



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie animale

قسم : .....

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

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire**

Intitulé :

---

## **Le cancer de la vessie**

---

**Présenté et soutenu par :** DAOUD Yousra  
SERRAJ Cheima

**Le :** 23/09/2021

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** MESSAOUDI Maître de conférences UFM Constantine1.

**Rapporteur :** TEBIBEL Soraya Professeur UFM Constantine1

**Examineur :** MECHATI Chahinez Maître Assistante A UFM Constantine1

*Année universitaire  
2020 - 2021*

## Sommaire

### Remerciement

### Liste des abréviations

### Liste des figures

### Liste des tableaux

### Introduction

1

### Chapitre 1 Système urinaire

#### 1. Généralités : rappel

3

#### 2. Anatomie de la vessie

4

##### 2.1 Position de la vessie

4

##### 2.2 Forme de la vessie

4

#### 3. Structure de la vessie

5

##### 3.1 Dôme vésical ou détrusor

5

##### 3.2 Fundus ou base vésicale

5

##### 3.3 Configuration interne de la vessie

5

##### 3.4 Histologie de la vessie

6

##### 3.5 Innervation de la vessie

7

##### 3.6 Vascularisation de la vessie

8

### Chapitre 2 Epidémiologie

#### 1. Dans le monde

10

#### 2. Aux Etats Unis (USA)

12

#### 3. En Europe

12

#### 4. En Afrique

13

##### 4.1 En Egypte

14

##### 4.2 Au maghreb

14

### Chapitre 3 Anatomopathologie

#### 1. Tumeurs d'origine épithéliales

15

#### 2. Tumeurs non-épithéliales

15

#### 3. Macroscopie des tumeurs vésicales

16

#### 4. Microscopie des tumeurs épithéliales

16

#### 5. Classification clinicopathologique des tumeurs vésicales

18

##### 5.1 Classification TNM selon Pfister ( 2010)

19

##### 5.2. Classification OMS

21

##### 5.3 Classification TNM-UICC

22

#### 6. Stade tumoral

24

##### 6.1 Tumeurs superficielles (non invasives)

25

##### 6.2 Tumeurs infiltrantes ou invasives

26

#### 7. Grade tumoral

26

### Chapitre 4 Cancérogenèse

#### 1. Différentes étapes de la cancérogenèse (multi-étapes)

28

##### 1.1 Initiation

28

##### 1.2 Promotion ou prolifération

29

##### 1.3 Progression

29

2. Micro environnement tumoral	30
3. Cellules tumorales	31
4. Signalisation cellulaire	35
5. Processus métastatique	36
6. Rôle du microenvironnement	38
<b>Chapitre 5 Diagnostic du cancer de la vessie</b>	
1. Diagnostic positif	40
2. Circonstance de découverte	40
2.1 Examen clinique	40
2.2 Examen physique	40
3. Examens complémentaires et bilan d'extension	41
3.1 Cystoscopie	41
3.2 Endoscopie	41
3.3 Echographie vésicale	41
3.4 Cytologie urinaire	41
3.5 Urographie intraveineuse	42
3.6 Uroscanner	42
3.7 Urètre-cytographie rétrograde	42
3.8 TEP-scan FDG	42
4. Examen anatomopathologique	43
5. Bilans d'extension	43
5.1 Radiographie du thorax	43
5.2 Tomodensitométrie (TDM)	43
5.4 Lymphographie	43
5.5 Diagnostic différentiel	43
<b>Chapitre 6 Facteurs de risque et traitement</b>	
1. Facteurs de risque biologique	44
2. Facteurs de risque environnementaux	44
<b>Chapitre 7 Traitement</b>	
1. Traitements des tumeurs vésicales	46
1.1 Résection transurétrale de la vessie	46
1.2 Chirurgie classique	46
1.3 Chirurgie classique à visée curative	46
1.4 Chirurgie classique à visée palliative	46
1.5 Chimiothérapie	47
1.6 Radiothérapie	48
1.7 indication thérapeutique	48
2. Immunothérapie en cancérologie	49
3. Immunothérapie intravésicale au BCG	50
4. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire	52
<b>Conclusion</b>	53
<b>Références</b>	54
<b>Résumés</b>	

Au nom de Dieu, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux.

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.

« 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. »

## **REMERCIEMENTS**

Nos remerciements et toute notre gratitude s'adressent à notre encadrant au Pr TEBIBEL Soraya pour ses conseils avisés et ses recommandations nous ont été d'une aide précieuse. Pour son professionnalisme, son investissement inconditionnel, et le don de sa personne, sans lesquels nous n'aurions pas pu mener à bien notre projet de recherche, pour cela et bien plus, nous lui serions à jamais reconnaissantes.

Toute notre considération et nos meilleurs remerciements vont également au Dr MESSAOUDI Saber qui nous fait l'honneur de présider le jury de soutenance.

Nous remercions également Dr MECHATI Chahinez pour nous avoir fait l'honneur de siéger au jury de notre soutenance, de lire et d'examiner notre travail.

A tous nos enseignants et enseignantes qui nous ont tant transmis tout au long des cinq années universitaires, trouvez dans la réalisation de ce travail la concrétisation de vos efforts et tous nos remerciements les plus chaleureux et les plus sincères.

A tous et à chacun, recevez l'expression sincère de nos remerciements les plus cordiaux.

## Dédicaces

Je dédie ce mémoire ;

A ma mère et mon père qui sont le don impérissable de Dieu à leurs enfants, pour leur amour et leur soutien inconditionnel.

A ma sœur Abir et mon fiancé qui alimentent ma vie.  
A ma belle famille, mes cousins et mes cousines ; sans qui, la vie serait d'un ennui mortel.

A toute ma famille, une tendre pensée.

A mes amis ; précieuses pensées à Chaima, Rayen et tous ceux que je n'oublie nullement mais que l'espace limité de la dédicace m'empêche de tous les citer, pour leur soutien infailible et leur présence réconfortante.

A tous ceux qui m'aiment et ceux que j'aime.

A tous, je vous dis MERCI du fond du cœur...

*DAOUD Yousra*

Je dédie ce travail

A mon père SERRADJ Zoubir pour le soutien moral et matériel sans faille ; père, ce travail est le résultat d'un de nos rêves, ma satisfaction aurait été totale si tu étais là avec moi. Dors en paix et sois fier de l'éducation que tu nous as enseignée

A ma chère mère SERRADJ Fatima , femme battante, courageuse, tolérante. Ton amour débordant pour tes enfants t'oblige à les partager avec tous ceux qui ont la chance de te connaître ; mère je m'en tiendrais à dire tout simplement que tu es la meilleure maman du monde. Puisse Dieu te confier longue vie dans la santé ! Amen !

***A MES TRES CHERS AMIS***

Merci pour les bons moments passés ensemble.  
Que chacune trouve ici l'expression de mon profond attachement.  
Puisse Allah nos assister dans nos projets et guider nos pas dans la future vie professionnelle active.

***SERRADJ Chaima***

## Liste des abréviations

<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>BAK</b>	BCL2-Antagonist/Killer
<b>BAX</b>	BCL2-Associated X protein
<b>BCG</b>	Bacille de Calmette-Guérin
<b>bFGF</b>	basic Fibroblast Growth Factor
<b>b-FGF</b>	basic- Fibroblast Growth Factor
<b>CD4</b>	Cluster de Différenciation 4
<b>CMH</b>	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
<b>EBV</b>	Epstein-Barr Virus
<b>EGF</b>	EpidermalGrowth Factor
<b>EGF</b>	Epidermal Growth Factor
<b>FDG</b>	Fluoro Déoxy Glucose
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	Interféron gamma
<b>IGF</b>	Insulin-like growth factor II
<b>IGFBP-3</b>	Insulinlike Growth Factor Binding Protein
<b>IL2</b>	Interleukine 2
<b>IPCI</b>	Immune Checkpoint Inhibitors
<b>LAK</b>	Lymphokine activated killer cells
<b>MEC</b>	Matrice Extracellulaire
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>PVH</b>	Papillomavirus Humain
<b>RCP</b>	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
<b>REGF</b>	Récepteur Epidermal Growth Factor
<b>RTUV</b>	Résection Transurétrale Vessie
<b>TCR</b>	T-cell receptor
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TEM</b>	Transition Épithélio-Mésenchymateuse
<b>TEP-scan</b>	Tomographie par Emission de Positons
<b>TGF-<math>\alpha</math></b>	Transforming Growth Factor- $\alpha$
<b>TNF</b>	Tumor Necrosis Factor
<b>TNM</b>	Tumor, Nodes, Metastases
<b>TVIM</b>	Tumeurs de Vessie Infiltrant le Muscle

<b>TVNIM</b>	Tumeurs de Vessie N'Infiltrant pas le Muscle
<b>UICC</b>	Union for International Cancer Control
<b>UIV</b>	Urographie Intra Veineuse
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor

## Liste des figures

<b>Figure 1</b>	Schéma de l'appareil urinaire	3
<b>Figure 2</b>	Coupes sagittales des organes des uro-génitaux	4
<b>Figure 3</b>	Vue latérale montrant la forme de la vessie	5
<b>Figure 4</b>	Organe d'évacuation de l'urine	6
<b>Figure 5</b>	Coupe histologique de la paroi vésicale en microscopie optique	7
<b>Figure 6</b>	Vue latérale montrant l'innervation de la vessie	8
<b>Figure 7</b>	Vue latérale montrant les artères de la vessie	8
<b>Figure 8</b>	Vue latérale montrant les veines de la vessie	9
<b>Figure 9</b>	Vue latérale montrant les lymphatiques de la vessie	9
<b>Figure 10</b>	Incidence du cancer dans le monde en 2018	11
<b>Figure 11</b>	Mortalité par cancer dans le monde en 2018	12
<b>Figure 12</b>	Répartition des différents types des tumeurs vésicales	15
<b>Figure 13</b>	Différentes tumeurs de vessie	17
<b>Figure 14</b>	Différents stades tumoraux de la vessie	18
<b>Figure 15</b>	Schéma montrant les différentes couches de la paroi de la vessie ainsi que les différents stades anatomopathologiques selon la classification TNM	26
<b>Figure 16</b>	Étapes de la cancérogenèse	29
<b>Figure 17</b>	Étapes de la cancérogenèse (multi-étapes)	30
<b>Figure 18</b>	Microenvironnement tumoral	31
<b>Figure 19</b>	Changements phénotypiques associés au développement tumoral	32
<b>Figure 20</b>	Récapitulatif des dix caractéristiques conduisant à la transformation d'une cellule saine en une cellule cancéreuse	33
<b>Figure 21</b>	Différentes caractéristiques tumorales	34
<b>Figure 22</b>	Signalisation de la prolifération cellulaire	35
<b>Figure 23</b>	Étapes de la cascade métastatique	37
<b>Figure 24</b>	Étapes du processus métastatique	37
<b>Figure 25</b>	Rôle du microenvironnement dans le processus métastatique	38
<b>Figure 26</b>	Mécanismes cellulaires mis en place après l'instillation intra-vésicale de BCG	51
<b>Figure 27</b>	Reconnaissance tumorale par les cellules T	52

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b>	Incidence et mortalité dans des cancers dans le monde	10
<b>Tableau 2</b>	Aspect macroscopique des tumeurs	16
<b>Tableau 3</b>	Classification TNM, 2017	23
<b>Tableau 4</b>	Classification TNM 2009 des tumeurs vésicales	25

# **Introduction**

## INTRODUCTION

Le cancer de la vessie ou cancer urothélial est une maladie complexe qui est associée à une forte mortalité et morbidité.

Dans le monde, le cancer de la vessie occupe la 11<sup>ème</sup> place en incidence et le 14<sup>ème</sup> rang en terme de décès tous cancers confondus selon les données de GLOBOCAN publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé en Mars 2021. Cette pathologie représente 3% des cancers nouvellement diagnostiqués, avec un sex ratio de 4 pour 1.

En Algérie, le cancer de la vessie fait partie des problèmes majeurs de santé publique, il occupe la 2<sup>ème</sup> place après celui de la prostate ; il survient surtout chez les sujets âgés, avec une large prédominance masculine dont la grande majorité des cas (80%) sont diagnostiqués après l'âge de 50 ans.

Le cancer de la vessie est une maladie des cellules tapissant l'intérieur de la vessie appelées cellules urothéliales. La vessie, touchée préférentiellement en raison de la surface importante de l'urothélium et du temps de contact prolongé avec les carcinogènes urinaires, est le siège privilégié de développement de tumeurs du tractus urinaire : effet « réservoir » avec un temps de contact urine/muqueuse particulièrement long.

Le cancer de la vessie a la particularité de se présenter dans 80 % des cas au stade de tumeur de vessie non infiltrante du muscle vésical (TVNIM). Dans 20 % des cas, les tumeurs se présentent d'emblée au stade de tumeurs de vessie infiltrant le muscle vésical (TVIM).

De nombreux travaux révèlent que les principaux facteurs de risque du cancer de la vessie sont la consommation de tabac, le vieillissement, le sexe, l'exposition à des produits chimiques, certains traitements utilisés en chimiothérapie et radiothérapie, l'inflammation chronique de la vessie ainsi que des anomalies génétiques d'origine héréditaire.

Le plan de traitement de cette pathologie est décidé au cas par cas, en fonction des résultats du bilan de diagnostic lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupant différents spécialistes (chirurgien urologue, anatomopathologiste, radiologue, oncologue...).

Malgré, les multiples approches thérapeutiques développées pour combattre ce cancer, les traitements dépendront de l'étendue de la tumeur au moment du diagnostic; cependant le traitement de référence des cancers de la vessie est la chirurgie et dont l'objectif est de retirer la

ou les tumeurs, afin de limiter la progression de la maladie et de réduire les risques de récurrences.

L'objectif de cette investigation consiste en une recherche bibliographique à partir de sélection d'articles scientifiques et de thèses concernant le cancer de la vessie ou cancer urothélial.

# **Chapitre 1**

## **Systeme urinaire**

## 1. Généralités : rappel

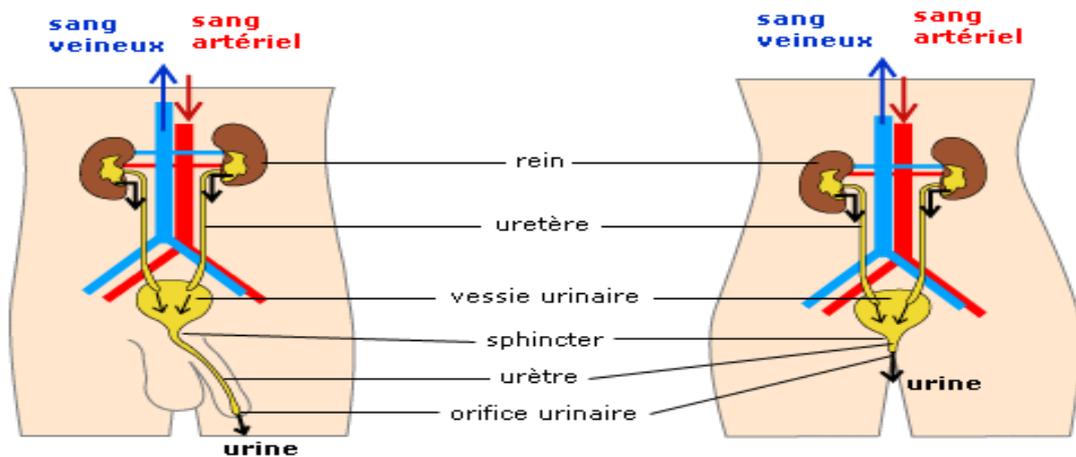
L'appareil urinaire a pour rôle d'épurer le corps humain d'un certain nombre de déchets métaboliques en filtrant le sang et d'assurer le maintien de l'homéostasie au sein de l'organisme.

Il est constitué de deux reins, de deux uretères, de la vessie et de l'urètre (Figure 1) (Seguy, 1996)..

La filtration du sang par le rein aboutit à la formation de l'urine qui est sécrétée dans les uretères puis stockée dans la vessie avant d'être évacuée par l'urètre lors de la miction.

Chez l'homme

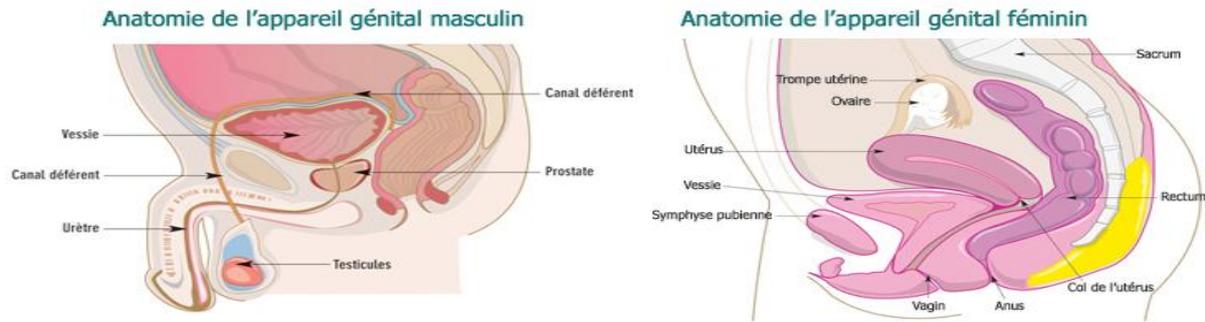
Chez la femme



**Figure 1.** Schéma de l'appareil urinaire (Seguy, 1996)

L'appareil uro-génital comprend les organes urinaires et reproducteurs de l'organisme humain.. Ces organes sont souvent étudiés ensemble du fait qu'ils sont situés dans la même région du corps et qu'ils partagent un certain nombre de fonctions.

L'appareil urinaire est pratiquement le même chez l'homme et chez la femme, à l'exception notable de l'urètre, qui chez l'homme se prolonge dans le pénis, alors qu'il s'ouvre dans le vestibule du vagin chez la femme (Figure 2) (Seguy, 1996).



**Figure 2.** Coupes sagittales des organes des uro-génitaux (Seguy, 1996).

## 2. Anatomie de la vessie

La vessie, organe creux musculo-membraneux, a une fonction de réservoir et d'évacuation de l'urine (on parle de miction), liquide produit et évacué par les reins à travers deux conduits, uretères. La vessie se dilate progressivement avec l'augmentation du volume d'urine collectée, elle a une capacité de stockage maximale d'environ 800 à 1000 mL. A partir de 200 à 400 mL, elle se contracte alors pour évacuer l'urine vers l'urètre qui débouche sur l'extérieur du corps au niveau du méat urinaire (Schwegler et Lucius, 2013).

Lors de la miction, un muscle puissant, le détrusor, se contracte et joue le rôle d'une chasse d'eau pour évacuer l'urine vers l'urètre. En dehors de la miction, l'urine est maintenue dans la vessie grâce au sphincter urétral, qui agit comme un clapet à l'entrée de l'urètre. C'est donc lui qui assure la continence de l'appareil urinaire (Schwegler et Lucius, 2013).

### 2.1. Position la vessie

La vessie est limitée par :

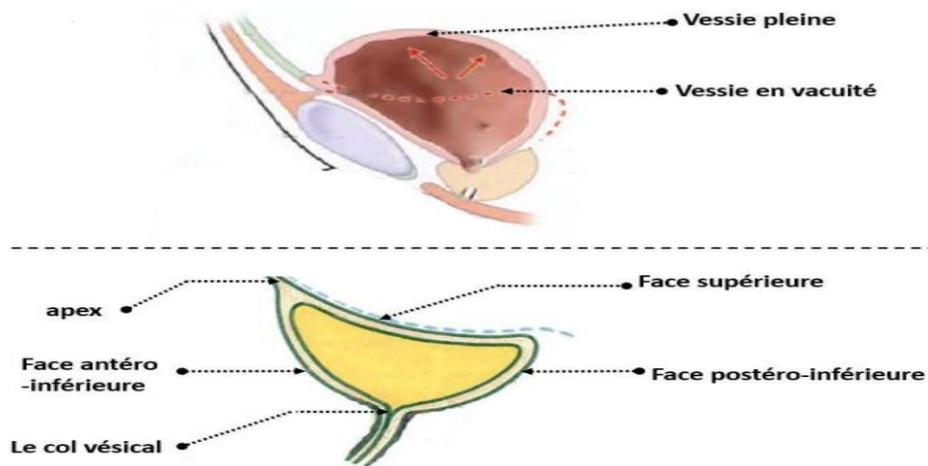
- en avant, la symphyse pubienne et le pubis ;
- en arrière, l'utérus et le vagin chez la femme, les vésicules séminales et le rectum chez l'homme ;
- en haut, le péritoine ;
- en bas, le diaphragme pelvien chez la femme, le diaphragme pelvien et la prostate chez l'homme ;
- latéralement, l'espace pelvi-rectal supérieur (Beal et Ficheux., 2017).

### 2.2. Forme de la vessie

Elle est piriforme et comprend :

- un corps globuleux ou ovoïde (réplétion) ou plat (vide) qui comprend deux faces antéro-inférieures et une face supérieure ;
- un apex représenté par son extrémité antérieure ;

- un fundus ou base représentée par la face postérieure ;
- un col à l'extrémité inférieure (Figure 3) (Dahami et al, 2020).



**Figure 3.** Vue latérale montrant la forme de la vessie (Dahami et al, 2020).

### 3. Structure de la vessie

#### 3.1. Dôme vésical ou détrusor

Le dôme vésical ou « détrusor », constitue l'ensemble des fibres musculaires de la vessie. Il est souple, mobile et expansif, est la partie réservoir chargée du stockage et de l'expulsion des urines qui s'adapte à chaque instant à son contenu et se contracte en force pour expulser l'urine au moment de la miction en s'amplifiant de contenir plus de 300 ml d'urine (capacité vésicale fonctionnelle classique).

#### 3.2. Fundus ou base vésicale.

La base vésicale est solidement attachée avec les organes sexuels internes et le tissu conjonctif du petit bassin. C'est à ce niveau que s'abouchent les uretères en postolatéral. Plus en avant, l'urètre prend naissance au niveau de la ligne médiane. Les deux uretères et l'urètre forme un triangle posé sur la pointe : le trigone vésical (figure 4) (Schwegler et Lucius, 2013).

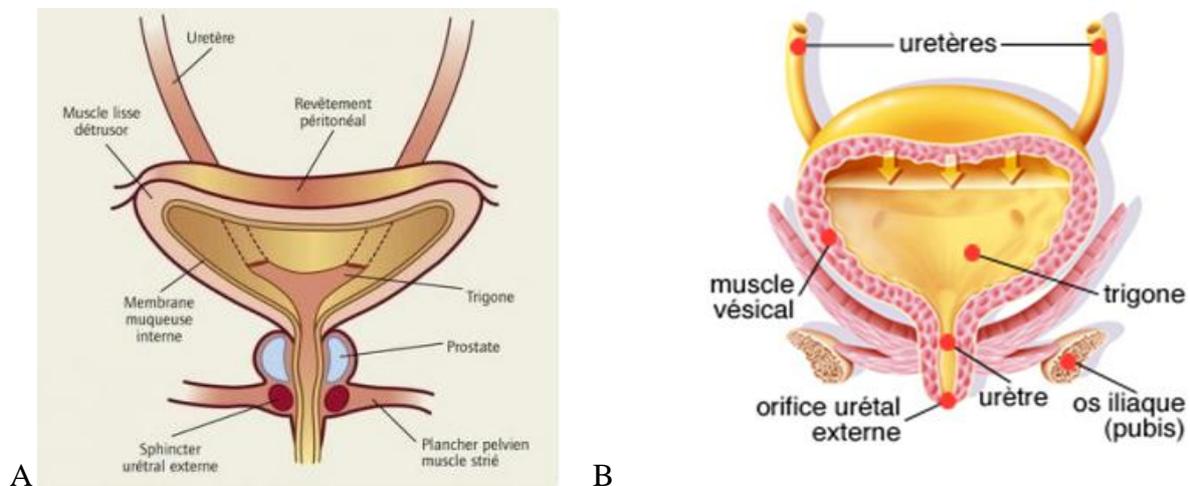
#### 3.3. Configuration interne de la vessie

On décrit trois orifices :

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

- l'orifice urétral, médian et plus inférieur (au sommet de la face postérieure), situé 2 à 3 cm sous les méats urétéraux et 2,5 ou 3 cm en arrière de la partie moyenne ou inférieure de la symphyse pubienne.

Ces trois orifices délimitent le trigone vésical, qui est de surface lisse quel que soit l'état de réplétion de la vessie. Entre les deux méats urétraux se situe le muscle interurétral. En arrière de celui-ci se trouve la fosse rétrotrigonale ou bas-fond vésical. Lors de la miction, l'ouverture de l'urètre prend la forme d'un entonnoir : c'est le col vésical (Figure 4) (Schwegler et Lucius, 2013).



**Figure 4.** Organe d'évacuation de l'urine (Schwegler et Lucius, 2013).

A. Coupe frontale à travers la vessie d'un homme.

B. Coupe frontale à travers la vessie d'une femme.

Dans les deux cas, il s'agit d'une vue antérieure sur le trigone vésical. C'est à ce niveau que s'abouchent les uretères et émerge l'urètre ; le sphincter externe entoure l'urètre et une partie de la musculature du plancher du bassin.

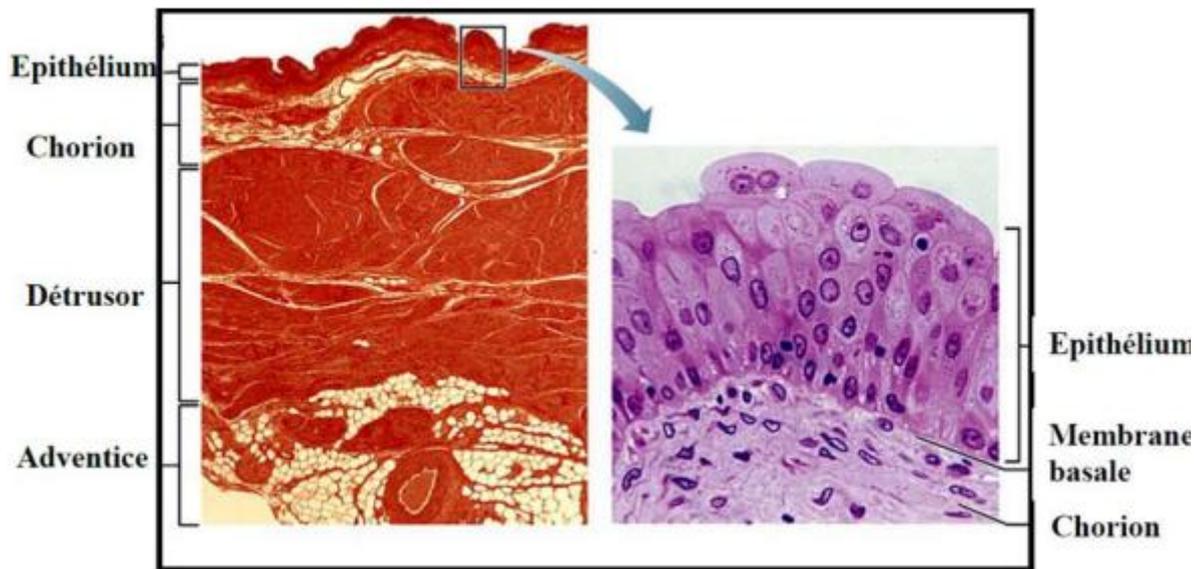
### 3.4 .Histologie de la vessie

Du point de vue histologique, la paroi vésicale est constituée de quatre tuniques : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse :

- la muqueuse l'épithélium transitionnel ou l'urothélium est extensible et son épaisseur varie en fonction de la distension vésicale. La forme des cellules change également: lorsque la vessie est remplie, les cellules, surtout les plus superficielles, s'aplatissent et s'allongent grâce à leur réserve membraneuse ;

- la sous muqueuse, richement vascularisée ;
- la musculuse, appelée aussi le détrusor, est une couche de muscle lisse très épais et présente trois couches : longitudinale externe ; circulaire moyenne et longitudinale interne.
- la séreuse, en continuité avec le péritoine.

Le plancher de la vessie est une région triangulaire appelée trigone. Chacun des angles du triangle comporte un orifice, latéral pour les deux uretères et apical pour l'urètre. Des fibres sympathiques innervent le trigone, les orifices urétéraux et les vaisseaux sanguins ; des fibres parasympathiques innervent les muscles lisses de la paroi (figure 5) (Torti et Lum, 1987).

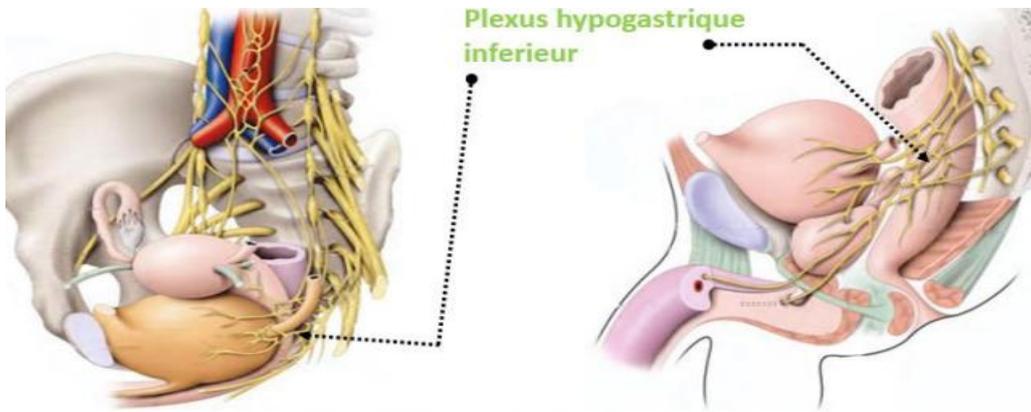


**Figure 5.** Coupe histologique de la paroi vésicale en microscopie optique  
(Torti et Lum, 1987)

### 3.5. Innervation de la vessie

L'innervation de la vessie est assurée par le plexus hypogastrique inférieur. Elle comprend des fibres sympathiques (en provenance des étages médullaires de T11 à L3 ) pour la fermeture du col et la relaxation du détrusor, des fibres parasympathiques(en provenance des étages médullaires de S2 à S4) d'action opposée (miction).

Par ailleurs, il existe une innervation somatique pour le sphincter strié qui déclenche l'inhibition du détrusor et inhibe le parasympathique de façon consciente (figure 6) (Lundberg et Brattberg, 1992) et (Dahami et al, 2020).

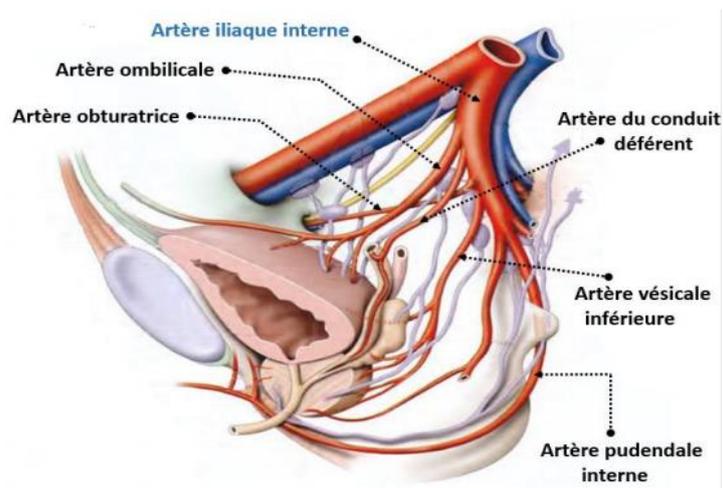


**Figure 6.** Vue latérale montrant l'innervation de la vessie (Dahami et al, 2020)

### 3.6. Vascularisation de la vessie

#### 3.6.1. Artères

Les artères antérieures sont fournies par l'artère pudendale interne et obturatrice. Les artères postérieures et inférieures dérivent l'artère vésicale inférieure et vésiculo-déférentielle. Les artères supérieures proviennent de l'artère ombilicale. Toutes ces artères sont des branches de l'artère iliaque interne (Figure 7) (Dahami et al, 2020)

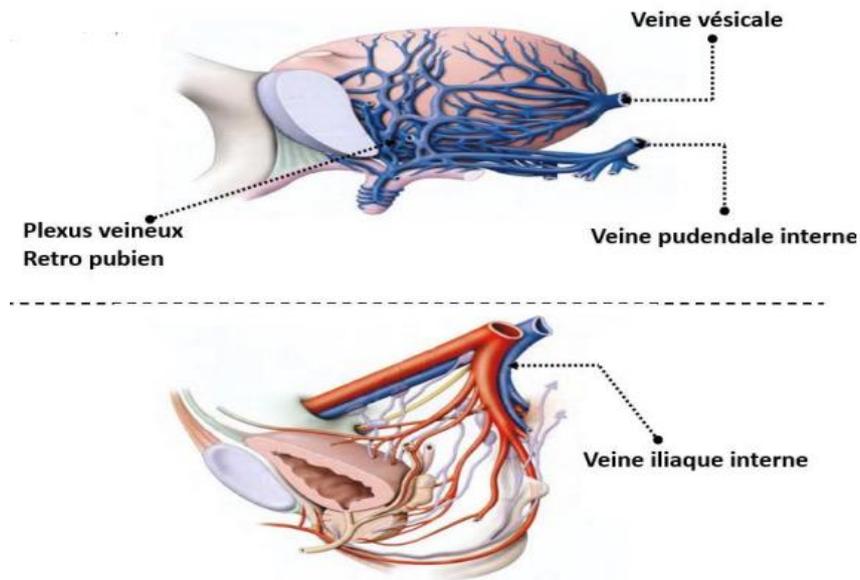


**Figure 7.** Vue latérale montrant les artères de la vessie (Dahami et al, 2020)

### 3.6.2. Veines

Les veines, très nombreuses, s'anastomosent entre elles et avec celles des organes de voisinage. Les veines des parois vésicales se jettent dans un réseau périvésical qui rejoint :

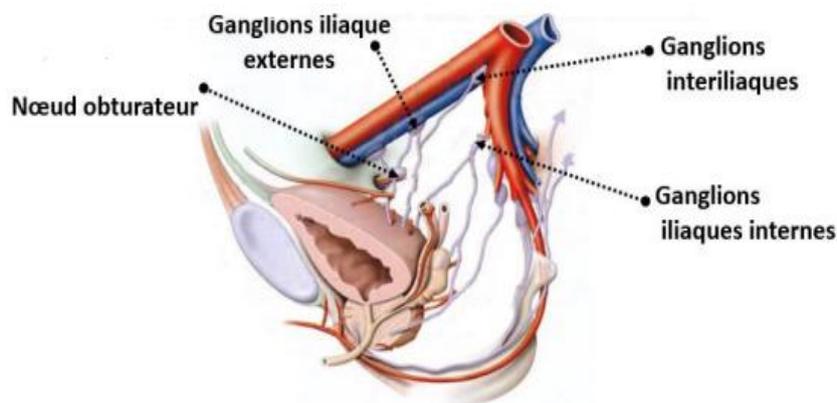
- en avant le plexus rétro pubien qui se draine lui-même dans les veines pudendales internes ;
- latéralement, les plexus vésicaux se drainent par les veines vésicales dans les veines iliaques internes (Figure 8) (Dahami et al, 2020).



**Figure 8.** Vue latérale montrant les veines de la vessie (Dahami et al, 2020)

### 3.6.3. Lymphatiques

Les lymphatiques des faces supérieure et antéro-inférieure aboutissent aux ganglions iliaques externes et les lymphatiques de la face postéro-inférieure vont aux ganglions hypogastriques (iliaques internes) (Figure 9) (Dahami et al, 2020).



**Figure 9.** Vue latérale montrant les lymphatiques de la vessie (Dahami et al, 2020).

# **Chapitre 2**

## **Epidémiologie**

## 1. Dans le monde

Le terme « cancer » est un terme général appliqué à un grand groupe de pathologies qui pouvant atteindre n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales pouvant essaimer dans d'autres organes, formant ainsi des métastases.

D'après le GLOBOCAN, 549 393 nouveaux cas de cancer de la vessie ont été recensés dans le monde en 2018. La mortalité était de 199 922 décès la même année et une nette évolution des cancers et un taux de mortalité sans cesse croissant sont constatés depuis 2008 (tableau 1) (Ghrieb et Mebarki, 2019).

**Tableau 1.** Incidence et mortalité dans des cancers dans le monde (Ghrieb et Mebarki, 2019)

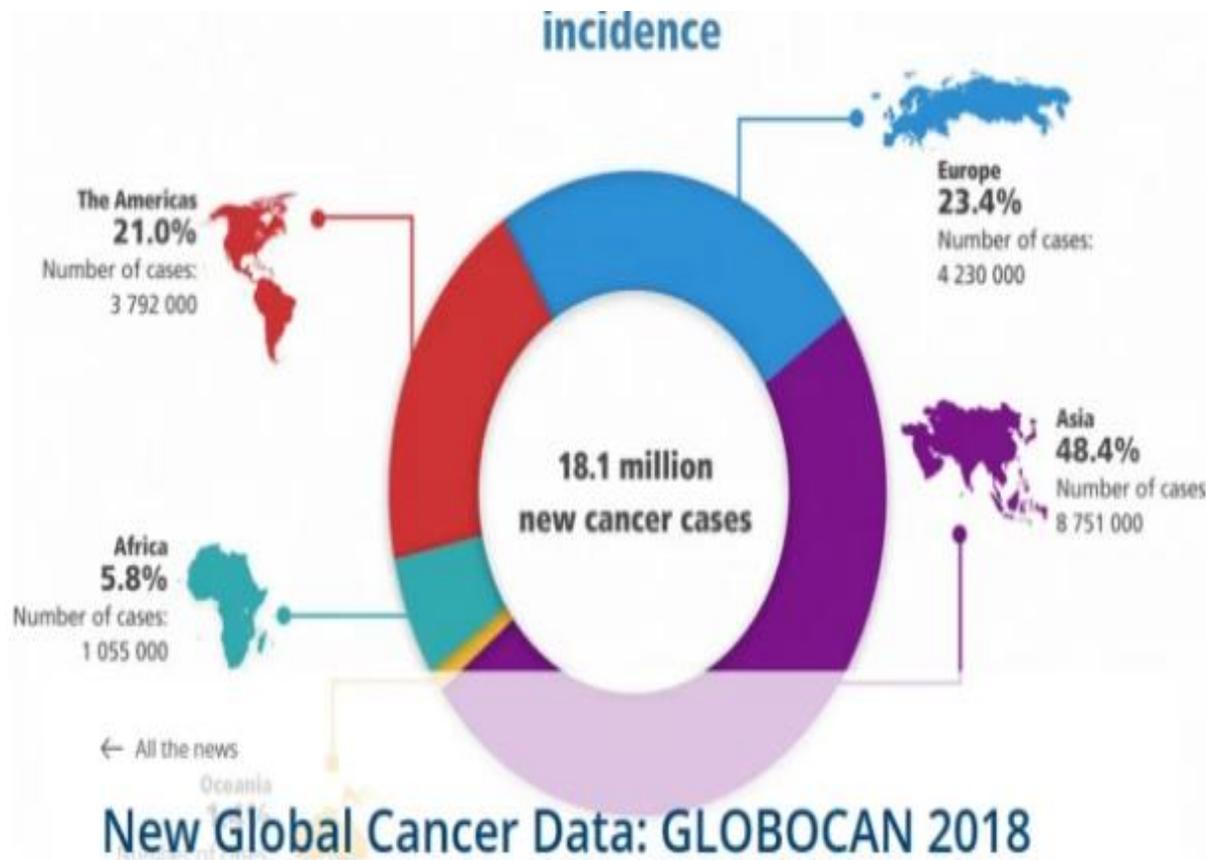
Année	Incidence	Mortalité
2018	18,1 Millions	9,6 Millions
2012	14,1 Millions	8,2 Millions
2008	12,7 Millions	7,6 Millions

Les taux d'incidence du cancer demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est relativement beaucoup plus élevée dans les pays en voie de développement, faute de détection précoce et d'accès aux traitements.

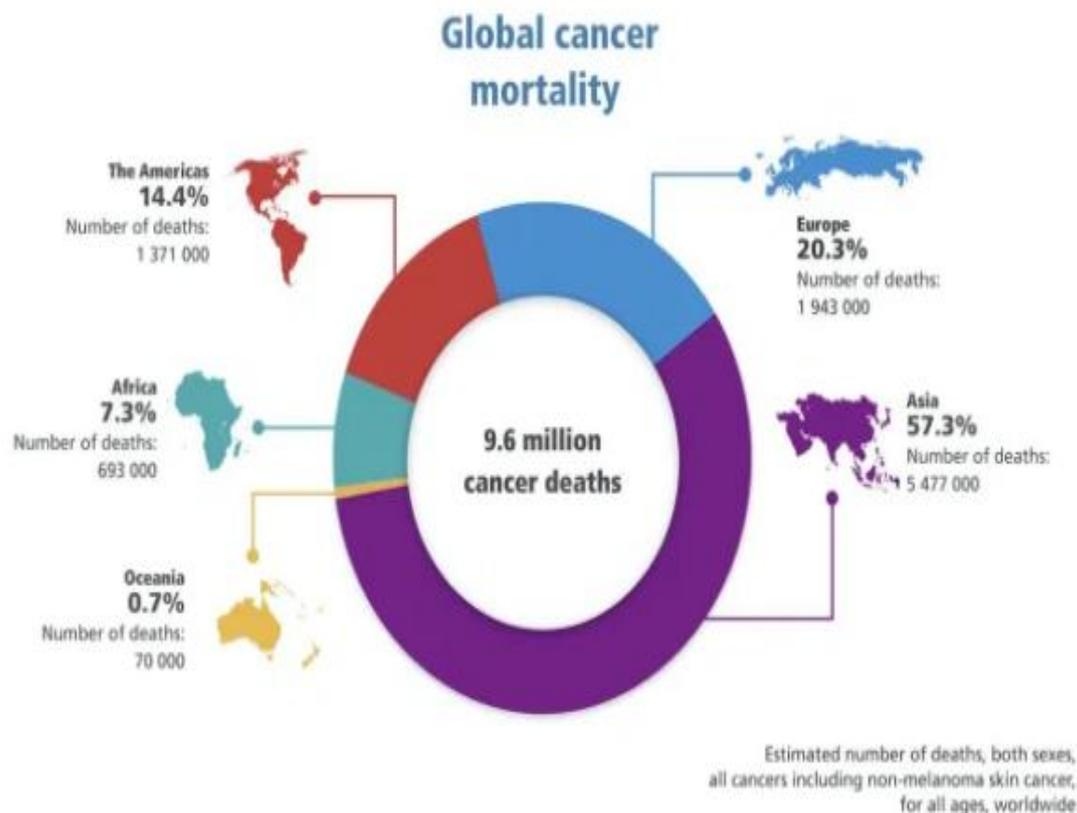
Les cancers du poumon et du sein sont les principaux cancers dans le monde en termes de nombre de nouveaux cas, on estime à environ 2,1 millions le nombre de diagnostics de chacun de ces cancers en 2018, qui représentent environ 11,6 % du fardeau total de l'incidence du cancer. Le cancer colorectal (1,8 million de cas, soit 10,2 % du total) est le troisième cancer, suivi par le cancer de la prostate (1,3 million de cas, 7,1 % du total), le cancer de l'estomac arrivant en cinquième position (1,0 million de cas, soit 5,7 % du total).

Le cancer de la vessie est le 7<sup>ème</sup> diagnostiqué dans la population masculine dans le monde, le onzième lorsque les deux sexes sont pris en compte et représente le 2<sup>ème</sup> cancer le plus

fréquent du tractus uro-génital après le cancer de la prostate, son incidence est de plus de 300 000 cas par an dans le monde ce qui représente 5 à 8% de tous les cancers (Kadouri et al, 2019).



**Figure 10.** Incidence du cancer dans le monde en 2018 (Ghrieb et Mebarki, 2019).



**Figure 11.** Mortalité par cancer dans le monde en 2018 (de Martel 2020).

## 2. Aux Etats Unis (USA)

Le cancer de la vessie occupe le 4ème rang des cancers chez les hommes et le 8ème rang chez les femmes et selon la société Américaine de statistique sur le cancer, 68810 cas sont diagnostiqués en 2014, avec 51230 hommes et 17580 femmes et représentent 7% de tous les cancers; la mortalité est d'environ 14100 cas par an en 2014. Par ailleurs, la mortalité a diminué de 5% entre 2004 et 2018. Elle est due probablement au programme de lutte contre le tabagisme (Wood et al, 2017).

## 3. En Europe

Le nombre annuel de nouveaux cas de cancers en Europe (40 pays) est estimé à 3,45 millions (dont près de 76 % du total des cas diagnostiqués dans l'Union européenne avec 1,8 million (53 %) d'hommes et 1,6 million (47 %) de femmes. Le cancer de la vessie se situe à la 7ème place avec 151297 cas soit 4,4 %. On estime qu'il est responsable de 4,1% des décès par cancer chez l'homme et de 1,8% chez la femme (Ferlay et al, 2016).

En France, l'incidence estimée des cancers, toutes localisations confondues, est de 355354 cas en 2016. Le nombre de décès par cancer s'élève à 148378 pour la même année, le taux de mortalité étant près de deux fois plus importantes chez l'homme que chez la femme. Avec près de 11 965 cas estimés, le cancer de la vessie est le 7<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent et représente 3 % des cancers. Il touche majoritairement des hommes : quatre hommes pour une femme. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 70 ans (Fragal,2016)

En Belgique, environ 65.000 cas de cancers sont diagnostiqués chaque année. Le cancer de la vessie occupe la 7<sup>ème</sup> place avec 4350 cas soit 6,65 %. Il est responsable de 990 cas de décès soit 3,3% (Ferlay et al ,2016)

#### **4. En Afrique**

Les pays du Maghreb et de l'Afrique de l'Ouest enregistrent les incidences les plus élevées du cancer de la vessie.

Au Sénégal, son incidence est de 2,5% avec un âge moyen de survenue de 45,5 ans et un sexe- ratio de 1,25 (Diao et al ,2018).

En Côte d'Ivoire, au moins 4 cancers urinaires sur 5 sont des cancers vésicaux ( Duvern et Battesti , 2016).

Au Cameroun, une étude rétrospective couvrant une période de 18 ans (2006-2018) indique le cancer de la vessie occupe le 19<sup>ème</sup> rang et représente seulement 1% de l'ensemble des cancers où la moyenne d'âge est de 35 ans avec 61% de patients ayant moins de 40 ans (Sow et al ,2016).

Au Mali, selon le registre des cancers de 2008 à 2010, le cancer de la vessie représente le 4<sup>ème</sup> cancer chez l'homme, le 5<sup>ème</sup> chez la femme. Le taux d'incidence est estimé à 3,6/100 000 habitants chez les hommes et 2,9/100 000 habitants chez la femme. La sex-ratio était de 1,2 en faveur des hommes. Le cancer de la vessie est responsable de 0,7% de décès par cancer chez l'homme, il arrive en 2<sup>ème</sup> position après le cancer du foie. Chez la femme, il est responsable de 0,4% de décès et arrive en 3<sup>ème</sup> position après le cancer du sein et celui du foie (Traore, 2015).

##### **4.1. En Egypte**

Le cancer de vessie est très fréquent et la mortalité est 3 fois plus importante qu'en Europe et 8 fois plus que l'Amérique du Nord, elle est due probablement à la nature agressive du type histologique (carcinome épidermoïde). (Gouda et al, 2018).

## **4.2. Au Maghreb**

### **4.2.1. Au Maroc**

L'incidence standardisée du cancer sur la population marocaine entre 2016-2018 est de 110,8/100000 chez les hommes et 100,4/100000 chez les femmes. Le cancer du poumon vient au premier rang chez l'homme (19,0 %) suivi du cancer de la prostate (15,5%) et la vessie (6,9%).

### **4.2.2 En Algérie**

Les cancers urologiques sont dominés par le cancer de la vessie et surviennent surtout chez les sujets âgés, avec une large prédominance masculine. L'étude Salah et al (2015) portant 348 cas de cancers urologiques publie que les sujets de sexe masculin étaient atteints dans 317 cas (91,09 %), soit un sex-ratio de 10,22. L'âge des patients variait de 21 à 90 ans, avec une moyenne de 65,03 ans. Selon la localisation du cancer, il a été noté une prédominance majoritaire des cancers de la vessie (210 cas, 60,30 %), suivie par celles de la prostate (98 cas, 28,1 %) et du rein (30 cas, 8,6 %). Au plan histologique, le cancer de la vessie était essentiellement des carcinomes urothéliaux infiltrants chez 130 cas (61,9 %) et non infiltrants chez 70 cas (33,33 %).

### **4.2. 3. En Tunisie**

Le cancer de la vessie chez l'homme est décrit au deuxième rang après le cancer du poumon, avec une incidence de 15,6 cas pour 100 000 habitants (Ben Hassine, 2019)

# **Chapitre 3**

## **Anatomopathologie**

Le cancer de la vessie a comme origine principale, le dérèglement de cellules urothéliales (cellules de la muqueuse), induisant la multiplication excessive de ces cellules et l'apparition de tumeurs vésicales pouvant être bénignes ou malignes. Il se présente sous deux formes différentes : les tumeurs d'origine épithéliales qui représentent plus de 90% des cas et les tumeurs non-épithéliales moins de 10% des cas.

### 1. Tumeurs d'origine épithéliales

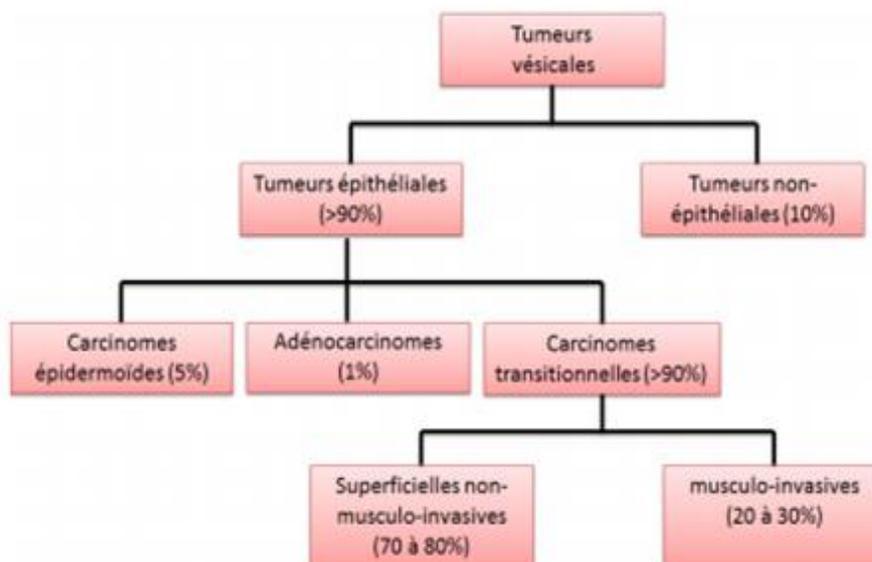
Les tumeurs d'origine épithéliales regroupent :

- les tumeurs à cellules transitionnelles, également appelées carcinomes urothéliaux ou paramalpighiens (environ 75 à 90% de tous les cancers vésicaux) ;
- les carcinomes pavimenteux également appelés carcinomes épidermoïdes (environ 5%), les adénocarcinomes et plus rarement les carcinomes non différenciés ;
- les carcinomes mixtes et les cancers de type rare.

### 2. Tumeurs non-épithéliales

Les tumeurs non-épithéliales sont rares et regroupent :

- les tumeurs conjonctives bénignes et les tumeurs malignes (sarcomes, lymphomes) ;
- les tumeurs secondaires sont à localisation secondaires de cancers du rectum, de l'ovaire ou encore de la prostate (figure 1) (Renaudin, 2006).



**Figure 12.** Répartition des différents types des tumeurs vésicales (Renaudin, 2006).

### 3. Macroscopie des tumeurs vésicales

Les données de la macroscopie sont fournies par l'urologue au cours de la cystoscopie ou par les pathologistes sur les pièces opératoires ou des copeaux de résection trans-urétrale (RTUV) de résection. L'examen anatomopathologique doit être réalisé afin de porter une identification complète de la tumeur : son type histologique, son stade (TNM) et le grade de la tumeur. Les différents aspects sont décrits dans le tableau ci-après (Tableau 2) (Ferlay et al ,2008) (Touré 2020).

**Tableau 2.** Aspect macroscopique des tumeurs (Touré 2020).

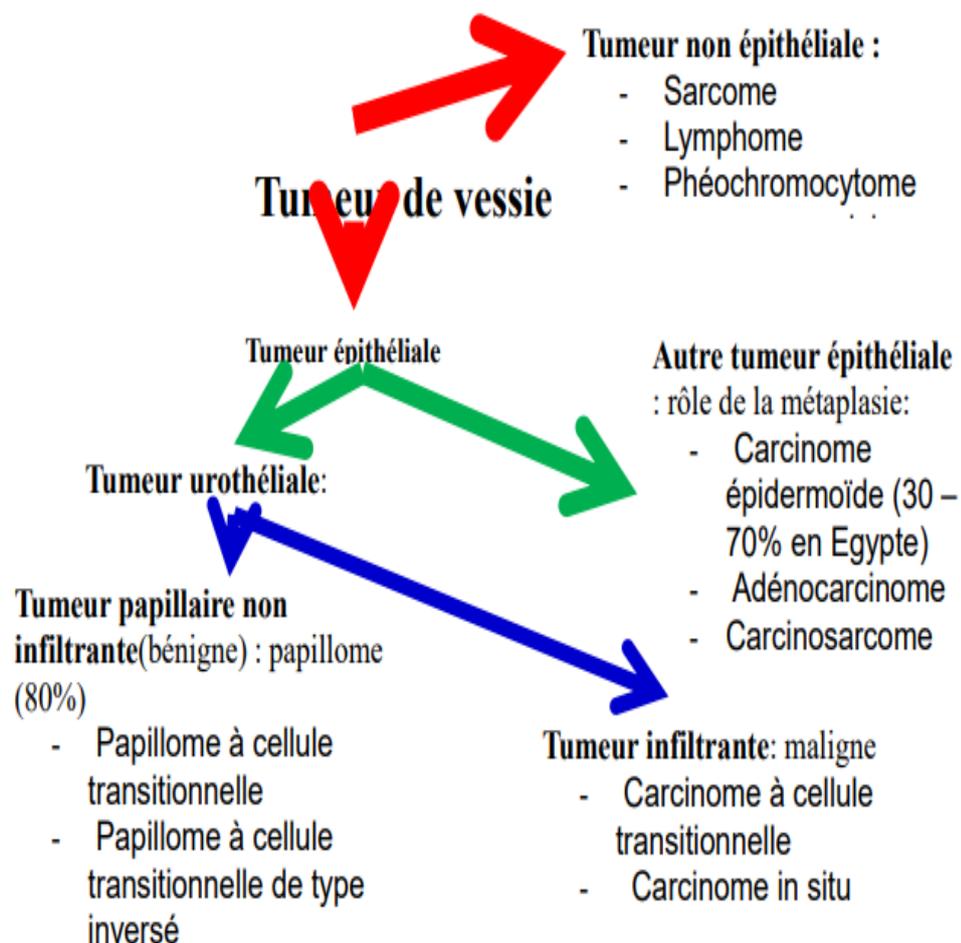
Types	Aspect	Base d'implantation	Nombre
Tumeur non infiltrante	Végétation papillaire fine arborescente	Souple+++ Reliée à la paroi par un pédicule étroit	Unique ou multiple
	Végétation papillaire compacte et d'aspect muriforme	Pédicule large ou sessile	
Tumeur infiltrante	Végétante Ulcéreuse Ulcéro-végétante	Rigide++++ Parfois endophytique	Souvent en foyer unique
Carcinome in situ	Plan, muqueuse rougeâtre ou dépoli mais parfois normale	Pas de base d'implantation	Isolé (CIS primitif) Ou associé à une tumeur visible.

### 4. Microscopie des tumeurs épithéliales

Les tumeurs épithéliales peuvent être divisées en deux catégories principales : les lésions bénignes ou papillomes et les lésions malignes ou carcinomes :

- **les papillomes** comprennent les papillomes à cellules transitionnelles, les papillomes à cellules transitionnelles de type inversé et les papillomes épidermoïdes ;
- **les carcinosarcomes** sont des tumeurs malignes souvent d'aspect polyploïde constituées d'un contingent cellulaire épithélial et d'un contingent cellulaire mésenchymateux intimement mêlés l'un à l'autre (Figure 2) (Touré 2020).
  - les carcinomes à cellules transitionnelles : ils représentent 90% du type histologique ;

- les carcinomes in situ : ce terme s'applique aux lésions qui présentent une néoplasie nette de l'épithélium superficiel sans formation de structure papillaire et sans infiltration ;
- le carcinome épidermoïde vésical, tumeur rare, ne représente que 4 à 6 % des tumeurs vésicales observées dans les pays occidentaux et touche plus fortement la population de race noire, où il représente 10 à 30 % des cancers de la vessie. À la différence des carcinomes à cellule transitionnelle, les carcinomes sont épidermoïdes typiquement sessiles, nodulaires, infiltrant et parfois ulcéreux. Ses facteurs de risque regroupent essentiellement la bilharziose urinaire et les facteurs mécaniques et chimiques irritatifs vésicaux (Cusseno, 2006) et (Hoch et al, 2014).

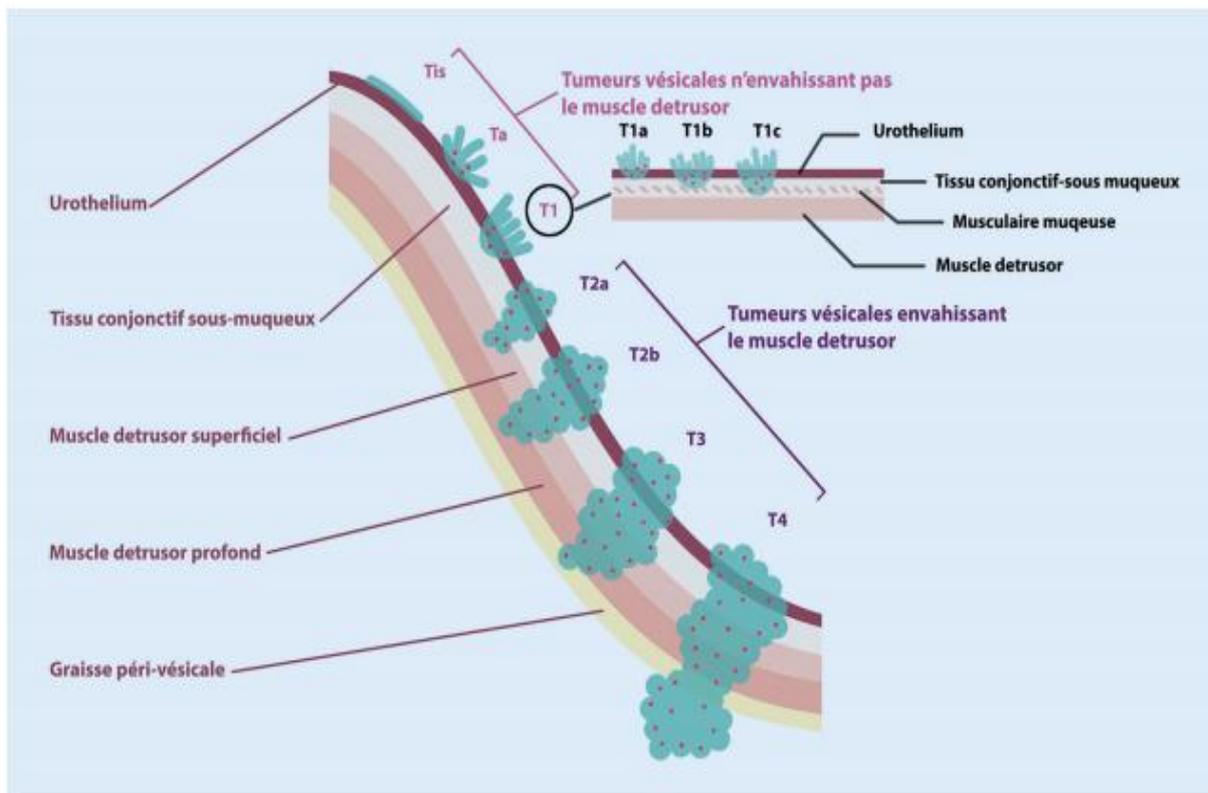


**Figure 13.** Différentes tumeurs de vessie (Touré 2020)

## 5. Classification clinicopathologique des tumeurs vésicales

La classification clinicopathologique des tumeurs vésicales se fait selon deux paramètres histologiques : le stade tumoral décrivant le degré d'infiltration de la tumeur dans la paroi vésicale et le grade tumoral illustrant le degré de différenciation des cellules tumorales. L'étude histologique des copeaux de résection de la tumeur primitive permettra ainsi la détermination de ces deux paramètres. Ces derniers vont guider le choix de la thérapie. De ces deux facteurs vont découler différents types de classifications clinicopathologiques.

La dénomination TVNIM est utilisée pour les tumeurs de vessie (TV) n'infiltrant pas le muscle et celle de TVIM en cas d'infiltration tumorale du détrusor (Figure 3) (Rouprêt et al 2018), (Grobet-Jeandin, 2019).



**Figure 14.** Différents stades tumoraux de la vessie (Grobet-Jeandin, 2019)

De nombreuses systèmes de classifications ont été proposées afin d'essayer de déterminer le degré de malignité et d'évolutivité des différentes formes tumorales. Parmi ces systèmes on peut citer :

### **5. 1 . Classification TNM selon Pfister ( 2010)**

T=Tumeurs primitives

.Tx= Tumeur primitive non évaluable

.T0 =Tumeur primitive non retrouvée

.Ta= Carcinome papillaire non invasif

Tis= Carcinome in situ « plan »

.T1 =Tumeur envahissant le chorion

.T2= Tumeur envahissant la musculature

– T2a= Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne)

– T2b= Tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)

.T3= Tumeur envahissant le tissu péri-vésical

– T3a= hissement microscopique

– T3b= Envahissement extra-vésical macroscopique

.T4= Tumeur envahissant une structure péri-vésicale

– T4a= Prostate, vagin ou utérus

– T4b= Paroi pelvienne ou abdominale

N=Ganglions lymphatiques régionaux

.Nx= Ganglions non évaluables

.N0= Absence de métastase ganglionnaire régionale

.N1= Métastase ganglionnaire unique < 2 cm

.N2= Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm

.ou métastases ganglionnaires multiples < 5 cm

.N3= Métastase(s) ganglionnaire(s) > 5 cm

M= Métastases à distance

.Mx= Métastases non évaluable

.M0= Absence de métastase à distance

.M1= Métastase (s) à distance (Pfister et al,2013).

**Tx** : le stade de la tumeur primitive vésicale ne peut-être précisé en raison d'un manque d'informations nécessaire.

**T0** : pas de tumeur vésicale primitive mise en évidence.

**Ta** : carcinome papillaire superficiel non invasif.

**Tis** : carcinome in situ ou CIS ou carcinome plan non invasif.

**T1** : la tumeur a franchi la membrane basale et s'étend dans le tissu conjonctif sous-jacente. Elle n'a pas envahi le muscle vésical.

**T2** : la tumeur envahit le muscle vésical. Elle est infiltrante.

**T2a** : la tumeur se développe uniquement dans la moitié la plus superficielle du muscle vésical.

**T2b** : la tumeur se développe dans la partie profonde du muscle.

**T3** : la tumeur a envahi toute l'épaisseur du muscle vésical et au-delà dans la graisse péri-vésicale.

**T3a** : l'extension dans la graisse péri-vésicale n'a pu être déterminée que par le microscope.

**T3b** : l'extension dans la graisse vésicale est si importante qu'elle a pu être décrite par l'imagerie (scanner) ou constatée en peropératoire par le chirurgien.

**T4** : la tumeur se développe au-delà de la graisse péri-vésicale et envahit les organes de voisinage. Elle se développe notamment dans le parenchyme prostatique, les vésicules séminales, l'utérus, le vagin, la paroi pelvienne ou la paroi abdominale.

**T4a** : la tumeur envahit le parenchyme prostatique chez l'homme ou l'utérus et/ou le vagin chez la femme.

**T4b** : la tumeur envahit les parois pelviennes ou la paroi abdominale. Dans la cavité vésicale, les localisations de la tumeur peuvent être uniques ou multiples au même moment.

S'il existe plus d'une formation tumorale dans la vessie, la lettre **m** est ajoutée à la catégorie T définissant cette tumeur.

### **La lettre N dans le cancer de la vessie**

La lettre N décrit uniquement l'extension de la tumeur vers les ganglions lymphatiques qui drainent la vessie, au niveau du pelvis. Il s'agit des ganglions lymphatiques qui sont situés dans les chaînes lymphatiques le long des gros vaisseaux, et notamment le long des artères iliaques primitives et externes. Ce sont les **ganglions lymphatiques régionaux** de la vessie. Toute extension dans d'autres ganglions lymphatiques est considérée comme correspondant à un envahissement des ganglions lymphatiques distaux.

L'extension à ces ganglions lymphatiques distaux est équivalente à des métastases et elle est décrite avec la lettre M.

Cette extension aux ganglions lymphatiques régionaux est souvent affirmée par la chirurgie car elle est souvent méconnue par l'imagerie.

**NX** : L'état des ganglions lymphatiques régionaux ne peut être précisé en raison d'un manque d'informations.

**N0** : pas d'extension aux ganglions lymphatiques régionaux.

**N1** : la tumeur a essaimé vers un seul ganglion lymphatique dans le pelvis.

**N2** : le cancer a essaimé à 2 ou plus de 2 ganglions lymphatiques dans le pelvis.

**N3** : le cancer a essaimé au niveau des ganglions lymphatiques le long de l'artère iliaque primitive.

### **La lettre M dans le cancer de la vessie**

**M0** : pas d'élément évoquant une extension à distance.

**M1** : le cancer a essaimé à distance de la vessie, soit vers des ganglions lymphatiques distaux, soit vers les os, le poumon ou le foie ou encore le cerveau (Pfister et al, 2013).

## **5.2. Classification OMS**

La classification OMS de 1973 a longtemps été utilisée classant les tumeurs en carcinomes de grade 1 (G1= peu différenciée), grade 2 (G2 = moyennement différenciée), et grade 3 (G3= indifférenciée). Cette classification a été remplacée par la classification OMS 2004. Cette nouvelle classification paraît plus en adéquation avec les marqueurs tumoraux vésicaux ; présente une meilleure reproductibilité que la classification OMS 1973 ; décrit de façon exhaustive les différents « variantes » des tumeurs urothéliales infiltrantes. Ces contingentes variantes pouvant modifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Elle classe les tumeurs en carcinomes de bas grade (regroupant les G1 et certains G2) ou en carcinomes de haut grade (regroupant certains G2 et les G3). (Pfister, 2016).

### 5.3. Classification TNM-UICC

La classification décrivant le stade tumoral est la classification « TNM-UICC » de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC):

- la lettre « T » (Tumeur) suivie d'un chiffre allant de 0 à 4 décrit l'extension de la lésion dans la paroi de la vessie. Par exemple, les tumeurs classifiées T4 sont les plus invasives et s'étendent aux organes adjacents :
- la lettre « N » (ganglion ou Node en anglais) suivie d'un chiffre allant de 0 à 3 détermine la taille et le nombre de ganglions lymphatiques atteints.
- la lettre « M » (Métastase) suivie d'un 0 ou d'un 1 indique si le cancer s'est étendu ou non à des organes distants ou aux ganglions lymphatiques qui sont loin de la vessie ( Tableau 02) (Rouprêt et al 2018)

La classification TNM utilisée actuellement est celle de la 7ème édition datant de 2009, avec une actualisation datant de 2017.

**Tableau 3.** Classification TNM, 2017 (Rouprêt et al 2018)

**Classification TNM (UICC, état 2017)**

<b>T</b> sert à déterminer la taille de la tumeur. Son extension locale est exprimée par des chiffres entre 0 et 4 : plus le chiffre est élevé, plus la tumeur s'est étendue et le stade de la maladie est avancé.	
<b>Tis</b>	Tumeur <i>in situ</i> (parfois carcinome <i>in situ</i> ou C <sub>is</sub> ), autrement dit limitée à la couche superficielle de la muqueuse. Les spécialistes parlent de tumeur « plane », car elle repose aplatie sur la muqueuse.
<b>Ta</b>	La tumeur reste confinée à la muqueuse et s'infiltré dans la vessie en présentant un aspect papillaire.
<b>T1</b>	La tumeur atteint la sous-muqueuse ou tissu conjonctif interne ( <i>lamina propria</i> ).
<b>T2</b>	La tumeur s'infiltré dans la couche musculaire de la vessie :
<b>T2a</b>	la tumeur s'infiltré dans la partie superficielle du muscle (moitié interne);
<b>T2b</b>	la tumeur atteint la partie profonde de la couche de muscle (moitié externe);
<b>T3</b>	La tumeur progresse dans le tissu adipeux périvésical.
<b>T3a</b>	les cellules cancéreuses sont reconnaissables au microscope seulement;
<b>T3b</b>	les cellules cancéreuses sont reconnaissables à l'œil nu.
<b>T4</b>	La tumeur a envahi :
<b>T4a</b>	soit la prostate, l'utérus ou le vagin
<b>T4b</b>	la paroi abdominale ou pelvienne.
<b>N</b> La lettre <i>N</i> ( <i>node</i> en anglais) sert à exprimer le degré d'atteinte des ganglions lymphatiques voisins.	
<b>N0</b>	les ganglions lymphatiques voisins sont intacts.
<b>N1</b>	un ganglion lymphatique du petit bassin est atteint.
<b>N2</b>	Plusieurs ganglions lymphatiques du petit bassin sont atteints.
<b>N3</b>	Les ganglions lymphatiques situés le long des artères du bassin sont touchés.
<b>M</b> La lettre <i>M</i> permet de déterminer la présence de métastases ou métastases à distance. Il s'agit de cellules cancéreuses de la vessie qui se développent dans d'autres organes.	
<b>M0</b>	Absence de métastases
<b>M1</b>	Présence de métastases. Les plus fréquentes en cas de cancer de la vessie apparaissent dans : les poumons, le foie, les os, ou bien encore dans l'utérus, le vagin ou la prostate.

D'un point de vue terminologie, il est de bon usage désormais de ne plus appeler le carcinome urothélial « carcinome transitionnel », terme considéré comme

obsolète. Dans la vessie, le stade pTNM est un des facteurs pronostiques les plus importants, notamment pour la prise en charge et la stratégie thérapeutique du patient (résection avec re-résection ou cystectomie, instillations de BCG, etc.). La stadification selon la classification TNM 2017 qui est l'élément pronostique majeur dont dépend le schéma thérapeutique (Tableau 03)(Rouprêt et al 2018).

## **6. Stade tumoral**

Le stade tumoral est déterminé par le degré d'infiltration de la tumeur dans la paroi vésicale, l'extension de la tumeur en dehors de la vessie et l'envahissement éventuel des ganglions ou d'autres organes à distance ou métastases dont 70% à 80% des tumeurs primitives sont des tumeurs superficielles et 20% à 30% sont des tumeurs invasives (Adrian, 1998).

Le stade du cancer de la vessie est un facteur pronostique important ; en effet, le stade superficiel a un pronostic plus favorable que le stade invasif. De plus, le stade de la tumeur est étroitement corrélé à la récurrence et à la progression de la maladie donc à la survie des patients.

La classification qui décrit le stade tumoral est la classification « TNM-UICC » de l'*American Joint Committee on Cancer* :

- la lettre « T » (Tumeur) suivie d'un chiffre allant de 0 à 4 décrit l'extension de la lésion dans la paroi de la vessie. Par exemple, les tumeurs classifiées T4 sont les plus invasives et s'étendent aux organes adjacents,
- la lettre « N » (ganglion ou *Node en anglais*) suivie d'un chiffre allant de 0 à 3 détermine la taille et le nombre de ganglions lymphatiques atteints,
- la lettre « M » (Métastase) suivie d'un 0 ou du chiffre 1 indique si le cancer s'est étendu ou non à des organes distants ou aux ganglions lymphatiques qui sont loin de la vessie (Adrian, 1998).

**Tableau 4.** Classification TNM 2009 des tumeurs vésicales (Wallerand, 2009).

TUMEUR (T)	GANGLION (N)	MÉTASTASE (M)
- Tx : tumeur primitive ne pouvant être classée - T0 : pas de tumeur primitive décelable  TNMIM - pTa : tumeur papillaire non invasive - pTis : carcinome in situ : tumeur plane - pT1 : tumeur envahissant le chorion  TMM - pT2 : tumeur envahissant la musculature - pT2a : tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne) - pT2b : tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe) - pT3 : tumeur envahissant le tissu périvésical - pT3a : envahissement microscopique, - pT3b : envahissement macroscopique (masse extravésicale) - pT4 : envahissement d'un organe périvésical ou de la paroi - pT4a : prostate, utérus ou vagin - pT4b : paroi pelvienne ou paroi abdominale	- Nx : ganglions non évaluables - N0 : pas de métastase ganglionnaire  - Atteinte des ganglions hypogastriques, obturateurs, iliaques externes ou pré-sacrés : - N1 : un seul ganglion atteint - N2 : plusieurs ganglions atteints  - Atteinte des ganglions de l'iliaque commune : - N3 : un ou plusieurs ganglions	- Mx : la présence de métastases à distance ne peut être évaluée - M0 : Pas de métastases à distance - M1 : Une ou plusieurs métastases à distance

## 6.1 Tumeurs superficielles (non invasives)

Les tumeurs superficielles sont des tumeurs qui n'infiltrant pas le muscle de la paroi vésicale.

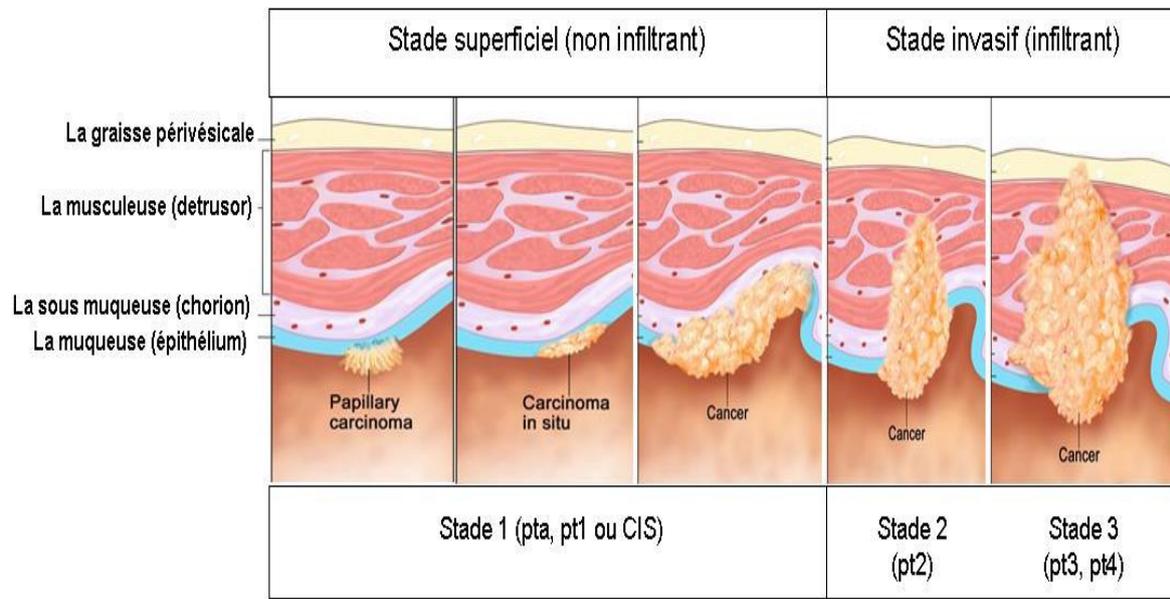
On distingue :

- le polype superficiel ou papillome qui constitue une tumeur papillaire superficielle envahissant seulement la muqueuse et classé dans le stade pTa,
- le carcinome in situ noté CIS ou TIS correspondant à une tumeur superficielle, de haut grade quia une forme plate souvent diffuse et qui envahit seulement la muqueuse,
- les tumeurs qui montrent l'invasion de la sous-muqueuse et classées dans le stade pT1(Figure1).

Il est important de noter que le groupe des tumeurs superficielles constituent un groupe très hétérogène. Les principaux risques évolutifs de ces tumeurs vésicales superficielles sont la récurrence et la progression.

## 6.2. Tumeurs infiltrantes ou invasives

Les tumeurs infiltrantes ou invasives, tumeurs infiltrant le muscle de la paroi vésicale, sont des tumeurs vésicales envahissantes, ne présentent que 25 à 30% de toutes les tumeurs vésicales, se définissent par l'infiltration de la musculature de la paroi vésicale et peuvent même envahir les structures pelviennes avoisinantes (stade T2 et T3) (Figure 15) (Wallerand, 2009).



**Figure 15.** Schéma montrant les différentes couches de la paroi de la vessie ainsi que les différents stades anatomopathologiques selon la classification TNM (Wallerand, 2009).

## 7. Grade tumoral

Le grade est déterminé par le degré de la différenciation des cellules cancéreuses et par l'importance des anomalies cellulaires présentes dans la tumeur. Le degré de différenciation est estimé par étude de la morphologie et du comportement des cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales.

L'OMS et l'ISUP ont publié une nouvelle classification du grade tumoral basée sur des critères morphologiques et cytologiques distinguant 4 groupes :

- LMP (Low Malignant Potential), Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité,
- G1 : Carcinome de bas grade (20 à 30 %),
- G2 : Carcinome de moyen grade (50 %),

➤ G3 : Carcinome de haut grade (30 %).

En effet, les tumeurs dérivant de cellules cancéreuses bien différenciées avec une morphologie et un comportement proche de ceux des cellules normales, ont tendance à se développer lentement et risquent moins de se propager. Elles sont alors classées comme des tumeurs **de bas grade**.

Les tumeurs contenant des cellules cancéreuses moyennement différenciées, avec une morphologie et un comportement plus éloignés de ceux des cellules normales, ont tendance à se développer.

Enfin, les tumeurs contenant des cellules cancéreuses peu différenciées ou indifférenciées, avec une morphologie et un comportement très loin des cellules normales, ont tendance à se développer plus rapidement et sont plus susceptibles de se propager. Elles sont alors classées comme des tumeurs de haut grade (Sauter, 2004).

# **Chapitre 4**

## **Cancérogenèse**

La cancérogénèse se décrit par l'acquisition de certaines propriétés des cellules qui les rendent immortelles avec une capacité proliférative illimitée. En effet, le nombre de divisions pour une cellule humaine est limité par un mécanisme, appelé sénescence. Les cellules tumorales deviennent également insensibles aux signaux inhibiteurs de la prolifération. Elles acquièrent de plus la capacité de susciter une néoangiogénèse (processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux existants. La masse tumorale se vascularise, apportant ainsi l'oxygène et les nutriments nécessaires à la survie des cellules cancéreuses) et la capacité d'invasion ou d'infiltration des tissus environnants ou distants. Les cellules cancéreuses sont en effet capables de passer à l'intérieur d'un vaisseau sanguin afin d'être transportées dans un autre organe où elles vont générer une seconde tumeur (métastase) (Guichet, 2021).

La cancérogénèse évolue en trois étapes : l'initiation, la promotion, la progression et la dissémination. Des agents néfastes affectent une cellule normale et l'initient à la cancérogénèse. La cellule entre en phase de promotion tumorale. Elle subit des lésions au niveau de l'ADN et cela déclenche la prolifération incontrôlée. Des oncogènes sont activés et des gènes suppresseurs sont inactivés pour amener les cellules en phase de progression qui peut durer des années. Finalement, le cancer s'établit et peut être diagnostiqué (Béliveau, 2007).

## **1. Différentes étapes de la cancérogénèse (multi-étapes)**

### **1.1. Initiation**

L'initiation, étape clé de la cancérogénèse, est la conséquence d'une mutation dans l'ADN par un carcinogène « dit initiateur » qui va engendrer un changement fonctionnel de l'ADN de la cellule atteinte. Lors de cette modification, la cellule mutée atteint des nouvelles caractéristiques lui donnant son caractère de malignité ; ces transformations conduisent à l'émergence de la cellule qui prolifère intensément pour engendrer de nombreuses cellules qui vont s'accumuler pour former une hyperplasie appelée tumeur

Cette étape est induite après exposition à des agents carcinogènes, qu'ils soient physiques comme les rayonnements ou chimiques comme le tabac ou encore viraux comme EBV (virus d'**Epstein-Barr**), HPV (papillomavirus humains).

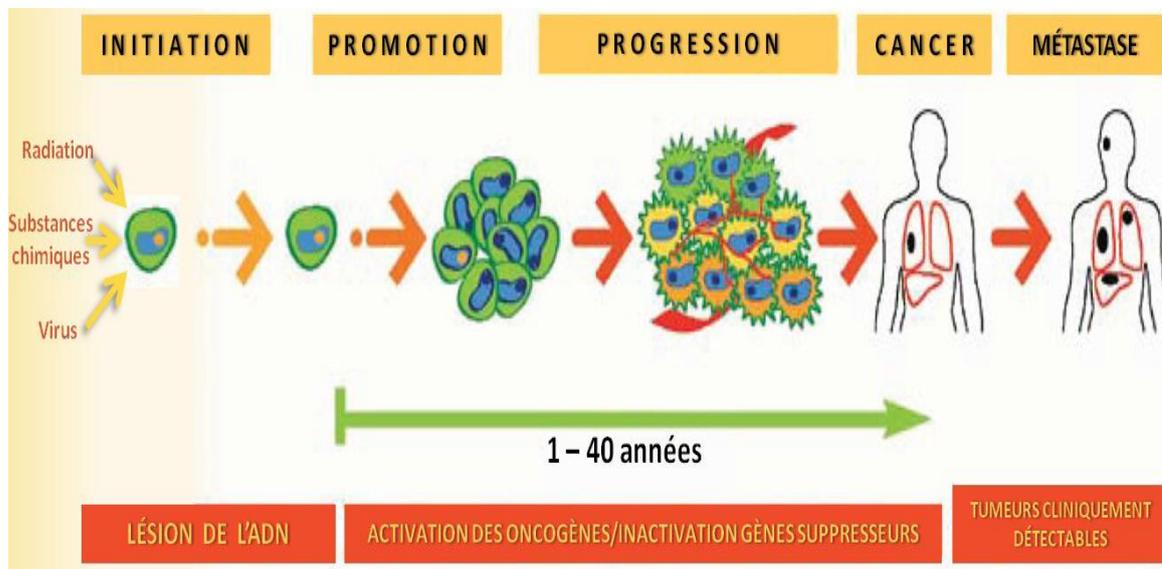
### 1.2 Promotion ou prolifération

Cette étape survient lors d'expositions répétées et prolongées, n'entraînant pas cette fois-ci des mutations, mais favorisant la prolifération cellulaire avec expression de la mutation initiale.

### 1.3. Progression

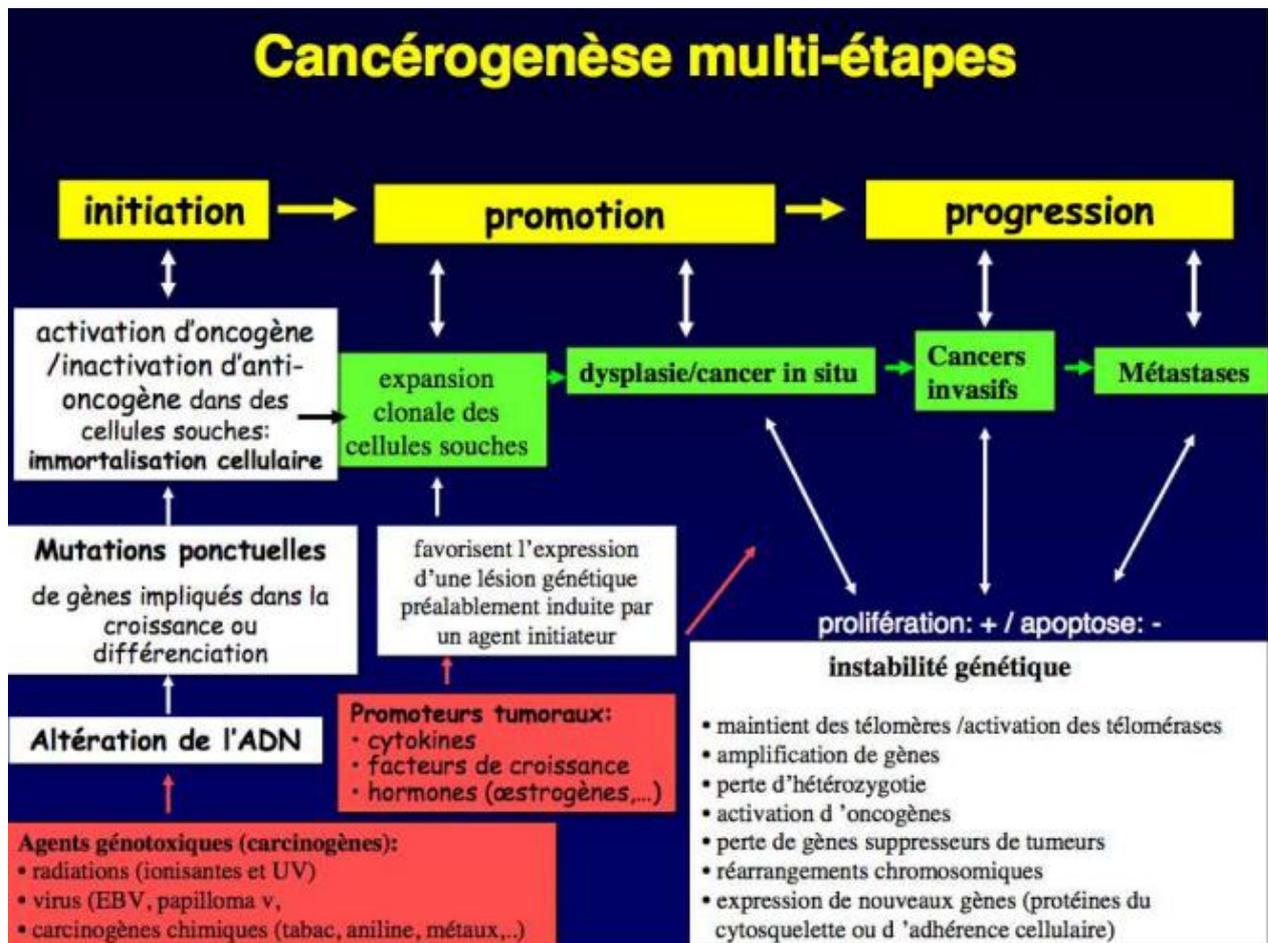
Au cours de la progression tumorale, quelques cellules cancéreuses de la tumeur primaire pourraient réactiver un programme embryonnaire latent appelé transition épithélio-mésenchymateuse (EMT en anglais), et qui serait une étape clé dans la dissémination tumorale et par conséquent le développement métastatique (Pascussi, 2016).

Au cours de cette phase, de nombreux mécanismes interviennent dans le but de détruire la membrane basale, parmi eux comme la production de protéases pour détruire la matrice extracellulaire, la perte de molécules d'adhésion et l'angiogenèse ou autrement dit la néo-angiogenèse (Figure 16) (Béliveau, 2007).



**Figure 16.** Étapes de la cancérogenèse (Béliveau, 2007).

Ainsi, un certain nombre de tumeurs sécrètent des facteurs de croissance, qui vont activer l'angiogenèse; d'autres tumeurs vont stimuler les cellules saines les entourant pour la synthèse et la sécrétion de ces facteurs de croissance comme : le b-FGF (basic fibroblast growth factor, facteur de croissance des fibroblastes basiques), le TGF- $\alpha$  (transforming growth factor  $\alpha$ , facteur de croissance transformant  $\alpha$ ) et le VEGF (vascular endothelial growth factor, facteur de croissance endothélial vasculaire) (Figure 17) Guichet, 2021).



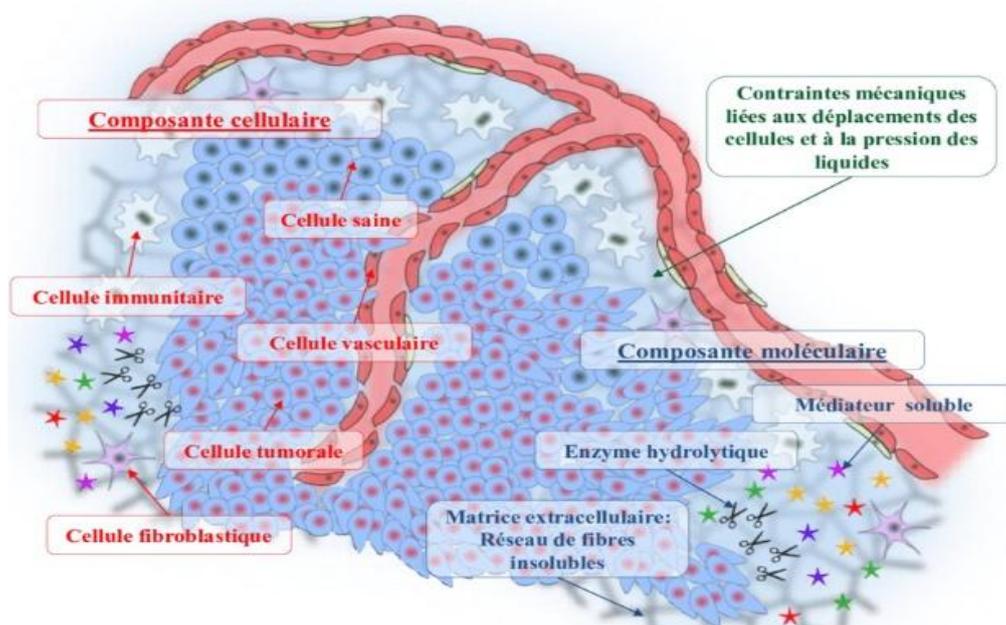
**Figure 17.** Etapes de la cancérogénèse (multi-étapes) (Guichet, 2021).

## 2 .Micro environnement tumoral

La présence d'une tumeur influence de manière significative les tissus sains dans la zone où elle est implantée. Cela crée un environnement singulier désigné par le terme « microenvironnement tumoral ». Ce dernier est une zone où se concentrent de nombreux facteurs favorisant le développement des tumeurs et leur angiogenèse (Poupard, 2017).

Le microenvironnement tumoral peut être divisé en 3 composantes essentielles, la composante cellulaire, la composante moléculaire et la composante mécanique:

- la composante cellulaire est constituée des cellules tumorales, des cellules saines, des cellules fibroblastiques, des cellules immunitaires et des cellules vasculaires ;
- la composante moléculaire comprend les molécules solubles produites et échangées entre les différents acteurs de la composante cellulaire (chimiokines, facteurs de croissance, enzymes...). Elle comprend également la matrice extracellulaire (MEC), qui, par sa structure glyco-protéique insoluble, assure la cohésion et la stabilité du milieu extracellulaire. Cette dernière joue également un rôle de régulation des signaux moléculaires via sa capacité à capter et moduler la disponibilité de nombreux facteurs solubles
- la composante mécanique est régie par les contraintes physiques subies par les cellules (figure 18) (Poupard, 2017).

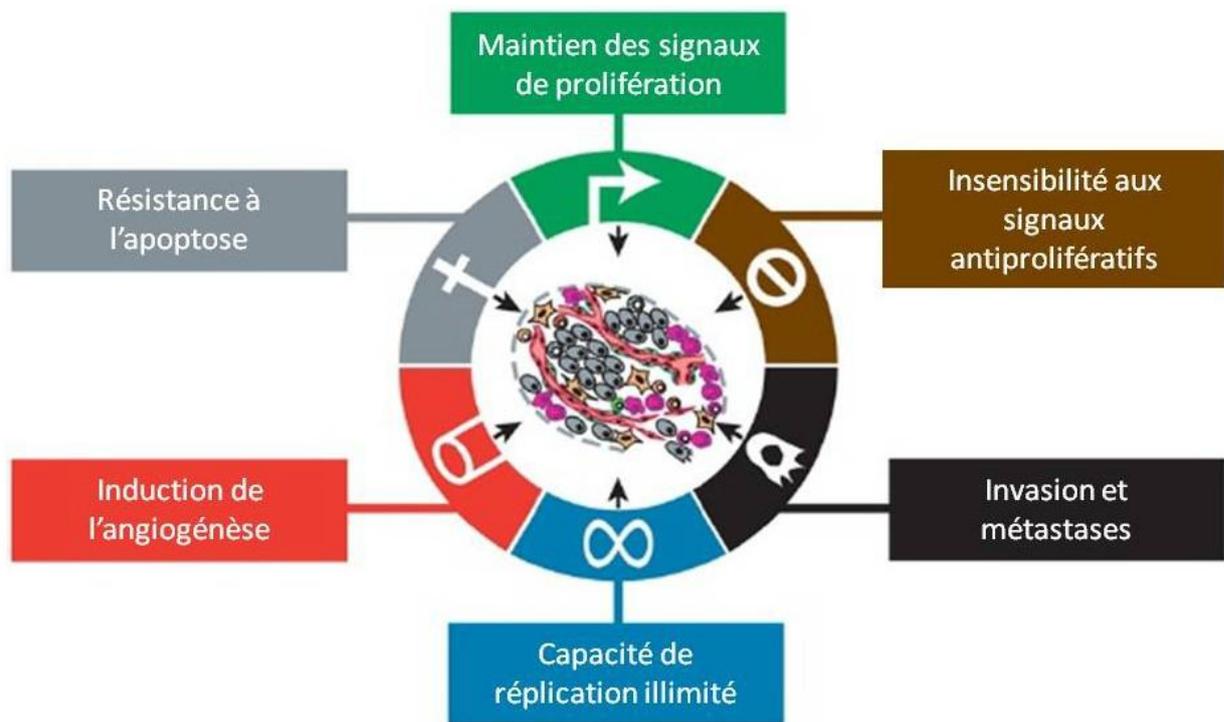


**Figure 18.** Microenvironnement tumoral (Poupard, 2017).

### 3. Les cellules tumorales

Les cellules tumorales sont caractérisées par des altérations permanentes de leur information génétique. Le processus de passage d'une cellule normale à une cellule tumorale se fait progressivement et par différentes étapes au cours desquelles la tumeur va subir un nombre grandissant de mutations et devenir de plus en plus maligne (Hanahan et Weinberg, 2000).

En suivant ces stades de développement, les tumeurs acquièrent des caractéristiques définissant leurs changements phénotypiques successivement. Elles deviennent indépendantes des signaux normaux de prolifération cellulaire. Ensuite, elles sont insensibles aux signaux antiprolifératifs. Une résistance à l'apoptose s'installe. Elles adoptent ainsi une capacité anormale d'angiogénèse. Elles deviennent invasives et mènent à la formation de métastases. A la fin, leur capacité de réplication de l'ADN est illimitée (figure 19) (Hanahan et Weinberg, 2000).



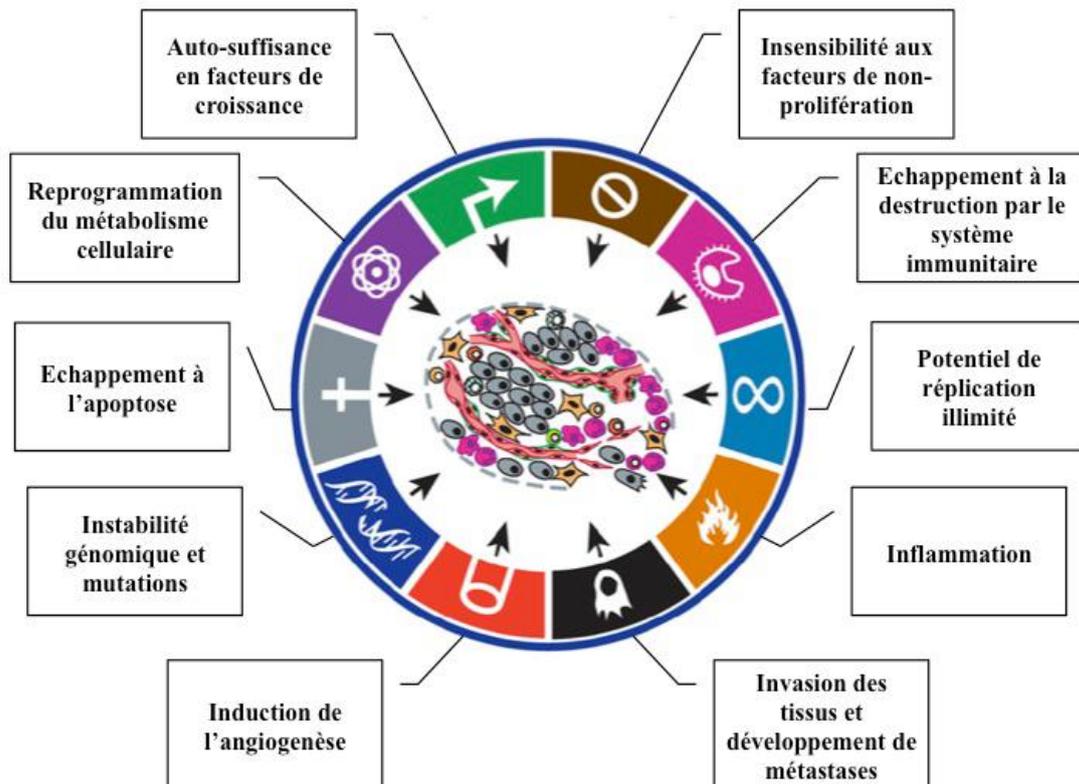
**Figure 19.** Changements phénotypiques associés au développement tumoral ( Hanahan et Weinberg, 2000)

Le développement néoplasique confère aux cellules des mécanismes moléculaires adaptatifs régulant des voies de prolifération, de survie et d'invasion pour former le cancer. Ces caractéristiques spécifiques sont nommées en fonction des phases de développement et des biomarqueurs impliqués dans la génération de lésions malignes (Hanahan et Weinberg, 2000).

Ainsi, les tumeurs se distinguent par la modification du métabolisme énergétique et par l'évitement de la destruction par les cellules immunitaires. L'approfondissement des connaissances a permis de définir deux nouvelles caractéristiques du cancer : l'instabilité du

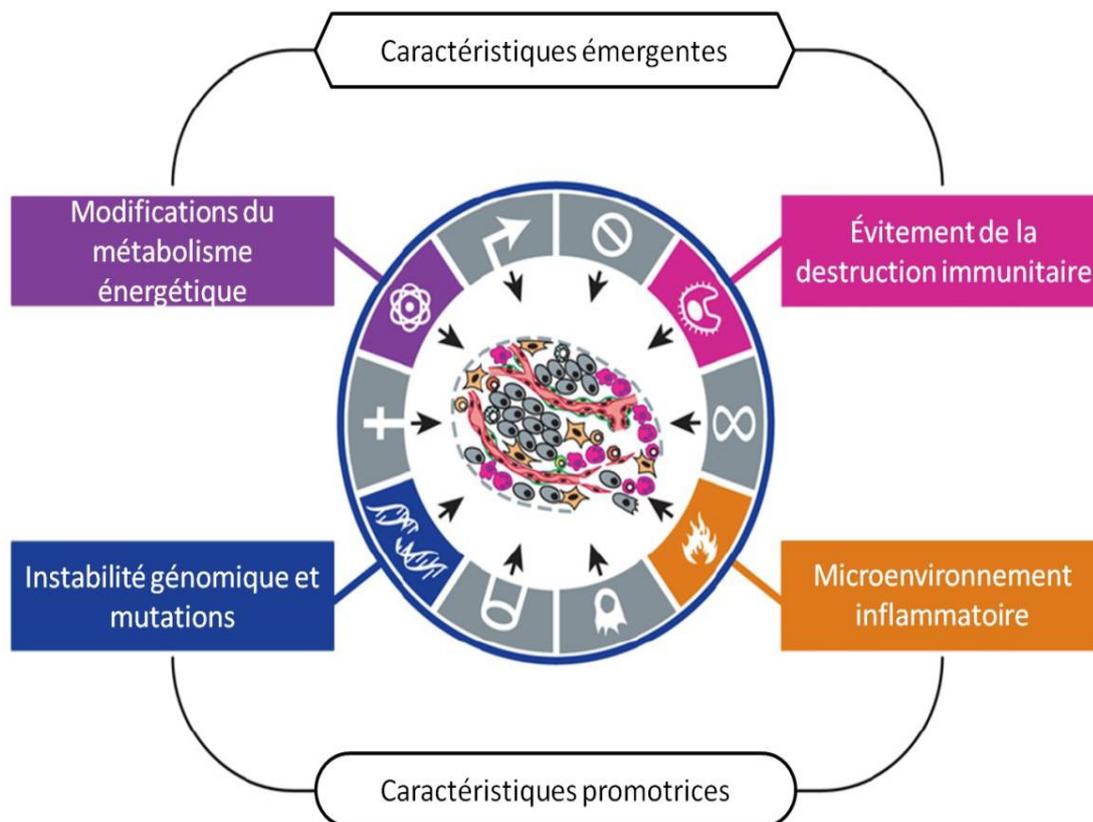
génomique menée par des mutations ainsi que la présence de molécules liées au caractère inflammatoire dans le microenvironnement tumoral.

La combinaison de ces dix caractéristiques permet l'identification de biomarqueurs et leur ciblage thérapeutique dans le but de mieux comprendre les composantes du cancer et de mieux les traiter (figure 20) (Hanahan et Weinberg, 2011).



**Figure 20.** Récapitulatif des dix caractéristiques conduisant à la transformation d'une cellule saine en une cellule cancéreuse (Hanahan et Weinberg, 2011).

Le mécanisme de cancérisation d'une cellule pourrait s'expliquer par 10 étapes qui sont l'autosuffisance en facteurs de croissance, l'insensibilité aux facteurs antiprolifératifs, l'échappement à la destruction par le système immunitaire, un potentiel de réplication illimité, l'inflammation, l'invasion des tissus et la formation de métastases, l'induction de l'angiogenèse, une instabilité génomique et des mutations, l'échappement à l'apoptose et la reprogrammation du métabolisme cellulaire (figure 21) (Hanahan et Weinberg, 2011).



**Figure 21.** Différentes caractéristiques tumorales (Hanahan et Weinberg, 2011).

Aux six caractéristiques de base qualifiant les tumeurs présentées viennent s'ajouter quatre caractéristiques décrivant le développement cancéreux. Ces nouvelles caractéristiques permettent la définition beaucoup plus précise des changements phénotypiques observés lors de la cancérogenèse (Hanahan et Weinberg, 2011).

Les mécanismes à l'origine de cet effet impliquent tout d'abord plusieurs facteurs de croissance, mais aussi des cytokines et leurs récepteurs. Ces facteurs sont sécrétés par les cellules tumorales et ainsi libérés lors de la protéolyse engagée dans les étapes précédentes. Plusieurs protéases telles que les métalloprotéases, sont capables de digérer des protéines extracellulaires qui séquestrent les facteurs de croissance. C'est le cas de l'IGFBP-3 (insulinlike growth factor bindingprotein) qui se lie à l'IGF II (insulin-like growth factor II) ou du perlécan qui séquestre le bFGF (basic fibroblast growth factor). Ces facteurs quiescents, ainsi libérés, associés aux facteurs sécrétés, peuvent interagir avec leurs cibles (récepteurs, enzymes...) et déclencher des voies de signalisation cellulaire ou des voies

métaboliques intervenant dans ce processus de prolifération. L'expansion de la tumeur primaire devient alors possible. Celle-ci serait néanmoins très limitée si elle ne s'accompagnait d'une extension du réseau vasculaire, appelé angiogenèse (Moustoifa ,2010 ).

#### 4. Signalisation cellulaire

La signalisation cellulaire représente l'ensemble des voies de communication entre cellules. A l'état normal, le signal de la prolifération cellulaire est activé par la fixation d'un facteur de croissance (protéines sécrétées dans le milieu extracellulaire et activant la croissance et la multiplication cellulaires) comme l'EGF (EpidermalGrowth Factor) qui se lie à son récepteur présent à la surface des cellules épithéliales, l'EGF-R (récepteur de l'EGF). Cette liaison active l'EGF- R déclenche dans la cellule une cascade d'activations en chaîne de plusieurs protéines signalisatrices. Ces dernières s'organisent en une voie de signalisation de la prolifération appelée voie mitogène. La signalisation parvient jusqu'au noyau de la cellule où se trouve le génome. La voie mitogène active alors l'expression des gènes de la prolifération cellulaire. Les protéines qui orchestrent la prolifération cellulaire sont synthétisées : la cellule se multiplie en réponse au signal de prolifération porté par l'EGF (figure 22) (Hontaas, 2014).

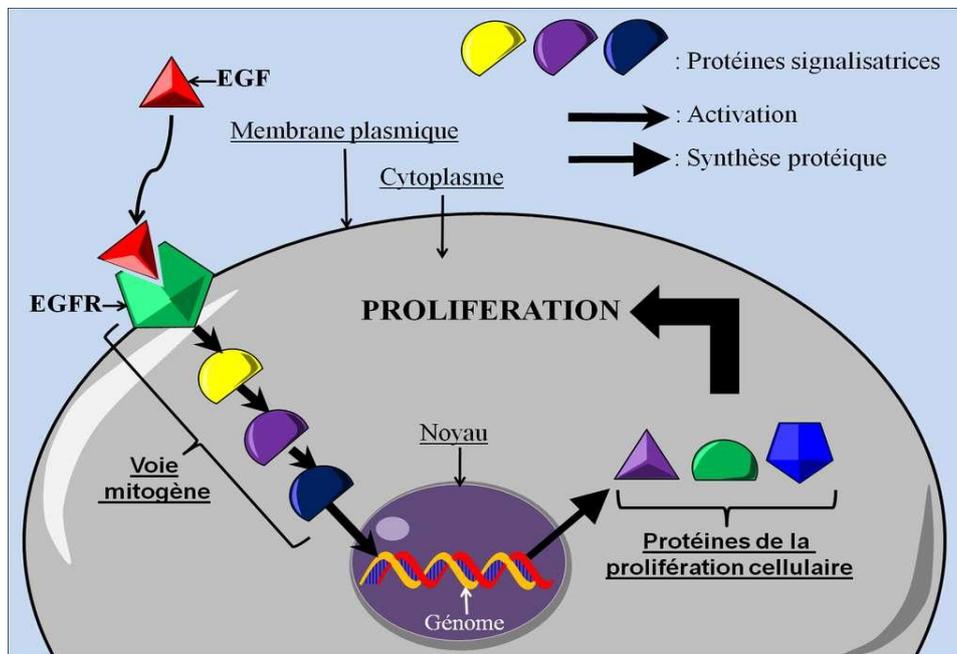


Figure 22. Signalisation de la prolifération cellulaire (Hontaas, 2014).

## 5. Processus métastatique

Le processus métastatique est défini comme « une dissémination de cellules néoplasiques dans un site secondaire non contigu et distant, au sein duquel ces cellules prolifèrent pour former une masse extravasculaire de cellules incomplètement différenciées » (Bidard et Poupon, 2012).

L'appellation métastase, du grec metastasis « je change de place », est apparu au XVI<sup>ème</sup> siècle pour désigner les tumeurs secondaires à une tumeur primitive.

La métastase de cellules tumorales à partir de la tumeur primitive est possible, soit directement par voie hématogène, soit après invasion du tissu normal voisin, par voie lymphatique.

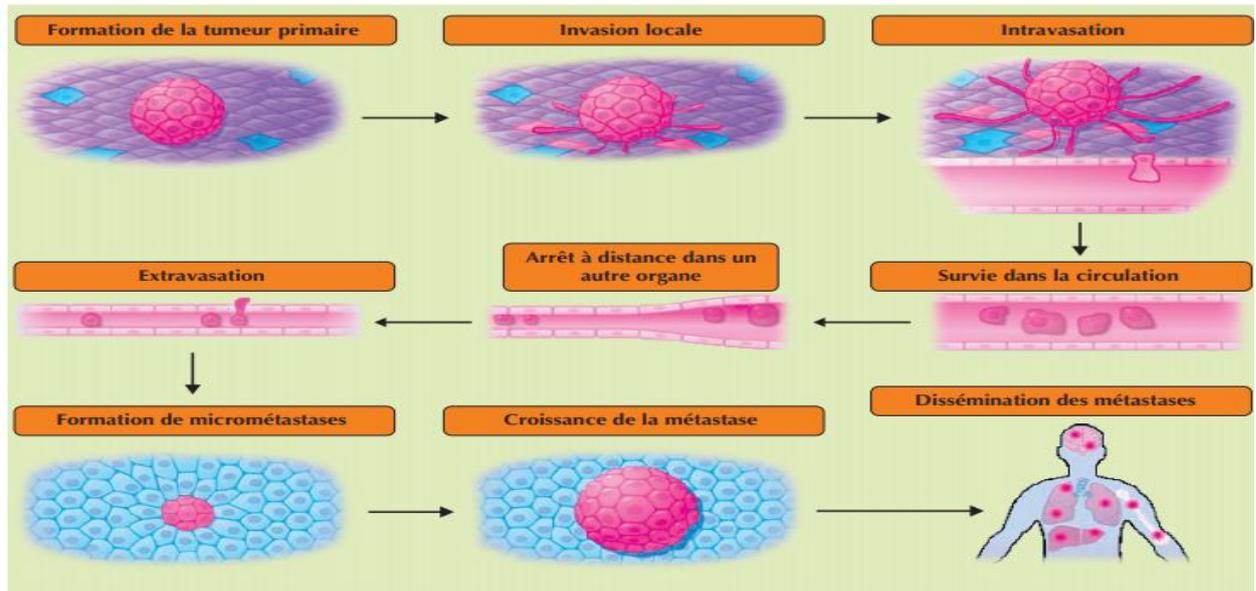
La rupture de la membrane basale entourant les structures glandulaires peut être induite par les cellules tumorales.

La voie lymphatique conduit les cellules tumorales de ganglions en ganglions vers la circulation sanguine, avec un risque d'implantation ganglionnaire, décrivant une partie de la cascade métastatique.

Les cellules tumorales circulent également dans le sang, isolées ou en amas. Elles sont en contact avec les cellules du sang et avec les plaquettes, qui peuvent les agglutiner. Le ralentissement du flux sanguin dans les capillaires contribue à l'adhésion des cellules tumorales sur les parois endothéliales.

L'intravasation (invasion des cellules cancéreuses par la membrane basale dans un vaisseau sanguin ou lymphatique) des cellules tumorales et leur prolifération ont lieu dans le tissu cible métastatique, poumon, foie, cerveau, os, essentiellement.

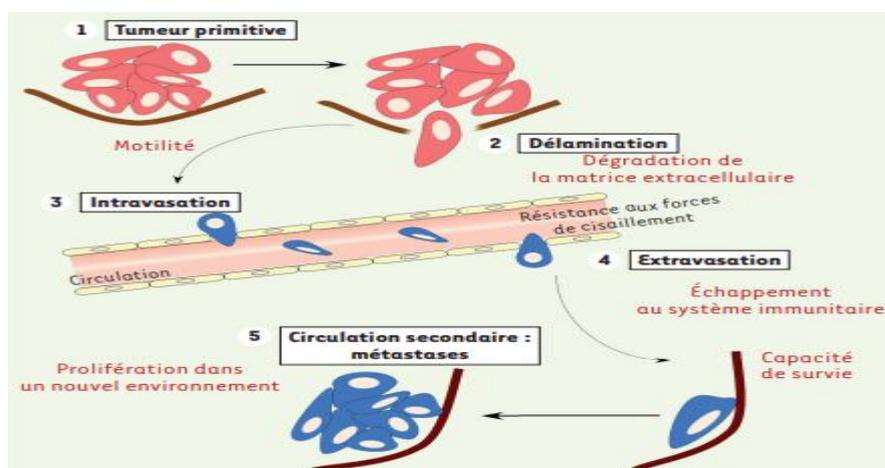
Un processus identique conduit les cellules tumorales à migrer de la métastase initiale vers d'autres sites (du tissu pulmonaire au cerveau, par exemple), complétant la cascade métastatique (figure 23) (Bidard et Poupon, 2012) et (Hubert et Abastado, 2014).



**Figure 23.** Etapes de la cascade métastatique (Hubert et Abastado, 2014).

Au sein de la tumeur primitive, certaines cellules cancéreuses acquièrent un phénotype métastatique. Le microenvironnement et, en particulier, les cellules du système immunitaire, pourraient jouer un rôle essentiel dans ce processus.

Dans la circulation sanguine, les plaquettes favoriseraient la survie des cellules cancéreuses circulantes. Les macrophages périvasculaires participeraient à l'extravasation des cellules cancéreuses. La tumeur primitive sécrète des facteurs pro-inflammatoires susceptibles d'activer les monocytes et les macrophages facilitant la colonisation de l'organe métastatique ; elle sécrèterait également des facteurs pro-angiogéniques favorisant la croissance des micrométastases (figure 24) (Hubert et Abastado, 2014).



**Figure 24.** Etapes du processus métastatique (Hubert et Abastado, 2014).

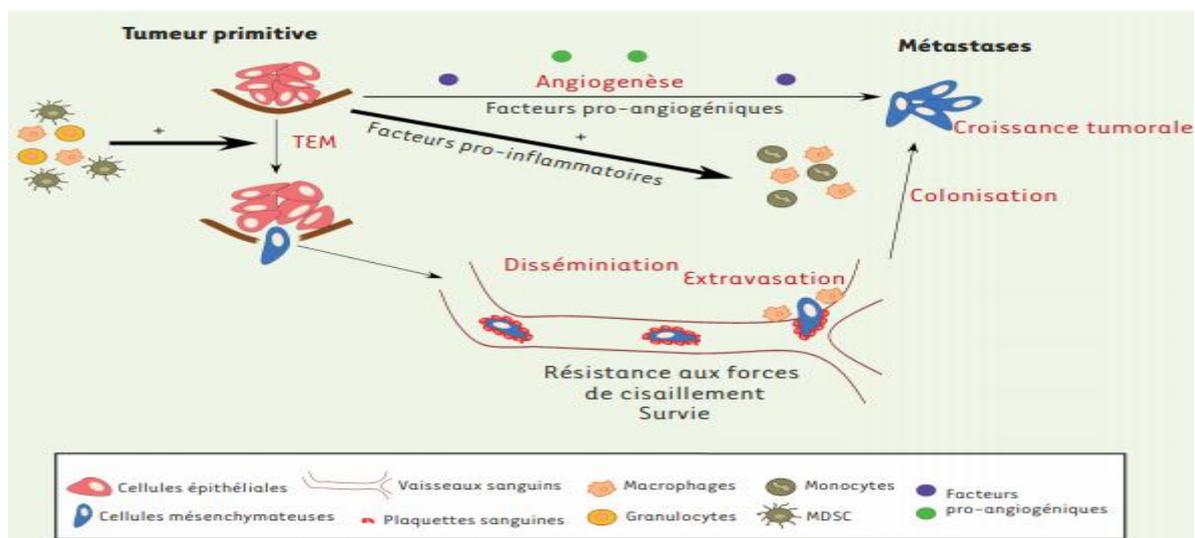
## 6 Rôle du microenvironnement

Il est bien admis que les propriétés métastatiques et plus particulièrement la capacité migratoire, ne sont pas seulement des caractéristiques intrinsèques de la cellule tumorale, mais qu'elles peuvent être aussi induites par le microenvironnement.

Dans la circulation sanguine, les plaquettes, en recouvrant les cellules tumorales circulantes, augmentent la résistance aux forces de cisaillement de ces dernières et facilitent leur survie. Les macrophages périvasculaires permettent l'extra- puis l'intravasation des cellules tumorales.

En outre, certains monocytes et macrophages favorisent la survie des cellules tumorales dans l'organe métastatique en créant une niche protectrice dans un environnement par ailleurs hostile.

La tumeur primaire sécrète des facteurs pro-inflammatoires (protéine S100-A8/9, [tumor necrosis factor  $\alpha$ ]) qui participent au développement de ces niches métastatiques dans l'organe cible. Ces données expérimentales, obtenues *in vitro* ou dans des modèles murins, sont renforcées par l'observation, chez l'homme, d'une corrélation entre la présence de macrophages ou de G-MDSC dans la tumeur primitive et le développement de métastases chez l'homme (figure 25) (Hubert et Abastado, 2014).



**Figure 25.** Rôle du microenvironnement dans le processus métastatique (Hubert et Abastado, 2014)

En Algérie, le cancer de la vessie fait partie des problèmes majeurs de santé publique, il est la deuxième cause de mortalité chez l'homme après le cancer de poumon. Malgré, les multiples approches thérapeutiques développées pour combattre ce cancer, la fréquence de récurrence reste encore élevée, la progression de la maladie vers un stade plus agressif est probable et souvent finit par le décès du malade en raison de l'efficacité limitée de ces traitements.

Dans le monde, le cancer de la vessie représente le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent du tractus urogénital après le cancer de la prostate, son incidence est de plus de 300 000 cas par an ce qui représente 5 à 8% de tous les cancers.

Le cancer de la vessie se développe à partir de différents types de cellules provenant de la paroi de la vessie appelée épithélium urothélial. Dans la majorité des cas, il provient des cellules de la muqueuse tapissant cet épithélium. Il s'agit alors d'un carcinome urothélial.

Le cancer est une maladie multifactorielle dépend des facteurs biologiques et des facteurs environnementaux. Le facteur de risque principal est le tabagisme avec une augmentation du risque de 2 à 4 fois chez les fumeurs. Un des autres facteurs de risque est l'exposition professionnelle à des carcinogènes (notamment les amines aromatiques).

Cette pathologie survient sans manifestations de symptômes particuliers (asymptomatique). Différents signes peuvent cependant alerter comme la présence de sang dans les urines (hématurie), une envie d'uriner fréquente, des brûlures urinaires ou des infections urinaires répétées.

Des travaux récents ont révélé que l'immunothérapie présente un complément prometteur du traitement chirurgical, vu son bénéfice qui apparaît indépendant du site de la tumeur primitive ou de son type histologique.

Le plan de traitement sera décidé au cas par cas, en fonction des résultats du bilan de diagnostic lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupant différents spécialistes (chirurgien urologue, anatomopathologiste, radiologue, oncologue...). Les traitements dépendront de l'étendue de la tumeur au moment du diagnostic

L'identification de biomarqueurs prédictifs et pronostics du carcinome urothélial de la vessie permettrait une meilleure prise en charge de la maladie et la définition d'un profil précis de la lésion urothéliale permettant de sélectionner sans délai le traitement le plus adéquat pour chaque patient.

# **Chapitre 5**

## **Diagnostic du cancer de la vessie**

Le diagnostic de cancer de vessie est établi sur l'examen anatomopathologique des copeaux de résection, et pour réaliser la classification histologique de cancer de vessie, on se base essentiellement sur deux critères principaux anatomopathologiques : le degré d'infiltration en profondeur et le grade tumoral.

### **1. Diagnostic positif**

Il repose sur l'interrogatoire, l'examen physique et les examens complémentaires qui confirment le diagnostic.

### **2. Circonstance de découverte**

L'hématurie macroscopique, classiquement terminale constitue le signe clinique le plus fréquent. Dans 20% des cas, des signes d'irritation vésicale sont des infections urinaires, ces symptômes doivent faire suspecter l'existence d'un carcinome in situ vésical.

Une tumeur de vessie peut également être découverte fortuitement lors d'un examen (échographie, U.I.V, TDM) ou chez les patients à risque surveillés régulièrement par des cytologies urinaires. Enfin une tumeur de vessie peut se révéler lors des manifestations métastatiques ou d'envahissement locorégional (Gattegno, 2014 ; Malle, 2016).

### **2.1 Examen clinique**

L'interrogatoire précise l'âge du patient, son adresse, sa profession, son habitude de vie (tabagisme, alcoolisme), son antécédent urologique. Il recherchera également :

- les signes d'irritation vésicale à type de pollakiurie nocturne ou diurne, isolée ou associée à des brûlures mictionnelles ; la dysurie voir la rétention d'urine par cailloutage ou par infiltration de la base vésicale par la tumeur ;
- les signes de la complication tumorale : les douleurs hypogastriques, lombaires, anales ou les coliques néphrétiques par obstruction des méats urétéraux.

### **2.2 Examen physique**

Cet examen est souvent normal pour une tumeur de vessie superficielle. Les touchers pelviens (toucher rectal chez l'homme et toucher vaginal chez la femme) combinés à la palpation hypogastrique sont systématiques.

Ils investiguent une infiltration du plancher pelvien surtout lorsque la tumeur est de siège trigonal avec un envahissement locorégional important. Le reste de l'examen recherchera un globe vésical qui peut correspondre à une vessie pleine de thrombus lors d'une hématurie

abondante, un contact lombaire (hydronéphrose obstructive) ou des signes de métastase comme type de pollakiurie, d'impériosité ou brûlure urinaire. (Gattegno, 2011 ; Bouchot, 2012 ; Debré et al 2014).

### **3. Examens complémentaires et bilan d'extension**

#### **3.1. cystoscopie**

La cystoscopie, examen primordial pour mettre en évidence les tumeurs de vessie, visualise la tumeur surtout son aspect végétant, bourgeonnant ou ulcéré. Elle en apprécie le siège, en particulier par rapport au trigone, au col et les orifices urétéraux. Le nombre, la taille approximative, la souplesse de la paroi vésicale péri tumorale est également appréciée.

#### **3.2. Endoscopie**

L'endoscopie permet l'étude anatomo-pathologique des lésions prélevées par l'intermédiaire de l'anse du relecteur; ou mieux par une pince à biopsie. La difficulté étant de prélever suffisamment la tumeur pour permettre l'appréciation de la pénétration en profondeur de la paroi vésicale. L'état de la muqueuse à distance des lésions, présente un intérêt diagnostic et pronostic (Bouchot, 2002), (Debre et al, 2004) (Stenzl et al, 2011).

#### **2.3. Echographie vésicale**

L'échographie vésicale, examen de première intention devant les signes cliniques évocateurs du fait de son caractère non invasif, peut montrer la tumeur end vésicale et évaluer son extension pariétale. Elle est surtout bénéfique pour le bilan d'extension à la recherche de métastase. Sa normalité n'exclut en aucune façon l'existence d'une tumeur de vessie.

#### **3.4. Cytologie urinaire**

Cet examen est de haute spécificité particulièrement dans le cas de tumeurs de haut grade. Cependant, ce test est de faible sensibilité, avec environ 30% de tumeurs dépistées dans le cas des tumeurs superficielles. La cytologie urinaire révèle un index cytologique de malignité exprimé en grade ou en degré :

Grade I : normale

Grade II : dysplasie modérée

Grade III : dysplasie sévère

Grade IV : cellules carcinomateuses. (Ozen, 2016).

### **3.5. Urographie intraveineuse (UIV)**

Cet examen permet de visualiser les cavités des voies urinaires. Il permet de vérifier leur perméabilité, en cas de calcul ou de pathologie prostatique. Il apprécie la statique vésicale, en cas de fuites urinaires. Il recherche une cause à un saignement urinaire, et dans ce cas, il est volontiers couplé à un scanner : uro-scanner.

### **3.6. Uroscanner**

L'uroscanner est une imagerie en coupes qui est basée sur l'utilisation des rayons X. Au cours de l'examen, il est réalisé une injection intraveineuse de produit de contraste qui permet de visualiser les structures de l'appareil urinaire, les reins, les uretères, la vessie notamment.

L'uroscanner renseigne sur la taille, l'aspect, la localisation de la tumeur de vessie au niveau de l'appareil urinaire et de ses différentes portions, et notamment au niveau de la vessie.

### **3.7. Urètre-cystographie rétrograde(UCR)**

L'urétrocystographie, appelée aussi urétrocystographie rétrograde et mictionnelle, est une radiographie qui permet de visualiser la vessie (cysto-) et l'urètre (urétro-), qui est le canal qui conduit l'urine de la vessie à l'extérieur du corps. Elle repose sur l'introduction d'une substance opaque aux rayons X dans la vessie, ce qui permet une meilleure visualisation. Cette technique est surtout bénéfique lorsque l'UIV (urographie intraveineuse) est contre indiquée (Gattegno, 2011).

### **3.8. TEP-scan FDG (Tomographie par Emission de Positons)**

La TEP repose sur le principe générale de la scintigraphie qui consiste à obtenir des images après l'injection d'un « traceur » faiblement radioactif, le [18F] flurodéoxyglucose (en abrégé [18F]-FDG) par voie intraveineuse. Ce traceur va se fixer sur les tissus cibles qui vont émettre, de façon temporaire, des rayonnements que l'on peut suivre dans l'organisme du patient grâce à une caméra spéciale, une caméra TEP.

La réalisation d'un TEP-scan FDG est indiquée dans le cadre du bilan d'extension de la tumeur de vessie. Il va permettre d'apprécier la présence d'une dissémination ganglionnaire ou viscérale de la tumeur et de permettre de préciser les indications.

Habituellement, dans le cadre du bilan d'extension d'une tumeur de vessie, l'uroscanner et la réalisation d'un TEP-scan FDG sont suffisants. D'autres examens, comme la scintigraphie

osseuse, l'urographie intra veineuse ou la radiographie pulmonaire standard, de ce fait sont devenus inutiles.

#### **4. Examen anatomopathologique**

L'examen anatomopathologique apporte la preuve de la malignité d'une tumeur de vessie. Il permet de trancher s'il s'agit d'une tumeur primitive ou secondaire par propagation des cellules néoplasiques d'une tumeur primitive du voisinage (prostate, rectum, utérus, sigmoïde). Il renseigne sur le grade et le type histologique de la tumeur. (Ferlay et al, 2008).

#### **5. Bilans d'extension**

**5.1. Radiographie du thorax** :elle peut révéler les adénopathies médiastinales ou des métastases pulmonaires à type de nodules pulmonaires, image parenchymateuses en lâcher de ballon, comblement d'un cul de sac cosmo-diaphragmatique. Ce sont des éléments de mauvais pronostic.

#### **5.2. Tomodensitométrie (TDM)**

La TDM abdomino-pelvienne est l'examen recommandé pour le bilan d'extension des tumeurs infiltrantes. Elle détermine avec une certaine netteté l'extension locale par l'infiltration à la graisse péri-vésicale et l'envahissement prostatique. Elle étudie le retentissement sur le haut appareil et recherche les adénopathies ilio-obturatrices.

#### **5.3 Scintigraphie osseuse**

La scintigraphie osseuse est indiquée en cas de symptômes évocateurs (douleur osseuse).

#### **5.4 Lymphographie**

La lymphographie détermine l'envahissement ganglionnaire qui constitue un élément pronostic important. La mise en évidence d'un envahissement ganglionnaire au-dessus des vaisseaux iliaques primitifs permet de contre indiquer tout geste chirurgical d'exérèse à visée radicale (Rischman, 2012) (Gontier, 2017).

#### **5.5 Diagnostic différentiel**

Les tumeurs de vessie doivent être différenciées de certaines pathologies telles que :

- la bilharziose urinaire ;
- les lithiases vésicales ;
- l'adénome de la prostate ;
- les tumeurs digestives avec compression vésicale,
- les diverticules vésicaux (Brule, 2000) (Colombe et al 2018)

# **Chapitre 6**

## **Facteurs de risque**

## 1. Facteurs de risque biologiques

Jusqu'à l'heure actuelle, les causes d'apparition du cancer de la vessie sont inconnues. Cependant certain nombre de facteurs de risques ont été identifiés, dont les principaux sont :

- **l'âge** : le cancer de la vessie se produit plus fréquemment chez les sujets âgés. Dans l'ensemble, 70 % des patients qui développent un cancer de la vessie sont diagnostiqués après l'âge de 65 ans ;
- **les gènes** : la présence dans une famille d'une personne atteinte d'un cancer de la vessie ne se traduit par un risque légèrement accru pour les autres membres de la famille. Le cancer de la vessie dû à la transmission héréditaire d'un gène défectueux est très rare (Diendere, 2016).

## 2. Facteurs de risque environnementaux

D'autres facteurs de risque d'origine environnementale ont été mis en évidence :

- **le tabagisme** : le tabac représente un risque certain de cancer de vessie. C'est le carcinogène le plus important contribuant au développement des tumeurs urothéliales. Des études épidémiologiques rétrospectives montrent que chez les fumeurs de cigarettes, le risque de cancer vésical est cinq ou sept fois plus élevé que chez les non-fumeurs. En effet environ 60% des patients qui ont un cancer de la vessie sont des fumeurs actifs ou les anciens fumeurs ;
- **la bilharziose urinaire** : la bilharziose urinaire, liée au parasite *Schistosoma haematobium*, est une pathologie liée à l'eau. Selon l'OMS, plus de 207 millions de personnes sont infectées dans le monde, parmi lesquelles 85% vivent en Afrique. La bilharziose urinaire prédispose au cancer de la vessie de type épidermoïde de cancer de la vessie (Samaké, 2014).

Certains produits chimiques ont été identifiés pour causer le cancer de la vessie :

- **les colorants à base d'aniline** : il s'agit de produits chimiques pouvant être présents dans les colorants utilisés pour teinter du tissu ;
- **la cyclophosphamide**, type de chimiothérapie, fonctionne en ralentissant ou en arrêtant la croissance des cellules cancéreuses ;
- **les amines aromatiques** : l'exposition à ces produits chimiques est possible dans le cadre de certaines professions des secteurs de la peinture, du cuir, de l'automobile, du métal, du papier et du caoutchouc, mais aussi chez les camionneurs, les teinturiers, les

techniciens dentaires et les coiffeurs. Dans ces circonstances, le cancer de la vessie n'apparaît pas avant 30 ou 50 ans après l'exposition ;

- **l'arsenic** : l'arsenic est classé cancérogène pour le cancer de la vessie. Il se trouve naturellement dans l'eau de boisson dans certaines régions où il est présent dans le sol rocheux
- **l'irradiation** : l'exposition à des radiations ionisantes dans la zone de la vessie, par exemple, lors d'une radiothérapie traitant un cancer de la prostate, augmente le risque de cancer de la vessie ;
- **l'eau du robinet** contient de forts taux de trihalométhanes (produits de la décomposition du chlore servant à désinfecter l'eau) ;
- **le café, les édulcorants artificiels et l'alcool**: il n'existe pas de preuves suffisantes démontrant que leur consommation augmente le risque de développer un cancer de la vessie ;
- **les fruits et légumes** : la consommation de fruits et légumes est censée exercer un effet protecteur.

# **Chapitre 7**

## **Traitements**

## **1. Traitements des tumeurs vésicales**

Le choix du traitement va dépendre de la taille et de la localisation de la tumeur dans la vessie, du stade et du grade de la maladie, de l'âge et de l'état de santé général du patient mais également des souhaits personnels et de l'état d'esprit du patient (Rischman, 2012).

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

La RTUV est l'examen diagnostique de référence dans les tumeurs de vessie. Cette technique est envisagée en première intention en cas de tumeur de vessie, elle est destinée à réaliser l'ablation ou un prélèvement de la lésion vésicale (polype) et à en faire l'analyse au microscope. Son objectif est double: le diagnostic avec l'ablation des tissus tumoraux pour l'analyse anatomo-pathologique et la thérapie par l'ablation complète de certaines tumeurs visibles. Suite à cette résection l'étude histologique des biopsies permet une classification plus précise de la tumeur qui oriente alors le traitement selon le stade et le grade de la maladie (Dembele, 2012).

### **1.2. Chirurgie classique**

Cette chirurgie a une place prépondérante dans le traitement curatif ou palliatif des tumeurs de vessie. Réalisée également sous anesthésie générale ou locorégionale, elle peut nécessiter une réanimation pré, per et postopératoire. Cette chirurgie à l'heure actuelle est la plus utilisée dans notre milieu (Diabate, 2017).

### **1.3. Chirurgie classique à visée curative**

Elle consiste en une exérèse totale de la tumeur ou de la vessie, associée au curage ganglionnaire et aux différentes techniques de remplacement vésical ou de dérivation urinaire. La cystectomie totale est réalisée avec crypto-prostatectomie chez l'homme, et chez la femme la pelvectomie antérieure (Vessie, utérus et ses annexes). (Rischman, 2012) (De Petroccini, 2017).

### **1.4. Chirurgie classique à visée palliative**

Elle consiste à effectuer une cystectomie partielle simple, une cystectomie partielle avec réimplantation urétéraux-vésicale, les dérivations urinaires avec vessie tumorale en place.

La dérivation urinaire a pour but de soulager le malade de sa pollakiurie, mais surtout de sauver les reins des stases urinaires. Elle peut être réalisée selon que la vessie est enlevée ou restée en place. Plusieurs techniques ont été proposées, parmi lesquelles on peut citer:

- les dérivations urinaires externes non continentales : urétérostomie cutanée bilatérale directe, avec deux orifices et présence de deux drains urétéraux :

- l'urétéro-urétérostomie cutanée : c'est l'abouchement à la peau après anastomose urétéraux-urétérale. Son intérêt est qu'il n'y a qu'un seul orifice, donc plus de confort ;
- l'urétérostomie cutanée transintestinale : c'est l'opération de Bricker ; l'implantation des uretères se fait (directement ou avec un trajet anti-reflux) dans un greffon iléal isolé abouché à la peau. La technique n'est pas agressive pour les reins et elle est compatible avec une vie sociale normale (De Petroccini, 2017).

Les dérivations urinaires internes non continentales :

- l'opération de Godwin et de Coffey est l'implantation des uretères dans le sigmoïde et le rectum :
- la Sigma Rectum Pouch ou Mainz Pouch II : c'est l'implantation urétéro sigmoïdienne avec confection d'un réservoir à faible pression ;
- l'intervention de Camey est une entérocytoplastie de remplacement (Belasla, 2014).

- la dérivation urinaire avec confection d'un réservoir étanche. On peut citer : la poche de Kock ; le réservoir de Mainz ; la vessie iléo-cæcale munie d'une valve hydraulique de Benckroun ; la néo-vessie rectale (Dubernard, 2012).

### **1.5. Chimiothérapie**

La chimiothérapie est utilisée quand la tumeur est très avancée, en particulier quand il existe une atteinte des ganglions lymphatiques ou des métastases à distance (extension aux os, aux poumons, au foie, etc.). La chimiothérapie associe habituellement deux produits : gemcitabine et cis platine.

Cependant, plusieurs autres protocoles existent, associant cis platine, Méthotrexate et vinblastine ou encore cyclophosphamide, doxorubicine et cis platine.

## 1.6 Radiothérapie

Elle peut être indiquée seule dans un but « palliatif », c'est-à-dire dans les cancers avancés qui occasionnent des hématuries répétées. La radiothérapie permet alors, dans certains cas, de limiter les saignements. D'autre part, elle peut être indiquée en association avec la chimiothérapie dans les tumeurs infiltrées de la vessie de petite taille, chez certains patients très âgés qui ne peuvent pas avoir une cystectomie (Brule et al, 2000) (Debre, et al 2016).

## 1.7 Indications thérapeutiques

L'attitude thérapeutique est à moduler en fonction du stade et du grade de la tumeur (tumeur superficielle : traitement conservateur ; tumeur infiltrant : traitement radical), en fonction également de l'âge, de l'état général du patient et de la symptomatologie présentée.

Schématiquement on peut proposer :

- pour les tumeurs superficielles de vessie regroupant la tumeur Ta, Tais, et T1 :
  - les tumeurs Ta : résection endoscopique avec cystoscopie de contrôle 6 mois après ;
  - les tumeurs in situ : les actes thérapeutiques entrepris sont les biopsies et la fulguration. Celles-ci sont complétées d'instillation endos vésicale de BCG ;
  - les tumeur T1 : les gestes envisagés sont les traitements conservateur à type de résection endoscopique de la tumeur, plus la chimiothérapie ou l'immunothérapie transvésicale ;
- pour les tumeurs infiltrées de vessie T2 à T4 : il n'y a pas de protocole standard ; plusieurs solutions ont été proposées par la littérature. Les tumeurs infiltrées posent des problèmes différents selon leur siège localisé ou étendu.

L'âge, l'état physique et physiologique du patient, de même que les symptômes présentés comptent dans la décision d'une chirurgie.

Si tumeur localisée T2-T4 avec N0 M0, divers traitements sont proposés : soit une résection endoscopique avec radiothérapie complémentaire, soit une cystectomie partielle pour les tumeurs de diamètre inférieur à 5 cm. Si tumeur est étendue une crypto prostatectomie chez l'homme et une pelvectomie antérieure chez la femme est pratiquée. Si cette tumeur est accompagnée d'envahissement ganglionnaire macroscopiquement, en plus de la cystectomie une chimiothérapie adjuvant peut-être proposée. Si la tumeur est accompagnée

d'envahissement ganglionnaire macroscopiquement, la cystectomie ne se justifie que dans un but de confort (DePetroccini, 2017).

## **2. Immunothérapie en cancérologie**

L'immunothérapie en cancérologie, consiste à exploiter l'immunité innée anti tumorale comme traitement anti cancéreux. L'immunothérapie diffère des autres traitements du cancer par le fait qu'elle ne cible pas directement les cellules cancéreuses mais le système immunitaire du patient et aide ainsi à renforcer ou à rétablir la capacité du système immunitaire de combattre le cancer.

Les immunothérapies avaient le rôle de stimuler globalement le système immunitaire (interleukine, interféron), alors que l'immunothérapie récente consiste à bloquer les mécanismes par lesquels les cellules cancéreuses parviennent à échapper à l'immunité anti tumorale, pour que les cellules du système immunitaire puissent les détecter et les éliminer.

Différents facteurs sont impliqués dans la réponse immunitaire antitumorale : la cellule cancéreuse qui est la cible, la cellule dendritique qui initie le signal, le lymphocyte T qui altère la cellule tumorale pour la détruire.

La cellule tumorale libère des antigènes dans son environnement qui sont captés par les cellules présentatrices d'antigène : les cellules dendritiques. Après avoir capté ces antigènes tumoraux, la cellule dendritique les installe sur sa membrane cellulaire et migre vers les relais ganglionnaires péri-tumoraux. Ces derniers riches en lymphocytes, les cellules présentatrices d'antigène activent la population lymphocytaire T. Le signal d'activation entre la cellule dendritique et le lymphocyte T spécifique de l'antigène reconnu est médié par 2 molécules de surface : le B7 et le CD28.

L'activation lymphocytaire se manifeste par une migration des lymphocytes vers la tumeur et la libération d'anticorps qui vont lyser les cellules tumorales.

Chaque jour, des cellules de notre organisme échappent aux mécanismes de l'apoptose et s'engagent dans la voie de la cancérisation. Ce mécanisme bien spécifique de l'immunité antitumorale permet de détruire les cellules en voie de cancérisation avant qu'elles se multiplient et évoluent en tumeur (Boissier, 2018).

## **3. Immunothérapie intravésicale au BCG (Bacille de Calmette-Guérin).**

La résection transurétrale des tumeurs superficielles est souvent suivie d'une immunothérapie intravésicale par le BCG. En effet, le bacille de Calmette-Guérin

« BCG » est un vaccin vivant atténué de la bactérie « *Mycobacterium bovis* », il est utilisé habituellement pour la vaccination contre la tuberculose.

Depuis 1976, ce vaccin est utilisé dans le traitement des tumeurs superficielles de la vessie, à haut risque de récurrence et de progression (haut grade et carcinome in situ). Des travaux ont révélé que ce vaccin diminue la récurrence des tumeurs, l'évolution de la maladie et la mortalité liée au cancer superficiel de la vessie. Il stimule le système immunitaire, en favorisant une inflammation aiguë locale, suivie d'une infiltration par des macrophages et des leucocytes de l'urothélium et du chorion de la muqueuse vésicale (Gandhi, 2013 ; Kawai, 2013).

De nos jours, la BCG thérapie endovésicale est le traitement de référence des TVNIM à haut risque de récurrence et de progression (haut grade et carcinome in situ). La réponse immunitaire locale endo-vésicale est intimement liée à l'interaction de trois systèmes : le patient, le BCG (les mycobactéries) et la tumeur. De cette interaction va naître une cascade d'évènements immunologiques, dont certains seront indispensables à l'action protectrice du BCG contre la récurrence et la progression tumorale.

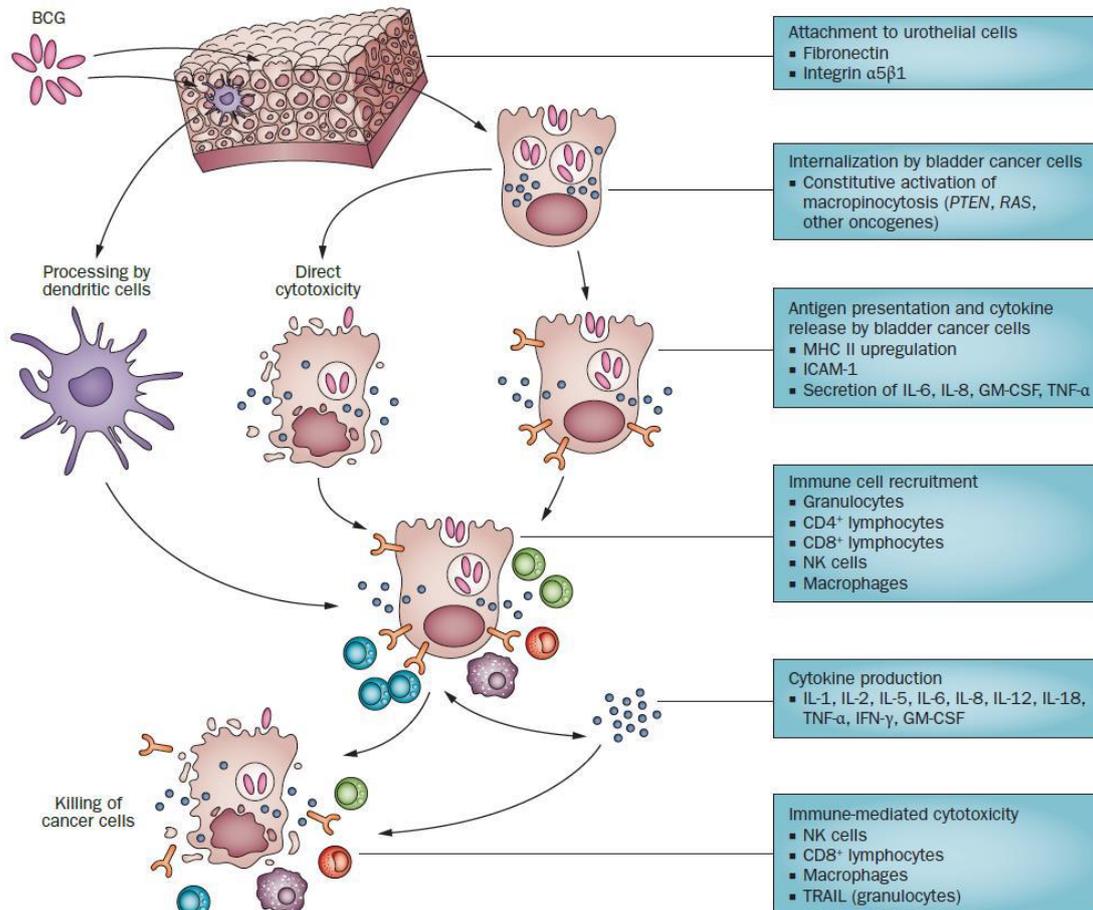
Cette réponse immunitaire au BCG se déroule en 3 temps: la première étape, le BCG adhère à l'urothélium puis est phagocyté par des cellules présentatrices d'antigènes. A cette phase correspond la libération précoce de cytokines dites inflammatoires (l'IL1, l'IL6, l'IL8). Ces cytokines pourraient être en cause dans certains effets indésirables mais elles pourraient également participer aux phénomènes cytotoxiques.

La deuxième phase est la reconnaissance des antigènes bactériens par des lymphocytes auxiliaires CD4, qui libèrent principalement de l'IL2 et de l'IFN $\gamma$  (réponse Th1). Cette activation cellulaire va aboutir à la troisième phase qui est l'amplification de populations cytotoxiques capables de tuer les cellules tumorales: CD8, lymphocytes gd, macrophages, NK, LAK, BAK. Toutes ces cellules produisent elles aussi des cytokines qui participent à la régulation de la réponse immunitaire.

La compréhension de ces mécanismes d'action, le dosage des cytokines urinaires, une meilleure définition des cellules cytotoxiques et de leur rôle, l'évaluation moléculaire de la tumeur et probablement certaines caractéristiques génétiques de l'hôte permettront de proposer des protocoles d'immunisation plus efficaces en définissant une approche thérapeutique individualisée (ATI) ( Saint et al, 2000).

Les instillations intravésicales du BCG induisent de multiples réactions immunitaires. Même si le mécanisme immunologique précis qui se met en place n'est pas encore complètement élucidé, il peut être divisé en 3 étapes :

- l'infection des cellules urothéliales ou des cellules cancéreuses par le BCG,
- l'induction de la réponse immunitaire,
- l'induction de la réponse antitumorale (figure 26) (Redelman-Sidi.2014).



**Figure 26.** Mécanismes cellulaires mis en place après l'instillation intra-vésicale de BCG (Redelman-Sidi.2014).

Lors de l'entrée du BCG dans la vessie, celui-ci peut i) être capté par les cellules dendritiques qui vont ensuite présenter des antigènes mycobactériens ou ii) entrer dans les cellules urothéliales cancéreuses et induire leur dégradation ou la présentation d'antigènes du BCG. Finalement, de nombreuses cellules vont être recrutées (lymphocytes, neutrophiles, macrophages) et induire la mise en place d'une réponse inflammatoire avec la sécrétion de nombreuses cytokines.

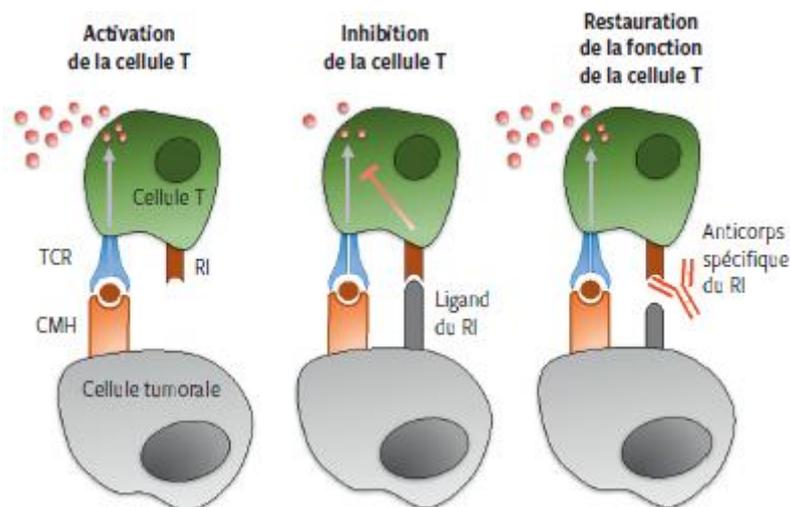
Cependant, certaines contre-indications à l'utilisation du BCG sont décrites comme : un déficit immunitaire inné ou acquis ; une tuberculose active ; un antécédent de réaction systémique au BCG et un antécédent de radiothérapie de l'aire vésicale.

#### 4. Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

Au cours de la génération d'une réponse immunitaire protectrice, divers mécanismes de frein se mettent en place afin de réguler l'immunité et d'éviter l'émergence de réponse contre le soi (c'est-à-dire auto-immunité). Ainsi, les cellules T peuvent exprimer à leur surface des récepteurs inhibiteurs (RI) ou points de contrôle immunitaire qui, s'ils se lient à leur ligand spécifique exprimé par la cellule cible, limitent l'activation des cellules T.

Pour se défendre, les cellules tumorales peuvent détourner ce mécanisme et exprimer à leur surface des ligands de points de contrôle immunitaire. Parmi les nombreux couples RI/ligand identifiés, deux ont un rôle clé dans le contrôle des réponses immunitaires : la protéine PD-1 (Programmed-CellDeath Protein-1) et son ligand PD-L1 (Programmed-CellDeath Ligand-1) ainsi que la protéine CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4) et ses ligands CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2).

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) sont donc les molécules (souvent des anticorps recombinants) qui vont interférer avec ces points de contrôle et restaurer le fonctionnement adéquat du système immunitaire (figure 27) (Adam et al 2017).



**Figure 27.** Reconnaissance tumorale par les cellules T (Adam et al 2017).

Une cellule T peut reconnaître une cellule tumorale par l'intermédiaire de son TCR (T-cell receptor) et d'un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) portant un antigène, ce qui va ainsi l'activer. L'expression, par la cellule tumorale, du ligand du récepteur inhibiteur (RI) induisant un signal intracellulaire, diminue fortement l'activation du lymphocyte T.

L'utilisation d'IPCI (anticorps bloquant soit le RI, soit le ligand du RI) empêche l'induction du signal intracellulaire inhibiteur et restaure la fonctionnalité de la cellule T.

# **Conclusion**

En Algérie, le cancer de la vessie fait partie des problèmes majeurs de santé publique, il est la deuxième cause de mortalité chez l'homme après le cancer de poumon. Malgré, les multiples approches thérapeutiques développées pour combattre ce cancer, la fréquence de récurrence reste encore élevée, la progression de la maladie vers un stade plus agressif est probable et souvent finit par le décès du malade en raison de l'efficacité limitée de ces traitements.

Dans le monde, le cancer de la vessie représente le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent du tractus urogénital après le cancer de la prostate, son incidence est de plus de 300 000 cas par an ce qui représente 5 à 8% de tous les cancers.

Le cancer de la vessie se développe à partir de différents types de cellules provenant de la paroi de la vessie appelée épithélium urothélial. Dans la majorité des cas, il provient des cellules de la muqueuse tapissant cet épithélium. Il s'agit alors d'un carcinome urothélial.

Le cancer est une maladie multifactorielle dépend des facteurs biologiques et des facteurs environnementaux. Le facteur de risque principal est le tabagisme avec une augmentation du risque de 2 à 4 fois chez les fumeurs. Un des autres facteurs de risque est l'exposition professionnelle à des carcinogènes (notamment les amines aromatiques).

Cette pathologie survient sans manifestations de symptômes particuliers (asymptomatique). Différents signes peuvent cependant alerter comme la présence de sang dans les urines (hématurie), une envie d'uriner fréquente, des brûlures urinaires ou des infections urinaires répétées.

Des travaux récents ont révélé que l'immunothérapie présente un complément prometteur du traitement chirurgical, vu son bénéfice qui apparaît indépendant du site de la tumeur primitive ou de son type histologique.

Le plan de traitement sera décidé au cas par cas, en fonction des résultats du bilan de diagnostic lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupant différents spécialistes (chirurgien urologue, anatomopathologiste, radiologue, oncologue...). Les traitements dépendront de l'étendue de la tumeur au moment du diagnostic

L'identification de biomarqueurs prédictifs et pronostics du carcinome urothélial de la vessie permettrait une meilleure prise en charge de la maladie et la définition d'un profil précis de la lésion urothéliale permettant de sélectionner sans délai le traitement le plus adéquat pour chaque patient.

# **Références bibliographiques**

Adam S.MC., Derrél., Jichlinski P., Lucca I. Immunothérapie : une révolution dans la prise en charge du cancer de la vessie. *Rev Med Suisse*. 2017. 13 : 2074-2078.

Adrian P.M. Bladder cancer. 1998. *BMJ*. 317:1366-1369.

Ayari C. Optimisation de l'immunothérapie non spécifique du cancer superficiel de la vessie. *Progrès en Urologie – FMC*. 2012. 12: 115.

Baud G. Cystectomie totale pour cancer de vessie. *Progrès en Urologie*. 2015. 29 (13):756.760.

Beal L et Ficheux G. Anatomie uro-génitale. *Anatomie. Laboratoire d'Anatomie de la Faculté de Médecine et Maïeutique de Lille*. 2017. 4 : 157-20.

Belasla N. Cystectomie dans les cancers de vessie localement avancées. *Seminars in Neurol*. 2014. 29 (14): 840-848.

Ben Hassine A., Souli I., Braiki R., Chouigui R. , Abbessi A et al. La qualité de vie à la suite à d'une cystoprostatectomie totale chez les hommes: perception des patients tunisiens. *Can Oncol Nurs J*.2019. 29(4):219-225.

Bidard F-C., et Poupon M-F. Biologie du processus métastatique. *Médecine/ Sciences*. 2012. 28(1): 89–95.

Billerey C., Chopin D., Aubriot-Lorton M.H., Ricol D., Gil Diez de Medina S et al. Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors. 2001. *Am J Pathol* 158:1955-1959.

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

Bouchot O., Zerbib M. Diagnostic d'une tumeur infiltrante de vessie. *Progrès urologie*. 2012. (12): 769-772.

Brule J.M ; Ceccalib B ; Fournier R. Chimiothérapie actuelle des tumeurs de la vessie localement avancée métastatiques. *Annales uro* .2012: 34-38.

Chen D., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013 25;39(1):1-10

Cherif M., Chakroun M., Bouzouita K., Dimassi H., Ayed H. Caractéristiques épidémiologiques du cancer de la vessie chez la femme en Tunisie. *African Journal of Urology*. 2015. 22(2):71–75.

Colombe M., Soloway M., Hideyuki A., Böhle A., Palou J., et al. Epidemiology, Staging, Grading, and Risk Stratification of Bladder Cancer. *European Urology*. 2008. 7(10) : 618 -626.

Cussenot O., Ravery V. Classification et facteurs pronostiques des tumeurs épithéliales de la vessie. *Edition technique Encycl. Med – Chir (Paris) Néphrologie – Urologie*. 2006 : 243-247

Dahami Z, El Amrani M.D, Biborchi H. Vascularisation, innervation et drainage lymphatique. *Anatomie de l'appareil urinaire. Thèse Doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie Université Cady Ayyad. Marrakech*. 2007. Pp 104.

de Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford GM. « Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis ». *The Lancet Global Health*. 2020;8(2):180-190.

Debre B. Saighi D. Peyromaure M. Les tumeurs de la vessie. *Abrégé d'urologie*. 2014. 309 – 381.

Dembele A. Etude des tumeurs de la vessie au service d'urologie de l'Hôpital du point G . *Thèse de médecine Université Bamako. Faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie*. 2012. Pp 101.

Diendere E. Le cancer de la vessie au Burkina Faso : étude anatomo-clinique de 83 cas. *Ouagadougou faculté des sciences de la santé (FSS section médecine). Thèse Doctorat en médecine. Université de Ouagadougou*. 2016. 22(2):71–75

Dubernard J M., Abbou C. Cystectomie totale. *Chirurgie urologique*. 2012. 25 : 227-238.

Dufour B. Traitement des tumeurs infiltrantes de vessie. *Progrès en Urologie* .2008. 4: 157-20.

Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004: 21, 137–148.

Ferlay J., Randi G., Bosetti C., Levi F., Negri E., et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *Journal of Urology*. 2010. 101(1):11-19.

Gattegno B., Chopin D. Endoscopie diagnostic et thérapeutique. *Progrès en urologie*. 2014. 11:1021-1030.

Ghrieb S et Mebarki F. Etat des lieux du plan cancer en Algérie 2014- 2019. *Thèse d'exercice en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. Faculté de médecine. Université de Blida 1*. Pp 90.

Grobet-Jeandin E. Le carcinome urothélial de la vessie micro-invasif. *Urologie in der Praxis*. 2019. 21 : 103–108.

Guichet M. Cancer du sein : Prise en charge des prothèses mammaires externes à l'officine et information sur la cure thermale. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Faculté de médecine et de pharmacie. Université de Poitiers. France. 2021. Pp 115.

Hanahan, D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000.100: 57–70.

Hautmann R. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. *J Urol* .2013.169:834- 842

Hoch B., Vasiliu V., Fournier L., Vano Y.A. Carcinome épidermoïde de la vessie. Correspondances en Onco-Urologie. Tumeurs rares en urologie: rein et vessie. 2014. 3: 113-114.

Hontaas A. Prise en charge des patients cancéreux à l'officine. Thèse de doctorat. Faculté des sciences pharmaceutiques Université Toulouse 3 Paul Sabatier.France.2014. Pp130.

Hubert S., Abastado J.P. Les étapes précoces du processus métastatique. *Médecine/Sciences*. 2014. 30: 378-384.

Kadouri Y., Ousmane N., Ziani I., Hachem E., Ali Iken et al. Bladder Leiomyosarcoma: about 3 cases. *The Pan African Medical Journal*. 2018.30: 1-7.

Kato Y., Tanaka Y., Miyagawa F., Yamashita S and Minato N. Targeting of tumor cells for human gammadelta T cells by nonpeptide antigens. *J. Immunol*.2001. 167: 5092-5098.

Kurth K., Denis L., Sylvester R., de Pauw M. The natural history and the prognosis of treated superficial bladder cancer. EORTC GU Group. *Prog Clin Biol Res* 1992. 378:1-7.

Lundberg PO, Brattberg A. Sexual dysfunction in selected neurologic disorders : hypothalamo pituitary disorders, epilepsy, myelopathies, polyneuropathies, and sacral nerve lesions. *Seminars in Neurol*. 1992. 12 : 115. 120.

Neuzillet Y., Roupret M., Wallerand H., Pignot G., Larre S et al. Diagnosis and management of adverse events occurring during BCG therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC):review of the Cancer Committee of the French Association of Urology.2009.*Prog Urol*. 22:989-98.

Nouhaud F.X. The natural history of muscle invasive bladder cancer. *Progrès en Urologie – FMC*. 2019.29:117–118.

Pascussi J.M., Giraud J., Samalin E., Pannequin J. Synthèse Bases fondamentales du processus métastatique *Bull Cancer* 2016. 103: 39–47.

Pradere B., Kissel A., Aumaitre A., Baron P., Pizzighella M et al. Impact de l'urétréctomie systématique sur les résultats périopératoires et oncologiques de la cystectomie pour cancer de vessie *Progrès en Urologie*. 2019.29 (13): 756.

Quintyn-Ranty M.L. Etude des caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires de carcinomes urothéliaux infiltrant le muscle traités par chimiothérapie

néoadjuvante. Thèse Doctorat en médecine. Paul Sabatier. Faculté de médecine Université Toulouse. 2017 .Pp 152.

Redelman-Sidi, G., Glickman, M. S. & Bochner, B. H. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer--a current perspective. *Nat. Rev. Urol.* 2014.11: 153–162.

Rouprêt CCAFU french national guidelines 2016-2018 on bladder cancer *Progrès en Urologie.* 2016. 27 (1):67-92.

Rouprêt M., Neuzillet Y., Pignot G., Compérat E., Audenet F et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : tumeurs de la vessie. *Progrès en Urologie.* 2018. 28(12): 46-78.

Saint F., Patard JJ., Salomon I., Alame W., Cicco A et al. Mécanismes d'action du BCG : vers une approche thérapeutique individualisée (ATI)? *Prog Urol.* 2000. 10: 1118-1126.

Sauter G.A.F., Amin M. Tumours of the urinary system: non invasive Urothelial neoplasias.

Schwegler J et Lucius R. *Le corps humain: anatomie et physiologie.* Ed.Maloine, Paris. 2013.

Seguy B. Fonction sexuelle et de reproduction. *Physiologie préparation au diplôme d'état, d'infirmière et aux professions paramédicales 3ème édition.* Ed Maloine. 1996. 309 - 381.

Smyth M.J., Godfrey D.I.,Trapani J.A. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. *Nat. Immunol.* 2001.2: 293–299.

Torti F M., Lum B L. Superficial bladder cancer. Risk of recurrence and potential role for interferon therapy. *Cancer.* 1987. 59(3): 613-616.

Woo S., Suh C.H., Kim S.Y., Cho J.Y., Kim S.H. Diagnostic performance of MRI for prediction of muscle-invasiveness of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2017.95:46-55.

# Résumés

## Résumé

Le cancer de la vessie occupe le 9<sup>ème</sup> rang des cancers le plus fréquent dans le monde et le 2<sup>ème</sup> cancer du tractus génito-urinaire chez l'homme, après le cancer de la prostate.

L'objectif de cette étude est de déterminer l'implication de certains facteurs biologiques et environnementaux dans le cancer de la vessie et l'intérêt de l'immunothérapie dans son apparition, à partir d'une sélection d'articles et de thèses scientifiques concernant cette pathologie.

Le cancer de la vessie est un carcinome urothélial, diagnostiqué dans 80 % des cas au stade de tumeur de vessie non infiltrante du muscle vésical (TVNIM) et dans 20 % des cas, au stade de tumeurs de vessie infiltrant le muscle vésical (TVIM).

Cette pathologie est asymptomatique, elle est souvent alertée par la présence de sang dans les urines (hématurie), une envie d'uriner fréquente, des brûlures urinaires ou des infections urinaires répétées.

Les facteurs de risque principaux sont le tabagisme et l'exposition professionnelle à des carcinogènes, notamment les amines aromatiques.

Cette recherche bibliographique a mis en évidence que de nouvelles approches immunothérapeutiques peuvent être des compléments prometteurs du traitement chirurgical pour lutter contre le cancer de la vessie. Le plan de traitement sera décidé en fonction des résultats du bilan de diagnostic du patient et de l'étendue de la tumeur.

## **Summary**

Bladder cancer is the 9th most common cancer in the world and the 2nd cancer of the genitourinary tract in men, after prostate cancer.

The objective of this study is to determine the involvement of certain biological and environmental factors in bladder cancer and the interest of immunotherapy in its appearance, from a selection of articles and scientific theses concerning this pathology.

Bladder cancer is urothelial carcinoma, diagnosed in 80% of cases with the non-infiltrating bladder tumor of the bladder muscle (TVNIM) and in 20% of cases with the stage of bladder tumors infiltrating the bladder muscle (TVIM) .

This pathology is asymptomatic, it is often alerted by the presence of blood in the urine (hematuria), a frequent urge to urinate, urinary burns or repeated urinary tract infections. The main risk factors are smoking and occupational exposure to carcinogens, including aromatic amines.

This literature search has shown that new immunotherapeutic approaches can be promising complements to surgical treatment to fight against bladder cancer.

The treatment plan will be decided based on the results of the patient's diagnostic workup and the extent of the tumor.

## المخلص

سرطان المثانة هو تاسع أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في العالم وثاني سرطان في الجهاز البولي التناسلي لدى الرجال ، بعد سرطان البروستاتا.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد مدى تورط بعض العوامل البيولوجية والبيئية في سرطان المثانة واهتمام العلاج المناعي في ظهوره ، من مجموعة مختارة من المقالات والأطروحات العلمية المتعلقة بهذا المرض.

سرطان المثانة هو سرطان الظهارة البولية ، يتم تشخيصه في 80% من حالات ورم المثانة غير الارتشاحي لعضلة المثانة (TVNIM) وفي 20% من الحالات التي تتسلل فيها أورام المثانة إلى عضلة المثانة (TVIM).

هذا المرض غير مصحوب بأعراض ، وغالباً ما يتم تنبيهه من خلال وجود دم في البول (بيلة دموية) ، أو الحاجة المتكررة للتبول ، أو الحروق البولية أو التهابات المسالك البولية المتكررة.

عوامل الخطر الرئيسية هي التدخين والتعرض المهني للمواد المسرطنة ، بما في ذلك الأمينات العطرية.

أظهر هذا البحث في الأدبيات أن مناهج العلاج المناعي الجديدة يمكن أن تكون مكملات واعدة للعلاج الجراحي لمحاربة سرطان المثانة. سيتم تحديد خطة العلاج بناءً على نتائج الفحص التشخيصي للمريض ومدى انتشار الورم.

## Le cancer de la vessie

### Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Le cancer de la vessie occupe le 9<sup>ème</sup> rang des cancers le plus fréquent dans le monde et le 2<sup>ème</sup> cancer du tractus génito-urinaire chez l'homme, après le cancer de la prostate.

L'objectif de cette étude est de déterminer l'implication de certains facteurs biologiques et environnementaux dans le cancer de la vessie et l'intérêt de l'immunothérapie dans son apparition, à partir d'une sélection d'articles et de thèses scientifiques concernant cette pathologie.

Le cancer de la vessie est un carcinome urothélial, diagnostiqué dans 80 % des cas au stade de tumeur de vessie non infiltrante du muscle vésical (TVNIM) et dans 20 % des cas, au stade de tumeurs de vessie infiltrant le muscle vésical (TVIM).

Cette pathologie est asymptomatique, elle est souvent alertée par la présence de sang dans les urines (hématurie), une envie d'uriner fréquente, des brûlures urinaires ou des infections urinaires répétées.

Les facteurs de risque principaux sont le tabagisme et l'exposition professionnelle à des carcinogènes, notamment les amines aromatiques.

Cette recherche bibliographique a mis en évidence que de nouvelles approches immunothérapeutiques peuvent être des compléments prometteurs du traitement chirurgical pour lutter contre le cancer de la vessie. Le plan de traitement sera décidé en fonction des résultats du bilan de diagnostic du patient et de l'étendue de la tumeur.

**Mots clés :** cancer de la vessie, carcinome urothélial, TVNIM, TVIM, immunothérapie.

#### Jury d'évaluation :

<b>Président du jury :</b> MESSAOUDI Saber	Maître de conférences	UFM Constantine1
<b>Rapporteur :</b> TEBIBEL Soraya	Professeur	UFM Constantine1
<b>Examineur :</b> MECHATI Chahinez	Maître Assistant A	UFM Constantine1

**Date de soutenance le :** 23/09/2021