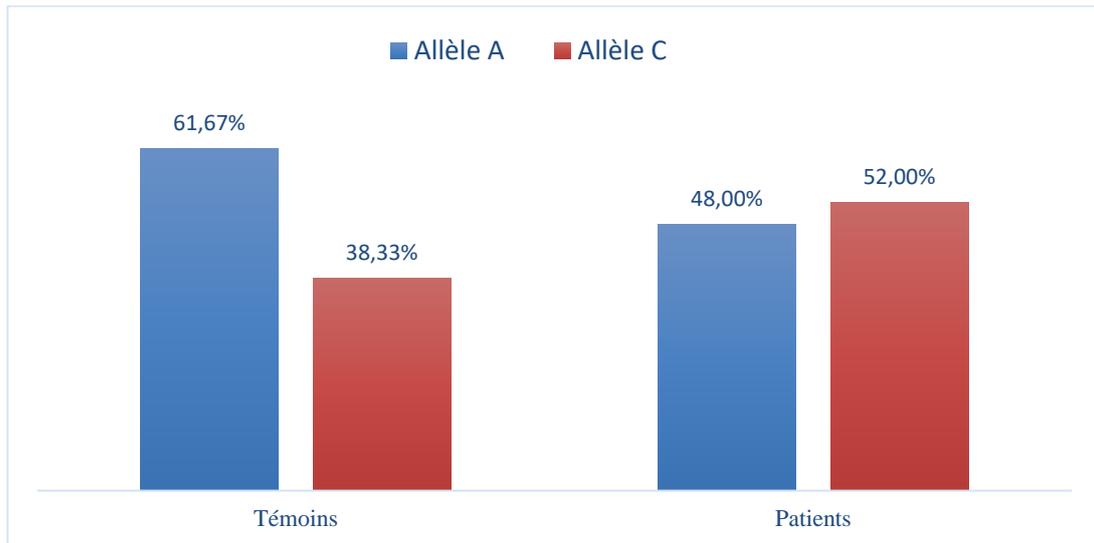


Figure 39 : fréquences alléliques du polymorphisme 33512A>C du gène *XPC*.

Pour apprécier la signification existante de cette dissemblance observée sur les fréquences génotypiques et alléliques entre les deux cohortes, nous avons conduit la réalisation d'une prospection statistique de type cas-témoins. Néanmoins, avant de procéder à l'analyse statistique, à l'instar de ce qui a été fait pour le polymorphisme précédent, nous avons soumis les valeurs des fréquences génotypiques obtenues pour le groupe des patients au test visant à déterminer si notre population d'étude est bien en équilibre de *Hardy-Weinberg*.

Nous avons obtenu une *p-value* de 0,3785 ; valeur supérieure à 0,05 ce qui suggère que notre population est en équilibre. Cette observation conditionne la fiabilité des résultats obtenus à l'issue de l'étude statistique.

L'analyse des résultats du génotypage du gène *XPC* pour le polymorphisme étudié a révélé une différence dans la distribution des génotypes entre patients et témoins. Cependant, selon les modèles de comparaison récessif (CC vs AC + AA) et hétérozygote (AC vs AA + AA), les valeurs de *p* étaient de : 0,3272 et 0,2313; toutes deux supérieures au seuil de significativité fixé à 0,05 et donc jugées comme étant statistiquement non significatives. Néanmoins, selon les modèles de comparaison dominant (AA vs AC + CC) allélique (A vs C), les valeurs de *p* obtenues étaient de 0,0358 et de 0,0429 ; inférieures au seuil de significativité et donc l'association est statistiquement significative (**tableau 16**).

Tableau 16 : résultats de l'analyse statistique de l'effet du polymorphisme 33512A>C du gène *XPC* établi par le test du χ^2 .

	Témoins		Patients		OR	95% CI	<i>p</i> value
	%	n	%	n			
AA vs AC + CC	43,33	13	24,00	06	2,421	[1,0604; 5,5302]	0,0358
CC vs AC + AA	20,00	06	28,00	07	1,555	[0,6427; 3,7649]	0,3272
AC vs AA + AA	36,67	11	48,00	12	1,594	[0,7428; 3,4225]	0,2313
A	61,67	37	48,00	24	1,742	[1,0177; 2,9843]	0,0429
C	38,33	23	52,00	26			

Depuis quelques années, un nombre conséquent de recherches ont été entreprises pour préciser l'effet du polymorphisme 33512A>C du gène *XPC* dans la cancérogenèse vésicale. L'étude de cette association a été initiée pour la première fois en 2005 par **Sak et al** au Royaume-Uni et la dernière en date de 2021 menée par **Samara et al** sur une population grecque. Ces deux études ont montré que les polymorphismes du gène *XPC* dont le rs2228001 peut jouer un rôle important dans le développement d'un cancer de vessie alors que d'autres n'ont pas reproduit ce résultat.

Nous avons essayé également de comparer nos résultats avec plusieurs autres travaux sur la thématique, et dont les fréquences génotypiques et alléliques sont accessibles. Il en ressort que les études dont nous avons pu extraire les données en rapport avec les fréquences génotypiques et alléliques rapportent des résultats probants quant à l'association du polymorphisme d'intérêt avec le risque de survenue des tumeurs vésicales. Ces études ont été menées respectivement par **Sak et al., 2005, Wu et al., 2006, Garcia et al., 2006, Zhu et al., 2007, Fontana et al., 2008, Gangwar et al., 2010, Verdier et al., 2010, Rouissi et al., 2011, Liu et al., 2012, Mittal et al., 2012, Zhi et al., 2012 et Win et al., 2013.**

Il est à signaler que d'autres études ayant prospecté l'implication de ce variant génique du gène *XPC* dans l'évolution de la maladie (pronostic) ainsi que la réponse thérapeutique, n'ont pas été incluses.

Tableau 17 : études sur la relation du polymorphisme 33512A>C du gène *XPC* avec le cancer de la vessie

Référence	Association significative ou non ?	Patients						Témoins					
		Nombre de patients	AA (%)	AC (%)	CC (%)	A (%)	C (%)	Nombre de témoins	AA (%)	AC (%)	CC (%)	A (%)	C (%)
Sak et al., 2005	NS	532	38,35	45,30	16,35	61,00	39,00	561	34,22	50,80	14,97	59,63	40,37
Wu et al., 2006	NS	606	36,14	48,35	15,51	60,31	39,69	596	35,40	47,65	16,95	59,23	40,77
Garcia et al., 2006	NS	1137	32,89	50,57	16,53	58,18	41,82	1138	36,12	47,10	16,78	59,67	40,33
Zhu et al., 2007	NS	550	36,18	49,27	14,55	60,82	39,18	554	35,92	47,29	16,79	59,57	40,43
Fontana et al., 2008	NS	51	13,73	43,14	43,14	35,29	64,71	45	33,33	53,33	13,33	60,00	40,00
Gangwar et al., 2010	NS	208	46,63	41,35	12,02	67,31	32,69	245	46,12	47,35	6,53	69,80	30,20
Verdier et al., 2010	NS	305	37,05	46,23	16,72	60,16	39,84	328	40,55	49,09	10,37	65,09	34,91
Rouissi et al., 2011	NS	125	42,40	41,60	16,00	63,20	36,80	125	45,60	41,60	12,80	66,40	33,60
Liu et al., 2012	NS	600	39,33	45,33	15,33	62,00	38,00	609	41,54	46,14	12,32	64,61	35,39
Mittal et al., 2012	NS	195	48,21	37,44	14,36	66,92	33,08	250	50,80	41,60	7,60	71,60	28,40
Zhi et al., 2012	NS	302	39,07	45,03	15,89	61,59	38,41	311	44,37	44,37	11,25	66,56	33,44
Win et al., 2013	NS	130	37,69	43,08	19,23	59,23	40,77	303	61,06	31,68	7,26	76,90	23,10
La présente étude	S	25	24,00	48,00	28,00	48,00	52,00	30	43,33	36,67	20,00	61,67	38,33

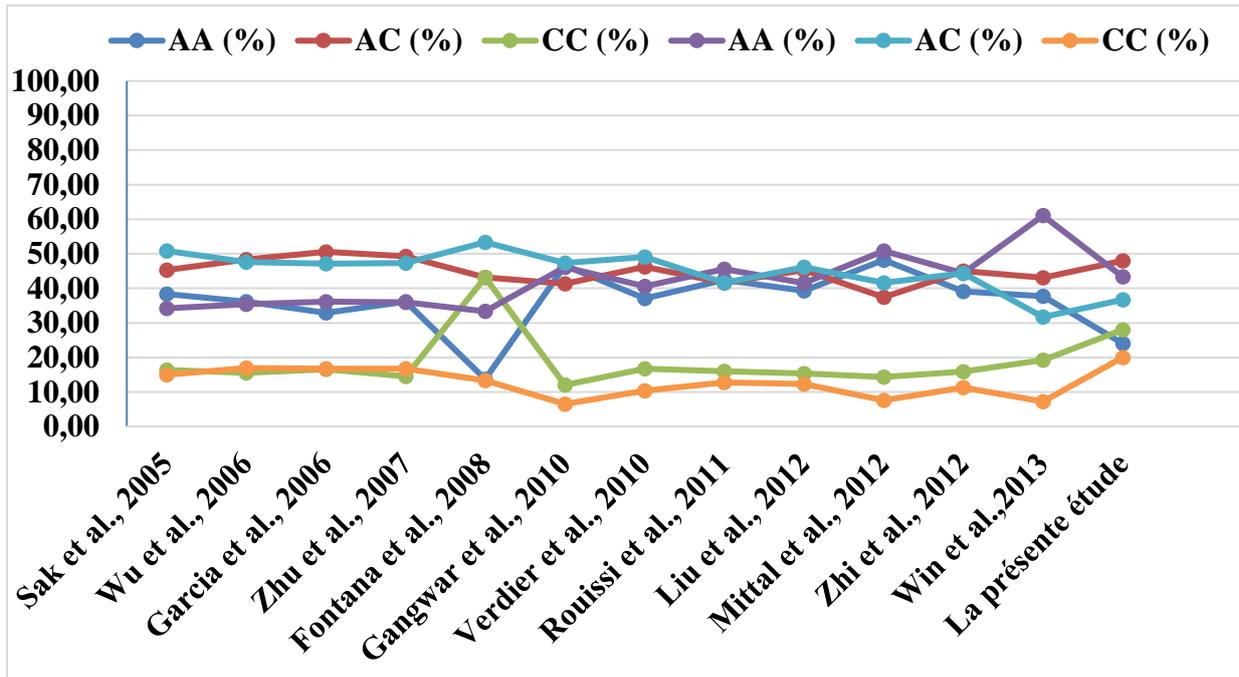


Figure 40 : comparaison des fréquences génotypiques du polymorphisme 33512A>C du gène XPC.

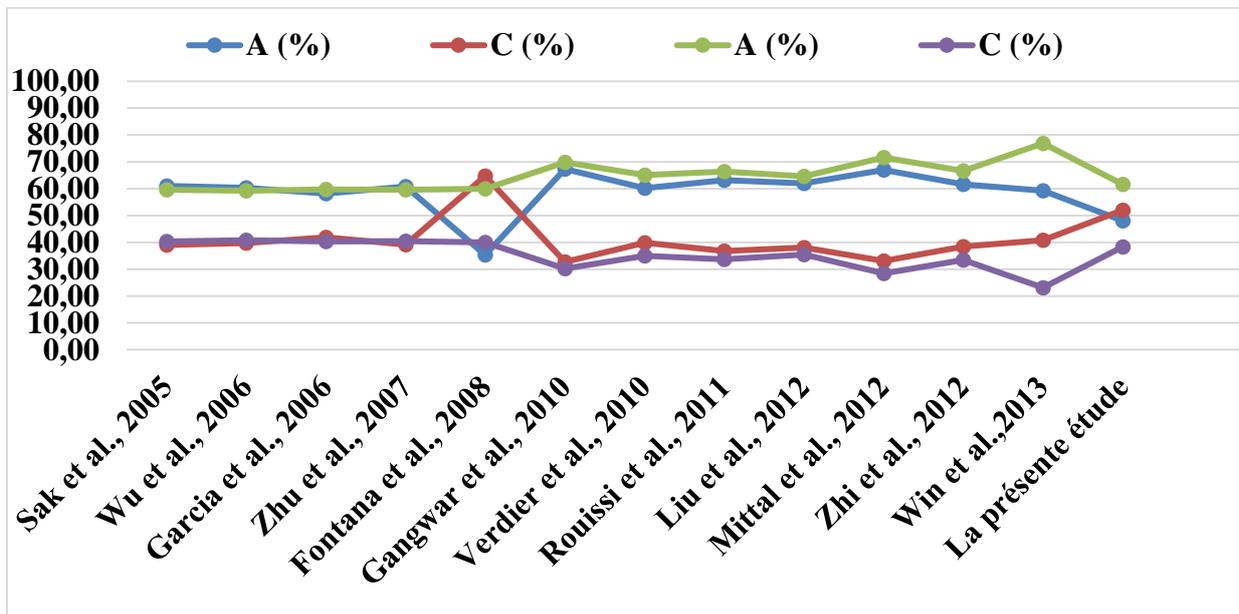


Figure 41 : comparaison des fréquences alléliques du polymorphisme 33512A>C du gène XPC.

3. Discussion générale

Le cancer de la vessie est une maladie multifactorielle causée simultanément par un grand nombre de facteurs génétiques et environnementaux en plus des effets d'interaction entre ces facteurs. Parmi les facteurs les plus importants qui peuvent initier ce processus est le métabolisme limité des xénobiotiques. Ces derniers sont des substances exogènes d'origines diverses. Il peut s'agir de produits naturels, de médicaments, de polluants de l'environnement : toxines végétales et animales, additifs alimentaires, herbicides, pesticides, dérivés des combustibles domestiques et industriels, solvants et colorants. En effet, les voies de biotransformation aboutissent normalement, après une exposition à un xénobiotique, à la formation de métabolites faciles à éliminer. Cependant le métabolisme limité pendant la phase I et II de détoxification augmente les concentrations des xénobiotiques favorisant leurs liaisons à l'ADN en formant un complexe physique connu sous le nom d'adduits. Il arrive aussi qu'à l'issue de la première phase du métabolisme et à la suite de l'action des enzymes spécifiques de cette phase I, il se forme des métabolites appelés métabolites fonctionnalisés dotés d'une forte réactivité capable de se fixer de façon covalente et stable sur les acides nucléiques, en formant des adduits pouvant produire des mutations et initier ainsi le processus cancéreux. Ainsi, certains pro-carcinogènes chimiques peuvent être à l'origine de tumeurs dans les tissus cibles excrétoires comme la vessie, en particulier dans le cas de **défaillance dans les mécanismes de détoxification qui peut être causée par des altérations sur plusieurs gènes comme les gènes de la famille N -Acétyltransférases (NAT) impliqué dans la phase II de détoxification (Baldi *et al.*, 2008).**

La susceptibilité de chaque individu par rapport au risque du cancer de la vessie est liée à l'expression de certains gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques, dans le métabolisme du folate, dans la réparation de l'ADN etc. L'expression de ces gènes est elle-même modulée par le polymorphisme génétique porté par ces gènes et les facteurs environnementaux. **Le gène XPC codant pour une protéine impliquée dans la réparation de l'ADN fait partie (Baldi *et al.*, 2008 ; Volanis *et al.*, 2010).**

Malgré que plusieurs études pangénomiques sur les prédispositions génétiques liées à la survenue du cancer vésical sont toujours en progression, certains gènes impliqués dans le métabolisme des substances exogènes ont été déjà associés au cancer de la vessie notamment ceux codants la N-Acétyltransférase (*NAT*) présentant le profil « acétylateur lent » et ceux codant les Glutathion S-Transférases (*GST*) incluant les délétions des gènes Glutathion S-Transférases mu 1 (*GSTM1*) et ou Glutathion S-Transférases thêta 1 (*GSTT1*). Par ailleurs, il a été rapporté que l'association entre *GSTM1 nul*, *NAT2* acétylateur lent et tabagisme confère un risque accru à la carcinogenèse vésicale (**Figueroa et al., 2014**).

Des études menées sur les polymorphismes des gènes des systèmes de réparation de l'ADN et leur impact sur la survenue du cancer vésical ont montré que la substitution *XPC* Ala499Val augmente considérablement le risque du cancer de la vessie. De même pour le polymorphisme du gène *ERCC1* (Lys8092Gln) influençant le développement du cancer de la vessie dans les modèles codominants et récessifs. Les résultats de certaines méta-analyses ont suggéré aussi que le polymorphisme *XRCC3* (Thr241Met), *XRCC1* (Arg399Gln) et *XRCC1* (Arg280His) étaient associés à un risque accru de cancer de la vessie, en particulier chez les Asiatiques (**Rothman et al., 2010**).

De larges effectifs peuvent être obtenus en regroupant les données individuelles ou publiées des différentes études. Dans l'exemple sur le cancer de la vessie, l'interaction entre *NAT2* et le tabac a pu être étudiée en combinant les données individuelles de 6 études (1 530 cas et 731 témoins) (**Vineis et al., 2001**) et les données publiées de 22 études (environ 4 300 cas) (**Garcia-Closas et al., 2005**). Ces deux analyses mettent en évidence une augmentation de risque associée au génotype *NAT2*-acétylateur lent plus élevée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.

Les résultats de plusieurs centaines d'études d'association entre des polymorphismes génétiques relativement fréquents dans la population générale et divers cancers ont été publiés durant les 10 dernières années. En dépit de cet effort considérable, le bilan des connaissances acquises est assez décevant ; à quelques exceptions près, les associations positives mises en évidence n'ont généralement pas été confirmées. La taille relativement faible des populations étudiées (généralement quelques centaines de cas) et de ce fait la puissance statistique insuffisante pour mettre en évidence des effets modestes pourraient en partie expliquer la discordance des résultats. Parmi les exceptions, on peut cependant citer l'exemple de l'augmentation du risque de cancer de la vessie associée au génotype *NAT2*-acétylateur lent retrouvée dans la majorité des études cas-témoins réalisées en population générale (**Garcia-Closas et al., 2005 ; Volanis et al., 2010**).

La majorité des études d'interactions gènes-environnement réalisées jusqu'à présent sont d'ordre 2 et portent sur des variables dichotomiques (présence/absence du facteur). Quelques gènes, impliqués dans le métabolisme des cancérogènes ou la réparation de l'ADN, pourraient avoir un effet modificateur sur le risque de cancer associé à des expositions environnementales ou professionnelles. Bien que biologiquement plausibles, ces résultats nécessitent d'être confirmés. En effet, la puissance statistique des études n'était généralement pas suffisante pour détecter de telles interactions. En considérant par exemple un OR associé au facteur environnemental de 3 et un OR associé au facteur génétique de 1,5, la puissance d'une étude comportant 500 cas et 500 témoins est d'environ 60 % pour détecter un OR d'interaction de 2 et seulement de 29 % pour un OR d'interaction de 1,5. Ces chiffres sont respectivement de 43 % et 19 % pour les études portant sur 300 cas et 300 témoins (estimations réalisées en utilisant un programme développé par le *National Cancer Institute*, Bethesda, Maryland). De larges effectifs peuvent être obtenus en regroupant les données individuelles ou publiées des différentes études. Dans l'exemple sur le cancer de la vessie, l'interaction entre *NAT2* et le tabac a pu être étudiée en combinant les données individuelles de 6 études (1 530 cas et 731 témoins) et les données publiées de 22 études (environ 4 300 cas). Ces deux analyses mettent en évidence une augmentation de risque associée au génotype *NAT2*-acétylateur lent plus élevée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (**Burger et al., 2013 ; Smith et al., 2016**).

En résumé, plusieurs variants au sein d'un même gène, et plusieurs gènes au sein d'une même voie métabolique, interviennent probablement dans le développement d'un cancer. Une même personne peut ainsi être à risque élevé de cancer pour certains polymorphismes et à faible risque pour d'autres, et il est probable que la population générale comporte un très petit nombre de personnes porteuses de tous les génotypes à risque et une grande proportion de sujets ayant à la fois des génotypes à haut risque et à faible risque. La somme de leurs effets est cependant difficile à évaluer dans les études actuelles qui n'ont considéré qu'un, voire deux polymorphismes génétiques. Les avancées récentes dans l'identification de nouveaux variants et dans les techniques de génotypage à haut débit facilitent maintenant l'analyse simultanée de plusieurs centaines de milliers de polymorphismes dans les études épidémiologiques. Cependant, l'étude simultanée de multiples variants, et des interactions complexes gène-gène et gène-environnement, nécessite des tailles d'échantillons considérables, de l'ordre de plusieurs milliers de cas. De telles études, difficilement réalisables par des équipes de recherche individuelles, sont actuellement développées au niveau international ou dans le cadre de consortiums (**Volanis et al., 2010 ; Burger et al., 2013 ; Smith et al., 2016**).

Conclusion
et
Perspectives

Le cancer de la vessie est actuellement, en termes de fréquence, le sixième cancer dans le monde chez l'homme, et le deuxième des cancers urologiques après les tumeurs prostatiques. Dans les pays développés, ce cancer est contracté classiquement par les hommes de plus de 70 ans arborant une intoxication tabagique ou exposé à certaines substances chimiques lors de la vie professionnelle. Par contre, dans les pays en voie de développement dont l'Algérie fait partie, les états précancéreux de la vessie sont principalement le fait de la bilharziose urinaire et de la cystite bilharzienne. La participation exacte des facteurs de risque dans la genèse de cette pathologie cancéreuse demeure méconnue.

En entamant ce travail de recherche, nous nous sommes assigné l'objectif de mieux connaître les particularités épidémiologiques, l'endémicité à l'échelle nationale, ainsi que les facteurs de risque susceptibles d'intervenir dans la genèse du cancer de la vessie en Algérie. Des habitudes de vie, aux facteurs environnementaux en passant par les métiers à risque, cette prospection s'est fixée pour but de mieux connaître ses expositions potentiellement carcinogènes afin de s'exiger à des mesures protectrices, comme le dépistage précoce dans les populations à risque. Cette approche va consentir à opter pour de nouvelles thérapeutiques axées sur les données cliniques et biologiques nouvelles qui sont décisives pour le pronostic de ce cancer dont le taux de récurrence ne fait que croître. Malheureusement, en Algérie, le diagnostic de cette pathologie est souvent porté tardivement à un stade de tumeurs invasives.

Les résultats de notre étude ont montré que le cancer de la vessie touche plus d'hommes que de femmes et ceci peut être dû au fait que les hommes sont plus exposés à un certain nombre de facteurs de risques tels que le tabagisme et les professions à risque. D'autre part, il s'est avéré que l'apparition de cette maladie augmente proportionnellement avec l'âge des patients avec pic entre 60 et 69 ans, ceci peut être expliqué par l'épuisement du corps humain et de son immunité au fur et à mesure qu'il avance dans l'âge de même les systèmes de réparation se trouvent de plus en plus fragilisés ce qui augmenterait le taux de survenue des altérations et mutations. Nos résultats ont montré également que presque 62% de nos patients sont des fumeurs ce qui ramènent des preuves concrètes que le tabagisme est un facteur de risque important dans la survenue et le développement des cancers vésicaux.

Dans notre travail de recherche, et après un survol des études épidémiologiques dans la littérature scientifique sur le cancer de la vessie restent parfois controversées quant à l'incrimination de certains facteurs de risque. Ces contredits nous incitent à beaucoup de précautions avant de tirer des conclusions qui méritent d'être confirmées par des études plus spécifiques et à une très grande échelle. Il est en conséquence indispensable de réaliser des prospections plus approfondies sur l'indice de carcinogénicité de chaque facteur incriminé et ce en tenant compte des variables telles que : l'âge de début, de l'arrêt, ainsi que la durée d'exposition aux carcinogènes, d'explorer une relation de causalité entre le produit potentiellement cancérigène et l'impact du cancer de la vessie sur une population à risque par rapport à une population témoin, et ce en tenant compte des contre-coups synergiques des multiples carcinogènes dans la vie professionnelle.

À notre niveau et dans l'état présent des connaissances dont nous disposons, nous pouvons dès maintenant, dans une approche préventive, déterminer dans notre pays les métiers et professions à risque. Face à l'essor de nombreuses industries en Algérie, à l'évolution et l'importation de nouvelles technologies, il paraît bien nécessaire d'approfondir les enquêtes pour cibler les professions à risque, imposer une hygiène et une protection la plus efficace possible *vis-à-vis* du carcinogène dans le milieu professionnel, de contrôler régulièrement, de façon continue, les travailleurs dits « à risque » par des examens cliniques biologiques, et si nécessaire urologiques, bien au-delà de l'âge de la retraite en raison de la déclaration du cancer de la vessie à un âge assez avancé. Ceci exige une participation active de la médecine du travail dans cette surveillance.

Outre l'exposition professionnelle à ces substances potentiellement cancérigènes, on observe aujourd'hui du fait de la démographie à une urbanisation des anciennes zones industrielles dans les grandes agglomérations et par ce fait à une exposition intense des riverains. À ceci vient s'ajouter la pollution incontrôlée aux hydrocarbures combustibles dus à une circulation de plus en plus dense en milieu urbain. Mesurer l'impact de ces expositions à court et à long terme est impératif pour définir le niveau de risque imputable à ces expositions.

Sur un plan génétique, le cancer de la vessie est une pathologie multifactorielle résultant des effets et interactions de nombreux facteurs comportementaux, environnementaux et génétiques. L'étude des facteurs de risque et les marqueurs génétiques impliqués dans l'étiologie de la cancérogenèse vésicale ont fait l'objet de plusieurs études et travaux de recherches dans le monde. Notre travail, par rapport au volet moléculaire, avait pour objectif de déterminer l'association du cancer de la vessie avec les polymorphismes (*G590A*) du gène *NAT2* et (*A33512*) du gène *XPC*. Pour cela, nous avons été amenés à réaliser une étude génétique construite selon le modèle cas-témoin. L'établissement du génotypage des populations étudiées ainsi que la comparaison des fréquences génotypiques et alléliques a montré qu'il n'existe aucune corrélation entre les deux polymorphismes d'intérêt, sujets de notre étude, et le cancer de la vessie.

À la lumière de ce modeste travail de recherche, des perspectives d'avenir peuvent être proposées :

- La mise en place par les hautes autorités de santé en Algérie d'études épidémiologiques poussées pour cibler les populations à risque afin d'adopter des mesures préventives et permettre un diagnostic précoce des tumeurs vésicales, clef d'une thérapeutique moins mutilante et d'un meilleur pronostic.
- Sachant que le principal carcinogène au Algérie est représenté par le tabac, une politique nationale de lutte anti-tabagique s'impose. Celle-ci doit débiter par l'abstention et la sensibilisation de la population, surtout les jeunes, aux méfaits du tabac. Un risque élevé pour un début d'exposition à partir de l'adolescence a été signalé dans de nombreuses études, ceci va légitimer des interventions préventives dirigées préférentiellement en milieu scolaire. Des mesures de proscription de fumer dans le travail, et tous les lieux publics nécessitent d'être fermes et enclins à des sanctions. Des campagnes antitabac d'ampleur doivent être mises en place.
- Élargir la taille de l'échantillon afin de pouvoir tirer des conclusions cohérentes sur l'association, actuellement débattue, des polymorphismes génétiques *NAT2 G590A* et *XPC A33512*, pour leurs éventuelles implications dans la cancérogenèse vésicale.
- Étudier d'autres altérations géniques telles que celles du proto-oncogène *FGFR3* et du gène suppresseur de tumeur *TP53* qui permettent de définir des profils mutationnels prédictifs du risque évolutif du cancer de la vessie.

Références bibliographiques

1. **Ansieau, S., Bastid, J., Doreau, A., Morel, A. P., Bouchet, B. P., Thomas, C., ... & Puisieux, A.** (2008). Induction of EMT by twist proteins as a collateral effect of tumor-promoting inactivation of premature senescence. *Cancer cell*, *14*(1), 79-89. :18665-18672
2. **Antoni, S., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Znaor, A., Jemal, A., & Bray, F.** (2017). Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *European urology*, *71*(1), 96-108.
3. **Araki, M., Masutani, C., Takemura, M., Uchida, A., Sugasawa, K., Kondoh, J., ... & Hanaoka, F.** (2001). Centrosome protein centrin 2/caltractin 1 is part of the xeroderma pigmentosum group C complex that initiates global genome nucleotide excision repair. *Journal of Biological Chemistry*, *276*(22), 18665-18672.
4. **Audenet, F., Attalla, K., & Sfakianos, J. P.** (2018, July). The evolution of bladder cancer genomics: What have we learned and how can we use it?. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 36, No. 7, pp. 313-320). Elsevier.
5. **Aurelien, D.** (2018) *Reins Et Voies Urinaires-Appareil Génital Masculin: Enseignement Intégré*. Elsevier Health Sciences.
6. **Bartoletti, R., Cai, T., Nesi, G., Girardi, L. R., Baroni, G., & Dal Canto, M.** (2007). Loss of P16 expression and chromosome 9p21 LOH in predicting outcome of patients affected by superficial bladder cancer. *Journal of Surgical Research*, *143*(2), 422-427.
7. **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.
8. **Berggren, P., Kumar, R., Sakano, S., Hemminki, L., Wada, T., Steineck, G & Hemminki, K.** (2003). Detecting homozygous deletions in the CDKN2A (p16INK4a)/ARF (p14ARF) gene in urinary bladder cancer using real-time quantitative PCR. *Clinical cancer research*, *9*(1), 235-242.
9. **Batista, R., Vinagre, J., Prazeres, H., Sampaio, C., Peralta, P., Conceição, P., ... & Soares, P.** (2019). Validation of a novel, sensitive, and specific urine-based test for recurrence surveillance of patients with non-muscle-invasive bladder cancer in a comprehensive multicenter study. *Frontiers in genetics*, *10*, 1237.

10. **Berggren De Verdier, P. J., Kumar, R., Adolfsson, J., Larsson, P., Norming, U., Onelöv, E., ... & Hemminki, K.** (2006). Prognostic significance of homozygous deletions and multiple duplications at the CDKN2A (p16 INK4a)/ARF (p14 ARF) locus in urinary bladder cancer. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 40(5), 363-369.
11. **Blum, M., Grant, D. M., McBride, W., Heim, M., & Meyer, U. A.** (1990). Human arylamine N-acetyltransferase genes: isolation, chromosomal localization, and functional expression. *DNA and cell biology*, 9(3), 193-203.
12. **Bouchet, B. P., de Fromental, C. C., Galmarini, C. M., & Puisieux, A.** (2006). p53 comme cible thérapeutique pour le développement de médicaments anticancéreux. *Bulletin du cancer*, 93(4), 145-153.
13. **Boyle, H., Fléchon, A., & Droz, J. P.** (2011). Cancer de la vessie/uretère. *In Thérapeutique du cancer* (pp. 485-494). Springer, Paris.
14. **Chang, S. S., Bochner, B. H., Chou, R., Dreicer, R., Kamat, A. M., Lerner, S. P., ... Holzbeierlein, J. M.** (2017). Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *The Journal of Urology*, 198(3), 552–559.
15. **Cabello, M. J., Grau, L., Franco, N., Orenes, E., Alvarez, M., Blanca, A., ... & Sánchez-Carbayo, M.** (2011). Multiplexed methylation profiles of tumor suppressor genes in bladder cancer. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 13(1), 29-40.
16. **Cumberbatch, M. G. K., Jubber, I., Black, P. C., Esperto, F., Figueroa, J. D., Kamat, A. M., ... & Catto, J. W.** (2018). Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. *European urology*, 74(6), 784-795.
17. **Cairns, P., Shaw, M. E., & Knowles, M. A.** (1993). Initiation of bladder cancer may involve deletion of a tumour-suppressor gene on chromosome 9. *Oncogene*, 8(4), 1083-1085.
18. **Baldi, I., Bard, D., Barouki, R., Benhamou, S., Bénichou, J., Bernier, M. O., ... & Walschaerts, M.** (2008). *Cancer et environnement: expertise collective* (Doctoral dissertation, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)).
19. **Bourrillon A, Cabanis EA, Chapuis Y.** (2018). *Le Larousse médical*. 3^{ème} édition. Larousse.

20. **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.
21. **Brennan, P., Bogillot, O., Cordier, S., Greiser, E., Schill, W., Vineis, P., ... & Boffetta, P.** (2000). Cigarette smoking and bladder cancer in men: A pooled analysis of 11 case-control studies. *International journal of cancer*, *86*(2), 289-294.
22. **Burger, M., Catto, J. W., Dalbagni, G., Grossman, H. B., Herr, H., Karakiewicz, P., ... & Lotan, Y.** (2013). Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European urology*, *63*(2), 234-241.
23. **Carles, C., Verdun-Esquer, C., Leclerc, I., & Baldi, I.** (2019). Les cancers professionnels: risques et prévention. *Bulletin du Cancer*, *106*(7-8), 665-677.
24. **Chan, D. K. Y., Lam, M. K. P., Wong, R., Hung, W. T., & Wilcken, D. E. L.** (2003). Strong association between N-acetyltransferase 2 genotype and PD in Hong Kong Chinese. *Neurology*, *60*(6), 1002-1005.
25. **Chapman, E. J., Harnden, P., Chambers, P., Johnston, C., & Knowles, M. A.** (2005). Comprehensive analysis of CDKN2A status in microdissected urothelial cell carcinoma reveals potential haploinsufficiency, a high frequency of homozygous co-deletion and associations with clinical phenotype. *Clinical cancer research*, *11*(16), 5740-5747.
26. **Chauvet, B., Davin, J. L., Alfonsi, M., Berger, C., Vincent, P., & Reboul, F.** (1998). Traitement conservateur des cancers de vessie par radiothérapie et chimiothérapie concomitante: résultats et perspectives. *Cancer/Radiothérapie*, *2*(5), 499-504.
27. **Carreón, T., Hein, M. J., Hanley, K. W., Viet, S. M., & Ruder, A. M.** (2013). Bladder cancer incidence among workers exposed to toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant. *Occupational and Environmental Medicine*, *71*(3), 175-182.
28. **Cheng, L., MacLennan, G. T., Pan, C. X., Jones, T. D., Moore, C. R., Zhang, S., ... & Gardner, T. A.** (2004). Allelic loss of the active X chromosome during bladder carcinogenesis. *Archives of pathology & laboratory medicine*, *128*(2), 187-190.
29. **Cherif, M. H., Serraino, D., Mahnane, A., Laouamri, S., Zaidi, Z., Boukharouba, H., ... & Bidoli, E.** (2014). Time trends of cancer incidence in Setif, Algeria, 1986-2010: an observational study. *BMC cancer*, *14*(1), 1-8.

30. **Chung, W., Bondaruk, J., Jelinek, J., Lotan, Y., Liang, S., Czerniak, B., & Issa, JPJ** (2011). Détection du cancer de la vessie à l'aide de nouveaux biomarqueurs de méthylation de l'ADN dans les sédiments urinaires. *Biomarqueurs d'épidémiologie et de prévention du cancer*, 20 (7), 1483-1491. -
31. **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*).
32. **Compérat, E., Furudoï, A., Varinot, J., & Rioux-Leclercq, N.** (2016, August). Carcinome urothélial: des classifications histologiques et moléculaires vers un traitement adéquat. In *Annales de Pathologie* (Vol. 36, No. 4, pp. 275-278). Elsevier Masson.
33. **Deguchi, T.** (1992). Sequences and expression of alleles of polymorphic arylamine N-acetyltransferase of human liver. *Journal of Biological Chemistry*, 267(25), 18140-18147.
34. **Dobruch, J., Daneshmand, S., Fisch, M., Lotan, Y., Noon, A. P., Resnick, M. J., ... & Boorjian, S. A.** (2016). Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes. *European urology*, 69(2), 300-310.
35. **Evans, D. A. P.** (1992). N-acetyltransferase. In Kalow W (ed): *Pharmacokinetics of Drug Metabolism*. -
36. **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.
37. **Farzaneh, F., Mehrparvar, A. H., & Lotfi, M. H.** (2017). Occupations and the Risk of Bladder Cancer in Yazd Province: A Case-Control Study. *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 8(4), 191-198.
38. **Ferrís, J., Garcia, J., Berbel, O., & Ortega, J. A.** (2013). Factores de riesgo constitucionales y ocupacionales asociados al cáncer vesical. *Actas Urológicas Españolas*, 37(8), 513-522.
39. **Fajkovic, H., Halpern, J. A., Cha, E. K., Bahadori, A., Chromecki, T. F., Karakiewicz, P. I., ... & Shariat, S. F.** (2011). Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World journal of urology*, 29(4), 457-463.

40. **Figuroa, J. D., Ye, Y., Siddiq, A., Garcia-Closas, M., Chatterjee, N., Prokunina-Olsson, L., ... & Rothman, N.** (2014). Genome-wide association study identifies multiple loci associated with bladder cancer risk. *Human molecular genetics*, 23(5), 1387-1398.
41. **Filiadis, I. F., Georgiou, I., Alamanos, Y., Kranas, V., Giannakopoulos, X., & Lolis, D.** (1999). Genotypes of N-acetyltransferase-2 and risk of bladder cancer: a case-control study. *The Journal of urology*, 161(5), 1672-1675.
42. **Gattegno, B., & Chopin, D.** (2001). Endoscopie diagnostique et thérapeutique. *Progrès en urologie (Paris)*, 11(5), 1021-1030.
43. **Giannakopoulos, X., Charalabopoulos, K., Baltogiannis, D., Chatzikiriakidou, A., Alamanos, Y., Georgiou, I., ... & Sofikitis, N.** (2002). Le rôle de la N-acétyltransférase-2 et de la glutathion S-transférase sur le risque et l'agressivité du cancer de la vessie. *Recherche anticancéreuse*, 22 (6B), 3801-3804.
44. **Goebell, P. J., & Knowles, M. A.** (2010, July). Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 28, No. 4, pp. 409-428). Elsevier.
45. **Golka, K., Prior, V., Blaszkewicz, M., & Bolt, H. M.** (2002). The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines: a review considering ethnic differences. *Toxicology letters*, 128(1-3), 229-241.
46. **Gong, M., Dong, W., & An, R.** (2012). Glutathione S-transferase T1 polymorphism contributes to bladder cancer risk: a meta-analysis involving 50 studies. *DNA and cell biology*, 31(7), 1187-1197.
47. **Grant, DM, Tang, BK et Kalow, W.** (1983). Variabilité du métabolisme de la caféine. *Pharmacologie clinique et thérapeutique*, 33(5), 591-602.
48. **Giridhar, KV, & Kohli, M.** (2017, octobre). Prise en charge du cancer urothélial invasif musculaire et rôle émergent de l'immunothérapie dans le cancer urothélial avancé. *Dans Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 92, No. 10, pp. 1564-1582). Elsevier.
49. **Guey, L. T., García-Closas, M., Murta-Nascimento, C., Lloreta, J., Palencia, L., Kogevinas, M., ... & EPICURO/Spanish Bladder Cancer Study investigators.** (2010). Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes. *European urology*, 57(2), 283-292.
50. **Guha, N., Steenland, N. K., Merletti, F., Altieri, A., Cogliano, V., & Straif, K.** (2010). Bladder cancer risk in painters: a meta-analysis. *Occupational and environmental medicine*, 67(8), 568-573.

51. **Habuchi, T., Takahashi, T., Kakinuma, H., Wang, L., Tsuchiya, N., Satoh, S., ... & Kato, T.** (2001). L'hyperméthylation dans la région suppresseur de tumeur 9q32-33 est liée à l'âge dans l'urothélium normal et à une altération précoce et fréquente dans le cancer de la vessie. *Oncogène*, 20(4), 531-537.
52. **Hein, D. W., Doll, M. A., Rustan, T. D., Gray, K., Feng, Y., Ferguson, R. J., & Grant, D. M.** (1993). Metabolic activation and deactivation of arylamine carcinogens by recombinant human NAT1 and polymorphic NAT2 acetyltransferases. *Carcinogenesis*, 14(8), 1633-1638.
53. **Hein, D. W.** (2002). Molecular genetics and function of NAT1 and NAT2: role in aromatic amine metabolism and carcinogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 506, 65-77.
54. **Hireche, A., & Chaoui-Kherouatou, N.** (2019). Étude génétique du cancer de la vessie (Doctoral dissertation, جامعة الإخوة منتوري قسنطينة).
55. **Hu, Z., Wang, Y., Wang, X., Liang, G., Miao, X., Xu, Y., ... & Shen, H.** (2005). DNA repair gene XPC genotypes/haplotypes and risk of lung cancer in a Chinese population. *International journal of cancer*, 115(3), 478-483.
56. **Humphrey, P. A., Moch, H., Cubilla, A. L., Ulbright, T. M., & Reuter, V. E.** (2016). The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and bladder tumours. *European urology*, 70(1), 106-119.
57. **Irani, J., Dékou, A., Ouegnin, G. A., Konan, P. G., Kouamé, B., Fofana, A., Kramo, N., ... & Djédjé, M. A.** (2009). Contribution à l'étude de la mortalité dans un service d'urologie: Le cas du service d'urologie du CHU de Cocody d'Abidjan de 2000 à 2006. *African journal of Urology*, 15(1), 44-52.
58. **Kadouri, Y., Hachem, F., Lakssir, J., Sayegh, H., Benslimane, L., & Nouini, Y.** (2020). Primitive adenocarcinoma of the bladder: about 6 cases. *The Pan African Medical Journal*, 36, 61-61.
59. **Kampman, E., Slattery, ML, Bigler, J., Leppert, M., Samowitz, W., Caan, BJ et Potter, JD** (1999). Consommation de viande, susceptibilité génétique et risque de cancer du côlon : une étude cas-témoins multicentrique aux États-Unis. *Biomarqueurs d'épidémiologie et de prévention du cancer*, 8(1), 15-24.
60. **Kato, T., Inatomi, H., Yang, M., Kawamoto, T., Matsumoto, T. et Bell, DA** (1999). Gènes de l'arylamine N-acétyltransférase 1 (NAT1) et 2 (NAT2) et risque de carcinome à cellules transitionnelles urothéliales chez les Japonais. *Pharmacogénétique et génomique*, 9(3), 401-404.

61. Khan, S. G., Metter, E. J., Tarone, R. E., Bohr, V. A., Grossman, L., Hedayati, M., ... & Kraemer, K. H. (2000). A new xeroderma pigmentosum group C poly (AT) insertion/deletion polymorphism. *carcinogenesis*, 21(10), 1821-1825.
62. Khan, S. G., Muniz-Medina, V., Shahlavi, T., Baker, C. C., Inui, H., Ueda, T., ... & Kraemer, K. H. (2002). The human XPC DNA repair gene: arrangement, splice site information content and influence of a single nucleotide polymorphism in a splice acceptor site on alternative splicing and function. *Nucleic acids research*, 30(16), 3624-3631.
63. Kaseb, H., & Aeddula, N. R. (2019). Bladder Cancer. Kim, YJ, Byun, SJ, Ahn, H., Kim, CS, Hong, BS, Yoo, S., ... & Kim, YS (2017). Comparaison des résultats entre la thérapie trimodale et la cystectomie radicale dans le cancer de la vessie invasif sur le plan musculaire : une analyse d'appariement par score de propension. *Oncotarget*, 8(40), 68996.
64. Letašiová, S., Medved'ová, A., Šovčíková, A., Dušinská, M., Volkovová, K., Mosoiu, C., & Bartonová, A. (2012). Bladder cancer, a review of the environmental risk factors. *Environmental Health*, 11(1), 1-5.
65. Li, Y., Sun, L., Guo, X., Mo, N., Zhang, J., & Li, C. (2021). Frontiers in Bladder Cancer Genomic Research. *Frontiers in Oncology*, 11, 1791.
66. Legerski, R., & Peterson, C. (1992). Expression cloning of a human DNA repair gene involved in xeroderma pigmentosum group C. *Nature*, 359(6390), 70-73.
67. Léonard, C., & Huret, J. L. (2002). De la cytogénétique à la cytogénomique des cancers de la vessie. *Bulletin du cancer*, 89(2), 166-73.
68. Li, L., Lu, X., Peterson, C. et Legerski, R. (1997). XPC interagit avec HHR23B et HHR23A in vivo. *Mutation Research/DNA Repair*, 383(3), 197-203.
69. Li, Z., Sun, M., Wang, F., Shi, J., & Wang, K. (2017). Association between pioglitazone use and the risk of bladder cancer among subjects with diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 55(3), 210-219.
70. LInnenbach, A. J., Pressler, L. B., A. Seng, B., Klmmel, B. S., E. Tomaszewski, J., & Malkowicz, S. B. (1993). Characterization of chromosome 9 deletions in transitional cell carcinoma by microsatellite assay. *Human molecular genetics*, 2(9), 1407-1411.
71. 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*).

72. **Lubin, A., Zhang, L., Chen, H., White, VM et Gong, F.** (2014). Interactome de la protéine XPC humaine, une ressource. *Revue internationale des sciences moléculaires*, 15(1), 141-158.
73. **Li, K., ping Hu, Y., Yang, Z., & Sun, T.** (2013). Association between MTHFR Ala222Val (rs1801133) polymorphism and bladder cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Tumor Biology*, 34(5), 2565-2572.
74. **Marcus, P. M., Vineis, P., & Rothman, N.** (2000). NAT2 slow acetylation and bladder cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies conducted in the general population. *Pharmacogenetics and Genomics*, 10(2), 115-122.
75. **Mansour, H., Ouhajjou, A., Bajic, V. B., & Incitti, R.** (2020). Next-generation sequencing at high sequencing depth as a tool to study the evolution of metastasis driven by genetic change events of lung squamous cell carcinoma. *Frontiers in Oncology*, 10, 1215.
76. **Masutani, C., Sugasawa, K., Yanagisawa, J., Sonoyama, T., Ui, M., Enomoto, T & Bootsma, D.** (1994). Purification and cloning of a nucleotide excision repair complex involving the xeroderma pigmentosum group C protein and a human homologue of yeast RAD23. *The EMBO journal*, 13(8), 1831-1843.
77. **McGarvey, T. W., Maruta, Y., Tomaszewski, J. E., Linnenbach, A. J., & Malkowicz, S. B.** (1998). PTCH gene mutations in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Oncogene*, 17(9), 1167-1172.
78. **Méjean, A., Rouprêt, M., Rozet, F., Bensalah, K., Murez, T., Game, X., ... & Neuzillet, Y.** (2020). Recommandations CCAFU sur la prise en charge des cancers de l'appareil urogénital en période d'épidémie au Coronavirus COVID-19. *Progrès en urologie*, 30(5), 221-231.
79. **Melis, JP, Luijten, M., Mullenders, LH et van Steeg, H.** (2011). Le rôle du XPC : implications dans le cancer et les dommages oxydatifs à l'ADN. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 728 (3), 107-117.
80. **Meyer, UA** (1990). Polymorphismes génétiques du métabolisme des médicaments. *Pharmacologie fondamentale et clinique*, 4(6), 595-615.
81. **Mitra, A. P., & Cote, R. J.** (2009). Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 4, 251-285.

82. **Moore, L. E., Baris, D. R., Figueroa, J. D., Garcia-Closas, M., Karagas, M. R., Schwenn, M. R., ... & Rothman, N.** (2011). GSTM1 null and NAT2 slow acetylation genotypes, smoking intensity and bladder cancer risk: results from the New England bladder cancer study and NAT2 meta-analysis. *Carcinogenesis*, 32(2), 182-189.
83. **Moore, L. E., Pfeiffer, R. M., Poscablo, C., Real, F. X., Kogevinas, M., Silverman, D., ... & Malats, N.** (2008). Genomic DNA hypomethylation as a biomarker for bladder cancer susceptibility in the Spanish Bladder Cancer Study: a case-control study. *The lancet oncology*, 9(4), 359-366.
84. **Nguyen, S. H., & Bourouina, R.** (2008). *Manuel d'anatomie et de physiologie*. Wolters Kluwer France.
85. **Nishiyama, H., Takahashi, T., Kakehi, Y., Habuchi, T., & Knowles, M. A.** (1999). Homozygous deletion at the 9q32-33 candidate tumor suppressor locus in primary human bladder cancer. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 26(2), 171-175.
86. **Naipal, K. A. T., Raams, A., Bruens, S. T., Brandsma, I., Verkaik, N. S., Jaspers, N. G. J., ... van Gent, D. C.** (2015). Attenuated XPC Expression Is Not Associated with Impaired DNA Repair in Bladder Cancer. *PLOS ONE*, 10(4), e0126029.
87. **Okkels, H., Sigsgaard, T., Wolf, H. et Autrup, H.** (1997). Polymorphismes de l'arylamine N-acétyltransférase 1 (NAT1) et 2 (NAT2) dans la susceptibilité au cancer de la vessie : l'influence du tabagisme. *Biomarqueurs d'épidémiologie et de prévention du cancer*, 6(4), 225-231.
88. **Parkin, D. M., Bray, F. I., & Devesa, S. S.** (2001). Cancer burden in the year 2000. The global picture. *European journal of cancer*, 37, 4-66.
89. **Pointreau Y, Klotz S, Denis F, Durdux C.** (2010). Cancer de la vessie. *Cancer/radiothérapie*, 14(1):189-97.
90. **Pointreau, Y., Klotz, S., Denis, F., & Durdux, C.** (2010). Cancer de la vessie. Radiothérapie du cancer : *journal de la Société française de radiothérapie oncologique*, 14, S189-97.
91. **Pfister, C., Roupret, M., Neuzillet, Y., Larre, S., Pignot, G., Quintens, H., ... & Soulié, M.** (2013). Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Tumeurs de la voie excrétriceurinaire supérieure. *Progrès en Urologie*, 23, S126-S132.
92. **Popescu, A., Miron, S., Blouquit, Y., Duchambon, P., Christova, P., & Craescu, CT** (2003). La protéine du groupe C de Xeroderma pigmentosum possède un site de liaison de haute affinité avec la centrine 2 et la calmoduline humaines. *Journal of Biological Chemistry*, 278 (41), 40252-40261.

93. Reszka, E., Jablonowski, Z., Wieczorek, E., Jablonska, E., Krol, M. B., Gromadzinska, J., ... & Wasowicz, W. (2014). Polymorphisms of NRF2 and NRF2 target genes in urinary bladder cancer patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 140(10), 1723-1731.
94. Richters, A., Aben, K. K., & Kiemeny, L. A. (2020). The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World journal of urology*, 38(8), 1895-1904.
95. Reznikoff, C. A., Sarkar, S., Jülicher, K. P., Burger, M. S., Puthenveetil, J. A., Jarrard, D. F., & Newton, M. A. (2000, September). Genetic alterations and biological pathways in human bladder cancer pathogenesis. In *Urologic oncology: seminars and original investigations* (Vol. 5, No. 5, pp. 191-203). Elsevier.
96. 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).
97. Richard, L., Drake, R. L., Vogl, A. W., Mitchell, A. H. G., Duparc, F., & Duparc, J. (2020). *Gray's Anatomie-Le Manuel pour les étudiants*. Elsevier Health Sciences.
98. Redondo-Gonzalez, E., de Castro, L. N., Moreno-Sierra, J., Maestro de las Casas, M. L., Vera-Gonzalez, V., Ferrari, D. G., & Corchado, J. M. (2015). Bladder carcinoma data with clinical risk factors and molecular markers: a cluster analysis. *BioMed research international*, 2015.
99. Richters, A., Aben, K. K., & Kiemeny, L. A. (2020). The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World journal of urology*, 38(8), 1895-1904.
100. Risch, A., Wallace, D. M. A., Bathers, S., & Sim, E. (1995). Slow N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer. *Human molecular genetics*, 4(2), 231-236.
101. Rosemary, W. (1986, November). Bladder cancer: Etiology and pathophysiology. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 2, No. 4, pp. 256-259). WB Saunders.
102. Rothman, N., Garcia-Closas, M., Chatterjee, N., Malats, N., Wu, X., Figueroa, J. D., ... & Chanock, S. J. (2010). A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nature genetics*, 42(11), 978-984.
103. Rouvière, H., & Delmas, A. (2002). *Anatomie humaine: descriptive, topographique et fonctionnelle. Système nerveux central, voies et centres nerveux* (Vol. 4). Elsevier Masson.

104. **Saginala, K., Barsouk, A., Aluru, J. S., Rawla, P., Padala, S. A., & Barsouk, A.** (2020). Epidemiology of bladder cancer. *Medical Sciences*, 8(1), 15.
105. **Saginala, K., Barsouk, A., Padala, S. A., Vakiti, A., Mohammed, A., Thandra, K. C., ... & Barsouk, A.** (2020). Epidemiology, staging and management of prostate cancer. *Medical Sciences*, 8(3), 28.
106. **Sak, S. C., Barrett, J. H., Paul, A. B., Bishop, D. T., & Kiltie, A. E.** (2006). Comprehensive analysis of 22 XPC polymorphisms and bladder cancer risk. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 15(12), 2537-2541.
107. **Salah, R., Harir, N., Zeggai, S., Sellam, F., Merabent, N. M., Moullessehou, S., & Bedjaoui, M.** (2015). Cancers urologiques en Algérie: profil histopathologique à propos de 348 cas. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 7(2), 126-131.
108. **Saib, A., Merad, L., & Ghomari, S.** (2020). Epidemiological study of bladder cancer in the university Hospital of Tlemcen. *Medical Technologies Journal*, 4(2), 554-555.
109. **Samaké, L.** (2014). Aspects épidémiologiques et histopathologiques des cancers de la vessie au Mali.
110. **Selinski, S., Bürger, H., Blaszkewicz, M., Otto, T., Volkert, F., Moormann, O., ... & Golka, K.** (2016). Occupational risk factors for relapse-free survival in bladder cancer patients. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 79(22-23), 1136-1143.
111. **Sherwood, L.** (2015). Physiologie humaine. De Boeck Supérieur.
112. **Silverthorn, D. U.** (2007). Physiologie humaine: une approche intégrée. Pearson Education France.
113. **Simoneau, M., LaRue, H., Aboukassim, T. O., Meyer, F., Moore, L., & Fradet, Y.** (2000). Chromosome 9 deletions and recurrence of superficial bladder cancer: identification of four regions of prognostic interest. *Oncogene*, 19(54), 6317-6323.
114. **Smith, N. D., Prasad, S. M., Patel, A. R., Weiner, A. B., Pariser, J. J., Razmaria, A., ... & Steinberg, G. D.** (2016). Bladder cancer mortality in the United States: a geographic and temporal analysis of socioeconomic and environmental factors. *The Journal of urology*, 195(2), 290-296.
115. **Song, Y., Qi, X., & Liu, X.** (2020). acetyltransferase 2 Polymorphism is Associated With Bladder Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis Based on 54 Case-Control Studies. *Gene*, 144924.

- 116. Statoua, M., El Ghanmi, J., Karmouni, T., El Khader, K., Koutani, A., & Attya, A. I.** (2014). Tumeur de vessie chez le sujet jeune: à propos de 36 cas. *The Pan African Medical Journal*, 18.
- 117. Sugasawa, K.** (2008). Gènes de Xeroderma pigmentosum : fonctions à l'intérieur et à l'extérieur de la réparation de l'ADN. *Carcinogénèse*, 29 (3), 455-465.
- 118. Uchida, A., Sugasawa, K., Masutani, C., Dohmae, N., Araki, M., Yokoi, M., & Hanaoka, F.** (2002). The carboxy-terminal domain of the XPC protein plays a crucial role in nucleotide excision repair through interactions with transcription factor IIIH. *DNA repair*, 1(6), 449-461.
- 119. Vatsis, K. P., Martell, K. J., & Weber, W. W.** (1991). Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(14), 6333-6337.
- 120. Vineis, P., Marinelli, D., Autrup, H., Brockmoller, J., Cascorbi, I., Daly, A. K., ... & Taioli, E.** (2001). Current smoking, occupation, N-acetyltransferase-2 and bladder cancer: a pooled analysis of genotype-based studies. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 10(12), 1249-1252.
- 121. Volanis, D., Kadiyska, T., Galanis, A., Delakas, D., Logotheti, S., & Zoumpourlis, V.** (2010). Les facteurs environnementaux et la susceptibilité génétique favorisent le cancer de la vessie. *Lettres de toxicologie*, 193(2), 131-137.
- 122. Weisburger, J. H.** (1997). A perspective on the history and significance of carcinogenic and mutagenic N-substituted aryl compounds in human health. *Mutation research*, 376(1-2), 261-266.
- 123. Wong, M. C., Fung, F. D., Leung, C., Cheung, W. W., Goggins, W. B., & Ng, C. F.** (2018). The global epidemiology of bladder cancer: a jointpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Scientific reports*, 8(1), 1-12.
- 124. Yu, C., Hequn, C., Longfei, L., Long, W., Zhi, C., Feng, Z., ... & Xiongbing, Z.** (2017). GSTM1 and GSTT1 polymorphisms are associated with increased bladder cancer risk: Evidence from updated meta-analysis. *Oncotarget*, 8(2), 3246.
- 125. Zhang, X., & Zhang, Y.** (2015). Bladder cancer and genetic mutations. *Cell biochemistry and biophysics*, 73(1), 65-69.
- 126. Zhu, Y., Lai, M., Yang, H., Lin, J., Huang, M., Grossman, H. B., ... & Wu, X.** (2007). Genotypes, haplotypes and diplotypes of XPC and risk of bladder cancer. *Carcinogenesis*, 28(3), 698-703.

Webographie

- **W1:** <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation?fbclid=IwAR3LmfgBcIDbqGlMBWnZC2WG9xrfS42nD0FTKmQT6y6P5n0XtZEDFRn8CGI>
- **W2 :** <https://gco.iarc.fr/today/home>
- **W3 :** https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-vessie/La-vessie?fbclid=IwAR1GLkDV_9gVg3ZSR_VG3fO79ejZ0Fbp0ulyx_eZKLDACW53G5eAEvrIseY
- **W4-** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2261>
- **W5 :** <https://ecpc.org/news-events/bladder/>
- **W6-** <https://cancer.ca/fr/ways-to-give/monthly-donation/support-the-metastatic-cancer-cause>
- **W7-** https://www.nccn.org/guidelines/category_1
- **W8-** <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-vessie/formes-de-la%20maladie/les-differents-stades.html/>
- **W9** <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-en-onco-urologie-2013-du-ccafu-cancer-de-la-vessie>
- **W10-** https://www.uropage.com/ART_vessie2.php
- **W11-** <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer%20vessie/symptomes-et-diagnostic/le-diagnostic.html/%20consult%C3%A9%202020d%C3%A9cembre%202018/>
- **W12-**
<https://www.ghr.nlm.nih.gov/?fbclid=IwAR391490kQ4IbGyU3NrctWhJQCcecywDEm4262s08kccTR8Nlb11-C-hYV8>
- **W13-**
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3203325/figure/F3/?fbclid=IwAR3H_y7-OddQ3EhqdHTcg55vlyEwc1TyUCxEJ3LBK0m1kIzr517fI0fAc7o

Annexes

Annexe II : préparation du milieu de digestion des enzymes de restrictions

Tableau I : Préparation du milieu de digestion par l'enzyme *PvuII*

Milieu de digestion	Quantité en μl
H ₂ O	6
Tampon M	2
<i>PvuII</i>	1

- 10 μl du produit PCR +9 μl du Mix
Mettre à l'étuve pendant 2h à 37 °C

Préparation du gel d'agarose 3%

3 g d'agarose + 100 ml TBE 1X + 10 μl BET (Bromure d'éthidium)

Tableau II : préparation du milieu de digestion par l'enzyme *TaqI*

Milieu de digestion	Quantité en μl
H ₂ O	7
Tampon M	2
<i>TaqI</i>	1

- 10 μl du produit PCR +10 μl du Mix
Mettre à l'étuve pendant une nuit (over-night) à 56 °C.

Préparation du gel d'agarose 3%

3 g d'agarose + 100 ml TBE 1X + 10 μl BET (Bromure d'éthidium)

Résumés

Statistical and genetic study of bladder cancer in the region of Constantine

Abstract:

Bladder cancer is the 6th most common cancer, and the 2nd most common cancer of the Genito-urinary tract in humans. It is a multifactorial disease due to the interaction between genetic and environmental factors. Individual susceptibility to bladder cancer risk is modulated by genetic polymorphisms carried by certain genes, including genes coding for DNA detoxification and repair enzymes. Among these genes incriminated by several studies: N-Acetyltransferase 2 (*NAT2*) and Xeroderma Pigmentosum Group C (*XPC*).

This study carried out in patients with bladder cancer of different stages and type has two components: one is statistical and the other is molecular. Our objectives were, on the one hand, investigating the involvement of certain risk factors in the occurrence of this type of cancer, and, on the other hand, the search for a possible association between the polymorphism G590A of *NAT2* gene and A33512C of the *XPC* gene and vesical carcinogenesis in the Algerian population. The molecular prospecting conducted was of the control type, undertaken on 50 patients with bladder cancer and 50 presumed healthy controls. Genotyping of polymorphism A33512C of the *NAT2* gene and G590A of the *XPC* gene were performed by PCR-RFLP.

The results of our study show a broad male predominance for this pathology cancer patient with 40 (80%) men and 10 (20%) women (sex-ratio H/F = 4). Case distribution age groups shows that the appearance of this disease increases proportionally with age of patients with a peak between 60 and 69 years (28%). Comparison of patient groups and controls by smoking status (62%, smokers vs. 36%, smokers controls) suggests that smoking is a predominant risk factor in carcinogenesis vesicle (OR = 3.23, $p = 0.01$), and this is suggested by numerous studies on this topic.

Molecular study shows no association between the studied polymorphisms of the *NAT2* gene and bladder cancer. Indeed, for the dominant model ($p = 0.0583$), the recessive model ($p = 0.1398$) and the heterozygous model ($p = 0.5767$). For *XPC*, according to recessive and heterozygous models, the association was not statistically significant. Indeed, p values were 0.3272 and 0.2313 respectively. Nevertheless, according to the dominant model for the SNP of the *XPC* gene, the obtained p -value was statistically significant ($p = 0.0358$).

Our results indicate that there is no association between the polymorphisms investigated and bladder cancer in our study population. However, these preliminary results cannot be generalized to the entire Algerian population. Further studies on a larger sample are needed to confirm or deny these possible genetic associations.

Keywords: bladder cancer, genetic, polymorphism.

دراسة إحصائية ووراثية لسرطان المثانة في منطقة قسنطينة

الملخص:

سرطان المثانة هو سادس أكثر أنواع السرطانات شيوعاً، وثاني أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في الجهاز البولي التناسلي لدى الرجال. إنه مرض متعدد العوامل يسببه التفاعل بين العوامل الوراثية والعوامل البيئية. يتم تعديل القابلية الفردية لخطر الإصابة بسرطان المثانة من خلال تعدد الأشكال الجينية التي تحملها جينات معينة، بما في ذلك الجينات التي تشفر إزالة السموم وإنزيمات إصلاح الحمض النووي. من بين هذه الجينات التي تجرّمها العديد من الدراسات: *NAT2* و *XPC*.

أجريت هذه الدراسة على مرضى سرطان المثانة بمراحل وأنواع مختلفة، وتتكون من جزأين: أحدهما إحصائي والآخر جزيئي. كانت أهدافنا، من ناحية، البحث عن مشاركة عوامل خطر معينة في حدوث هذا النوع من السرطان، ومن ناحية أخرى، البحث عن ارتباط محتمل بين تعدد الأشكال (*G590A*) للجين *NAT2* و (*A33512C*) لجينات *XPC* وتسرطن المثانة في السكان الجزائريين. كان التنقيب الجزيئي الذي تم إجراؤه من نوع التحكم في الحالة، وتم إجراؤه على 50 مريضاً مصاباً بسرطان المثانة و50 شخصاً يفترض أنهم يتمتعون بصحة جيدة. تم إجراء التنميط الجيني لتعدد الأشكال *A33512C* لجين *XPC* و *A590G* من جين *NAT2* بواسطة *PCR-RFLP*.

تظهر نتائج دراستنا غالبية كبيرة للذكور لهذا المرض السرطاني مع 40 (80%) من الرجال و10 (20%) من النساء (نسبة الجنس = 4 M/F). يوضح توزيع الحالات حسب الفئة العمرية بوضوح أن ظهور هذا المرض يزداد بشكل متناسب مع عمر المرضى الذين تتراوح ذروتهم بين 60 و69 عاماً (28%). تشير المقارنة بين مجموعات المرضى والضوابط وفقاً لحالة التدخين لديهم (62%)، من المرضى المدخنين مقابل 36%، من ضوابط التدخين) إلى أن استهلاك التبغ هو عامل خطر رئيسي في تسرطن المثانة (OR = 3.23، $p = 0.01$)، على النحو الذي اقترحته العديد من الدراسات حول هذا الموضوع. لا تظهر الدراسة الجزيئية أي ارتباط بين الأشكال المتعددة المدروسة لجين *NAT2* وسرطان المثانة. في الواقع، بالنسبة للنموذج السائد ($p = 0.0583$)، النموذج المتنحي ($p = 0.1398$)، وكذلك النموذج غير المتجانسة ($p = 0.5767$). بالنسبة إلى *XPC*، استناداً إلى النماذج المتنحية وغير المتجانسة، لم يكن الارتباط ذا دلالة إحصائية. في الواقع، كانت قيم p على التوالي: 0.3272 و0.2313. ومع ذلك، وفقاً للنموذج السائد لـ *SNP* لجين *XPC*، كانت القيمة p التي تم الحصول عليها ذات دلالة إحصائية ($p = 0.0358$).

تشير نتائجنا إلى أنه لا يوجد ارتباط بين الأشكال المتعددة التي تم فحصها وسرطان المثانة في مجتمع دراستنا. ومع ذلك، لا يمكن تعميم هذه النتائج الأولية على الشعب الجزائري بأكمله. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات على عينة أكبر لتأكيد أو نفي هذه الارتباطات الجينية المحتملة.

الكلمات المفتاحية: سرطان المثانة، علم الوراثة، تعدد الأشكال الجيني.

Année universitaire : 2020-2021

Présenté par : DERRADJ Wissal Elachwaq
FERAHTA Amina
LARGUAT Housna

Étude statistique et génétique du cancer de la vessie dans la région de Constantine

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Le cancer de la vessie est 6^{ème} cancer le plus répandu, et le 2^{ème} cancer du tractus génito-urinaire chez l'homme. C'est une maladie multifactorielle due à l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. La susceptibilité individuelle par rapport au risque du cancer de la vessie est modulée par les polymorphismes génétiques portés par certains gènes dont les gènes codant pour les enzymes de détoxification et de réparation de l'ADN. Parmi ces gènes incriminés par plusieurs études : le N-Acétyltransférases 2 (*NAT2*) et Xeroderma Pigmentosum Group C (*XPC*).

Cette étude réalisée sur des patients atteints de cancer de la vessie de différents stade et type comporte deux volets : l'un statistique et l'autre moléculaire. Nos objectifs ont été, d'une part, la recherche de l'implication de certains facteurs de risque dans la survenue de ce type de cancer, et d'autre part la recherche d'une éventuelle association entre le polymorphisme (G590A) du gène *NAT2* et (A33512C) du gène *XPC* et la carcinogenèse vésicale dans la population algérienne. La prospection moléculaire menée était de type cas témoins, entreprise sur 50 patients atteints d'un cancer vésical et 50 témoins présumés sains. Le génotypage du polymorphisme A33512C du gène *XPC* et G590A du gène *NAT2* ont été effectués par PCR-RFLP.

Les résultats de notre étude montrent une large prédominance masculine pour cette pathologie cancéreuse avec 40 (80%) d'hommes et 10 (20%) de femmes (sex-ratio H/F = 4). La répartition des cas selon les tranches d'âge montre bien que l'apparition de cette maladie augmente proportionnellement avec l'âge des patients avec pic entre 60 et 69 ans (28%). La comparaison des groupes de patients et témoins selon leur statut tabagique (62%, de patients fumeurs vs 36%, de témoins fumeurs) suggère que la consommation du tabac est un facteur de risque prépondérant dans la carcinogenèse vésicale (OR = 3,23, $p = 0,01$), et ce comme le suggèrent de nombreuses études sur cette thématique. L'étude moléculaire ne montre aucune association entre les polymorphismes étudiés du gène *NAT2* et le cancer de la vessie. En effet, pour le modèle dominant ($p = 0,0583$), le modèle récessif ($p = 0,1398$), ainsi que le modèle hétérozygote ($p = 0,5767$). En ce qui concerne l'*XPC*, selon les modèles récessif et hétérozygote, l'association n'étaient pas statistiquement significative. En effet, les valeurs de p étaient respectivement de : 0,3272 et 0,2313. Néanmoins, selon le modèle dominant pour le SNP du gène *XPC*, la valeur de p obtenue était statistiquement significative ($p = 0,0358$).

Nos résultats indiquent qu'il n'y a pas d'association entre les polymorphismes investigués et le cancer vésical dans notre population d'étude. Toutefois, ces résultats préliminaires ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble de la population algérienne. Des études supplémentaires sur un échantillon plus large sont nécessaires pour affirmer ou infirmer ces éventuelles associations génétiques.

Mots-clefs : cancer de la vessie, génétique, polymorphismes.

Laboratoires de recherche : Biologie Moléculaire et Cellulaire (UFM, Constantine 1).

Président du jury : CHELLAT Djalila (PROF - UFM, Constantine 1).

Encadreur : CHAOUI-KHEROUATOU Naouel (PROF - UFM, Constantine 1).

Co-Encadreur : RIBOUH Asma (CRBt - Constantine)

Examineur : REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - UFM Constantine 1)