

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Populaire Algérienne et Démocratique

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



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

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

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique moléculaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Cancer de la vessie : rôle du biomarqueur moléculaire NQO1**

---

Présenté par : Aidouci Besma  
Boubekeur Amani  
Hamli Chems

Le 15/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : Dr Sedrati k (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Dr Gharzouli R (Pr - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Dr Daoui Z (MCB – Université Mostafa Ben Boulaid de Batna 2).

Année universitaire  
2021 – 2022

## REMERCIEMENTS

*Nous remercions tout d'abord dieu, tout puissant pour nous avoir donné le courage, la force et la patience d'achever ce modeste travail.*

*Au début, nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.*

*Nous voudrions dans un premier temps remercier notre **directrice de mémoire Dr k. Sedrati**, pour nous avoir suivie et conseillé tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Toute notre considération et nos meilleurs remerciements **aux membres de jury Pr Chaoui N et Dr Daoui Z**, qui nous fait l'honneur de lire et d'examiner notre travail.*

*Nous adressons nos sincères remerciements **à tous les professeurs** qui nous ont fourni les outils nécessaires à la réussite de nos études Universitaires.*

*Enfin nous tenons à exprimer vivement nos remerciements avec gratitude à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à sa réalisation.*

## DEDICACES

### ***Je dédie ce mémoire***

*A celle qui m'a entouré d'Amour, d'affection, qui a tout fait pour ma réussite, qui souffre sans parler et donne sans rien demander, à celle que dieu a fait le paradis sous ses pieds à la source de mon inspiration. À Celle qui se chagrine quand je suis en douleurs et se réjouie quand je suis joyeuse. À toi la prunelle de mes yeux . **ma défunte mère** malheureusement tu n'es plus là je suis seule sans ton amour tu me manque terriblement, je t'aimerais toujours maman. Tu es dans mon cœur à tout jamais. Repose en paix maman.*

### ***A mon très cher père***

*Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux .je vaudrais te remercier pour ton amour ta générosité ta compréhension. Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours, aucune dédicace ne serait exprimer  
Lamour l'estime et le respect que J'ai toujours eu pour toi. Ce modeste travail et le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation.je t'aime papa et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde la santé et une longue et heureuse vie*

### ***A ma chère sœur***

*Merci de me suivre et de m'encourager dans mes projets et dans mes rêves, tu me fais toujours sentir que tu es derrière moi et que tu croies en moi. Ton soutien rend mes épreuves moins pénibles .je te remercie de faire partie de ma vie.je t'aime ma moitié.*

***A mes chers frère houssem oussama et islem*** pour leur appui, leur encouragement et à qui je souhaite beaucoup de joie et de bonheur.

### ***A mes belles sœurs, et ma très chère amie***

*Merci à tous ceux qui m'ont encouragé tout au long de mon parcours.*

**BOUBEKEUR AMANI**

## **DEDICACES**

### ***Je dédie ce mémoire***

***À ma mère***, qui m'a encouragé à aller de l'avants et qui m'a donné tous son amour pour reprendre mes études.

***A mon très cher père***, pour ses encouragements, son soutien, son amour, surtout pour la confiance qu'il m'accordé et son sacrifice afin que rien n'entrave de déroulement de mes études.

***A mes sœurs*** qui m'avez toujours soutenu et encouragé, et surtout à la petite fille de la maison **NESRINE**.

***A tous mais amis*** qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

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

**BESMA AIDOUCI**

## DEDICADES

### ***Je dédie ce mémoire***

*Si dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien. Affable, honorable, aimable tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de la tendresse et l'exemple du développement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études .je te dédie ce travail en témoignage de mon profonde amour. Puisse dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie.*

***A Lhomme***, mon précieuse offre du dieu qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect et pour tout leur sacrifices. Amour, soutien, prière tout au large de mes études.

***A mes chers frères***, pour leur appui et encouragement, a tout ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien Infaillible, merci d'être toujours là pour moi.

***A mes grandes mères, mes oncles et mes tantes***, que dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

***A tous les cousines, les voisins et les amies***, que J'ai connu jusqu' à maintenant et merci pour leurs encouragements.

Sans oublier mon ***binôme amani et besma*** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de mémoire.

**HAMLI CHEMS**

## ***TABLES DES MATIERES***

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	1
1-structure histologie et physiologie de la vessie.....	3
1-1- structure .....	3
1-2-physiologie.....	5
2-Définition.....	6
3-Processus tumorale .....	7
4-Epidémiologie .....	8
5- facteurs de risques .....	11
6-Classification du cancer de la vessie .....	17
6-1-classification histologique .....	17
6-1-1-carcinome urothélial.....	17
6-1-2-carcinome urothélial non invasif .....	17
6-1-3- carcinome urothélial invasif .....	18
6-2- classification TNM.....	19
6-3- classification en grade cellulaire .....	22
7-Diagnostic .....	25
8- Traitement du cancer de la vessie .....	26
8-1- chirurgie.....	28

8-2- radiothérapie .....	30
8-3- chimiothérapie.....	30
8-4- l'immunothérapie intra vésicale.....	30
9- Génétique du cancer de la vessie .....	32
10-NAD(P) H : quinone oxydoréductase.....	35
10-1-gène NQO1 .....	36
10-2-régulation du gène NQO1 .....	37
10-3-protéine NQO1 .....	39
10-3-1 structure de la protéine NQO1 ... ..	39
10-3-1-fonction de la NQO1 .....	41
10-3-2-1-système de la détoxification .....	41
10-3-2-2-enzyme antioxydants.....	42
10-3-2-3 gardien du protéome 20s.....	42
10-3-2-4-activateur de pro médicaments anticancéreux .....	42
10-3-2-5-autre fonction.....	43
11- NQO1 et cancer de la vessie.....	44
11-1- polymorphisme du gène NQO1.....	45
11-2- association du polymorphisme NQO1*2 et le cancer de la vessie.....	47
Conclusion .....	52
Références bibliographiques .....	53

Résumé

Abstract

الملخص

## LISTE DES ABRIVAITONS

<b>ARE</b>	Antioxydant Réponse Elément
<b>BAP1</b>	<i>BRCA1 Associated Protein 1</i>
<b>BCG</b>	Bacille bilié de Calmette et de Guérin
<b>BRCA</b>	<i>Breast cancer</i>
<b>BZIP</b>	Basic Région de Leucine Zipper
<b>CCND1</b>	Cell Cycle Regulator Cycline D1
<b>CDKN2A</b>	<i>Cycline Dependent kinase Inhibitor 2A</i>
<b>C/EBP <math>\alpha</math></b>	<i>CCAT/ Enhancer Binding Protein Alpha</i>
<b>CHD1</b>	<i>Chromodomain Helicase DNA Banding Protein 1</i>
<b>CHD1L</b>	<i>Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 1 –Like</i>
<b>CIRC</b>	Centre International de Recherche sue le Cancer
<b>CIS</b>	Carcinome <i>In Situ</i>
<b>CTD</b>	<i>C Terminal Domain</i>
<b>DFS</b>	Disease-Free-Survival
<b>ECBE</b>	Examen Cytobactériologie urine
<b>EORTC</b>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>EPRE</b>	Elément de Réponse Electrophile
<b>EVCI</b>	Esperance de Vie Corrigée de l'incapacité
<b>FAD</b>	Flavine Adénine Dinucléotide
<b>FGFR3</b>	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>
<b>GCN1L1</b>	<i>General Control of Amino –Acid synthesis 1-Like Protein 1</i>



<b>GSTM1</b>	Glutathione –S- Transférase Mu 1
<b>H ras</b>	<i>Harvery Rat Sarcoma</i>
<b>IEC</b>	Inhibiteurs de L'enzyme de Conversion
<b>KDM6A</b>	Lysine Demetylase 6A
<b>KEAP1</b>	<i>Klech-Like ECH Associated Protein 1</i>
<b>LMP</b>	<i>Low Malignancy Potential</i>
<b>MMC</b>	Mitomycine C
<b>Muc</b>	<i>Maximum Urinary Concentration</i>
<b>NAD</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
<b>NADP</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
<b>NAT1</b>	N-Acétyle transférase 1
<b>NAT2</b>	N-Acétyle transférase
<b>NGS</b>	<i>New Génération Sequence</i>
<b>NIH</b>	<i>National Institue of Health</i>
<b>NQO1</b>	NAD (P) H : quinone Oxedoréductase
<b>NRF2</b>	<i>Nuclear Factor Erytheroide 2 Related Factor</i>
<b>NTD</b>	<i>N Terminal Domain</i>
<b>ODC</b>	Orinithine Décarboxylase
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OS</b>	<i>Overall Survival</i>
<b>PCR</b>	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>PGC1</b>	<i>Proxisome Proliferation Activated Receptor Gamma Co activator</i>
<b>QR1</b>	Quinone Réductase 1

<b>RB1</b>	Rétinoblastome 1
<b>RELP</b>	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
<b>RTU</b>	<i>Restriction Trans Urétral</i>
<b>SNP</b>	<i>Single Nucléotide Polymorphism</i>
<b>SOD</b>	Superoxyde Dismutase
<b>TDP</b>	<i>TAR DNA Binding Protein</i>
<b>TERT</b>	<i>Telomerase Reverse Transcriptase</i>
<b>TNM</b>	<i>Tumor Node Metastasis</i>
<b>TP53</b>	<i>Tumor Protein 53</i>
<b>TSC1</b>	<i>Tuberous Sclerosis 1</i>
<b>TUFPM</b>	Tumeurs de Faible Potentiel Pathologie de Malignité
<b>TVNIM</b>	Tumeur Vésicale Non Infiltrant le Muscle
<b>TVIM</b>	Tumeur Vésicale Infiltrant le Muscle
<b>WHO</b>	<i>World Health Organisation</i>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Schéma montrant l'anatomie de l'appareil uro-génital chez l'Homme et la localisation de la vessie chez les deux sexes .....	3
<b>Figure 2</b> : Schéma montrant les différentes couches de la paroi vésicale.....	4
<b>Figure 3</b> : Cancer de la vessie.....	7
<b>Figure 4</b> : Stade des tumeurs de la vessie.....	8
<b>Figure 5</b> : Incidence selon le sexe.....	9
<b>Figure 6</b> : Taux d'incidence selon l'âge par région et par sexe pour le cancer de la vessie.....	10
<b>Figure 7</b> : Classification des tumeurs de la vessie .....	20
<b>Figure 8</b> : Tableau de risque EORTC pour la prédiction de récurrence de la progression chez des patients atteints d'un cancer de la vessie de stade Ta ou T1 .....	24
<b>Figure 9</b> : Schéma montrant l'algorithme thérapeutique pour les tumeurs vésicales .....	28
<b>Figure 10</b> : Représentation schématique des mécanismes d'action du BCG .....	32
<b>Figure 11</b> : localisation du gène NQO1 humain (Base de données <i>GeneCards</i> ) .....	36
<b>Figure 12</b> : Structure du gène NAD (P) H-Quinone oxidoreductase 1 (NQO1) .....	37
<b>Figure 13</b> : Structure du gène NQO1 et éléments promoteurs .....	37
<b>Figure 14</b> : Facteurs de transcription recrutés pour le NQO1-ARE dans des conditions homéostatiques ou lors d'un stress oxydatif .....	39

<b>Figure 15: Structure de la protéine NQO1</b> .....	40
<b>Figure 16: Fonctions de la NQO1</b> .....	43
<b>Figure 17: Structure du gène NQO1 humain et de deux variantes d'épissage répertoriées dans la base de données</b> .....	46
<b>Figure 18 : Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse pour une association entre le polymorphisme NQO1*2 et le risque de cancers de la vessie</b> .....	49
<b>Figure 19 : Méta-analyse de l'association entre le polymorphisme NQO1*2 et le risque de cancer de la vessie</b> .....	50

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Données d'incidence des principales localisations du Réseau Est et Sud Est, année 2017, chez l'homme.....	11
<b>Tableau 2</b> : Classification TNM 2010 des tumeurs de la vessie.....	21
<b>Tableau 3</b> : Estimation de risque de récurrence et de progression d'une tumeur de la vessie.....	23

## **Introduction**

Une des causes majeures de morbidité et de mortalité dans le monde est le cancer, 14 millions de nouveaux cas dont 8,2 millions de décès en 2012. D'après les projections, la Mortalité estimée due au cancer risque de dépasser les 13,1 millions de décès en 2030 (**Agag, 2012**). Le cancer de la vessie est le septième cancer diagnostiqué dans la population masculine dans Le monde, le onzième lorsque les deux sexes sont pris en compte. Le taux d'incidence standardisé selon l'âge dans le monde (pour 100000 personnes / an) est de 9 pour les hommes et de 2,2 pour les femmes dans l'Union européenne, le taux d'incidence standardisé selon l'âge est de 19,1 pour les hommes et de 4 pour les femmes (**Ferlay et al., 2012**).

L'incidence du cancer de la vessie et les taux de mortalité varient d'un pays à l'autre en raison des différences de facteurs de risque, de pratiques de détection, de diagnostic et de la disponibilité des traitements. Ces variations sont toutefois dues en partie aux différentes méthodologies utilisées et à la qualité de la collecte des données (**Burger et al., 2013**).

Ces tumeurs sont réputées d'atteindre les sujets à la sixième décennie de leur vie, puisque 85% sont diagnostiqués après 50 ans (**Clément, 2011**). L'âge médian du diagnostic se situe entre 60 ans et 70 ans, cependant nous assistons à une atteinte de plus en plus croissante des sujets jeunes, du fait certainement d'une influence des facteurs d'environnement et d'une modification des habitudes de vie (**Perrate et al., 2007**). De nombreux facteurs jouent un rôle carcinogène.

La susceptibilité individuelle face au risque de cancer de la vessie est mise en évidence au niveau de gènes impliqués dans le métabolisme des substances exogènes, notamment au niveau de l'enzyme NQO1 qui présente un polymorphisme particulier pour la prévention du cancer et la protection contre les maladies liées au stress oxydatif. Un grand nombre d'études ont rapporté le rôle des polymorphismes NQO1 dans la susceptibilité à la génération de plusieurs types de cancer. Fait important, certains composés deviennent cytotoxiques en raison de la réduction médiée par NQO1. Fait intéressant, NQO1 est surexprimé en offrant une

opportunité d'endommager préférentiellement les cancers par rapport aux tissus normaux, en utilisant des médicaments anticancéreux bioréducteurs. En outre, il y a eu un intérêt croissant pour le développement de stratégies pour induire l'activité NQO1 dans les cellules. C'est une pathologie redoutable tant par la nature pénible des symptômes au cours de son évolution que par la difficulté et le caractère souvent cancéreux afin d'augmenter l'efficacité des médicaments anticancéreux bioréducteurs mutilant de sa thérapeutique. Le diagnostic est tardif du fait que, d'une part l'hématurie, signe majeur est un signe capricieux le plus souvent banalisé dans notre contexte, et d'autre part les difficultés financières des populations qui ne peuvent faire face à des frais médicaux de plus en plus élevés. Si l'évolution de l'analyse des données cliniques et des moyens thérapeutiques a amélioré les courbes de survie dans les pays développés, en Algérie, bien des progrès restent à faire.

Il est indispensable de mieux connaître les événements moléculaires qui déterminent le mécanisme de progression tumorale afin d'identifier des marqueurs biologiques permettant d'établir non seulement des marqueurs pronostiques mais aussi des critères diagnostiques et de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le but de notre recherche bibliographique est de dégager les particularités sur les différents facteurs de risque du cancer de la vessie. Ainsi, nous nous sommes intéressés au facteur génétique représenté par le gène NQO1 globalement et par le polymorphisme NQO1\*2 précisément qui a été le plus largement étudié pour son effet anti-carcinogène.

# 1- Structure, histologie et physiologie de la vessie

## 1-1-Structure

La vessie est un organe musculaire creux servant à stocker l'urine produite par les deux reins via les deux uretères. En bas de la vessie, on trouve l'urètre, par lequel l'urine va s'écouler à chaque miction. Cet organe très extensible est fermé en bas par deux sphincters assurant la continence urinaire. Lorsque la vessie est pleine, un stimulus est envoyé au cerveau pour communiquer l'envie d'uriner permettant l'ouverture de deux sphincters et l'évacuation de l'urine. La vessie se situe tout en bas de l'abdomen, dans le bassin. Chez l'homme, la vessie se situe devant le rectum, avec en dessous la prostate, une glande qui entoure l'urètre. Chez la femme, la vessie est devant le vagin et l'utérus (Figure 1).

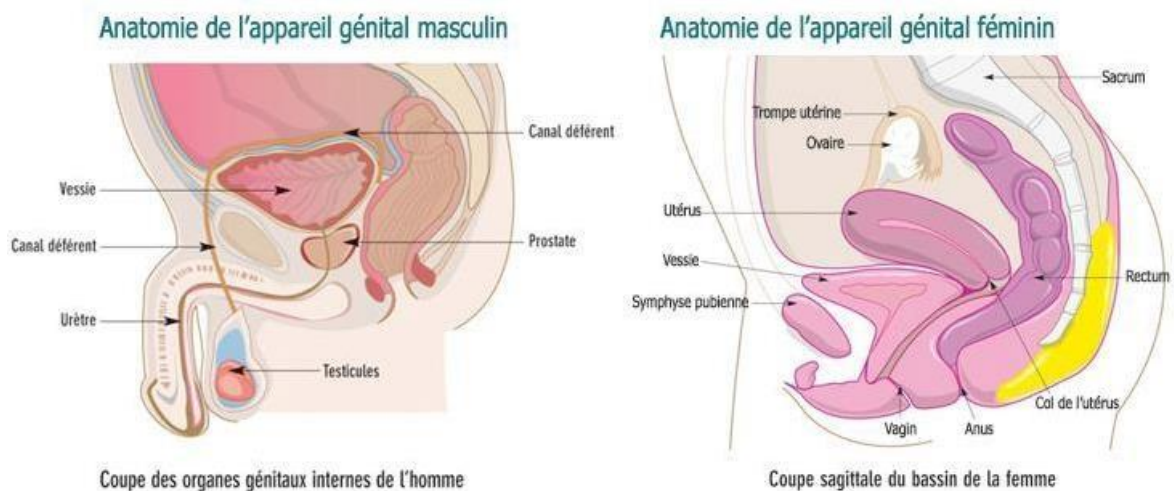


Figure 1 : Schéma montrant l'anatomie de l'appareil uro-génital chez l'Homme et la localisation de la vessie chez les deux sexes. (Schunke *et al.*, 2007).

De l'intérieur de la vessie vers l'extérieur, quatre couches constituent la paroi vésicale (Schunke *et al.*, 2007).

- La muqueuse (urothélium ou épithélium transitionnel ou épithélium urothélial...), est un tissu qui tapisse tout l'intérieur de la vessie, et qui est donc au contact des



urines. Elle est composée d'un épithélium et d'un chorion. L'épithélium vésical est appelé urothélium : c'est un épithélium pseudo-stratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou distendue. Il repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou lamina propria.

- La sous-muqueuse, appelée aussi chorion, contient des vaisseaux sanguins, des nerfs et des glandes. Il est composé d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sousjacent. Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme.
- La musculuse, appelée aussi détrusor, il permet à la vessie de se distendre et de se contracter. Il se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Ces derniers sont de plus petite taille et moins ordonnés.
- L'adventice ou la graisse périvésicale est une couche de graisse qui entoure l'ensemble de la vessie. Elle est composée de tissus adipeux, elle couvre le plan musculaire et est tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale.

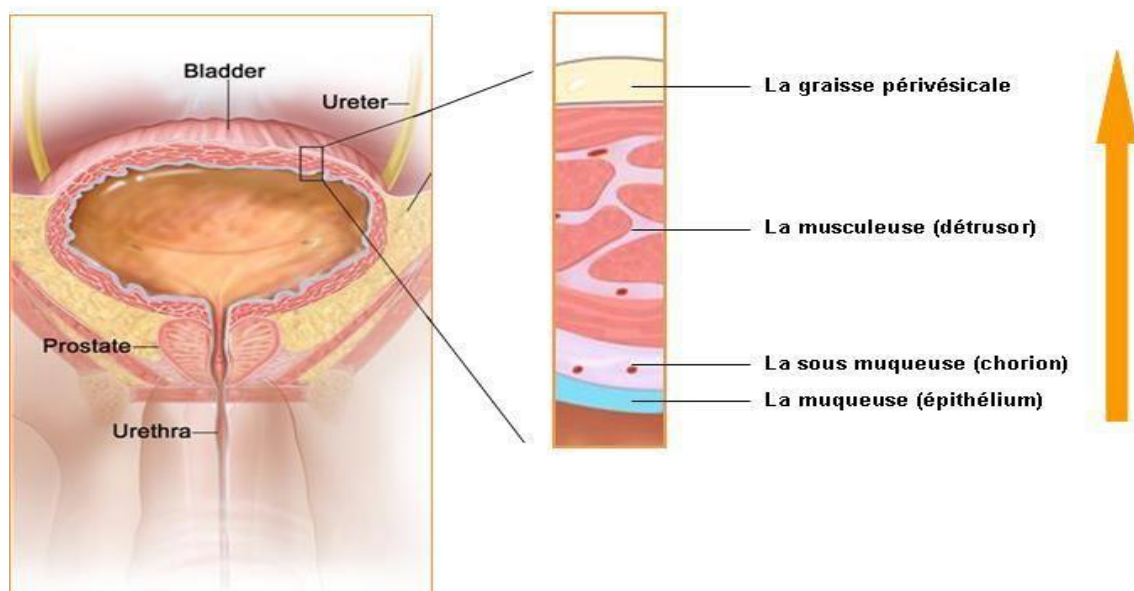


Figure 2 : Schéma montrant les différentes couches de la paroi vésicale

(Nguyen *et al.*, 2008).

## 1-2- Physiologie

L'urine est un liquide jaune ambré, d'odeur spéciale, de réaction en général acide, de densité de 1,020. Le rein élimine en les concentrant certains éléments du sang, cette élimination est sélective puisque le rein retient, sans les éliminer, d'autres éléments (protides). Enfin, le rein à des fonctions de synthèse puisque l'urine contient des éléments que l'on ne trouve pas dans le sang et qui ne peuvent avoir été fabriqués que par le rein

### ➤ La continence

La continence urinaire est le résultat d'un équilibre entre la pression intra-vésicale et la pression intra-urétrale. Elle dépend d'un système neuromusculaire complexe. Pendant la phase de remplissage vésical, la pression urétrale reste supérieure à la pression vésicale chez le sujet continent. **(Rouviere & Delmas, 2001).**

Le cycle continence-miction est rendu possible par une succession de réflexes intégrés, l'ensemble étant sous contrôle de la volonté. Ainsi la phase de continence est plus longue que la phase mictionnelle vu que La vessie se remplit d'urine et à un certain degré ça se ressent grâce à des capteurs nerveux, des tensio-récepteurs, sensibles à la différence de tension de la paroi de la vessie dans laquelle ils sont situés **(De Groat, 1993)**. Sang et qui ne peuvent avoir été fabriqués que par le rein

### ➤ La miction

Au moment d'uriner ce qui est l'atteinte de la capacité physiologique (300 ml), les récepteurs à l'étirement de la paroi vésicale transmettent des influx nerveux aux centres cérébraux supérieurs qui nous informent de l'envie d'uriner ce qui fait que la paroi musculaire de la vessie « le Détrusor » se contracte, l'orifice situé à la base de la vessie s'ouvre et l'urine s'évacue par l'urètre ; c'est la phase de vidange, qu'on appelle aussi la miction **(Sherwood, 2006)**.

## 2-Définition

Dès l'initiation de la cancérogenèse et tout au long de la progression tumorale, les cellules d'une tumeur subissent des altérations moléculaires multiples ayant des conséquences sur leurs propriétés biologiques. Hanahan & Weinberg en 2000 ont proposé un concept identifiant les six capacités ou « hallmarks » qu'une cellule acquiert pour devenir tumorale puis maligne et enfin métastatique au stade ultime. Pour assurer l'homéostasie tissulaire les tissus normaux contrôlent strictement la production et la sécrétion des signaux permettant l'entrée, la progression et la sortie du cycle cellulaire mais aussi le nombre de divisions et la mort cellulaire. Les cellules cancéreuses pour proliférer de façon autonome et infinie doivent : entretenir les signaux de prolifération ; se soustraire aux signaux bloquant la prolifération ; résister à la mort cellulaire ; devenir immortelles ; induire l'angiogenèse pour avoir accès à l'oxygène et aux nutriments ; devenir invasive et métastaser. L'acquisition de ces capacités est progressive et l'évolution d'une cellule « normale » pour devenir une cellule « maligne » est un processus multi-étapes. (Torre *et al.*, 2012).

Les tumeurs urothéliales, qui représentent plus de 90% des tumeurs vésicales et de la voie excrétrice, sont identiques en tous points sur toute la hauteur de la voie excrétrice. Elles procèdent d'une maladie urothéliale multifocale qui va s'exprimer chez un même malade concomitamment ou successivement, dans la vessie, l'uretère et les cavités pyélo-calicielle. Elles regroupent des tumeurs morphologiquement proches mais d'évolutivité variable. Les tumeurs urothéliales peuvent se présenter initialement selon trois modes anatomocliniques: - Dans 65 à 70% des cas il s'agit de tumeurs d'aspect macroscopiquement papillaire (infiltrant ou non le chorion), uniques ou multiples qui vont présenter un potentiel de malignité variable. (Torre *et al.*, 2012).

Le cancer de la vessie est un cancer apparaissant à l'intérieur de la cavité vésicale. C'est une tumeur qui se développe au détriment de la muqueuse de la vessie Il apparaît soit au col de la vessie vers l'urètre ou au niveau du haut de la vessie appelé dôme de la vessie, mais également il peut apparaître sur l'ensemble de la paroi. (Silverman *et al.*, 2017).

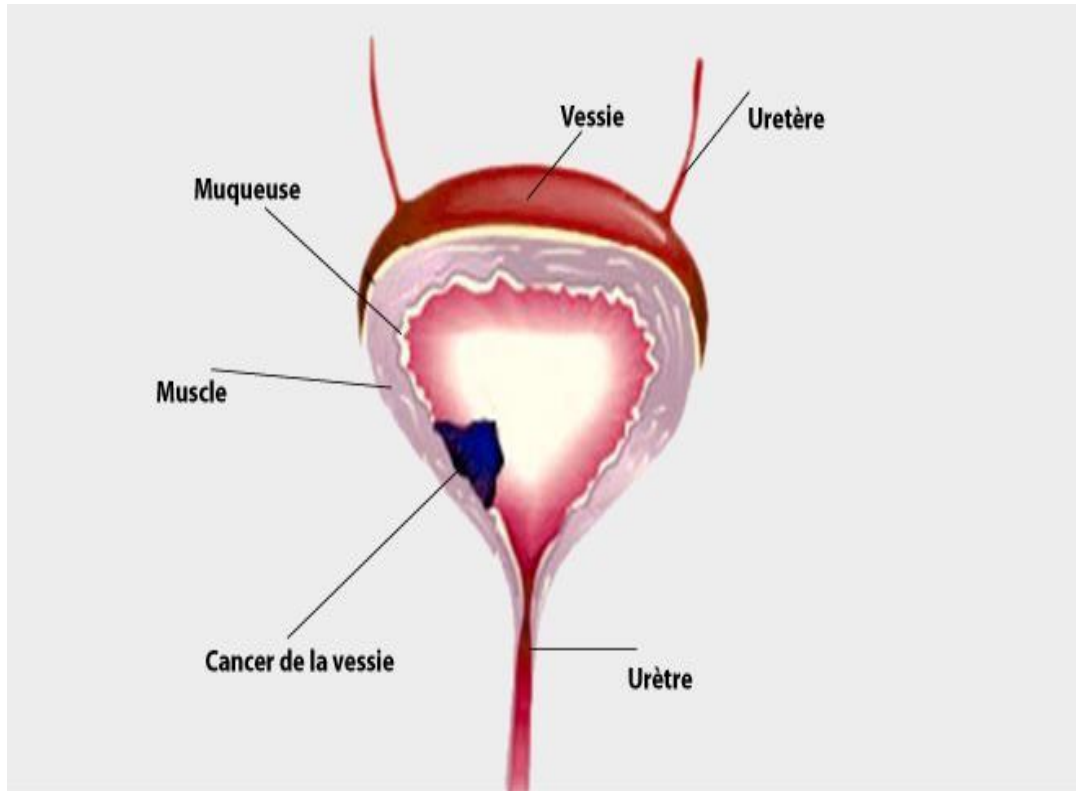


Figure 3 : cancer de la vessie (Nguyen *et al.*, 2008)

Le cancer vésical. C'est une pathologie multifactorielle qui peut être bénigne ou évoluer rapidement en tumeur maligne. Considéré comme l'un des cancers malveillants les plus communs dans le monde, il représente le cancer le plus fréquent des voies excrétrices urinaires. Il Découvert à l'âge moyen de 73 ans chez les hommes et de 77 ans chez les femmes. (Krogsboll *et al.*, 2015). Des cancers de la vessie avec une histologie variante (c'est-à-dire avec des phénotypes histomorphologiques distincts) ont été décrits. (Zhu *et al.*, 2019).

### 3-Processus tumoral

Le cancer de la vessie correspond à la transformation d'une cellule normale de la vessie qui devient cancéreuse. La multiplication anarchique de la cellule cancéreuse conduit à la formation d'un assemblage plus ou moins organisé appelé tumeur maligne. S'il n'est pas traité, ce tissu cancéreux peut continuer à se

développer et envahir les tissus environnants. Cette propagation est nommée dissémination métastatique. Le cancer de la vessie apparaît dans 90 % des cas au niveau de la muqueuse, on parle alors de tumeur urothéliale ou de carcinome urothélial (Cordon-cardo *et al.*, 1997). Au début de la maladie, les cellules cancéreuses sont peu nombreuses et limitées à la muqueuse. Elles peuvent soit resté à ce stade local, soit la tumeur peut s'infiltrer dans la couche musculaire ou les organes voisins c'est la métastase à d'autres parties du corps.

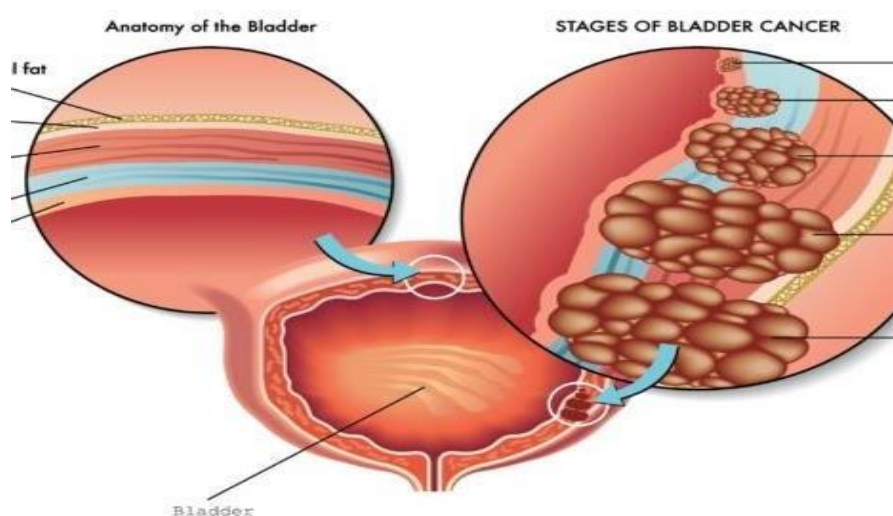


Figure 4 : stades des tumeurs de la vessie (Ferlay *et al.*, 2015)

#### 4-Epidémiologie

Les cancers font partie des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde et étaient à l'origine de 8,2 millions de décès en 2012 (Ferlay *et al.*, 2015). Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a mis en place une base de données appelée GLOBOCAN qui fournit des estimations de l'incidence, de la mortalité, de la prévalence ainsi que de l'espérance de vie corrigée de l'incapacité (EVCI) des principaux cancers, aux niveaux national et mondial. L'actuelle version de la base de données, GLOBOCAN 2020, présente les dernières estimations et données sur l'impact des cancers dans 184 pays ou territoires. (Hyuna *et al.*, 2021). Dans le monde le cancer de la vessie est la onzième cause de cancer. Les variations d'incidence au niveau mondial s'expliquent en partie par la différence d'exposition aux facteurs de risque du cancer de la vessie. Les tumeurs de la vessie occupent le deuxième rang des cancers de l'appareil urinaire et représentent 4,4%

pour 100.000 habitants de l'ensemble des cancers dans le monde (**Elmahfoudi et al., 2013**).

L'incidence varie également selon le sexe, avec une majorité masculine de patients atteints du cancer de la vessie. (Figure 5).

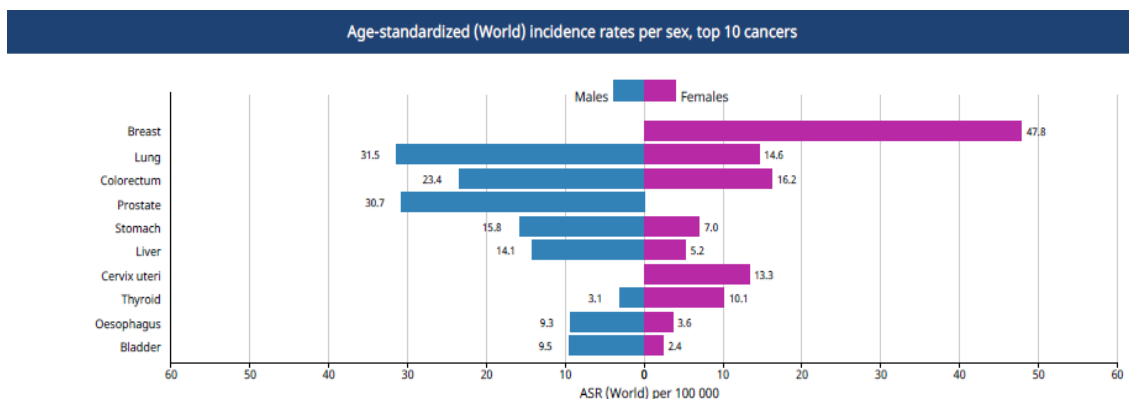


Figure 5 : l'incidence selon le sexe (**Globocan, 2020**)

De plus, le type de cancer de la vessie diffère selon la localisation géographique, en lien avec les facteurs de risques prédominants de chaque pays. Ainsi, le tabac et certains carcinogènes chimiques d'origine professionnelle (comme les amines aromatiques) sont les principaux facteurs de risques dans les pays occidentaux et sont associés à des carcinomes à cellules transitionnelles.

L'incidence la plus élevée est observée en Europe, aux USA et en Afrique du Nord. Plus de 50% des cas sont observés dans les pays développés (**Parkin et al., 2001 ; Pisani et al., 2002**). La mortalité par cancer de vessie est 5 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, ceci étant dû pour une grande part au tabagisme et aux expositions professionnelles retrouvées dans la genèse de ces tumeurs. Dans les pays occidentaux, le carcinome à cellules transitionnelles représente plus de 90% des cancers de vessie (**Pisani et al., 2002**). A l'opposé la fréquence des carcinomes épidermoïdes est beaucoup plus élevée au Moyen-Orient et en Egypte où il existe une endémie de schistosoma haematobium (**Pisani et al., 1990**).

Dans la communauté européenne, les taux standardisés de mortalité par cancer de vessie sont de 10,8 pour les hommes et de 2,2 pour les femmes. La France occupe

le 10<sup>ème</sup> rang des pays de la communauté. Chez les hommes le premier rang revient au Danemark ( **Bjerregaard et al., 2006 ; Comperat et al., 2015**). Et le taux le plus bas est observé en Finlande ( **Chapin et al., 2001**) Chez les femmes, le taux le plus élevé est observé au Royaume-Uni ( **Parkin et al., 2001**) et le taux le plus bas en Finlande ( **Pisani et al., 1990 ; Chapin et al., 2001 ; Peter et al., 2016**) .

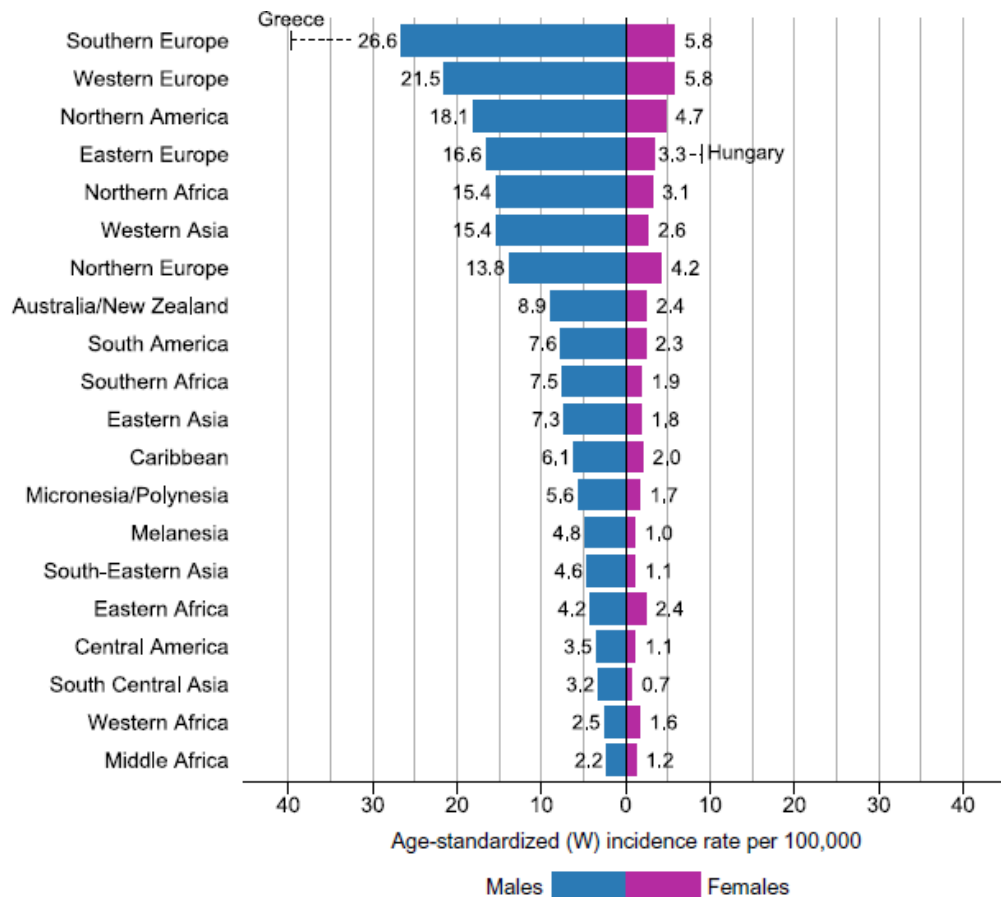


Figure 6 : Taux d'incidence selon l'âge par région et par sexe pour le cancer de la vessie en 2020 (Globocan, 2020).

En Algérie depuis 2014 La création de registres des cancers de wilayas regroupés en 3 réseaux régionaux, a permis d'améliorer la qualité et l'exhaustivité des données sur les cancers en Algérie. Dès 2015, les premiers indices nationaux sur les cancers ont été produits. En 2017, dernière année d'enregistrement publiée, 43.920 nouveaux cas de cancers ont été enregistrés sur toute l'Algérie, L'augmentation importante et

rapide de l'incidence des cancers en Algérie depuis le début des années 2000, nécessite la mise en place de programmes nationaux de dépistage, notamment contre les cancers du sein et du colon-rectum. Le cancer de la vessie est considéré parmi les cancers dont l'incidence est la plus élevée chez l'homme (**Mokhtar *et al.*, 2020**).

Tableau 1 : Données d'incidence des principales localisations du Réseau Est et Sud Est, année 2017, chez l'homme. (**Hamdi *et al.*, 2017**).

Localisations	Nombre de cas	Taux brut 100 000 h	Taux standardisé/ Pop Réf. monde	% Autres cancers
Poumon et bronches	1357	17,2	22	16,6
Colo-rectum	1267	16,1	19,9	14,6
Prostate	1194	13,7	17,9	14,6
Vessie	682	8,5	11,9	8,3
Estomac	528	6,8	9,1	6,5
Leucémies	344	4,2	5,0	4,2
LNH	327	4,1	4,8	4,0
NPC	321	4,0	5,1	3,9
Larynx	169	2,2	2,9	2,1

## 5- Facteurs de risques

Un facteur de risque est un élément qui peut favoriser le développement d'un cancer ou sa rechute. Aujourd'hui, on ne connaît pas encore précisément les causes d'apparition du cancer de la vessie. Ainsi, la paroi interne de la vessie est en contact avec l'urine qui contient parfois certaines substances toxiques, susceptibles de favoriser l'apparition d'une tumeur. Le facteur de risque principalement connu est le tabagisme, ainsi que d'autres facteurs environnementaux, tels que les infections urinaires chroniques bactériennes ou parasitaires dues *Schistosoma heamatobium* (**Burger *et al.*, 2013**).



➤ **La race et l'ethnie**

Les personnes de race blanche présentent un risque deux fois supérieur de développer un cancer de la vessie par rapport aux Afro-Américains ou aux hispaniques. Les Américains d'origine asiatique ou/et les Indiens d'Amérique ont des risques nettement plus bas de contracter un cancer de la vessie. Les raisons de ces variations ethniques ne sont pas bien connues à l'heure actuelle.

➤ **L'âge**

Le cancer de la vessie est principalement une maladie des personnes âgées, avec 90 % des diagnostics posés chez les plus de 55 ans et 80 % des diagnostics chez les plus de 65 ans aux États-Unis. L'âge moyen du diagnostic de cancer de la vessie aux États-Unis est de 73 ans (**Seigel *et al.*, 2019**). Ceci est plus ancien que l'âge moyen du diagnostic de cancer (65 à 70 ans), ce qui indique une évolution de la maladie qui nécessite des décennies après l'exposition aux mutagènes pour surmonter les mécanismes cellulaires suppresseurs de tumeurs et aboutir à la carcinogénèse. Bien qu'extrêmement rare, le cancer de la vessie peut être observé chez les enfants et les jeunes adultes, où il se manifeste généralement par une maladie non invasive de bas grade, Le risque de développer un cancer de la vessie augmente avec l'âge. 9 personnes sur 10 présentant un cancer de la vessie ont plus de 55 ans. (**Shariat *et al.*, 2010**)

➤ **Le sexe**

Partout dans le monde, le cancer de la vessie est environ quatre fois plus susceptible d'être diagnostiqué chez les hommes que chez les femmes. La mortalité est également environ quatre fois plus élevée chez les hommes. (**Bray *et al.*, 2018**) Bien qu'une grande partie de cet écart puisse être attribuée aux taux différentiels de tabagisme, le risque relatif de décès par cancer de la vessie chez les fumeurs est toujours plus élevé chez les hommes que chez les femmes (3,0 contre 2,4). (**WHO, 2020**). Certains pays où le tabagisme est culturellement répandu chez les femmes ont des taux particulièrement élevés de cancer de la vessie, le Liban ayant

l'incidence la plus élevée chez les femmes dans le monde. D'autres facteurs hypothétiques qui prédisposent les hommes comprennent l'exposition professionnelle aux produits chimiques et la consommation d'alcool et de viande rouge. Chez les hommes comme chez les femmes, l'apparition du cancer de la vessie survient environ 6 ans plus tôt chez les fumeurs actuels que chez les non-fumeurs actuels. **(Bray et al., 2018)**

#### ➤ **Le tabac**

La consommation de tabac est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers. Le tabagisme est de loin le plus grand facteur de risque de cancer de la vessie, représentant environ 50 à 65 % des nouveaux cas chaque année. La majorité des cancers de la vessie sont liés au tabac : le tabac est à l'origine de plus de 50 % des cancers de la vessie chez l'homme et environ 40 % chez la femme **(Kwesi Cumberbatch et al., 2018)**. Le risque de développer un cancer de la vessie est environ trois fois plus important chez les fumeurs que chez les non-fumeurs car les substances toxiques présentes dans la fumée du tabac sont éliminées dans les urines, par les reins et la vessie. Elles endommagent les cellules tapissant l'intérieur de la surface de la vessie, les cellules urothéliales. **(Janich et al., 2019)**. Les constituants de la fumée de tabac responsables seraient principalement certaines amines aromatiques (le 4-aminobiphényle, la 2-naphtylamine et l'ortho-toluidine), les hydrocarbures aromatiques polycycliques et certaines nitrosamines.

Le risque est lié au nombre de cigarettes fumées chaque jour, au nombre d'années pendant lesquelles une personne a fumé et à l'âge auquel elle a commencé à fumer. Plus le tabagisme est important ou ancien, plus le risque est important. Actuellement, l'évolution du conditionnement des cigarettes et l'introduction de certains additifs de plus en plus toxiques augmentent le risque de développer un cancer de la vessie. **(Rink et al., 2015)**. D'après une étude américaine récente, le tabagisme aurait un impact de plus en plus délétère sur le risque de cancer de la vessie : dans la période 2002-2004, les fumeurs avaient 5,5 fois plus de risques de cancer de la vessie que les non-fumeurs contre 2,9 entre 1994-1998. Cette importante hausse pourrait s'expliquer par l'évolution du conditionnement des

cigarettes et l'introduction de certains additifs qui sont de plus en plus toxiques. (**Janich et al., 2019**)

➤ **L'exposition à des produits en milieu professionnel**

La vessie est le site ciblé par de nombreux agents ou procédés industriels connus pour leur pouvoir cancérigène certain chez l'homme. Selon les auteurs, les causes professionnelles seraient responsables de 5 à 25% de cas de cancers de la vessie.

L'exposition professionnelle régulière et prolongée à certaines substances chimiques est l'un des facteurs de risque du cancer de la vessie, comme par exemple celles utilisées par l'industrie du pétrole, du plastique et des colorants, les produits de la combustion du gaz naturel, goudron et huile de houille, les produits utilisés dans la fabrication de polyéthylènes et d'acryliques, des produits liés à la fabrication et au développement des pellicules photographiques, etc... (**Malats & Real, 2015**).

Pareillement, un risque de mortalité accru de 253 fois a été signalé pour ceux qui sont dans le « stockage et l'expédition » et un risque accru de 159 fois a été signalé pour ceux qui ont un « travail général » dans l'industrie. (**Golka et al., 2004**). D'autres industries impliquées dans un plus grand risque de cancer de la vessie comprennent les pompiers, les coiffeurs et les agriculteurs qui utilisent des fongicides. Dans l'ensemble, on estime que les expositions professionnelles sont responsables de 18 % des cas de cancer de la vessie. Alors que 2 ans d'exposition semblent suffisants pour augmenter le risque, la maladie ne se développe souvent que des décennies après l'exposition, un peu comme avec la fumée de tabac (**Chen et al., 2005**). Une vaste étude observationnelle prospective menée au Chili a suggéré que l'exposition à l'arsenic, un métalloïde naturellement présent dans l'air, le sol et l'eau, augmentait également le risque de cancer de la vessie (**Marshall et al., 2007**). Une autre étude finlandaise a révélé que l'exposition à une faible concentration d'arsenic (0,5 µg/L) et à la fumée de tabac avait un effet synergique sur l'augmentation du risque de cancer de la vessie (**Kurtio et al., 1999**). D'autres cancérigènes présents dans l'approvisionnement en eau, tels que les sous-produits de désinfection ou les nitrates, ainsi que des métaux dans l'alimentation tels que le

sélénium et le zinc, pourraient également modifier le risque de développer un cancer de la vessie (**Meliker & Nriagu , 2007**).

➤ **Les facteurs infectieux**

L'irritation chronique de la vessie accroît le risque de cancer de la vessie. Elle peut être causée par une inflammation ou un traumatisme de la vessie. L'inflammation peut être provoquée par une infection chronique des voies urinaires ou des calculs vésicaux. Elle peut aussi être causée par une schistosomiase (bilharziose). La schistosomiase protozoaire, qui infecte environ 240 millions d'humains dans le monde par exposition à l'eau douce, est la deuxième après le paludisme dans les souffrances causées par un agent pathogène tropical, en grande partie en raison de son risque accru de cancer de la vessie (**Ross et al., 2014**). Il a été démontré que l'infection de la vessie par la schistosomiase provoque une infection par des bactéries qui génèrent des agents cancérigènes tels que les composés N-nitroso. L'infection favorise également l'inflammation, induisant la synthèse endogène de N-nitrosamines ainsi que des radicaux libres d'oxygène endommageant l'ADN (**Vermeulen et al., 2015**). Une infection qui apparaît habituellement dans les pays du Moyen Orient et en Afrique. (**Nesi et al., 2015**). En fait, le carcinome épidermoïde de la vessie est la deuxième forme de cancer la plus fréquente dans les régions du Moyen-Orient et d'Afrique où la schistosomiase est endémique (après le cancer hépatique, qui est également associé à l'agent pathogène). (**Mostafa et al., 1999**). Dans ces régions, l'âge moyen d'incidence du cancer de la vessie se situe entre 40 et 49 ans (par opposition à plus de 70 ans dans la plupart des pays développés). Fait intéressant, ces pays présentent toujours un risque de cancer de la vessie 4 à 5 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes, comme en raison de la transmission de la schistosomiase via les activités agricoles généralement effectuées par les hommes (**Zeegers et al., 2001**). L'Égypte est le pays le plus épidémique de ce parasite, en effet, la majorité des tumeurs vésicales sont de nature épidermoïde et sont dues à cette infection parasitaire, ce qui explique le taux d'incidence de tumeur vésicale en Égypte (37% chez l'homme) qui est parmi les plus élevés dans le monde (**Felix et al., 2008**).

## ➤ **Autres facteurs**

D'autres facteurs pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer de la vessie

- **Arsenic**

Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (groupe 1), l'arsenic sous sa forme inorganique est classé depuis 1980 cancérigène pour l'homme. Le caractère cancérigène de l'arsenic est dû à la formation d'espèces réactives de l'oxygène qui favorisent la mutagénèse, à des modifications des processus de réparation et de méthylation de l'ADN, à des modifications de la prolifération cellulaire (**Schuhmacher -Wolz et al., 2009**). Il augmente le risque du cancer de la vessie chez les personnes qui y sont exposées au travail. L'eau potable qui contient de fortes concentrations d'arsenic accroît également le risque de cancer de la vessie (**Meliker et al., 2007**). Le mécanisme d'induction des tumeurs vésicales par l'arsenic n'est pas connu, cependant des études ont montré que l'arsenic inhibe indirectement les groupes sulfhydryles des enzymes et interfère avec certains métabolismes cellulaires tels que la cytotoxicité et génotoxicité et l'inhibition des enzymes à l'aide des antioxydants (**Anetor et al., 2007**).

- **L'irradiation**

Il semble que l'exposition à des radiations ionisantes dans la zone de la vessie augmente le risque de cancer de la vessie.

Par exemple, les femmes traitées par radiothérapie pour les cancers gynécologiques ont un risque de développer un cancer de la vessie 2 à 4 fois supérieur aux femmes traitées par chirurgie seule. Ce risque est également augmenté pour les patients aux antécédents d'irradiation pelvienne pour cancer du rectum ou de la prostate. (**Sharif et al., 2010**).

- **Le diabète**

Les personnes atteintes d'un diabète de type 2 ont un risque accru de développer un cancer de la vessie. (**Larsson et al., 2008**).

## **6- Classification du cancer de la vessie**

La vessie fait partie de l'appareil urinaire et est un réservoir temporaire de l'urine. C'est un organe creux dont la paroi est composée de trois couches :

La muqueuse : elle est composée d'un épithélium et d'un chorion (*lamina propria*). L'épithélium, appelé urothélium, tapisse l'intérieur de la vessie et est donc en contact avec l'urine. Il est composé de cellules urothéliales (ou transitionnelles).

La musculuse (ou détrusor) : elle est subdivisée en trois feuillets de tissu musculaire lisse qui sont la couche interne longitudinale, la couche moyenne circulaire et la couche externe longitudinale.

L'adventice : c'est la couche la plus externe. Elle contient du tissu conjonctif et forme un matelas adipeux chez l'adulte. Au niveau du dôme de la vessie, l'adventice est recouverte par le péritoine (**Billery et al., 2001**).

### **6-1-Classification histologique**

#### **6-1-1-Carcinome urothélial**

Le carcinome urothélial, aussi appelé carcinome transitionnel, est le type le plus courant de cancer de la vessie puisqu'il représente plus de 90 % de tous les cancers de la vessie. Il prend naissance dans les cellules urothéliales tapissant l'intérieur de la vessie et qui forment un revêtement appelé urothélium. On peut observer le carcinome urothélial dans plus d'une région des voies urinaires (cancer multifocal). Alors si le médecin pose un diagnostic de carcinome urothélial, il vérifiera d'autres parties des voies urinaires afin de savoir si le cancer n'y est pas, dont les bassins du rein, les uretères et l'urètre (**Anon, 2018**).

#### **6-1-2-Carcinome urothélial non invasif**

On peut décrire le carcinome urothélial non invasif comme étant papillaire ou plat (sessile) en fonction de la façon dont il se développe. Le carcinome urothélial papillaire ressemble à de petits doigts et s'étend souvent vers le centre de la vessie, appelé lumière. Le carcinome urothélial papillaire non invasif peut être de haut

grade ou de bas grade. Le terme néoplasme urothélial papillaire à faible potentiel carcinogène est employé pour décrire une tumeur qui risque peu de devenir un cancer de la vessie invasif. Le carcinome urothélial plat est une tumeur plate qui apparaît sur le revêtement de la vessie. Ce carcinome est de haut grade et plus susceptible d'envahir en profondeur les couches de la paroi de la vessie. Le carcinome urothélial plat non invasif est plus connu sous le nom de carcinome in situ (CIS) (Cosentino *et al.*, 2013)

### **6-1-3- Carcinome urothélial invasif**

Le carcinome urothélial invasif s'étend au-delà du revêtement interne, jusque dans les couches plus profondes de la paroi de la vessie. Il arrive que le carcinome urothélial invasif soit composé de différents types de cellules mêlées aux cellules du cancer urothélial habituelles, ce qu'on appelle différenciation divergente. Quand c'est le cas, en général, le cancer de la vessie se développe et se propage rapidement (il est agressif) et il est plus susceptible d'être diagnostiqué à un stade avancé. On trouve le plus souvent des cellules malpighiennes, des cellules glandulaires et des petites cellules mêlées aux cellules du cancer urothélial. Il existe des sous-types rares de carcinome urothélial appelés variantes. En général, ces sous-types se développent et se propagent rapidement et ont tendance à engendrer un pronostic plus sombre que le carcinome urothélial habituel. (Witjes *et al.*, 2014).

Le cancer de la vessie est souvent divisé en 3 groupes fondés sur son étendue (envahissement) dans la paroi de la vessie (Zhu *et al.*, 2020).

Le cancer de la vessie non invasif se trouve seulement dans le revêtement interne de la vessie (urothélium).

Le cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire a envahi seulement la couche de tissu conjonctif (*lamina propria*).

Le cancer de la vessie invasif sur le plan musculaire a envahi les muscles situés en profondeur dans la paroi de la vessie (muscleuse) et parfois la graisse entourant la vessie.

## 6-2 Classification TNM

En pratique courante, les médecins utilisent la classification TNM pour Tumeur, Nombre de ganglions touchés, Métastase. Cette classification permet d'évaluer et de classer les tumeurs en stades d'évolutions, qui auront des pronostics et des traitements différents. La TNM pour le cancer de la vessie repose sur l'analyse de 3 éléments particuliers :

T : c'est la taille de la tumeur ainsi que sa pénétration dans le muscle vésical. Plus une tumeur est étendue et infiltrée, plus elle sera difficile à soigner.

N : correspond à la présence ou non de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques et le nombre de ganglions touchés. Ce paramètre donne une idée de la propagation éventuelle du cancer dans le réseau lymphatique.

M : c'est la présence ou non de métastase, c'est-à-dire que le cancer s'est propagé à d'autres tissus de l'organisme. (Alahmadie et al., 2011)

L'étude de ces critères aboutira au classement du cancer dans l'un des stades présentés dans le Tableau 3

Cette classification ne concerne que les carcinomes urothéliaux. Il s'agit d'une stadification anatomo-pathologique à partir des prélèvements tissulaires de résection endoscopique et/ou sur pièce de cystectomie : on parle alors de pTNM. (Alahmadie et al., 2011) Le système pTNM est lié à la classification TVNIM/TVIM puisque les TVNIM regroupent les stades pTis, pTa et pT1 tandis que les TVIM regroupent les stades pT2 et supérieurs.



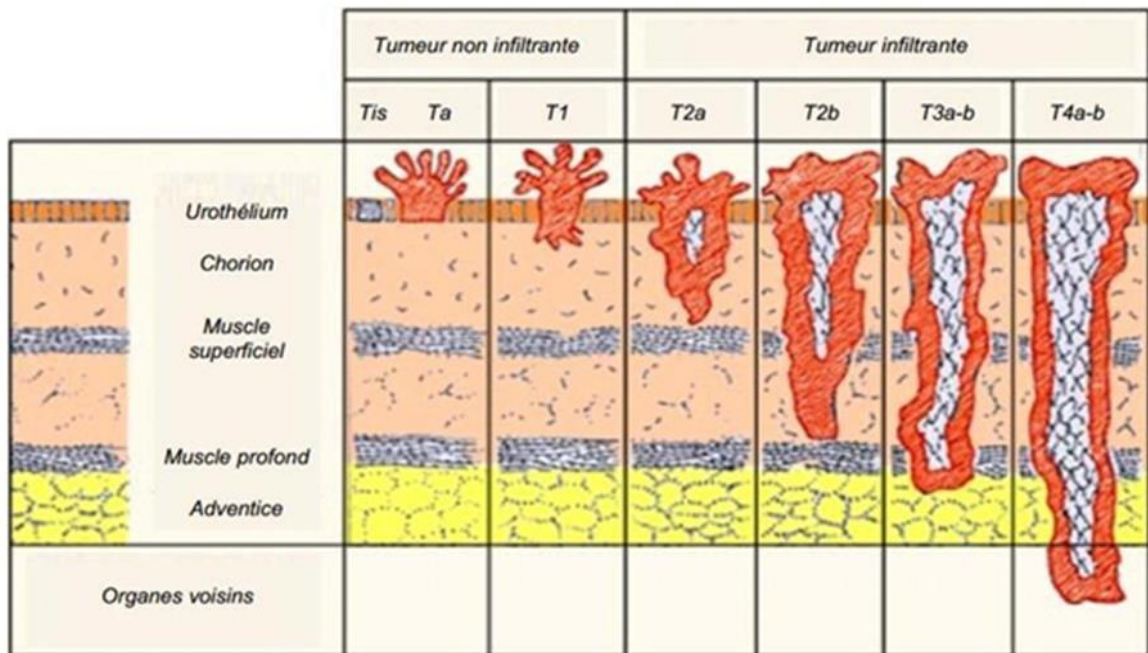


Figure 7 : Classification des tumeurs de la vessie (Pointreau *et al.*, 2010).

La fréquence et les taux de survie du cancer de la vessie varient selon le stade de la tumeur : les TVNIM représentent 70% à 80% des cancers de la vessie et ont une survie à 5 ans supérieure 80% tandis que les TVIM représentent 20% à 30% des cancers avec une survie à 5 ans inférieure à 50% (Pointreau *et al.*, 2010) .

Tableau 2 : Classification TNM 2010 des tumeurs de la vessie

(Pointreau et al., 2010)

T tumeur primitive	N ganglions lymphatique régionaux	M métastases à distance
.Ta Tumeur primitive non évaluable	.Nx Ganglions non évaluables	.Mx Métastases non évaluable
.T0 Tumeur primitive non retrouvée	.N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale	.M0 Absence de métastase à distance
.Ta Carcinome papillaire non invasif	.N1 Métastase ganglionnaire unique < 2 cm	.M1 Métastase (s) à distance
.Tis Carcinome in situ	.N2 Métastase ganglionnaire unique > 2 cm et < 5 cm	
.T1 Tumeur envahissant le chorion	.ou métastase ganglionnaire multiple < 5cm	
.T2 Tumeur envahissant la musculature	.N3 Métastase(s) ganglionnaire > 5cm	
-T2a Tumeur envahissant le muscle superficiel (moitié interne)		
-T2b Tumeur envahissant le muscle profond (moitié externe)		
.T3 Tumeur envahissant le tissu péri-vésical		
-T3a Envahissement microscopique		
-T3b Envahissement extra-vésical macroscopique T4		
.T4 Tumeur envahissant une structure péri-vésicale		
-T4a Prostate, vagin ou utérus		
-T4b Paroi pelvienne ou abdominale		

### 6-3- Classification en grade cellulaire

Le grade cellulaire permet une estimation de la rapidité de la croissance tumorale et donc de l'agressivité de la tumeur. Il est établi à partir d'un examen microscopique des caractéristiques cellulaires du tissu prélevé.

Depuis 1973 et pendant plus de 20 ans, la classification OMS 1973 de MOSTOFI a dominé avec quelques petits changements. Cette classification comporte 3 groupes : G1, G2, G3. Seules les tumeurs G1 et G3 sont facilement identifiables. Certains auteurs ont tenté de séparer les tumeurs du groupe intermédiaire G2 en deux sous-groupes : G2a de bas grade, dont l'évolution était proche des G1 et G2b de haut grade dont l'évolution se rapprochait des tumeurs G3. En mars 1998, une réunion regroupant des pathologistes, des oncologues et des urologues a été organisée, afin de définir une classification de consensus des tumeurs de la vessie et des lésions planes. Cette classification a été adoptée par l'OMS et publiée sous le terme de classification OMS/ISUP 1998. De nombreuses voix se sont élevées contre cette classification, qui, pour la première fois, faisait intervenir le terme de tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité (TUFPM), ou *Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential* (PUNMLP), à côté des carcinomes de bas grade et de haut grade. En 2004, l'OMS et l'AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*) se sont mis d'accord pour publier en même temps la même classification basée sur la classification ISUP 1998 dans le livre de l'OMS : *WHO Blue Book*. En outre, la classification OMS/ISUP 2004 clarifie le problème des lésions en muqueuse planes associées ou non à une tumeur (**Lokeshwar et al., 2015**)

En 2016, l'OMS a publié sa classification des tumeurs urothéliales qui est plus précise par rapport à l'ancienne classification 2004 et a permis de répartir les patients selon des groupes pronostiques différents conduisant à des prises en charge thérapeutiques adaptées. (**Paner et al., 2011**).

Rôle de la classification dans le pronostic de la récurrence et de la progression du cancer de la vessie

Au cours de l'histoire naturelle du cancer de la vessie, il existe une tendance à la récurrence dans la même partie ou une autre partie de la vessie. Cette récurrence peut

être de stade similaire à la tumeur initiale ou de stade plus avancé. Plus précisément, on estime que 50% à 70% des TVNIM récidivent après un traitement de première intention, avec une infiltration du muscle dans 10% à 30% des cas (Pfister et al., 2013) Le risque de récurrence peut être évalué selon le stade de la tumeur (Tableau 2). Ainsi, ces données soulignent l'importance du suivi des patients pour permettre une détection précoce d'une récurrence ou d'une progression.

Tableau 3 : estimation de risque de récurrence et de progression d'une tumeur de la vessie (Pfister et al., 2013)

Niveau de risque	Caractéristiques tumorales
Faible	Ta unique, bas grade ou LMP*(grades 1 et 2) et diamètre (3cm et non récidivée
Intermédiaire	-Ta bas grade (grade 1 et 2) ou LMP multifocal et/ou récidivante -T1 de bas grade (grade 1-2)
Elevé	-Ta haut grade (grade 3) -T1 haut grade (grade 3) ou T1 récidivante -CIS (carcinome in situ)

De plus, il est possible de calculer la probabilité de récurrence et de progression chez les patients atteints de cancer de stade Ta/T1 grâce aux tableaux de risques et au système de score établis par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Comme le montre la Figure 6, cette probabilité est estimée à partir de six paramètres clinico-pathologiques : le grade, le stade, la taille de la tumeur, le nombre de tumeurs, le taux antérieur de récurrence et la présence de carcinome *in situ* (CIS) concomitant (Sylvester et al., 2006).

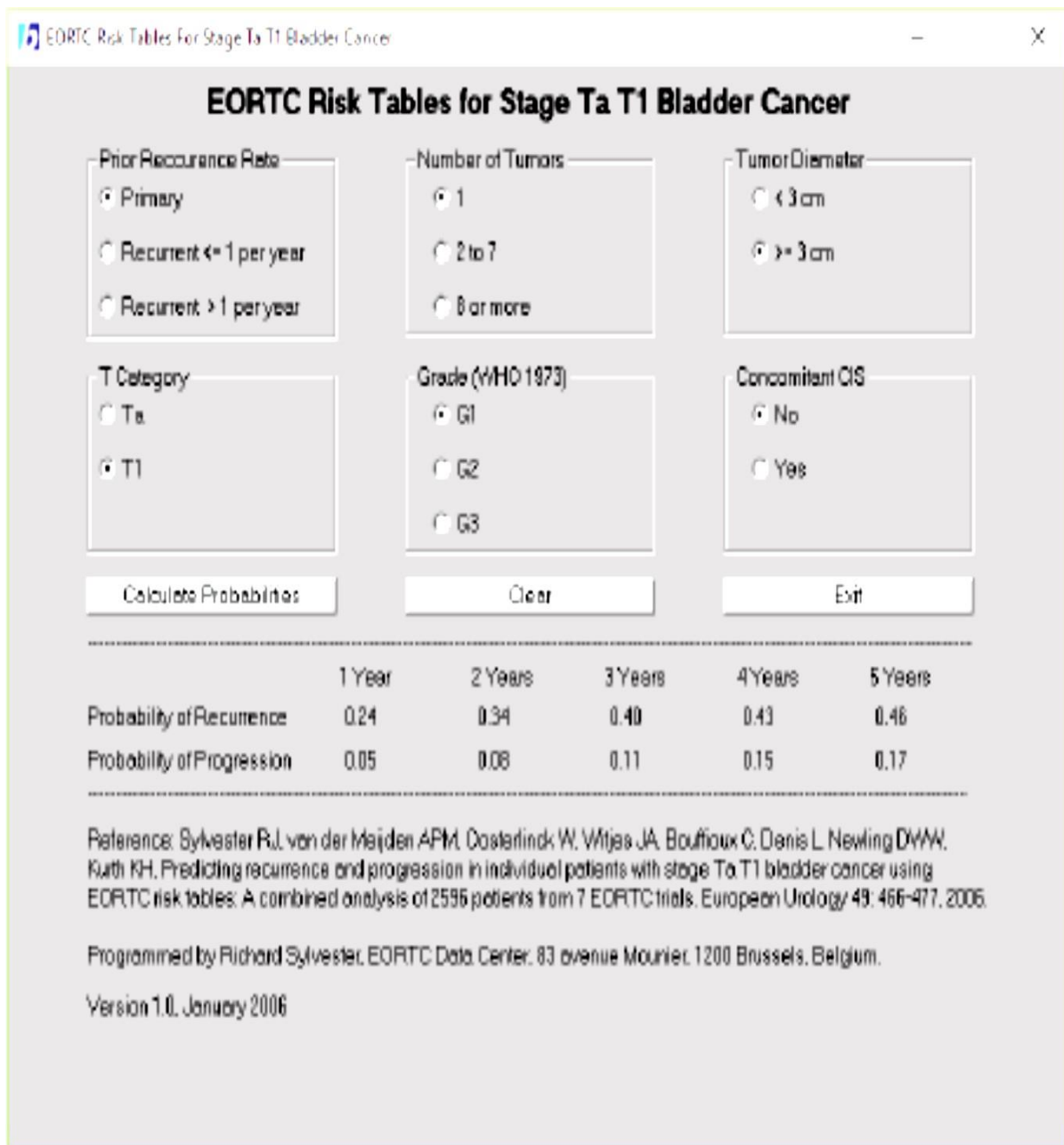


Figure 8: Tableau de risque EORTC pour la prédiction de récurrence et de progression chez des patients atteints d'un cancer de la vessie de stade Ta ou T1.

(Babjuk et al., 2013).

Le grade cellulaire et le stade tumoral sont donc deux facteurs importants pour la prise en charge ultérieure des patients.

## **7-Diagnostic**

Dans 80 % des cas, le symptôme le plus évocateur du cancer de la vessie est la présence de sang dans les urines appelée hématurie, qui peut toutefois être présente dans d'autres maladies. Le cancer est détecté par des analyses d'urine et des examens d'imagerie médicale. **(Pfister et al., 2013).**

Des troubles urinaires peuvent aussi apparaître tels que le besoin urgent d'uriner ou voir même une pollakiurie accompagnée des brûlures et des difficultés en urinant et des douleurs du bas du ventre ou du dos. Néanmoins, ces symptômes sont beaucoup plus rares au début de la maladie ; leur présence en dehors de l'existence d'une infection urinaire et leur persistance doivent conduire à la réalisation d'examens.

Dans tous les cas, il est important de consulter son médecin traitant en présence de toute hématurie (quelle que soit sa nature) ou de troubles urinaires. En effet, en cas de cancer de la vessie, la détection précoce de la maladie augmente considérablement les chances de guérison.

Le médecin traitant recherche par l'interrogatoire l'existence de facteurs favorisants du cancer de vessie (tabagisme, exposition professionnelle...) et examine son patient. Un bilan est nécessaire et réalisé en coopération avec une équipe médicale (radiologue, chirurgien-urologue, anatomo-pathologiste).

Le cancer de la vessie est diagnostiqué par plusieurs examens.

- **Un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) :** L'examen cyto bactériologique des urines est toujours réalisé. Il sert à confirmer la présence de sang dans les urines, à rechercher la présence de cellules tumorales et d'une éventuelle infection urinaire, qui pourrait expliquer le saignement.
- **Une échographie de l'appareil urinaire :** L'échographie abdomino-pelvienne examine la vessie, les reins et les voies urinaires et permet de visualiser des images suspectes au niveau de la paroi de la vessie. **(Golka et al., 2004)**

- **Une cystoscopie** : Il s'agit d'une fibroscopie réalisée à l'aide d'un tube souple équipé d'une mini-caméra. Le fibroscope est introduit dans l'urètre pour explorer l'intérieur de la vessie. Menée sous anesthésie locale, la cystoscopie permet de localiser la tumeur, en précise la taille et l'aspect. Ces informations sont consignées sur un schéma. Si le diagnostic de tumeur vésicale est fortement suspecté à l'échographie, la cystoscopie simple est d'emblée remplacée par la résection transurétrale de vessie. La cystoscopie présente une bonne sensibilité (62% - 84%) mais peut parfois donner de faux-négatifs par erreur de l'opérateur ou par la difficulté à détecter des tumeurs plus petites comme le carcinome in situ. À l'inverse, la cytologie urinaire a une spécificité élevée (78% - 100%) mais manque de sensibilité (12% - 84,6%), notamment pour les tumeurs de faible grade. De plus, cet examen nécessite un cytopathologiste qualifié et les résultats peuvent être opérateur-dépendants (**Shariat et al., 2008 ; Vordos & Ploussard, 2009**).

Par la suite, le bilan d'extension vise à rechercher une multifocalité. En effet, il est possible que des foyers soient également présents dans le haut appareil urinaire qui est aussi composé d'urothélium. L'analyse se fait par un uroscanner (uro-tomodensitométrie ou uro-TDM) ou une urographie intraveineuse. (**HAS & INCa, 2010**).

## **8- Traitement du cancer de la vessie**

Le patient atteint d'un cancer de la vessie est pris en charge par une équipe pluridisciplinaire.

Selon la méthode ou l'indication, les différents traitements ont pour but :

- Prévenir la maladie et de minimiser les complications de la maladie installée. On peut utiliser les moyens suivants :
- I.E.C : sur les facteurs de risque avec en tête la bilharziose urinaire, le tabac, la consommation régulière d'antalgique, les produits chimiques.
- Le dépistage: pour une détection précoce et une prise en charge également précoce en cas de tumeur.
- Exérèse de la tumeur ;

- Prévenir les récurrences et la progression de la tumeur vers la profondeur ;
- Permettre au patient un confort mictionnel satisfaisant ;
- D'améliorer la qualité de vie socioprofessionnelle du malade.

Le patient atteint d'un cancer de la vessie est soigné dans un service spécialisé en urologie ou en cancérologie, au sein d'une structure habilitée. Le médecin traitant collabore avec une équipe pluridisciplinaire.

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, le choix définitif d'un traitement tient compte de l'avis du patient et nécessite son accord. ( **Sylvester et al., 2006 ; Babjuk et al, 2013** ).

Il existe de multiples types de cancers, et pour chacun d'entre eux, le traitement est personnalisé. Pour chaque patient, de nombreux critères orientent le choix du traitement :

- Des facteurs médicaux (nature du cancer, organe atteint, stade d'évolution, éléments biologiques, etc.) ;
- Des facteurs individuels (âge du malade, état général et psychologique, statut socioprofessionnel, etc.) (**Sylvester et al., 2006**).

Les principaux traitements sont la résection transurétrale (RTU), la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie et immunothérapie) (Figure 7)



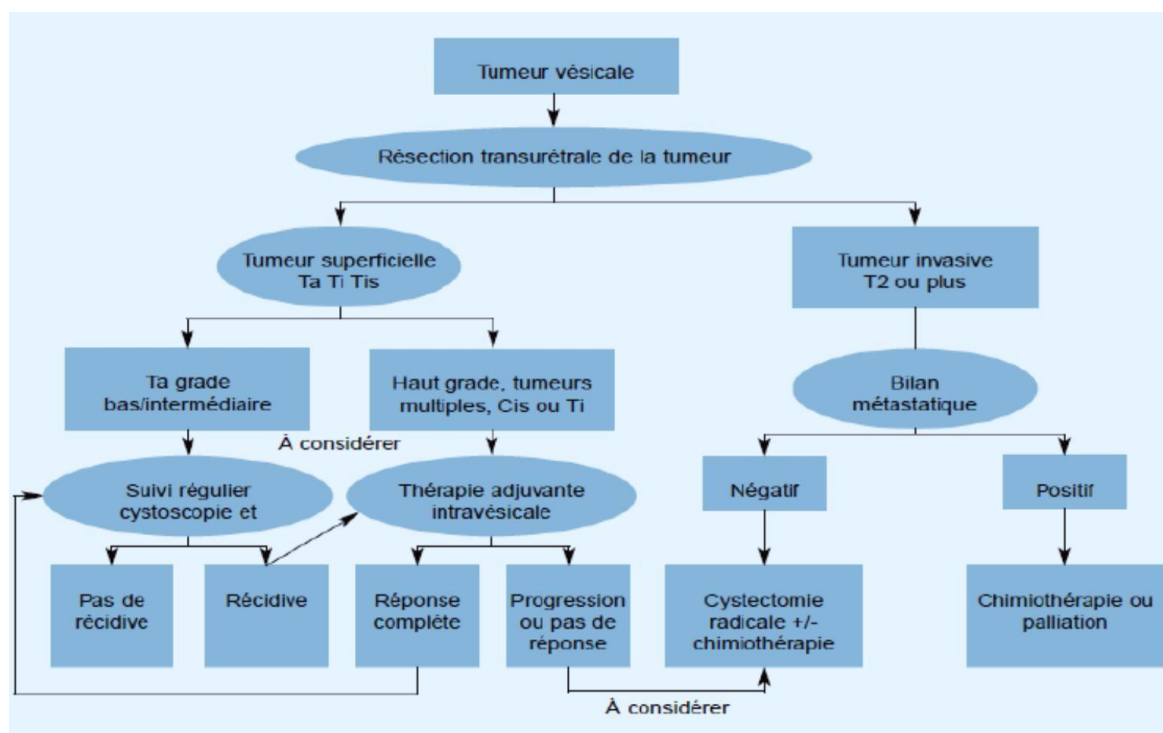


Figure 9 : Schéma montrant l’algorithme thérapeutique pour les tumeurs vésicales. (Babjuk et al, 2013).

La prise en charge est différente selon que la tumeur est superficielle ou infiltrante. Si le cancer n’a pas progressé trop profondément dans la paroi de la vessie et n’a pas infiltré le muscle vésical, l’équipe médicale peut décider de conserver la vessie.

### 8-1 Chirurgie : la résection transurothéliale (RTU)

La chirurgie est le principal traitement du cancer de la vessie. Son objectif est de retirer la ou les tumeurs, afin de limiter la progression de la maladie et de réduire les risques de récurrence. Elle est aussi utilisée pour mieux évaluer la nature des tumeurs (stade et grade) et décider du traitement à proposer par la suite.

L’étendue de l’opération dépend du degré d’extension de la maladie : lorsque le cancer a un faible risque de récurrence, l’ablation de la tumeur est suffisante. Lorsque le risque de métastases est élevé, l’ablation totale de la vessie est nécessaire, ceci peut être remplacé par une vessie artificielle (néo - vessie) à partir d’un segment d’intestin, qui est connecté aux uretères en amont et à l’urètre en aval. Cystectomie totale ou plus rarement partielle

Lorsque la tumeur a davantage infiltré la paroi, et en particulier le muscle vésical, une ablation complète de la vessie (ou "cystectomie totale") est préconisée. Cette intervention consiste à retirer entièrement la vessie et les ganglions lymphatiques voisins. Elle est complétée par l'ablation d'autres organes :

- Chez la femme, on enlève aussi l'utérus, les trompes, les ovaires et la paroi antérieure du vagin
- Chez l'homme, on ôte également la prostate et les vésicules séminales.

Après avoir enlevé la vessie, le chirurgien crée un nouveau moyen d'évacuation des urines. Celles-ci peuvent être dérivées :

- Dans une poche accolée à la peau, grâce à une petite ouverture de la paroi abdominale appelée stomie (le plus souvent un segment de tube digestif est interposé entre les uretères et la peau) ;
- Vers une nouvelle vessie (ou "néovessie") fabriquée par le chirurgien à partir d'un segment d'intestin, et qui jouera le même rôle que l'ancienne. Cette technique est applicable si l'urètre a été laissé en place.

Les récurrences de tumeur présentent 10 à 15% des cas avec un risque de progression vers un cancer infiltrant beaucoup plus dangereux. Si la tumeur s'étend dans les couches profondes de la paroi vésicale, le risque de dissémination des cellules tumorales dans l'organisme par l'intermédiaire de la lymphe et/ou du sang augmente. Les tumeurs de la vessie infiltrant le muscle ne bénéficient jusqu'ici d'aucun traitement ciblé et seule la chirurgie associée à une radiothérapie ou /et à une chimiothérapie est utilisée (**Scarpato et al., 2015**).

La résection transurétrale de la vessie Cette intervention chirurgicale est réalisée dans tous les cas, pour diagnostiquer le cancer de la vessie. Parfois, elle représente aussi l'essentiel du traitement, en particulier si le cancer est peu évolué : le chirurgien enlève simplement les tissus cancéreux.

Une seconde résection transurétrale destinée à compléter la première peut être nécessaire dans certains cas, dans un délai de quelques semaines.

## **8-2- Radiothérapie**

La radiothérapie utilise des radiations à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses. Elle est utilisée seule lorsque la chimiothérapie et la cystectomie sont contre-indiquées ou lorsque le patient refuse la cystectomie. Elle peut être aussi effectuée en même temps qu'une chimiothérapie. On parle de radiochimiothérapie concomitante. Dans ce cas elle est envisagée pour traiter des tumeurs infiltrantes non métastatiques, avec une cystectomie contre-indiquée ou un patient qui refuse l'opération. La radiothérapie seule peut également être utilisée dans un but palliatif (Petrovich *et al.*, 2001 ; Byun *et al.*, 2015).

## **8-3- Chimiothérapie**

Elle vise à réduire le risque de récurrence précoce liée à la libération de cellules tumorales lors de la résection. Une 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.). Plusieurs drogues ont montré leur efficacité. La chimiothérapie associe habituellement deux produits : gemcitabine et cisplatine. Cependant, plusieurs autres protocoles existent, associant cisplatine, Methotrexate et vinblastine ou encore cyclophosphamide, doxorubicine et cisplatine. (Ming *et al.*, 2016).

Une chimiothérapie vient compléter l'intervention chirurgicale (en particulier si le cancer a touché les ganglions lymphatiques proches de la vessie). Elle est le plus souvent réalisée avant l'intervention chirurgicale, parfois après. La chimiothérapie utilisée pour traiter les cancers de la vessie repose le plus souvent sur plusieurs médicaments, administrés en plusieurs cures.

L'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie peut aussi remplacer la chirurgie totale de la vessie.

## **8-4- L'immunothérapie intra vésicale**

Les instillations vésicales consistent à injecter dans la vessie un liquide contenant de la mitomycine C, substance toxique pour les cellules cancéreuses ou du BCG (bacille de Calmette et Guérin), 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) (**Morale et al., 1976**).

En effet, il a été montré que ce vaccin diminue la récurrence des tumeurs, l'évolution de la maladie et la mortalité reliée au cancer superficiel de la vessie.

Ce vaccin 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 (**Neuzzillet et al., 2012 ; Redelman et al., 2014**) (Figure 8).

Les instillations vésicales complètent souvent la résection transurétrale de la vessie, afin de réduire le risque de récurrence. Elles sont réalisées après la résection transurétrale de la vessie, puis répétées pendant plusieurs semaines. Ces injections ne nécessitent ni anesthésie, ni hospitalisation.

Elles peuvent être responsables d'effets secondaires, variables selon le produit utilisé : cystite, réaction allergique de la peau, envie fréquente d'uriner, difficulté à uriner...

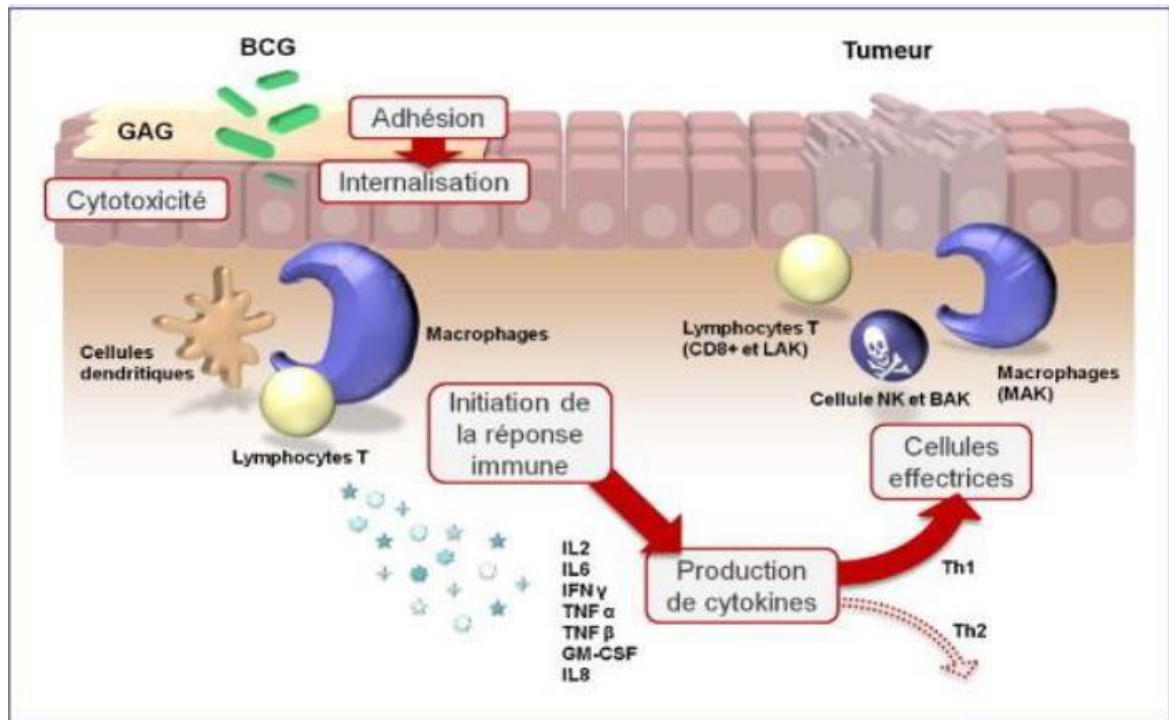


Figure 10 : Représentation schématique des mécanismes d'action du BCG d'après (Neuzillet *et al.*, 2012).

## 9- Génétique du cancer de la vessie

Comme tout cancer, les tumeurs de la vessie résultent d'une perturbation au niveau de l'homéostasie cellulaire, une sorte de déséquilibre entre prolifération et différenciation cellulaire et apoptose, qui a lieu suite à des altérations génétiques ou épigénétiques qui perturbent l'équilibre entre activation et inhibition.

Les mutations génétiques de certains gènes chromosomiques, tels que FGFR3, RB1, HRAS, TP53, TSC1 et autres, se produisent et forment des tumeurs dans la vessie. Ces gènes jouent un rôle important dans la régulation de la division cellulaire qui empêche les cellules de se diviser trop rapidement. Les modifications des gènes du chromosome humain 9 sont généralement responsables de tumeurs dans le cancer de la vessie, mais la mutation génétique du chromosome 22 peut également entraîner un cancer de la vessie.

L'étude des altérations somatiques présentes au niveau des tumeurs vésicales permet de comprendre les différents processus du développement et de progression

tumorale, ce qui peut avoir des retombées thérapeutiques et/ou pronostiques. Ainsi dans la littérature, plusieurs modèles sont décrits les voies de carcinogénèse vésicale, ces modèles se basant principalement sur les altérations des gènes FGFR3 et P53.

L'identification de la mutation du gène p53 a été étudiée au NIH, Washington, DC, USA, dans des échantillons d'urine de patients atteints d'un cancer de la vessie. Les cancers invasifs de la vessie ont été déterminés pour la présence de mutations génétiques sur le gène suppresseur de p53. Les 18 tumeurs de la vessie différentes ont été évaluées et 11 (61 %) présentaient des mutations génétiques du gène p53. **(Sidransky et al., 1991)**. FGFR3 est le principal proto-oncogène impliqué dans la carcinogénèse urothéliale. Il code pour le récepteur des facteurs de croissance fibroblastique. En 2006, FGFR3 est reconnu comme un oncogène impliqué dans le cancer de vessie. Il s'agit d'une mutation précoce de la carcinogénèse vésicale, très fortement associée aux tumeurs papillaires Ta (74 % des cas) alors qu'elle est absente dans le CIS et présente beaucoup plus rarement aux stades T1 (21 %) et T2 à T4 (16 %). Elle a été observée dans 70 % des tumeurs de bas grade et 30 % des tumeurs de haut grade.

Les carcinomes urothéliaux de la vessie ont été décrits dans l'Atlas de génétique et de cytogénétique en oncologie et hématologie. HRAS est un proto-oncogène et a le potentiel de provoquer le cancer dans plusieurs organes, y compris la vessie. Le TSC1 c. La mutation 1907 1908 del (E636fs) dans le cancer de la vessie suggère que la localisation de la mutation est l'exon 15 avec une fréquence de mutation TSC1 de 11,7 %. Les découvertes récentes des mutations BAP1 ont montré qu'il contribue aux altérations de la voie BRCA dans le cancer de la vessie. Les découvertes de plus de mutations génétiques et de nouveaux biomarqueurs et essais biologiques de réaction en chaîne par polymérase pour les mutations génétiques dans le cancer de la vessie nécessitent des Une gamme de différentes anomalies chromosomiques a été trouvée dans les cellules cancéreuses de la vessie. **(Nickerson et al., 2014)**. L'anomalie génétique fréquemment détectée dans le carcinome à cellules transitionnelles (TCC) de la vessie était LOH sur le chromosome 9. Les anomalies des gènes régulant le contrôle du cycle cellulaire ont été observées dans les cancers de la vessie avancés, en particulier des mutations génétiques dans TP53 et les protéines du point de contrôle G1, en particulier RB1,

CDKN2A (p16) et cycline D1 (CCND1). La surexpression du gène p73 était également fréquente dans les cancers de la vessie, et certaines études ont montré qu'elle était associée à la progression de la maladie. L'expression différentielle de la mucine a également été rapportée dans les cancers de la vessie. Cependant, les rapports de tels résultats nécessitent plus de confirmation sur les mucines spécifiques à l'expression : MUC1, MUC2 et MUC7. Les uroplakines, protéines membranaires, étaient exprimées à la fois dans l'urothélium normal et cancéreux et pouvaient servir de marqueur pour la détection des métastases et des cellules TCC circulantes. Les études d'interaction gène-environnement ont étudié les gènes qui pourraient moduler la susceptibilité au cancer de la vessie associée au tabagisme. Ces gènes comprennent NAT1, NAT2 et GSTM1. **(Olga et al., 2015).**

Les découvertes récentes de mutations BAP1 ont indiqué qu'elles contribuaient aux altérations de la voie BRCA dans le cancer de la vessie. Le NGS (*new generation sequence*) des tumeurs de la vessie de plus de 100 patients chinois a montré des altérations dans des gènes supplémentaires, ceux codant pour la chromatine et les enzymes de remodelage, comme l'histone déméthylase spécifique de la lysine 6A (KDM6A) et ARID1A, et les protéines de point de contrôle du fuseau. Les variantes somatiques validées se sont produites dans 67 gènes qui ont muté dans le cancer de la vessie. Les gènes fréquemment mutés qui ont été modifiés dans trois tumeurs ou plus comprenaient KDM6A, ARID1A et quatre autres gènes de remodelage de la chromatine qui n'ont pas été reconnus comme mutés dans le cancer de la vessie, GCN1L1, CHD1, CHD1L et BAP1 ont suggéré un rôle important pour ces gènes dans le cancer de vessie. **(TuranSevilay, 2014).**

Le BAP1 et d'autres gènes séquencés dans 40 tumeurs supplémentaires ont été appariés avec du tissu normal. Environ 15 % des 54 tumeurs présentaient des variantes de BAP1 censés altérer la fonction des protéines. Les nouveaux gènes du cancer de la vessie montrent des interactions avec d'autres voies qui pourraient être ciblées par des thérapeutiques et montrent l'importance de TERT, KDM6A et BAP1 dans le cancer de la vessie. **(Nickerson et al., 2014 ; Tesch et al., 2020 ).**

## 10- NAD (P) H : quinone oxydoréductase 1

Les quinones sont des composés ubiquitaires dans la nature et l'un des éléments indispensables dans les organismes vivants. Ce sont des composés aromatiques transporteurs d'électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale et la chaîne photosynthétique (**Boulton & Dunlo , 2016**).

Les quinone-réductases sont des oxydoréductases flavine dépendantes. Elles sont ubiquitaires dans le cytoplasme, mais elles n'existent pas dans les mitochondries ni le nucléoplasme E (**Boulton & Dunlo, 2016**). Elles catalysent la métabolisation de phase 1 d'une quinone en utilisant comme cofacteur la flavine adénine dinucléotide (FAD). Ces enzymes réduisent la quinone avec 2 électrons pour produire une hydroquinone plus stable est donc potentiellement moins toxique que la semiquinone formée par réduction à 1 électron.

En fait, il existe deux enzymes de type quinone-réductase, la quinone-réductase 1 (QR1) et la quinone-réductase 2 (QR2). Les deux enzymes sont quasiment identiques au niveau structural et au niveau de leur mécanisme de réduction des quinones. **La NAD(P) H: quinone oxydoréductase (NQO1)** est une enzyme de détoxification qui joue un rôle essentiel dans la protection des cellules contre le stress oxydatif chimiquement induit, la cytotoxicité, la mutagénicité et la cancérogénicité. NQO1 protège les cellules contre les dommages oxydatifs en empêchant la génération d'espèces réactives de l'oxygène et en réduisant certains cancérigènes environnementaux, tels que les composés nitroaromatiques, les amines hétérocycliques et l'éventuel condensat de fumée de cigarette.

La NAD(P) H : quinone oxydoréductase -1(NQO1), également appelée DPNH(NADH) et TPNH(NADPH) diaphorase ou la DT diaphorase également connue sous le nom de DT-diaphorase (EC 1.6.99.2). (**Terai et al., 2009**). a été détectée accidentellement en 1958 par Ernster et Navazio dans la fraction soluble d'homogénats de foie, au cours d'études sur les déshydrogénases de NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) et de NADP (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate), il a décrit son fonctionnement cinétique, ses activateurs, ses inhibiteurs et l'a comparée à d'autres protéines utilisant le NADH ou NADPH comme cosubstrat (**Ernster & Navazio , 1958**). Iyanagi a démontré la capacité



de cette enzyme à catalyser la réduction à deux électrons de 020220la p-benzoquinone et de la 2-méthyl-1,4- naphthoquinone (**Iyanagi & Yamazaki, 1970**). Au cours du temps cette enzyme a été nommée quinone-réductase 1 (QR1) puis plus récemment, NQO1. La quinone-réductase 1 est inhibée fortement et spécifiquement par le dicoumarol. Le bleu cibacron et la phénidone sont également connus comme inhibiteurs de QR1 (**Hosoda et al., 1974 ; Brunmark & Cadenas, 1989**).

### 10-1- Gène NQO1

Est un gène anticancéreux, localisé sur le chromosome 16q22.1 (**Peng et al, 2014**). Et sur le chromosome humain et le chromosome 8 de la souris (**Robertson et al., 1986 ; Jaiswal et al., 1988 ; Vasilion et al., 1994 ; Ross et al., 2000**).

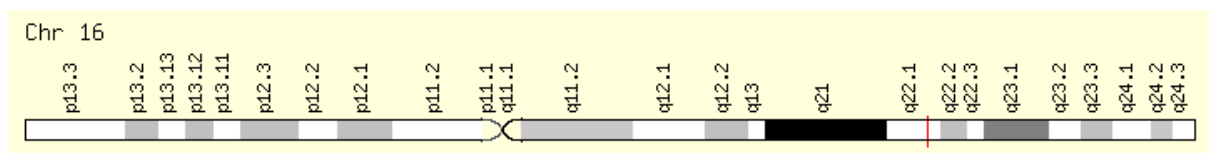


Figure 11 : localisation du gène NQO1 humain (**Base de données GeneCards**)

Le gène NQO1 humain est d'environ 18 kb de long et possède six exons interrompus par cinq introns (figure 12) (**Ross et al., 2000**). Il existe une homologie considérable entre les séquences codantes NQO1 humaines et de rat (85 %) (**Vasilion et al., 1994**).

Le site de départ de la transcription a été déterminé par une analyse d'extension d'amorce. Le premier exon a une longueur de 118 pb et code pour deux acides aminés, y compris la méthionine initiale. Dont la méthionine initiale et un G pour le premier codon du deuxième exon. Le sixième exon est le plus grand des exons et a une longueur de 1833 pb. L'analyse de la séquence du sixième exon a révélé la présence de quatre séquences signal de polyadénylation potentielles (AATAAA) et une copie unique de la séquence répétitive Alu. Le deuxième intron est le plus petit de tous les introns (16 pb) (**Jaiswal, 1991**).



Figure 12: structure du gène NAD (P) H-quinone oxidoreductase 1 (NQO1)

(Yu *et al.*, 2012).

### 10-2- Régulation de gène NQO1

Après l'isolement des ADNc humains, la cartographie de restriction et le séquençage ont révélé que le gène NQO1 se compose de six exons et cinq introns pour une longueur approximative de 20 kb. L'exon 1 code les 5 % UT, les deux premiers acides aminés et le premier nucléotide du troisième acide aminé, tandis que les exons 2 à 6 codent les 272 acides aminés restants et les 3 % UT. Deux éléments régulateurs distincts dans la région flanquante à 5 % du gène NQO1 qui ont été largement étudiés sont l'élément de réponse antioxydant (ARE), également appelé EpRE (*electrophil response element*), et l'élément de réponse xénobiotique (XRE), également appelé le AhRE. Il a été démontré que l'ARE et le XRE médient l'induction et la répression de NQO1 dans de nombreux systèmes cellulaires.

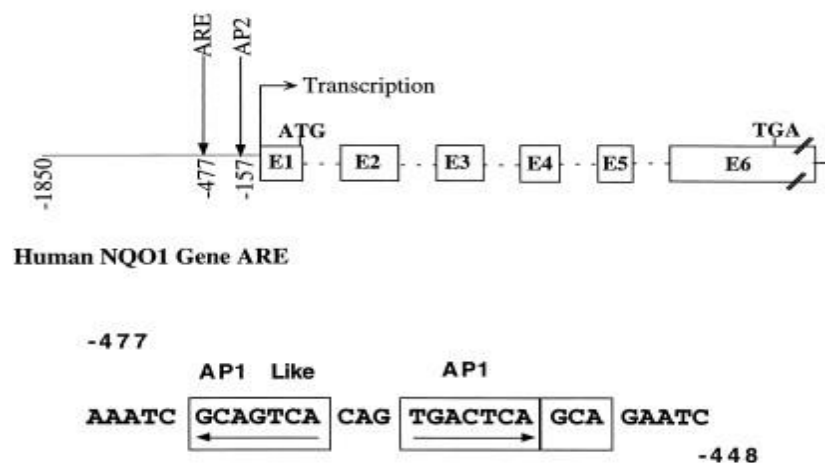


Figure 13: Structure du gène NQO1 et éléments promoteurs (Jaiswal, 2000).

Une variété d'antioxydants, de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et de promoteurs tumoraux augmente l'expression de NQO1 médiée par ARE (**Jaiswal et al., 1988 ; Li & Jaiswal, 1994**). De nombreux facteurs de transcription peuvent reconnaître ARE, T<sub>M</sub>AnnRTGAYnnnGCRwww, in vitro, indiquant qu'il s'agit d'une séquence d'ADN régulatrice composite ((**Jaiswal et al., 1988**). Étant donné que les séquences de liaison AP-1, TGASTMAG, sont similaires aux séquences ARE, GTGACnnnGC, AP-1 et les protéines zipper leucine (bZIP), y compris Nrf1, Nrf2 et Maf, participent à l'induction du gène NQO1. ( **Jaiswal et al., 1988 ; JaItoh et al., 1997**). Un modèle de régulation médiée par ARE de hNQO1 est proposé par Wasserman et Fahl (**Wasserman & Fahl, 1997**) La séquence centrale ARE (RTGAYnnn) interagit avec les facteurs de transcription bZIP (Jun, Fos, Fra, Nrf, Maf, Raf et NF-E2) (). Il (**Jaiswal et al., 1988**). Est connu que la voie de signalisation Nrf2-KEAP1/ARE est le principal régulateur des réponses cytoprotectrices aux stress oxydatifs et électrophiles (**Li et al., 2012**). L'expression génique médiée par XRE implique le récepteur d'hydrocarbure aromatique ligaturé (AHR). L'expression génique médiée par XRE est augmentée par la famille de protéines PAS (Per, Arnt, Sim) (**Wasserman & Fahl, 1997**). Le dimère AHR/Arnt interagit avec les séquences d'ADN, XRE (**Landers & Bunce, 1991**). La TCDD et les hydrocarbures aromatiques polycycliques induisent l'expression du gène NQO1 (**Kumaki et al., 1997**). Cependant, une étude 8 a rapporté que, dans les cellules d'hépatome de souris, le NQO1 humain induit par la TCDD était médié par ARE et non dépendant de XRE (**Radjendirane & Jaiswal, 1999**).

Le gène NQO1 est aussi régulé par le facteur nucléaire (érythroïde dérivé) -like 2 (Nrf2) (**Kaspan & Jaiswal, 2010**). La (figure14) montre que dans des conditions basales, la petite protéine Maf se lie à l'ARE avec un autre facteur bZip. L'identité de l'autre partenaire de liaison pour le petit Maf n'est pas connue, mais il peut s'agir de c-Fos, d'autres protéines Maf ou de Nrf1. Dans des conditions homéostatiques normales, peu de Nrf2 est associé à l'ARE car il est ciblé pour la dégradation protéasomique par Keap1. Cependant, dans des conditions de stress oxydatif, Nrf2 est stabilisé, se transloque vers le noyau et déplace les complexes répresseurs. (**Nioi & Hayes, 2004**).

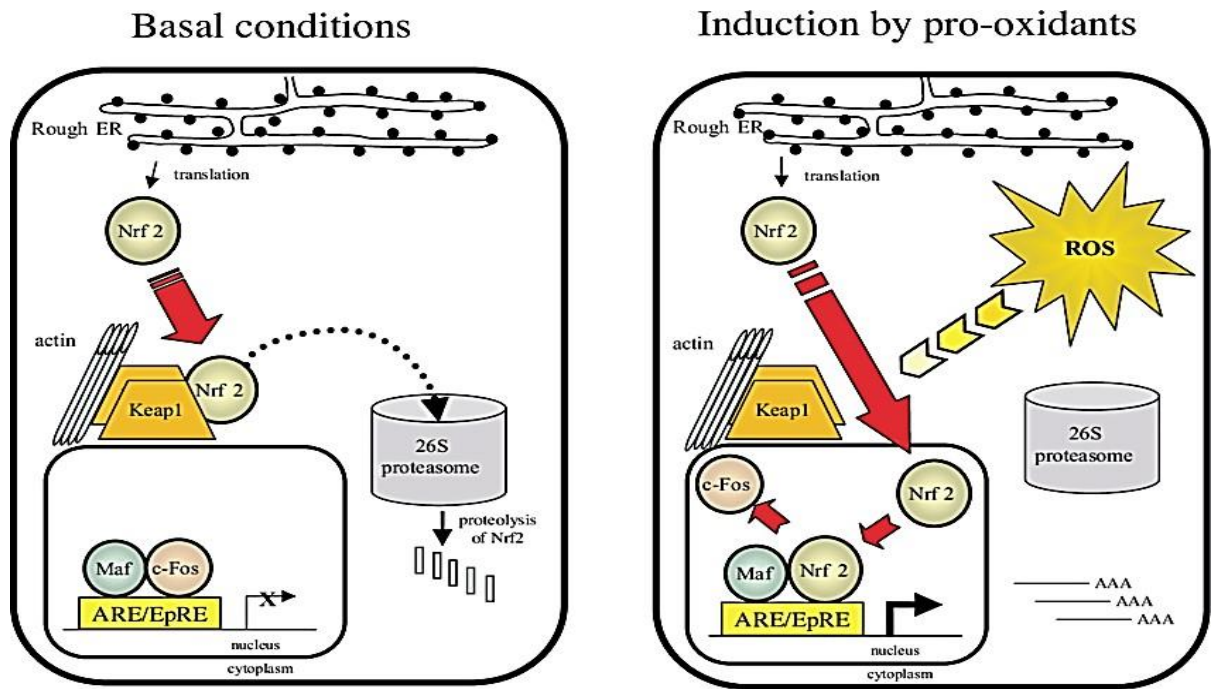


Figure 14 : Facteurs de transcription recrutés pour le NQO1-ARE dans des conditions homéostatiques ou lors d'un stress oxydatif. (Nioi & Hayes, 2004).

### 10-3- Protéine NQO1

#### 10-3-1- Structure de la protéine NQO1

La NQO1 est une enzyme homodimérique comportant 274 résidus par monomère, chacun ayant une masse moléculaire estimée à 31 KDA. Chaque sous-unité contient une molécule de flavine adénine dinucléotide (FAD) qui est étroitement liée à deux domaines de chaque monomère, un domaine N-terminal (résidus 1- 220), qui est un domaine catalytique importante, et un domaine C-terminal (résidus 221-274), qui est impliqué dans la démérisation et fait partie du site de liaison pour la portion adénosine du NAD (Faig *et al.*, 2000). Il existe deux sites actifs fonctionnels par dimère, chacun étant situé à l'interface entre les sous-unités. Les molécules de FAD sont attachées de manière non covalente à l'une des parois de chaque site actif, tandis que le reste des limites est constitué de résidus des deux monomères. Les sites actifs sont essentiellement de grandes poches hydrophobes avec trois espaces de liaison définis, l'un pour les parties adénine et ribose du NAD(P)H, un autre pour la molécule de FAD et un dernier pour la partie du NAD(P)H accepteur d'électrons.

Les sites actifs de la NQO1 ont la capacité d'accueillir une large gamme de substances telles que les quinones, la vitamine K1 et le dichloroindophénol (DCPIP) (Atia *et al.*, 2014).

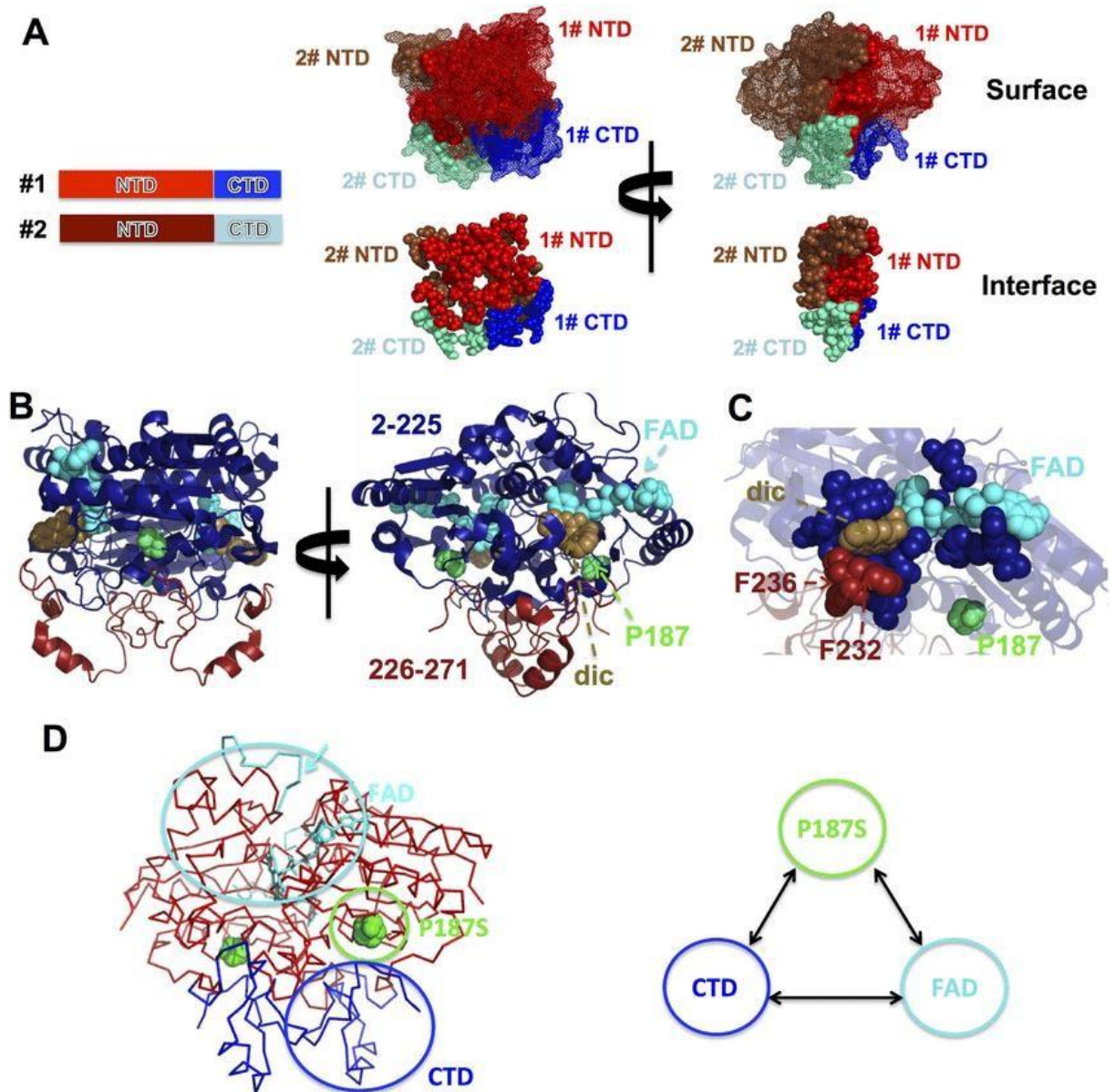


Figure 15 : structure de la protéine NQO1 (Encarnación *et al.*, 2017).

(A) Deux vues du dimère NQO1 montrant la surface de la protéine et l'interface de dimérisation (telle que calculée à l'aide du serveur PISA 34); les domaines N-terminaux (NTD) sont affichés en rouge (monomère #1) et marron (monomère #2) tandis que les domaines C-terminaux (CTD) sont affichés en bleu (monomère #1) et

cyan (monomère #2) ; (B) Deux vues des dimères NQO1 affichant des structures secondaires de NTD (résidus 2-225, en bleu) et du CTD (résidus 226-271, en rouge). Le FAD, le dicoumarol (dic) et le P187 sont représentés respectivement en cyan, marron clair et vert. (C) Vue rapprochée des sites de liaison FAD et dicoumarol, avec les résidus appartenant au NTD (bleu) et au CTD (rouge) mis en évidence. (D) Représentation schématique du réseau hypothétique d'interaction allostérique impliquant les sites de liaison p.P187S et FAD et le CTD. Dans le site de liaison FAD (panneau de gauche), la boucle hautement dynamique 57–66 dans l'état apo de p.P187S est indiquée par une flèche cyan pour mettre en évidence son emplacement éloigné des sites CTD et p.P187S ( **Encarnación et al., 2017**).

### **10-3-1- Fonctions de la NQO1**

#### **10-3-2-1- Système de détoxification**

La NQO1 empêche la formation de semiquinones nuisibles par les réductions obligatoires à deux électrons des quinones exogènes et endogènes, quinoneimines, de composés nitroaromatiques et de colorants azoïques, en hydroquinones stables. Les semiquinones sont des substances très instables qui réagissent rapidement avec l'oxygène moléculaire à un pH physiologique pour former des radicaux libres superoxyde (**Rex et al., 2006**). En outre, la NQO1 agit en tant qu'enzyme de détoxification de phase II, puisque les produits hydroquinoniques de la réaction de la NQO1 sont transformés en hydroquinones stables (**Pey et al., 2016**). Produits de la réaction de la NQO1 sont des métabolites plus solubles dans l'eau et donc plus facilement excrétés. Ces réductions diminuent les niveaux de quinone, minimisant ainsi les possibilités de participer à des réactions qui pourraient entraîner une déplétion en sulfhydryle. A remarque distincte doit être faite pour la capacité de la NQO1 dans la protection contre les toxicités du benzène (**Bianchet et al., 2004**).

### **10-3-2-2- Enzyme antioxydante**

La NQO1 contribue à maintenir certains antioxydants endogènes dans leur forme réduite et active et ainsi, la NQO1 peut aider à protéger les membranes cellulaires contre les dommages oxydatifs. En particulier, la NQO1 peut réduire l'ubiquinone et la vitamine E quinone dépourvus de potentiel antioxydant, en ubiquinol et en hydroquinone de vitamine E respectivement, deux composés ayant des capacités antioxydantes signalées (**Ross & Siegel, 2021**). En outre, NQO1 peut piéger directement le superoxyde libre par réaction avec son cofacteur, produisant du peroxyde d'hydrogène comme produit final de la réaction. Bien que la NQO1 élimine le superoxyde moins efficacement que l'enzyme superoxyde dismutase (SOD), cette propriété de la NQO1 serait particulièrement importante dans les tissus dont l'état de santé est critique. Serait particulièrement importante dans les tissus ayant une faible expression de la SOD, tels que les cellules cardiovasculaires (**Zhu et al., 2007**).

### **10-3-2-3- Gardien du protéasome 20S**

La NQO1 se lie physiquement au protéasome 20S et protège certaines IDP de la dégradation comme p33, p53, p63, p73, c-Fos, C/EBP, PGC-1 ou Ornithine décarboxylase (ODC). Il semble que le rôle de régulation de la NQO1 soit conservé au cours de l'évolution (**Ben-Nissan & Sharon, 2014**).

Par ailleurs, il est également important de mentionner l'interaction entre NQO1 et le protéasome 20S puisque, d'une part, NQO1 peut empêcher l'activité protéolytique du protéasome 20S, alors que d'autre part, le protéasome régule les niveaux de NQO1 puisque lorsque NQO1 est à l'état apoptose (NQO1 en l'absence de FAD), la protéine est largement déstructurée et devient un substrat du protéasome 20S (**Ben-Nissan & Sharon, 2014**).

### **10-3-2-4- Activateur de promédicaments anticancéreux**

Cette fonction de NQO1 est d'un intérêt particulier car, NQO1 est surexprimée dans de nombreux tissus cancéreux par rapport aux tissus normaux. Bioactivation des quinones antitumorales par la NQO1 a été largement démontrée, et différents types

de différents types de quinones tels que la mitomycine C (MMC), l'indoloquinone E09, et le aziridinybenzoquinones (AZQ), entre autres, ont été caractérisées comme des quinones bioactivées par cette enzyme (**Gutierrez, 2000**).

### 10-3-2-5- Autres fonctions

La NQO1 est essentiellement connue pour ses capacités antioxydantes et détoxifiantes, bien qu'il s'agisse d'une protéine polyvalente de nouveaux rôles pour cette enzyme sont encore à découvrir (Figure 16).

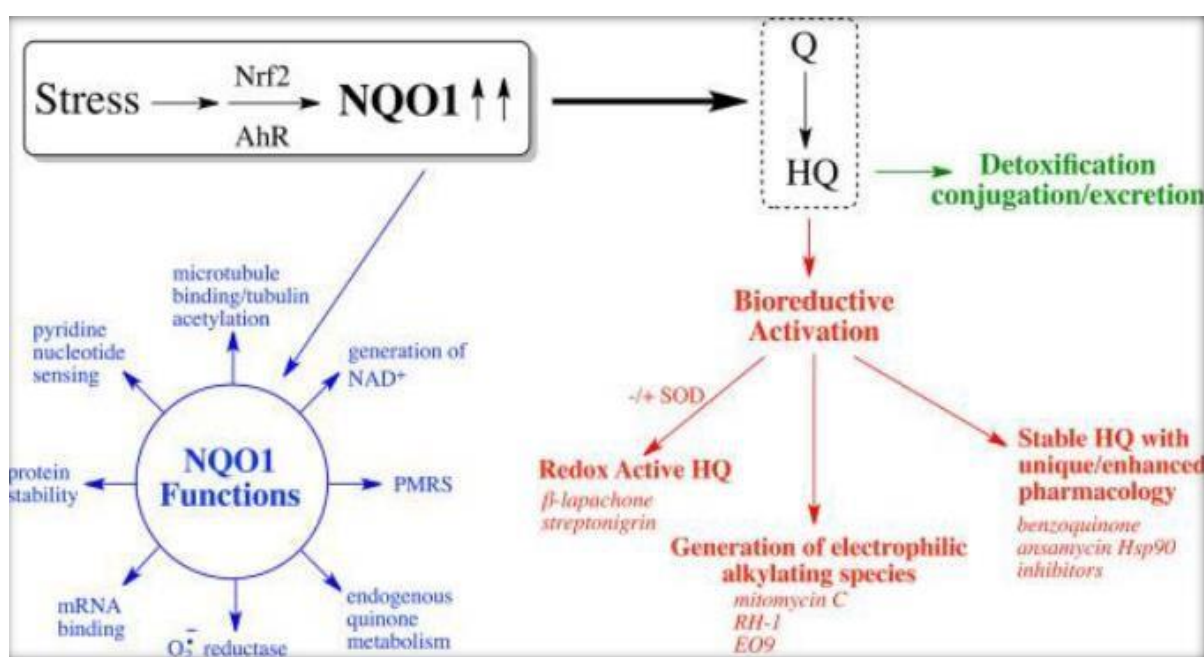


Figure 16 : Les fonctions de la NQO1 (**Ross & Siegel, 2021**).



## 11- NQO1 et cancer de la vessie

NQO1 a été le plus largement étudié pour son effet dans la prévention de la carcinogenèse (Cornblatt *et al.*, 2007 ; Zhu & Li, 2012 ).

Bien qu'une activité NQO1 réduite ou absente ait été corrélée à une susceptibilité accrue au développement de cancers humains, de nombreuses études ont montré que la NQO1 est régulée à la hausse dans un certain nombre de cancers tels que le cancer du sein, le cancer du pancréas, le cancer colorectal, le cancer de la vessie, le cancer du col utérin, le mélanome et le cancer du poumon (Ma *et al.*, 2014). Dans les cancers du sein, du col de l'utérus et du col de l'utérus, on a constaté que l'expression élevée de NQO1 était associée à un stade clinique avancé de la maladie, à une différenciation médiocre et à des métastases des ganglions lymphatiques (Yang *et al.*, 2014). De manière cohérente, les patients atteints de cancer du sein et du col de l'utérus avec des niveaux d'expression élevés de NQO1 présentent des taux de survie sans maladie (DFS) et de survie globale (OS) à 5 ans inférieurs à ceux des patients ayant une expression NQO1 plus faible. En outre, l'activité de la NQO1 dans de nombreux cancers est nettement supérieure à celle des tissus normaux adjacents (Terai *et al.*, 2009).

De nombreuses preuves ont été publiées suggérant un Effet de NQO1 en biologie du cancer, où il se comporte comme soit un suppresseur de tumeur, soit un promoteur de tumeur NQO1 est exprimé de manière constitutive à des niveaux relativement faibles dans divers tissus normaux dans des conditions physiologiques (Pey *et al.*, 2016). Un certain nombre d'agents anticancéreux potentiels sont activés par réduction catalysée par NQO1. Fait intéressant, un manque d'activité NQO1 est lié à un risque accru de cancer.

Avec sa propriété unique de transfert de deux électrons en utilisant le NADH ou le NADPH comme cofacteur réducteur, NQO1 catalyse les quinones et quinoneimines naturelles et exogènes en hydroquinones, qui sont toxiques (Siegel *et al.*, 2004 ; Ross *et al.*, 2000). En conséquence, des efforts considérables ont été déployés pour développer des médicaments anticancéreux bioréducteurs, tels que la mitomycine C, E09, RH1,  $\beta$ -lapachone et 17AAG, qui sont activés spécifiquement

par NQO1 et sont donc préférentiellement toxiques pour les cellules cancéreuses (Gibson *et al.*, 1992 ; Choi *et al.*, 2007 ). Fait important, il a été rapporté que les rayonnements ionisants (2-4Gy) (Suzuki *et al.*, 2006 ; Choi *et al.*, 2007 ; Terai *et al.*, 2009 ). le cisplatine ou l'hyperthermie (41-42°C) (Park *et al.*, 2005 ; Song *et al.*, 2008 ) augmentaient les niveaux d'expression de NQO1 chez divers cellules cancéreuses humains et animaux. Et sensibilisé les cellules à la  $\beta$ -lapachone, à la fois in vitro et in vivo.

La validation préliminaire de NQO1 en tant que cible thérapeutique a été réalisée principalement grâce à des expériences de knockdown ARNi. Cependant, les études basées sur l'ARNi ne récapitulent pas nécessairement les effets observés avec les inhibiteurs de petites molécules. Cela a mené s'intéresser au développement d'inhibiteurs NQO1, mais des études avec les inhibiteurs NQO1 actuellement disponibles ne montrent aucune corrélation entre l'inhibition de NQO1 et l'activité anticancéreuse (Kelsey *et al.*, 1997). Plus loin une étude est encore nécessaire pour déterminer si l'inhibition de NQO1, par de petites molécules, peut être utilisée pour des applications thérapeutiques. Certains inhibiteurs présentent une excellente activité anticancéreuse, en particulier en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques, et en plus, les inhibiteurs NQO1 efficaces et sélectifs peuvent servir d'outils avec qui pour étudier la biologie du NQO1 au-delà du knockdown de l'ARNi expériences (Ross & Siegel , 2004).

### **11-1- Polymorphismes du gène NQO1**

Plus de 20 SNP ont été découverts dans la NQO1 (Ross & Siegel , 2021). Deux types de polymorphismes du gène NQO1 ont été rapportés chez l'homme (Dinkava Costava & Talalay, 2010). Le polymorphisme NQO1-C609T, abrégé NQO1\*2, et le polymorphisme C465T, abrégé NQO1\*3.

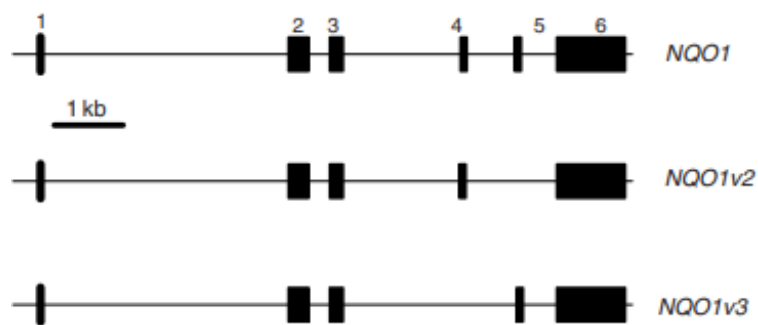


Figure 17: Structure du gène NQO1 humain et de deux variantes d'épissage répertoriées dans la base de données (Vasiliou *et al.*, 2006).

Le SNP de la NQO1 le plus étudié est l'allèle mutant NQO1\*2 caractérisé par une substitution de paires de bases C à T à la position 609 de l'ADNc humain, ce qui entraîne un changement de proline en sérine à la position 187 de la protéine. Cela conduit à une modification de sa structure tridimensionnelle. (Traver *et al.*, 1992). Cette protéine est rapidement dégradée par le protéasome (Siegel *et al.*, 2001).

La fréquence des allèles mutants homozygotes (NQO1\*2/\*2) varie considérablement d'une population ethnique à l'autre, allant de 4 % chez les Caucasiens à 34 % dans la population Hmong d'Asie du Sud-Est. (Gaedigk *et al.*, 1998).

La protéine NQO1\*2 mutante présente une stabilité nettement réduite, une capacité de liaison au FAD et une demi-vie considérablement réduite en raison d'une polyubiquitination rapide et d'une dégradation protéasomique, ce qui entraîne la déstabilisation de la protéine NQO1. Le changement P187S déstabilise le dimère NQO1 et augmente la flexibilité du domaine C terminal (Pey *et al.*, 2016). Le phénotype résultant du polymorphisme NQO1\*2 mutant est l'absence quasi complète de protéine fonctionnelle chez les individus homozygotes pour l'allèle mutant, tandis que des niveaux réduits de protéine fonctionnelle sont observés chez les individus hétérozygotes (Siegel *et al.*, 2012).

Un autre polymorphisme de NQO1 est C465T ; C en position 465 se transforme en T conduisant ensuite à une substitution de l'arginine par le tryptophane, appelée NQO1\*3, situé sur le codon 139, provoque une activité réduite en raison de l'augmentation des événements d'épissage alternatif produisant un ARNm tronqué

sans exon 4. (Malik et al., 2006). Les individus hétérozygotes (CT) ont une activité enzymatique intermédiaire, tandis que les individus homozygotes (TT) pour les allèles mutants n'ont essentiellement aucune activité NQO1. (Eguchi-Ishimae et al., 2005).

Seule une petite partie de la littérature se concentre sur les relations du polymorphisme NQO1 C465T avec les risques de cancers, ce qui ne fournit pas des informations suffisantes sur l'impact réel de ce polymorphisme. (He et al., 2017). Ainsi, la capacité à détoxifier les agents cancérigènes est réduite lorsque les deux polymorphismes sont présents, ce qui peut augmenter la probabilité de survenue de malignité chez les individus à risque. (Xu, 2010).

### **11-2- Association du polymorphisme NQO1\*2 et le cancer de la vessie**

La NQO1 est considéré comme une enzyme anticancéreuse, et ses polymorphismes peuvent avoir un impact important sur la thérapie contre le cancer. Des études de corrélation génotype/phénotype ont montré que le polymorphisme NQO1\*2 augmente la susceptibilité à la carcinogenèse, la toxicité induite par les xénobiotiques, ainsi que l'effet phénotypique du gène-dose.

L'identification du polymorphisme commun dans le gène NQO1 et la démonstration que les génotypes variables de ce polymorphisme NQO1\*2 ont attirés l'intérêt de considérables chercheurs ces dernières années. Cependant, il y a eu peu d'études qui ont établi l'impact de polymorphisme C609T de la NQO1 sur le risque de la survenue du cancer de la vessie. Un certain nombre d'études cas-témoins ont montré que le polymorphisme est associé à une susceptibilité accrue au cancer de la vessie.

Dans une étude cas-témoins dont les génotypes NQO1 ont été identifiés chez 265 patients atteints de cancer de la vessie et 261 sujets témoins appariés pour l'âge, le sexe et l'origine ethnique. Les génotypes d'allèles muté de NQO1 étaient associés à un risque plus élevé de cancer de la vessie chez les Caucasiens (rapport de cotes (OR) = 1,51 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % = 1,01-2,25). Une analyse plus approfondie chez les Caucasiens a montré un risque élevé de cancer de la vessie chez les hommes (OR = 1,75 ; IC à 95 % = 1,08-2,85) mais pas chez les femmes

(OR = 1,16 ; IC à 95 % = 0,57-2,37). De plus, les génotypes d'allèle muté étaient associés à un risque plus élevé de cancer de la vessie chez les fumeurs (OR = 1,78 ; IC à 95 % = 1,06-3,00), mais pas chez les non-fumeurs (OR = 1,19 ; IC à 95 % = 0,65-2,20). Les résultats de cette étude suggèrent que le polymorphisme génétique NQO1 module le risque de cancer de la vessie, en particulier chez les hommes et les fumeurs. **(Seun et al., 2003).**

Au résultat d'une méta-analyse sélectionnant 15 études cas-témoins avec 4298 cas et 4275 témoins sur le cancer de la vessie. Figure 19 **(Yang et al., 2015).**

Surname	Year	Country	Ethnicity	Source	Genotype method	Case				Control				MAF	HWE
						CC	CT	TT	All	CC	CT	TT	All		
Schulz	1997	Germany	Caucasian	PB	PCR-RFLP	68	26	8	102	195	61	4	260	0.13	0.755
Park	2003	USA	Caucasian	HB	PCR-RFLP	142	82	8	232	163	66	10	239	0.18	0.321
Choi	2003	Korea	Asian	HB	PCR-RFLP	81	68	28	177	64	90	16	170	0.36	0.050
Sanyal	2004	Sweden	Caucasian	PB	PCR-RFLP	206	85	8	299	83	34	7	124	0.19	0.175
Moore	2004	Argentina	Caucasian	PB	PCR-RFLP	62	35	9	106	61	40	7	108	0.25	0.898
Hung	2004	Italy	Caucasian	HB	PCR-RFLP	113	75	13	201	135	66	13	214	0.21	0.207
Terry	2005	USA	Caucasian	HB	Mass spectrometry	156	70	9	235	150	58	6	214	0.16	0.890
Broberg	2005	Sweden	Caucasian	PB	Mass spectrometry	43	13	5	61	107	46	3	156	0.17	0.442
Wang	2008	China	Asian	HB	PCR-RFLP	70	148	82	300	94	136	70	300	0.46	0.130
Figueroa	2008	Spain	Caucasian	HB	TaqMan	685	392	51	1128	661	400	62	1123	0.23	0.884
Pandith	2011	India	Asian	HB	PCR-RFLP	44	53	7	104	70	46	4	120	0.23	0.277
Fu	2013	China	Asian	HB	PCR-RFLP	30	38	31	99	38	46	16	100	0.39	0.740
Huang	2014	China	Asian	HB	PCR-RFLP	36	83	40	159	51	67	32	150	0.44	0.259
Goerlitz	2014	Egypt	Africa	PB	TaqMan	519	323	53	895	470	276	51	797	0.24	0.226
Mandal	2014	India	Asian	HB	PCR-RFLP	105	72	23	200	128	61	11	200	0.21	0.304

HB, Hospital based; PB, Population based; PCR-RFLP, Polymorphism chain reaction- restriction fragment length polymorphism; MAF, Minor allelic frequency; HWE, Hardy-Weinberg equilibrium

Figure 18: Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse pour une association entre le polymorphisme NQO1\*2 et le risque de cancers de la vessie.

(Encarnación et al., 2017).

Dans l'ensemble, les données regroupées ont montré que le polymorphisme NQO1\*2 était significativement associé à un risque accru de cancer de la vessie.

(Figure 20) (Yang et al., 2015).

Variables	No. of studies	Case/Control	Homozygous			Heterozygous			Recessive			Dominant			Allele Comparing		
			TT vs. CC			CT vs. CC			TT vs. (CT + CC)			(CT + TT) vs. CC			T vs. C		
			OR (95% CI)	$P^{het}$	$I^2$	OR (95% CI)	$P^{het}$	$I^2$	OR (95% CI)	$P^{het}$	$I^2$	OR (95% CI)	$P^{het}$	$I^2$	OR (95% CI)	$P^{het}$	$I^2$
All	15	4298/4275	1.43 (1.08-1.90)	0.009	52.8	1.14 (0.99-1.31)	0.034	44.1	1.33 (1.03-1.72)	0.015	49.8	1.19 (1.04-1.37)	0.016	49.4	1.18 (1.06-1.33)	0.008	53.3
Ethnicity																	
Caucasian	8	2364/2438	1.24 (0.77-2.01)	0.029	55.3	1.05 (0.92-1.21)	0.389	5.3	1.21 (0.75-1.96)	0.028	55.4	1.08 (0.93-1.25)	0.296	17.0	1.10 (0.94-1.28)	0.110	40.3
Asian	6	1039/1040	1.82 (1.39-2.38)	0.736	0.0	1.27 (0.90-1.79)	0.011	66.5	1.52 (1.20-1.93)	0.414	0.3	1.40 (1.05-1.88)	0.033	58.7	1.35 (1.15-1.58)	0.201	31.3
African	1	895/797	0.94 (0.63-1.41)	/	/	1.06 (0.87-1.30)	/	/	0.92 (0.62-1.37)	/	/	1.04 (0.86-1.26)	/	/	1.01 (0.87-1.19)	/	/
Source of control																	
PB	5	1463/1445	1.48 (0.68-3.22)	0.010	70.0	1.03 (0.87-1.21)	0.743	0.0	1.49 (0.68-3.28)	0.008	71.1	1.04 (0.89-1.22)	0.602	0.0	1.08 (0.88-1.32)	0.165	38.5
HB	10	2835/2830	1.46 (1.09-1.94)	0.081	41.5	1.22 (1.00-1.49)	0.008	59.5	1.32 (1.02-1.69)	0.137	33.9	1.28 (1.05-1.56)	0.005	62.3	1.24 (1.07-1.43)	0.008	59.6
Genotyping method																	
PCR-RFLP	11	1979/1985	1.61 (1.20-2.18)	0.126	34.0	1.23 (1.01-1.49)	0.057	44.2	1.46 (1.09-1.95)	0.090	38.8	1.30 (1.09-1.55)	0.076	40.9	1.27 (1.12-1.44)	0.125	34.2
MS	2	296/370	2.15 (0.79-5.86)	0.254	23.3	0.99 (0.62-1.56)	0.232	29.9	2.24 (0.71-7.06)	0.194	40.8	1.10 (0.79-1.55)	0.500	0.0	1.17 (0.88-1.57)	0.966	0.0
TaqMan	2	2023/1920	0.86 (0.65-1.14)	0.550	0.0	0.99 (0.87-1.13)	0.406	0.0	0.86 (0.66-1.13)	0.649	0.0	0.97 (0.86-1.11)	0.367	0.0	0.96 (0.87-1.07)	0.374	0.0
MAF																	
<0.20	5	929/993	1.58 (0.65-3.84)	0.016	67.2	1.15 (0.93-1.43)	0.503	0.0	1.54 (0.63-3.80)	0.012	68.9	1.19 (0.97-1.45)	0.512	0.0	1.18 (0.96-1.46)	0.217	30.7
0.20-0.30	6	2634/2562	1.20 (0.82-1.77)	0.077	49.6	1.14 (0.95-1.37)	0.098	46.2	1.10 (0.80-1.51)	0.191	32.7	1.17 (0.95-1.45)	0.024	61.3	1.15 (0.96-1.39)	0.009	67.2
>0.30	4	735/720	1.69 (1.25-2.27)	0.719	0.0	1.12 (0.69-1.84)	0.008	74.8	1.46 (1.10-1.95)	0.313	15.7	1.27 (0.84-1.90)	0.024	68.2	1.25 (1.04-1.51)	0.220	32.1
Smoking status																	
Ever	8	757/592	1.19 (0.70-2.03)	0.810	0.0	1.00 (0.65-1.54)	0.102	51.7	1.11 (0.67-1.83)	0.945	0.0	1.21 (0.82-1.77)	0.001	71.0	1.04 (0.83-1.29)	0.385	1.5
Never	8	295/484	2.30 (1.14-4.65)	0.720	0.0	2.26 (1.43-3.56)	0.602	0.0	1.44 (0.79-2.64)	0.603	0.0	1.59 (1.14-2.21)	0.130	37.5	1.72 (1.27-2.33)	0.536	0.0

HB, Hospital based; PB, Population based; PCR-RFLP, Polymorphism chain reaction- restriction fragment length polymorphism; MS, Mass spectrometry; MAF, Minor allelic frequency

Figure 19 : Méta-analyse de l'association entre le polymorphisme NQO1\*2 et le risque de cancer de la vessie. (Yang et al., 2015).

Globalement, les porteurs de NQO1 187Ser étaient associés à un risque accru de cancer de la vessie. Les analyses de stratification ont montré une association statistiquement significative parmi les Asiatiques, jamais fumeurs, études hospitalières, et même des études avec génotypage réalisé par PCR-RFLP sous tous les modèles génétiques.

Un total de 260 patients BC (89,61 % d'hommes et 10,38 % de femmes avec un âge moyen de  $68,71 \pm 12,50$  ans) ont été inclus dans une étude sur une population tunisienne. L'analyse de la distribution génotypique du polymorphisme NQO1\*2 dans le modèle codominant a montré que le génotype hétérozygote CT pouvait augmenter le risque de cancer de la vessie par rapport au groupe de référence hébergeant le génotype homozygote CC ( $p = 0,039$  ; OR = 1,454 ; IC 95 % = 1,017 –2,078). Cependant, l'analyse de la distribution génotypique de rs1800566 entre les patients et les témoins dans les modèles récessifs et dominant ne rapporte pas de significativité. **(Hemissi et al., 2021).**

L'équipe de Wakai et ces collaborateurs ont mené un autre volet sur la NQO1, ils ont démontré que l'expression NQO1 dans les échantillons de tumeurs est un facteur pronostique. La perte de l'expression de NQO1 peut prédire une mauvaise survie. NQO1 joue un rôle dans la bioactivation des quinines anticancéreuses, telles que la mitomycine C. les patients atteints de tumeurs présentant une perte d'expression de NQO1 semblent être des candidats à une chimiothérapie adjuvante **(Toshifumi et al., 2011)**. Powis et al ont rapporté que l'inhibition de la croissance cellulaire par la mitomycine C n'était pas significativement augmentée dans les lignées cellulaires murines NIH 3T3 transfectées de manière stable avec NQO1 humain. Ainsi, le rôle de NQO1 et des inhibiteurs apparentés dans la chimiosensibilité semble discutable et les études futures devraient étudier plus en détail la relation entre l'activité enzymatique de NQO1 et la chimiosensibilité. **(Powis et al., 1995).**



## **Conclusion**

Un grand nombre d'études ont rapporté que les polymorphismes NQO1 sont en corrélation avec la susceptibilité à développer plusieurs types de cancer y compris le cancer de la vessie. Cependant, les résultats ont montré des incohérences en raison de la petite taille de l'échantillon dans la majorité des études. Afin de surmonter le problème des faibles statistiques, quelques méta-analyses ont été réalisées dans des études individuelles. Par conséquent, une méta-analyse globale pour étudier le rôle des polymorphismes NQO1 devrait être menée.

Les progrès exponentiels réalisés dans la compréhension des mécanismes qui président à l'apparition et à la progression des cancers, les avancées technologiques dans les méthodes d'analyse actuelle disponible ainsi que l'étude des altérations génomiques des cellules tumorales ont mis en évidence des ambiguïtés dans la relation entre notre polymorphisme et le cancer de la vessie.

Dans une future proche la mise en évidence de nouveaux biomarqueurs moléculaires prédictifs de la tolérance et de l'efficacité des chimio-thérapies du cancer de la vessie est fortement demandée pour confirmer l'implication.

## LISTE DE REFERENCES

- Agag F, 2012. epidemiologie des cancers. etablissement hospitalier Cancer statistics. *Cancer J Clin.* 59:225-49.
  
- Al-Ahmadie H, Lin O, Reuter V E, 2012. Pathology and cytology of tumors of the urinary tract *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins., 16, 295-316..
  
- Atia A, Alrawaiq N, Azman A, 2014. A Review of NAD (P)H:Quinone Oxidoreductase 1 (Nqo1). A Multifunctional Antioxidant Enzyme *J App Pharm Sci.*, 4 (12), 118-122.
  
- Anetor J I, Wanibuchi H, Fukushima S, 2007. Arsenic exposure and its health effects and risk of cancer in developing countries. micronutrients as host defence. *Asian Pac JCancer Prev .*, 8, 13-23.
  
- Bjerregaard B K, Raaschou N O, Sorensen M, Frederiksen K et al, 2006. The effect of occasional smoking on smokingrelated cancers in the european prspective investigation in to cancer and nutrition *.cancer causes control.*,17, 1305-9.
  
- Bolton J L, & Dunlap T, 2016. Formation and Biological Targets of Quinones.Cytotoxic versus Cytoprotective Effects *Chemical Research in Toxicology.*, 30(1), 13–37.
  
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R L, Torre L A, Jemal A, 2018 . Global cancer statistics. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 68, 394–424.
  
- Brunmark A & Cadenas E, 1989. Redox and addition chemistry of quinoid compound and its biological implications. *Free Radical Biology and Medicine.*, 7 (4), 435- 477.
  
- Burger M , Catto J W, Dalbagni G, Grossman H B, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemeney L A, La Vecchia C, Shariat S et al, 2013. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *Eur. Urol.*, 63, 234–241.

- Bianchet M A, Faig M, Amzel M L, 2004. Structure and mechanism of NAD[P]H:quinone acceptor oxidoreductases (NQO) *Methods Enzymol.*, 382 , 144-174.
- Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton M H, Ricol D, Gil Diez de Medina S, Van Rhijn B, Bralet M P, Lefrere-Belda M A, Lahaye J B, Abbou C C, Bonaventure J, Zafrani E S, van der Kwast T, Thiery J P, Radvanyi F, 2001. Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors *Eur urol.*, 158(6), 1955-9.
- Burger M, Ernster L, Navazio F, 2013. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.*, 63, 234.
- Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat S F, Comperat E, 2013. Eau guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder , *Eur urol.*, 64, 639-53.
- Byun S J, Kim J H , Oh Y K, Kim B H, 2015. Concurrent chemoradiotherapy improves survival outcome in muscle- invasive bladder cancer. *Radiat Oncol J.*, 33, 294-300.-
- Clément J F, 2011. Vascularisation veineuse de la vessie chez l’homme. mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. 2015 *urology.*, 45, 403–409.
- Cordon-Cardo C, Sheinfeld J, Dalbagni G, 1997. Genetic studies and molecular markers of bladder cancer. *Semin Surg Oncol.*, 13, 319–27.
- Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H, 2013. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma. Location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol.*, 31(1), 141–5.
- Cornblatt B S, Ye L, Dinkova-Kostova A T, Schlager JJ, Powis G, 2007. Preclinical and clinical evaluation of sulforaphane for chemoprevention in the breast. *Carcinogenesis.* 28, 1485–1490. doi: 10.1093/carcin/bgm049.
- Chen H I, Liou S H, Loh C H, Uang S N, Yu Y C, Shih T S, 2005 . Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. *Urology.* , 66, 305–310.
- Choi E K, Terai K, Ji IM, Lewis SJ, Cherry N M, Niven R M, 2007. Upregulation

of NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase by radiation potentiates the effect of bioreductive  $\beta$ -lapachone on cancer cells. *Neoplasia.*, 9, 634–642. doi: 10.1593/neo.07397.

- Chopin D, Gattegno B, 2001. Epidemiologie descriptive des tumeurs superficielles de la vessie. *Prog. Urol.*, 11, 953-960.
- Comperat E, Hamajima N, Matsuo K, Iwata H, 2015. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch.*, 466-589.
- . Dinkova-Kostova A & Talalay P, 2010. NAD(P)H:quinone acceptor oxidoreductase 1 (NQO1), a multifunctional antioxidant enzyme and exceptionally versatile cytoprotector. *Arch Biochem Biophys.*, 501, 116–123.
- De Groat W C, 1993. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Spinal Cord Injury.*, 20 (3), 383-401.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
- ELMAHFOUDI A, SARF I, 2013. Le profil épidémiologique des tumeurs de la vessie dans la région de Marrakech. Faculté de Médecine et de Pharmacie Marrakech Thèse N 32.
- Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Ishii E, 2005. The association of a distinctive allele of NAD (P) H:quinone oxidoreductase with pediatric acute lymphoblastic leukemias with MLL fusion genes in Japan. *Haematologica.*, 90, 1511–1515.
- Encarnación M C, Jose N, Salido, Eduardo , Fuchs, Julian , Rogelio M P, Timson D, Pey A, 2017. Site-to-site interdomain communication may mediate different loss-of-function mechanisms in a cancer-associated NQO1 polymorphism. *Scientific Reports.*, 7. 44532.
- Ernster L & Navazio F, 1958. Soluble diaphorase in animal tissues. *Acta Chemica Scandinavica.*, 12 (3), 595-602.
- Faig M, Bianchet M A Talalay P, Chen S, Winski S, Ross D, Amzel L M, 2000. Structures of recombinant human and mouse NAD(P)H:quinone

oxidoreductases. Species comparison and structural changes with substrate binding and release. *Proceedings of the National Academy of Sciences.*, 97 (7), 3177-318.

-Felix A S , Soliman A S, Khaled H, Zaghloul M S, Banerjee M, El-Baradie M, El-Kalawy M, Abd-Elsayed A A, Ismail K, Hablas A, Seifeldin I A, Ramadan M, Wilson M L, 2008 . The changing patterns of bladder cancer in Egypt over the past 26 years. *Cancer Causes Control* ., 19 , 421-9.

-Ferlay J, Lajin B, Alachkar A, 2012. GLOBOCAN v1.0. Estimated cancer incidence. *fonctionnelles du bas appareil urinaire. Progrès en urologie* ., 17, 331-58.

-Gaedigk A, Tyndale R F, Jurima-Romet M, Sellers E M, Grant D M, Leeder J S, 1998. NAD(P)H:quinone oxidoreductase: polymorphisms and allele frequencies in Caucasian, Chinese and Canadian Native Indian and Inuit populations. *Pharmacogenetics.*, 8, 305–313.

-Golka K, Wiese A, Assennato G, Bolt H M, 2004. Occupational exposure and urological cancer. *World J. Urol.*, 21, 382–391.

- Gibson N W, Hartley J A, Butler J, et al, 1992. Relationship between DT-diaphorase mediated metabolism of a series of aziridiny benzoquinones and DNA damage and cytotoxicity. *Mol Pharmacol.* 42, 531–536.

-He H, Zhai X, Liu X, Zheng J, Zhai Y, Gao F, Chen Y, Lu J, 2017. Associations of NQO1 C609T and NQO1 C465T polymorphisms with acute leukemia risk: a PRISMA-compliant meta-analysis. *OncoTargets and therapy.*, 10, 1793 - 1801.

-Hemissi I, Ayed H, Naimi Z, Meddeb K, Ayadi M, Zouari S, Zaghbib S, Talbi E, Chebil M, Ouerhani S, 2021. Polymorphisms in NQO1 and MPO genes and risk for bladder cancer in Tunisian population. *Molecular Genetics & Genomic Medicine.*, 9, e1819.

--Hosoda S, Nakamura W, Hayashi K. 1974. Properties and reaction mechanism of DT diaphorase from rat liver. *J Biol Chem.* 249(20), 6416-23

-Iyanagi T & Yamazaki I, 1970. One-electron-transfer reactions in biochemical systems V. Difference in the mechanism of quinone reduction by the NA

- Jaiswal, 1991. Human NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) gene structure and induction by dioxin *Biochemistry* ., 30, (44) 10647–10653.
- Jaiswal A K, McBride O W, Adensik M, et al, 1988. Human dioxin-inducible cytosolic NAD(P)H:quinone oxidoreductase. *J Biol Chem.*, 263, 13572–13578.
- Kelsey K T, Ross D, Traver R D, Christiani D C, Zuo Z F, Spitz M R, 1997. Ethnic variation in the prevalence of a common NAD(P) H quinone oxidoreductase polymorphism and its implications for anti-cancer chemotherapy. *Br J Cancer.*, 76, 852–854.
- Kurttio P, Pukkala E, Kahelin H, Auvinen A, Pekkanen J, 1999. Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ. Health Perspect.*, 107, 705–710.
- Landers J P & Bunce N J. The Ah receptor and the mechanism of dioxin toxicity. *Biochem J.*, 276, 273–287.
- Larré S, Leon P, El Bakri A, 2016. Cancer de la vessie. Diagnostic et principes de traitement. EMC – *Urologie.*, 9(3), 1-17.
- Larsson S C, Andersson S O, Johansson J E, Wolk A, 2008 . Diabetes mellitus, body size and bladder cancer risk in a prospective study of Swedish men. *Eur. J. Cancer* ., 44, 2655–2660.
- Ma Y, Kong J, Yan G, Ren X, Jin D, Jin T, Lin Z, 2014. NQO1 overexpression is associated with poor prognosis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *BMC Cancer.*, 14(1), 797–802.
- Malats N & Real F X, 2015. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.*, 29, 177-89.
- Marcus K C, Jubber I, Peter C, Black, Francesco E, Jonine D , Figueroa, Ashish M, Kamat, Lambertus K, Yair L, Karl P, Debra T. Silverman, Ariana Z, James W

- F, Catto, 2018. Epidemiology of Bladder Cancer. A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors . *European Urology.*, 74 (6), 784-795.
- Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates M N, Steinmaus C, Selvin S, Liaw J, Smith A H, 2007 . Fifty-Year Study of Lung and Bladder Cancer Mortality in Chile Related to Arsenic in Drinking Water. *J. Natl. Cancer Inst.*, 99, 920–928.
- Meliker J R & Nriagu J O, 2007 . Arsenic in drinking water and bladder cancer. Review of epidemiological evidence. *Trace Met. other Contam. Environ.*, 9, 551–58 .
- Meliker J R, Slotnick M J, Avruskin G A, Kaufmann A, Fedewa S A, Goovaerts P, Jacquez G J, Nriagu J O, 2007 . Individual lifetime exposure to inorganic arsenic using a space-time information system. *Int Arch Occup Environ Health.*, 80, 184-97.
- Michael Rink, Joseph J, Crivelli, Shahrokh F, Shariat, Felix K, Chun, Edward M , Messing, Mark S, Soloway, 2015. Smoking and Bladder Cancer. A Systematic Review of Risk and Outcomes. *European Urology Focus.*, 1(1), 17-27.
- Ming Y, Joshi M, Richard P. Meijer, Glantz M, Holder S, Harold A, Harvey, Kaag M, Elisabeth E, Fransen V P, Horenblas S, Joseph J, Drabick, 2016. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis, *The Oncologist.*, 21(6), 708–715.
- Mostafa M H, Sheweita S, O'Connor P J, 1999. Relationship between Schistosomiasis and Bladder Cancer. *Clin. Microbiol. Rev.*, 12, 97–111.
- Nesi G, Nobili S, Cai T, Caini S, Santi R, 2015 . Chronic inflammation in urothelial bladder cancer. *Virchows Arch.*, 467, 623-633.
- Neuzillet Y, Roupret M, Wallerand H, Pignot G, Larre S, Irani J, Davin J L, Moreau J L, Soulie M, Pfister C , 2012. Diagnosis and management of adverse events occurring during BCG therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). Review of the Cancer Committee of the French Association of Urology. *Prog Urol .*, 22, 989-98.



- Nickerson M L, Dancik G M, Im K M, Edwards M G, Turan S, Brown J, Ruiz-Rodriguez C, Owens C, Costello, J C, Guo G, Tsang S X, Li Y, Zhou Q, Cai Z, Moore L E, Lucia M S, Dean M, Theodorescu D, 2014. Concurrent alterations in TERT, KDM6A, and the BRCA pathway in bladder cancer. *Clinical cancer research. an official journal of the American Association for Cancer Research.*, 20(18), 4935–4948.
- Nioi P & Hayes J, 2004. Contribution of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 to protection against carcinogenesis, and regulation of its gene by the Nrf2 basic-region leucine zipper and the arylhydrocarbon receptor basic helix-loop-helix transcription factors. *Mutation research.*, 555, 1414.
- Nguyen SH, Allin-Pfister AC, Bourouina R. Manuel d'anatomie et de physiologie: Ed. Lamarre;2008.
- Olga Antonova, DragaToncheva, EvgeniGrigorov, 2015. Bladder cancer risk from the perspective of genetic polymorphisms in the carcinogen metabolizing enzymes. *JBUON.*, 20(6), 1398-1406.
- Parkin D M, Bray F I, Devesa S S, 2001. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur. J. cancer.*, 37, 4-66.
- Pisani P, Parkin D M, 2002. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int. J. cancer.*, 197, 72-81.
- Peng Q, Lu Y, Lao X, Chen Z, Li R, Sui Li S, 2014. The NQO1 Pro187Ser polymorphism and breast cancer susceptibility: evidence from an updated meta-analysis. *Diagnostic Pathology.*, 9(1), 100.
- Pey A L, Megarity C F, Medina Carmona E, Timson D J, 2016. Natural small molecules as stabilizers and activators of cancer-associated NQO1 polymorphisms. *Curr. Drug Targets.*, 17(13), 1506–1514.
- Peter A, Humphrey, Holger M, Antonio L, 2016. WHO classification of the tumours of the Urinary system and Male genital organs. Prostate and bladder tumour.
- Pisani P, Parkin D M, Bray F, Ferlay J, 1999. Estimates of the world wide mortality from 25 cancer in 1990. *Int. J. cancer* .,24(83), 18-29 .

-Petrovich Z, Jozsef G, Brady LW, 2001. Radiotherapy for carcinoma of the bladder: a review. *Am J Clin Oncol* .,24, 1-9.

- Pisani P, Parkin D M, Bray F, Ferlay J, 1999. Estimation of the world wide mortality from 25 cancer in 1990. *Int. J. cancer* .,24(83), 18-29.
- Pointreau Y, Klotz S, Denis F, Durdux C, 2010. Bladder cancer. *Cancer radiotherapie. journal de la Société Française de Radiotherapie Oncologique.*, 14(1), 189-97
- Powis G, Gasdaska P Y, Gallegos A, Sherrill K, Goodman D, 1995. Over-expression of DTdiaphorase in transfected NIH 3T3 cells does not lead to increased anticancer quinone drug sensitivity: a questionable role for the enzyme as a target for bioreductively activated anticancer drugs. *AnticancerRes.*, 15, 1141 -5.
- Rex M, Yuesheng Z, Jed W, Fahey Hillary E, Jobson, Christine M, Munday, Jun Li, Katherine K, Stephenson, 2006. Evaluation of Isothiocyanates as Potent Inducers of Carcinogen-Detoxifying Enzymes in the Urinary Bladder: Critical Nature of In Vivo Bioassay. *Nutrition and Cancer.*, 54(2), 223-231.
- Ross A G, Inobaya M T, Olveda R M, Chau T N, Olveda D U, 2014 . Prevention and control of schistosomiasis. A current perspective. *Res. Rep. Trop. Med.*, 65–75.
- Ross D & Siegel D, 2004. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1, DT-diaphorase). functions and pharmacogenetics. *Methods Enzymol.*, 382, 115–144.
- Ross D & Siegel D, 2021. The diverse functionality of NQO1 and its roles in redox control. *Redox Biology.*, 41, 278–282.
- Rouviere H, Delmas A, 2001. Anatomie humaine descriptive topographique et fonctionnelle. Tome 2 :Tronc. (Ed) Masson 14<sup>ème</sup>., 542-553.
- Redelman S G, Glickman M, Bochner B H, 2014. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer--a current perspective. *Nat Rev Urol.*, 11, 153-62.
- Scarpato K R, Morgans AK, Moses K A, 2015. Optimal management of muscle-invasive bladder cancer - a review. *Res Rep Urol* .,7, 143-51.

- Schuhmacher-Wolz U, Dieter H H, Klein D, Schneider K, 2009 . Oral exposure to inorganic arsenic. evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Crit Rev Toxicol.*, 39, 271-98 .
- Seun-Ja P, Hua Z, Margaret R S, Barton Grossman H, Xifeng W u, 2003. An association between NQO1 genetic polymorphism and risk of bladder cancer, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.*, 536(2), 131-137.
- Shariat S F, Sfakianos J P, Droller M J, Karakiewicz P I, Meryn S, Bochner B H, 2010. The effect of age and gender on bladder cancer. a critical review of the literature. *BJU international.*, 105(3), 300–308.
- Sharif B, Mohr, Cedric F, Garland, Edward D, Gorham, William B, Grant, Frank C, Garland, Ultraviolet B, 2010 . Irradiance and Incidence Rates of Bladder Cancer in 174 Countries . *American Journal of Preventive Medicine.*, 38, (3), 296-302 .
- Sidransky D, von Eschenbach A, Tsai Y C, Jones P, Summerhayes I, Marshall F, Paul M, Green P, Hamilton S R, Frost P, 1991. Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples. *Science.*, 252(5006), 706–709.
- Siegel D, Anwar A, Winski S L, 2001. Rapid polyubiquitination and proteasomal degradation of a mutant form of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1. *Mol Pharmacol.*, 59, 263–268.
- Siegel R L, Miller K D, Jemal A, 2019 . Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin .* , 69, 7–34.
- Song C W, Chae J J, Choi E K, et al, 2008. Anti-cancer effect of bio-reductive drug beta-lapachon is enhanced by activating NQO1 with heat shock. *Int J Hyperthermia.*, 24, 161–169.
- Sung H, Ferlay J, Rebecca L, Siegel, Laversanne M , Soerjomataram I, Ahmedin J, Bray F, 2020. Global Cancer Statistics. GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN.*, 71, 209–249.

- Suzuki M, Amano M, Choi J, et al, 2006. Synergistic effects of radiation and beta-lapachone in DU-145 human prostate cancer cells in vitro. *Radiat Res.*, 165:525–531.
- Terai K, Dong G Z, Oh E T, Park M T, Gu Y, Song C W, Park H J, 2009. Cisplatin enhances the anticancer effect of  $\beta$ -lapachone by upregulating NQO1. *Anti-Cancer Drugs.*, 20(10), 901–909.
- Tesch M E, Pater J A, Vandekerkhove G, 2020. Concurrent germline and somatic pathogenic BAP1 variants in a patient with metastatic bladder cancer. *npjGenom. Med.*, 5, 12.
- Toshifumi W, Yoshio S, Jun S, Yasunobu M, Pavel V. Korita, Masaaki M, Yoichi A, 2011. Katsuyoshi Hatakeyama Prognostic significance of NQO1 expression in trahepatic cholangiocarcinoma . *Int J Clin Exp Pathol.*, 4(4), 363-370.
- TuranSevilay, 2014. Alterations in telomerase reverse transcriptase and cancer genes in bladder cancer. Mémoire de master en sciences médicale. Hood College ProQuest Dissertations Publishing., 1528257.
- Vermeulen S, Hanum N, Grotenhuis A, 2015 . Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *Br J Cancer.*, 112, 594–600.
- Vordos D & Ploussard G, 2009. Cystoscopie en fluorescence pour les tumeurs superficielles de vessie . apport de l'hexaminolévulinate (Hexvix® ) et du diagnostic photodynamique. *Prog En Urol – FMC.*, 19, 9–14.
- WHO. WHO global report: Mortality attributable to tobacco. Available online: [https://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/rep\\_mortality\\_attributable/en/](https://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/rep_mortality_attributable/en/) (accessed on 5 January 2020).].
- Xu J W, 2010. A Study between Genetic Polymorphisms of MPO and NQO1 and Susceptibility of Acute Leukemia [dissertation]. Lanzhou: Lanzhou University. 11, 953-960.

- Yang S, Jin T, Su H X, Zhu J H, Wang D W, Zhu S J, 2015. The Association between NQO1 Pro187Ser Polymorphism and Bladder Cancer Susceptibility: A Meta-Analysis of 15 Studies., 10(1), e0116500.
- Yang Y, Zhang Y, Wu Q, Cui X, Lin Z, Liu S, Chen L, 2014. Clinical implications of high NQO1 expression in breast cancers. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.*, 33(1), 14.
- Yu H, Liu H, Wang LE, Wei Q , 2012. A functional NQO1 609C>T polymorphism and risk of gastrointestinal cancers. A meta-analysis. *PloS ONE* 7: e30566.
- Zeegers M , Swaen G M H, Kant I, Goldbohm R, Brandt P A V D, 2001. Occupational risk factors for male bladder cancer. results from a population-based case cohort study in the Netherlands. *Occup. Environ. Med.*, 58, 590–596.
- Zhu S, Yu W, Yang X, Wu C Cheng F, 2020. Traditional Classification and Novel Subtyping Systems for Bladder Cancer. *Front. Oncol.*, 10, 102.

<b>Année Universitaire : 2021-2022</b>	<b>Présenté par : -Aidouci Besma  -Boubekeur Amani  -Hamli Chems</b>
<b>Cancer de le vessie : rôle du biomarqueur moléculaire NQO1</b>	
<b>Nature du diplôme : Master 2 en Génétique Moléculaire</b>	
<p><b>Résumé</b></p> <p>-Le cancer de la vessie occupe le cinquième rang des cancers et touche principalement une population âgée, avec comme risque principale le tabac. le diagnostic est habituellement réalisé à la suite d'une hématurie, ou plus rarement d'une hyperactivité vésicale ou de douleur pelviennes. C'est une maladie multifactorielle due à l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.parmis les facteurs génétique modulant la susceptibilité individuelle par rapport au risque du cancer de la vessie le polymorphisme génétique NQO1*2.</p> <p>-La NAD(P) H: quinone oxydoréductase (NQO1), est une enzyme qui catalyse la réduction des substrats de quinone. Et qui peut être soit un agent chimioprotecteur soit un détoxifiant. Cette revue résumera les rôles biologiques de NQO1 dans le cancer de la vessie, en mettant l'accent sur les découvertes récentes et le potentiel de NQO1 en tant que cible thérapeutique pour le traitement du cancer de la vessie.</p>	
<b>Mots clés : cancer de la vessie, facteur de risque, biomarqueur NQO1.</b>	

**Abstract**

-Bladder cancer ranks fifth among cancers and mainly affects an elderly population, with tobacco as the main risk. The diagnosis is usually made following haematuria, or more rarely an overactive bladder or pelvic pain. It is a multifactorial disease due to the interaction between genetic factors and environmental factors. Among the genetic factors modulating individual susceptibility to the risk of bladder cancer is the NQO1\*2 genetic polymorphism.

-NAD (P) H: quinone oxidoreductase (NQO1) is an enzyme that catalyzes the reduction of Quinone substrates. And which can be either a chemoprotective agent or a detoxifier. This review will summarize the biological roles of NQO1 in bladder cancer, with an emphasis on recent findings and the potential of NQO1 as a therapeutic target for the treatment of bladder cancer.

**Keywords: bladder cancer, risk factor, NQO1 biomarker.**



## ملخص

-يحتل سرطان المثانة المرتبة الخامسة بين السرطانات ويؤثر بشكل رئيسي على كبار السن من السكان ، حيث يشكل التبغ الخطر الرئيسي. عادة ما يتم التشخيص بعد بيلة دموية ، أو نادراً ما يحدث فرط نشاط المثانة أو ألم في الحوض. إنه مرض متعدد العوامل بسبب التفاعل بين العوامل الوراثية والعوامل البيئية ، ومن بين العوامل الوراثية التي تعدل قابلية الفرد لخطر الإصابة بسرطان المثانة تعدد الأشكال الجيني.

NQO1\*2.

، هو إنزيم يحفز تقليل ركائز الكينون. والتي يمكن أن NQO1: كينون أو أكسيريدوكتاز (NAD (P) H في سرطان NQO1تكون إما عاملاً كيميائياً أو مزيلاً للسموم. ستلخص هذه المراجعة الأدوار البيولوجية لـ كهدف علاجي لعلاج سرطان المثانة.NQO1المثانة ، مع التركيز على النتائج الأخيرة وإمكانية

الكلمات المفتاحية: سرطان المثانة، عامل الخطورة، المرقم الحيوي NQO1