



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire

وزراة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



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

جامعة سُلطنة ١ الإخوة مtentouri
علم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

نº: ٢٠٢٤/٢٠٢٥

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Physiotoxicologie

Nº d'ordre :

Nº de série :

Intitulé :

Étude des facteurs histo-pronostiques et infiltrat inflammatoire dans le cancer de la vessie

Présenté par : OUCHTATI El arbi
BENSERRADJ Lina

Le : 24/06/2025

Jury d'évaluation :

Président : LALAOUI Korichi (Professeur - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : HAMADOU Imene (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinateur(s): KANDOULI Chouib (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

IHOUEL Safia (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2024 - 2025

Table des Matière

	Page
Remerciements	
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
I - Introduction	01
II - Synthèse bibliographique	03
Chapitre 01 : Carcinogenèse des tumeurs vésicales	
1 Définition des tumeurs vésicales	03
2 Anatomie et organisation structurale de la vessie	03
3 Mécanisme moléculaire de la carcinogenèse vésicale	05
3.1 Voie des tumeurs superficielles et papillaire (mutation FGFR3)	05
3.2 Voie des tumeurs infiltrantes (mutation P53, altérations de la réparation de l'ADN)	06
4 Étiologie et classification des tumeurs vésicales	07
4.1 Facteurs de risque (tabac, exposition professionnelle, infections, etc.)	07
4.2 Classification des tumeurs vésicales	08
4.1.1 Stade tumoral (Classification TNM)	08
4.1.2 Grade tumoral (OMS 2020)	08
5 Diagnostic et prise en charge thérapeutique	09
5.1 Diagnostic des tumeurs vésicales	09
5.2 Traitement des tumeurs vésicales	10
6 Biomarqueurs et facteurs histopronostiques dans le cancer de la vessie	11
6.1 Définition du biomarqueur	11
6.2 Biomarqueurs urinaires	11
6.2.1 Tests urinaires moléculaires (non invasifs)	12
6.2.2 Biomarqueurs tissulaires	12
6.3 Facteurs histopronostiques	13
Chapitre 02 : Le microenvironnement tumoral et l'inflammation	
1 Le microenvironnement tumoral	14
1.1 Variations quantitatives du stroma tumoral	15
1.2 Variations qualitatives du stroma tumoral	16
2 Le microenvironnement immunitaire des tumeurs	17
2.1 L'inflammation	17
2.1.1 Processus inflammatoire	17
2.1.2 Inflammation pro tumorale	18
2.1.3 Inflammation chronique et promotion tumorale	19
2.2 Type d'immunité antitumorale	20
2.2.1 Composantes de l'immunité antitumorale	21
2.2.2 Mécanismes effecteurs de la réponse immune antitumorale	22
2.3 La nécrose tumorale	23
2.3.1 Facteurs conduisant à la nécrose tumorale	23
2.3.2 Importance de la nécrose tumorale	23
III - Matériel et méthodes	25
1 Collecte des échantillons et cadre de l'étude	25

2	Étude épidémiologique	25
3	Étude anatomo-pathologique	26
3.1	Préparation des échantillons	26
3.2	Identification des critères histopronostiques de la tumeur	27
3.2.1	Estimation de la réaction inflammatoire stromale	27
3.2.1.2	Identification du type de l'infiltrat des cellules inflammatoires	27
3.2.1.3	Étude de la corrélation entre l'infiltrat inflammatoire et le degré de sévérité de la tumeur	28
1.4	Analyse statistique	29
IV - Résultats et Discussion		
1	Étude épidémiologique	31
1.1	Répartition selon le sexe	31
1.2	Répartition selon l'âge	32
1.3	Histologie et classification des tumeurs	32
1.4	Nécrose tumorale et emboles	33
2	Étude de l'infiltrat inflammatoire dans le stroma des tumeurs vésicales	35
2.1	Statut inflammatoire et grade de l'inflammation	35
2.2	Répartition selon le foyer inflammatoire	36
2.3	Infiltrats des neutrophiles et lymphocytes	37
3	Relation entre l'infiltrat inflammatoire, le grade tumoral et le stade dans les cancers de la vessie	39
3.1	Description histologique de l'infiltrat inflammatoire des patients	41
3.1.1	Cas 1 : Tumeur non invasive, bas grade, non infiltrante, inflammation modérée, infiltrat polymorphe	41
3.1.2	Cas 2 : Tumeur non invasive avec axe inflammatoire, bas grade, non infiltrante, inflammation modérée, infiltrat polymorphe	42
3.1.3	Cas 3 : Tumeur non invasive, haut grade, non infiltrante (pT1), inflammation modérée, infiltrat lymphocytaire	43
3.1.4	Cas 4 : Tumeur invasive envahissant le muscle, haut grade, infiltrante (pT2), inflammation dense, infiltrat lymphocytaire	44
3.1.5	Cas 5 : Tumeur de haut grade avec nécrose, haut grade, infiltrante, inflammation dense, infiltrat basophile	44
3.2	Association entre l'infiltrat inflammatoire et le grade tumoral	46
3.3	Association entre l'infiltrat inflammatoire et le stade tumoral	48
V - Conclusion et perspectives		
Références bibliographiques		51
ملخص (Résumé en arabe)		
Abstract		
Résumé		

Remerciements

Nous remercions Allah, le Tout-Puissant, pour Sa bonté, Sa miséricorde et Sa clémence, ainsi que pour nous avoir donné la force et la volonté d'entamer et de mener à bien ce travail.

Nous exprimons notre profonde gratitude à notre encadreur, Dr Hamadou Imène, pour sa gentillesse, son soutien constant à chaque étape de la réalisation de ce travail, ainsi que pour la confiance et la force qu'elle nous a transmises. Ses précieux conseils tout au long de la rédaction de ce mémoire ont été d'une grande aide. Merci infiniment !

Nous remercions également l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'examiner ce travail, d'y apporter des remarques et des corrections pertinentes. C'est un honneur pour nous qu'ils aient jugé ce travail, en particulier Pr K. Lalaoui, Dr C. Kandouli et Dr S.Ihouel.

Nous tenons à remercier tout particulièrement Dr Bencaci et Dr Loucif, qui nous ont facilité l'accès à tout le matériel nécessaire à notre étude, aux dossiers et aux lames, ainsi que pour leur disponibilité et leur compréhension lors de la réalisation de notre recherche. Nous remercions également toute l'équipe du service d'anatomopathologie de l'E.H.S Daksi de Constantine, qui a partagé avec nous les informations indispensables à nos recherches.

Enfin, nous remercions chaleureusement toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'aboutissement de ce travail.

Merci !

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

Mes chers parents,

Mes sœurs,

Mes amis,

Mon binôme Lina et sa maman,

Tous les professeurs, qu'ils soient du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur,

Mes collègues praticiens de santé publique,

Toute l'équipe du service de laboratoire d'anatomie et pathologie de l'E.H.S Daksi,

Toute la famille OUCHTATI,

Toutes les personnes qui me connaissent, de près ou de loin,

Toutes les personnes que j'aime et qui m'aiment.

Elarbi

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

À mon très cher père et à ma très chère mère,

Je tiens à vous remercier pour votre engagement, tous les sacrifices, responsabilités et l'amour que vous m'avez témoignés depuis le début de mes études. Vous avez toujours été présents avec vos bons conseils. Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie, car je savais que je n'étais jamais seule.

À mes sœurs, merci de toujours m'encourager et me soutenir durant toutes ces années.

À mes amies de destinée et à mes amies de loin, même à distance, votre présence m'a été précieuse.

À mes cousins, merci pour leur soutien tout au long de ce parcours.

À toute ma famille,

À mon binôme Elarbi,

À tous mes professeurs qui m'ont accompagnée tout au long de mon parcours scolaire,

À toute l'équipe du service de laboratoire d'anatomie et pathologie de l'E.H.S Daksi,

À toutes les personnes que j'aime et qui m'aiment.

Je dédie ce travail à toute ma famille.

Lina Benserradj

Étude des facteurs histo-pronostiques et infiltrat inflammatoire dans le cancer de la vessie

RESUMÉ

Cette étude rétrospective, réalisée au service d'anatomopathologie de l'EHS Daksi à Constantine entre 2022 et 2024, porte sur 255 patients atteints de carcinomes urothéliaux de la vessie. Elle vise à analyser les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques et le rôle de l'inflammation dans le pronostic de ce cancer, particulièrement fréquent en Algérie.

Les résultats confirment une prédominance masculine très marquée (91 %, sex-ratio 9,41), avec une incidence qui augmente après 40 ans et atteint un pic à 70 ans (30,5 %). Tous les cas sont des carcinomes urothéliaux, dont 61 % sont non infiltrants (pTa, pT1) et 14 % infiltrants (pT2-pT4). Les tumeurs de bas grade représentent 35 % des cas et sont associées à un meilleur pronostic que les tumeurs de haut grade (44 % \geq pT2). La présence de nécrose tumorale (10 %) et d'embols vasculaires (13 %) est corrélée à des tumeurs avancées et à un mauvais pronostic.

Sur le plan anatomopathologique, les échantillons issus de résections transurétrales ou cystectomies ont été traités selon les normes OMS 2022 (grade) et TNM 2023 (stade). L'inflammation stromale, évaluée sur des coupes histologiques colorées à l'hématoxyline-éosine, montre trois degrés d'intensité : légère (38 %), modérée (31 %) et dense (36 %). Les infiltrats cellulaires sont variés : lymphocytaires (17 %), granulocytaires (6 %) ou mixtes (17 %). Les lymphocytes dominent (43 %), indiquant une réponse immunitaire adaptative, tandis que les granulocytes (éosinophiles 59 %, neutrophiles 22 %) traduisent une inflammation aiguë.

L'analyse statistique (test du Chi²) révèle une association significative entre inflammation sévère et tumeurs de haut grade ($\chi^2=23,45$, ddl=1, p=0,0001). En revanche, l'infiltrat lymphocytaire n'est pas significativement lié au grade ou au stade tumoral (p=0,74 et p=0,09). L'infiltrat granulocytaire est plus fréquent dans les tumeurs de haut grade avec une signification modérée ($\chi^2=4,921$, ddl=1, p=0,0265). Aucune corrélation significative n'a été observée entre l'inflammation et le stade tumoral (p=0,83 pour les infiltrats lymphocytaires, p=0,65 pour les granulocytaires).

En conclusion, cette étude souligne l'importance de la caractérisation fine des infiltrats inflammatoires pour améliorer le pronostic et orienter les traitements, notamment l'immunothérapie ciblant les sous-populations cellulaires pro-tumorales. Le cancer urothelial de la vessie, à forte prédominance masculine, nécessite une prise en charge personnalisée intégrant le profil inflammatoire afin d'optimiser les résultats cliniques.

Mots clés: Cancer de la vessie, pronostic, infiltrats inflammatoires, grade tumorale.

Study of Histoprogностic Factors and Inflammatory Infiltrate in Bladder Cancer

ABSTRACT

This retrospective study, conducted at the pathology department of EHS Daksi in Constantine between 2022 and 2024, involved 255 patients diagnosed with urothelial carcinomas of the bladder. It aimed to analyze the epidemiological and histopathological characteristics as well as the role of inflammation in the prognosis of this cancer, which is particularly prevalent in Algeria.

The results confirmed a strong male predominance (91%, sex ratio 9.41), with incidence increasing after age 40 and peaking at 70 years (30.5%). All cases were urothelial carcinomas, with 61% non-invasive (pTa, pT1) and 14% invasive (pT2-pT4). Low-grade tumors present 35% of cases and were associated with a better prognosis than high-grade tumors ($44\% \geq pT2$). The presence of tumor necrosis (10%) and vascular emboli (13%) correlated with advanced tumors and poor prognosis.

Histopathologically, samples obtained from transurethral resections or cystectomies were evaluated according to WHO 2022 grading and TNM 2023 staging standards. Stromal inflammation, assessed on hematoxylin-eosin stained histological sections, showed three levels of intensity: mild (38%), moderate (31%), and dense (36%). Cellular infiltrates varied: lymphocytic (17%), granulocytic (6%), or mixed (17%). Lymphocytes predominated (43%), indicating an adaptive immune response, while granulocytes (59% eosinophils, 22% neutrophils) reflected acute inflammation.

Statistical analysis (Chi-square test) revealed a significant association between severe inflammation and high-grade tumors ($\chi^2=23.45$, df=1, $p=0.0001$). In contrast, lymphocytic infiltration was not significantly related to tumor grade or stage ($p=0.74$ and $p=0.09$). Granulocytic infiltration was more frequent in high-grade tumors with moderate significance ($\chi^2=4.921$, df=1, $p=0.0265$). No significant correlation was observed between inflammation and tumor stage ($p=0.83$ for lymphocytic infiltrates, $p=0.65$ for granulocytic infiltrates).

In conclusion, this study highlights the importance of deep characterization of inflammatory infiltrates to improve prognosis and guide treatments, notably immunotherapy targeting protumoral cellular subpopulations. Urothelial bladder cancer, with a strong male predominance, requires personalized management integrating the inflammatory profile to optimize clinical outcomes.

Keywords: Bladder cancer, prognosis, inflammatory infiltrates, tumor grade.

دراسة العوامل النسيجية التنبؤية والتسلل الالتهابي في سرطان المثانة

ملخص

تُعد هذه الدراسة الاستعافية، التي أُجريت في قسم علم الأمراض النسيجي بمستشفى الالتهابات المساك البولي و امراض الكلى EHS DAKSI في قسطنطينة بين عامي 2022 و2024، تحليلاً لـ 255 مريضاً مصاباً بسرطان الخلايا الظهارية في المثانة. حيث هدفت الدراسة إلى تحليل الخصائص الوبائية والأنسجة المرضية ودور الالتهاب في التنبؤات لهذا السرطان، الذي يُعد شائعاً بشكل خاص في الجزائر.

أكّدت النتائج تقوفاً واضحاً في نسبة الإصابة بين الرجال (91%)، نسبه الجنس 9.41)، مع زيادة في معدل الإصابة بعد سن الأربعين وذروة عند سن السبعين (30.5%). كانت جميع الحالات من سرطانات الخلايا الظهارية، منها 61% غير متوجّله (pTa pT1)، و14% متوجّله (pT2-pT4). شكلت الأورام منخفضة الدرجة 35% من الحالات وكانت مرتبطة بتوقعات أفضل مقارنة بالأورام عالية الدرجة (44% ارتبط وجود نخر ورمي (10%) وجود جلطات وعائية (13%) بأورام متقدمة وتوقعات سيئة).

من الناحية النسيجية، تم معالجة العينات المأخوذة من عمليات الاستئصال عبر الإحليل أو استئصال المثانة وفق معايير تصنيف منظمة الصحة العالمية 2022 WHO وتصنيف المرحلة TNM 2023. أظهر الالتهاب في النسيج الداعم، الذي تم تقييمه على شرائح ملونة بصبغة الهيماتوكسيلين-إيوزين، ثلاثة مستويات من الشدة: خفيف (38%)، متوسط (31%) وكثيف (31%). تنوّعت الخلايا المنسلة بين لمفاوية (17%)، حبيبية (6%) أو مختلطة (17%). سيطرت الخلايا اللمفاوية (43%)، مما يشير إلى استجابة مناعية نوعية، بينما تعبّر الخلايا الحبيبية (59% يوزينية (حمضية)، 22% متعادلة) عن التهاب حاد.

أظهرت التحليلات الإحصائية Chi-square test وجود ارتباط معنوي بين الالتهاب الشديد والأورام عالية الدرجة ($\chi^2=23.45$, $df=1$, $p=0.0001$)، في المقابل، لم يكن لانسال الخلايا اللمفاوية علاقة معنوية بدرجة الورم أو مرحلته ($p=0.74$) و ($p=0.09$). كان انسال الخلايا الحبيبية أكثر شيوعاً في الأورام عالية الدرجة مع دالة معنولة درجات حرية=1، ($\chi^2=4.921$, $p=0.0265$). ولم يلاحظ وجود ارتباط معنوي بين الالتهاب ومرحلة الورم ($p=0.83$) لانسال الخلايا اللمفاوية، ($p=0.65$) لانسال الخلايا الحبيبية.

في الختام، تؤكّد هذه الدراسة على أهمية التوصيف الدقيق للانسالات الالتهابية لتحسين التوقعات وتوجيه العلاجات، لا سيما العلاج المناعي الذي يستهدف الفئات الخلوية المؤيدة لنمو الورم. يتطلّب سرطان المثانة الظهاري، الذي يسود بين الذكور، دراسة خاصة تأخذ بعين الاعتبار الانسال الالتهابي لتحسين النتائج السريرية.

الكلمات المفتاحية: سرطان المثانة، التوقعات، الانسالات الالتهابية، درجة الورم.

Liste des abréviations

Abréviation	Désignation
TVNIM	Tumeur de la vessie non infiltrante du muscle
TVIM	Tumeur de la vessie infiltrante du muscle
OMS	Organisation mondiale de la santé
TNM	Tumor-Node-Metastasis
pT	Stade pathologique du T (taille/extension tumorale)
CIS	Carcinome in situ
pTIS	Pathologique Tumeur In Situ
pTa	Pathologique Tumeur papillaire (non invasive)
OS	Overall Survival (survie globale)
DFS	Disease-Free Survival (survie sans récidive)
CD3	Cluster of Differentiation 3
CD8	Cluster of Differentiation 8
TILs	Tumor-infiltrating Lymphocytes
IL	Interleukine
RE	Résection endoscopique
RTUV	Résection transuretrale de la vessie
CPT	Cystoprostatectomie totale
PD 1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death-1 ligand
DNA	Deoxyribonucleic Acid
FGFR3	Fibroblast Growth Factor Receptor
P53	Protein 53 Kilodalton
Rb1	Retinoblastoma 1
PI3K	Phosphoinositide 3 Kinase

Liste des Figures

Numéro	Titre de la figure	Page
Figure 01	Appareil uro-génital chez l'homme / chez la femme	04
Figure 02	Couches de la paroi de la vessie	05
Figure 03	Voies Moléculaire de la carcinogenèse Vésicale	06
Figure 04	Classification des tumeurs vésicales selon le degré d'infiltration de la tumeur	08
Figure 05	Caractéristiques des cellules tumorales selon le grade	09
Figure 06	Cystoscopie, résection transurétrale de la vessie RTUV	10
Figure 07	Microenvironnement tumoral	15
Figure 08	Facteurs promotionnels du stroma tumoral	17
Figure 09	Développement de l'inflammation pro-tumorale	19
Figure 10	Mécanisme de réponse immunitaire anti-tumorale	21
Figure 11	Schéma illustrative du protocole de l'étude	30
Figure 12	Répartition des patients atteint du cancer de la vessie selon le sexe	31
Figure 13	Répartition des patients atteint du cancer de la vessie selon l'âge	32
Figure 14	Répartition des patients atteint du cancer de la vessie selon le degré d'infiltration de la tumeur (A) invasion tumorale, (B) grade, (C) stade	33
Figure 15	Répartition des patients atteint du cancer de la vessie selon la présence des emboles (A), et la nécrose tumorale	34
Figure 16	Détection de la nécrose au niveau du stroma tumoral des patients atteints du cancer de la vessie	34
Figure 17	Répartition selon la réaction inflammatoire	35
Figure 18	Répartition selon l'infiltrat des cellules inflammatoires	36
Figure 19	Répartition des patients atteints de la vessie selon le foyer inflammatoire	37
Figure 20	Répartition des patients atteints du cancer de la vessie selon le type des cellules inflammatoires	38
Figure 21	Répartition des patients atteints du cancer de la vessie selon l'infiltrat lymphocytaire	39
Figure 22	Photographie histologique dans le cas 01	41
Figure 23	Photographie histologique dans le cas 02	42
Figure 24	Photographie histologique dans le cas 03	43
Figure 25	Photographie histologique dans le cas 04	44
Figure 26	Photographie histologique dans le cas 05	45
Figure 27	Association du statut inflammatoire avec le grade tumoral	46
Figure 28	Association du type d'infiltrat inflammatoire avec le grade tumoral	47
Figure 29	Association du type d'infiltrat inflammatoire avec le stade tumoral	48

Liste des Tableaux

Numéro	Titre du tableau	Page
Tableau 01	Facteur de risque associé aux tumeurs vésicales	07
Tableau 02	Différentes méthodes de diagnostic des tumeurs vésicales	10
Tableau 03	Synthèse des approches thérapeutiques des tumeurs vésicales	11
Tableau 04	Classification des études sur l'implication des facteurs inflammatoires dans l'estimation du pronostic du cancer de la vessie	40

INTRODUCTON

I- INTRODUCTION

Le cancer de la vessie, également appelé cancer urothelial, est une pathologie complexe associée à une morbidité et une mortalité élevée. Selon les données de GLOBOCAN publiées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ce cancer occupe la 11^e place en incidence et la 14^e place en termes de mortalité parmi tous les cancers dans le monde (Sung et al., 2021). Il représente environ 3 % des nouveaux cas de cancers diagnostiqués, avec un sex-ratio marqué en faveur des hommes (4 hommes pour 1 femme) (World Health Organization, 2021).

Cette maladie est particulièrement fréquente en Europe de l'Ouest et du Sud, en Amérique du Nord ainsi que dans certaines régions d'Afrique du Nord et de l'Ouest (World Health Organization, 2021). En Algérie, le cancer de la vessie constitue un enjeu majeur de santé publique, se classant au deuxième rang des cancers urologiques après celui de la prostate (Ministère de la Santé, Algérie, 2020). Il touche principalement les sujets âgés, avec une prédominance masculine nette, et environ 80 % des cas sont diagnostiqués après l'âge de 50 ans (Ministère de la Santé, Algérie, 2020). Le nombre de nouveaux cas urologiques (prostate, vessie, rein) est en augmentation dans le pays, avec près de 3 000 nouveaux diagnostics annuels, et une estimation de 620 000 à 650 000 nouveaux cas à l'échelle mondiale en 2025 (Sung et al., 2021). Cette hausse est en grande partie liée à des facteurs de risque environnementaux, notamment le tabagisme, principal facteur local identifié (Ministère de la Santé, Algérie, 2020).

Le cancer de la vessie se développe à partir des cellules urothéliales qui tapissent la paroi interne de la vessie. Cette localisation est favorisée par la grande surface de l'urothélium et le temps prolongé de contact avec les carcinogènes présents dans l'urine, conférant à la vessie un rôle de « réservoir » particulièrement exposé au développement tumoral (Sharma et al., 2019).

Le choix du traitement est individualisé, reposant sur les résultats d'un bilan diagnostique complet et discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), réunissant urologues, anatomo-pathologistes, radiologues, oncologues et autres spécialistes. Les facteurs pronostiques, notamment histopathologiques, jouent un rôle essentiel dans l'orientation thérapeutique. Parmi ceux-ci, le stade d'infiltration tumorale, le grade histologique, la présence d'emboles vasculaires, l'invasion péri-nerveuse et la margination des cellules tumorales sont déterminants (Sharma et al., 2019). Ces critères, évalués principalement sur les biopsies ou pièces de résection, renseignent sur l'agressivité tumorale. Par exemple, un cancer non infiltrant de bas grade bénéficie généralement d'un bon pronostic et peut être traité par résection transurétrale avec surveillance régulière, tandis qu'un cancer infiltrant de haut grade nécessite souvent une cystectomie radicale.

L'inflammation joue un rôle ambivalent dans le cancer de la vessie. D'une part, elle peut favoriser la création d'un microenvironnement tumoral propice à la prolifération, à l'invasion et à la résistance aux traitements. Cette inflammation chronique est souvent induite par des irritations répétées de la vessie, telles que le tabagisme, les infections urinaires ou l'exposition à des substances toxiques comme les amines aromatiques, qui peuvent entraîner des altérations de l'ADN et favoriser l'initiation tumorale (Sharma *et al.*, 2019). D'autre part, une fois la tumeur installée, les cellules inflammatoires infiltrant la masse tumorale -macrophages, neutrophiles, lymphocytes- sécrètent des cytokines et des chimiokines qui stimulent l'angiogenèse, l'évasion immunitaire et la survie des cellules cancéreuses (Sharma *et al.*, 2019).

Malgré les progrès réalisés dans le diagnostic et le traitement de cette pathologie, le cancer de la vessie continue de présenter des taux élevés de morbidité et de mortalité, en partie dus à des facteurs pronostiques encore mal identifiés (Sung *et al.*, 2021). Il devient donc essentiel de mieux comprendre comment certains éléments, notamment l'infiltration inflammatoire, influencent l'apparition, la progression et l'agressivité de la maladie. Dans ce contexte, nous cherchons à déterminer si l'infiltration tumorale par des cellules inflammatoires et l'intensité de cette réaction inflammatoire pourraient constituer des facteurs histo-pronostiques pertinents dans le cancer de la vessie, en lien avec le grade tumoral et l'agressivité de la maladie.

Objectifs de la recherche

- Évaluer et caractériser l'infiltrat inflammatoire observé dans les prélèvements tumoraux, en décrivant la nature et la densité des cellules infiltrantes.
- Classer l'intensité de l'inflammation selon des critères histologiques en différents grades (légère, modérée, sévère).
- Analyser la corrélation entre l'intensité de l'inflammation et le grade tumoral ainsi que d'autres paramètres histo-pronostiques (stade, invasion, présence d'emboles, etc.).
- Étudier l'impact potentiel de l'inflammation sur l'agressivité tumorale et la progression de la maladie.
- Explorer la possibilité d'intégrer ces paramètres inflammatoires dans les modèles pronostiques existants afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer de la vessie.

Dans un premier temps, ce travail s'appuiera sur une revue bibliographique approfondie visant à faire le point sur les connaissances actuelles concernant les mécanismes tumoraux et les facteurs pronostiques, afin d'identifier les éléments essentiels à explorer dans notre étude. Suivi par une étude épidémiologique et une analyse histopathologique des tumeurs vésicales, accompagnées d'une discussion des résultats les plus pertinents obtenus au cours de cette recherche.

**SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE**

II-Synthèse Bibliographique

Chapitre I

Carcinogenèse des tumeurs vésicales

1. Définition des tumeurs vésicales

Les tumeurs vésicales présentent une prolifération anormale des cellules tapissant l'intérieur de la vessie, appelé urothélium. Suite à des mutations au niveau de l'ADN de la cellule, une multiplication rapide résulte en la formation progressive d'une tumeur maligne qui envahit et détruit les tissus sains. En l'absence de traitement, le cancer de la vessie atteint le muscle de la paroi vésicale, l'infiltre, puis s'étend aux organes voisins. Des cellules cancéreuses peuvent également se détacher de la tumeur et migrer vers d'autres organes ou tissus, formant des métastases. Ces tumeurs touchent majoritairement des patients âgés de plus de 60 ans, principalement les hommes dans plus de 81 % des cas, mais peuvent également affecter des personnes plus jeunes (Institut National du Cancer, 2023).

2. Anatomie et organisation structurale de la vessie

La vessie est un organe pelvien du système urinaire qui stocke temporairement l'urine produite par les reins avant la miction. Vide, elle se situe entièrement dans la cavité pelvienne, mais lorsqu'elle est pleine, elle s'étend vers la cavité abdominale. Sa taille normale est d'environ 6 cm de long et 5 cm de large, pouvant doubler lorsqu'elle est pleine, avec une capacité moyenne de 300 ml, pouvant aller jusqu'à 2 à 3 litres. La vessie est un organe creux, musclé et distensible, en forme de poire lorsqu'elle est vide. Elle est placée en avant dans le bassin, juste derrière les os pubiens et la symphyse pubienne. Elle possède un sommet, une base, un col, une face supérieure et deux faces inféro-latérales. Le sommet est relié par le ligament ombilical médian, vestige embryologique. Le col de la vessie contient deux sphincters (lisse et strié) qui contrôlent la sortie de l'urine. Le trigone vésical, situé entre les orifices des uretères et le col, joue un rôle important dans la continence. Les uretères pénètrent obliquement dans la paroi vésicale, formant un mécanisme anti-reflux empêchant l'urine de remonter vers

les reins. La vessie de l'homme et de la femme est similaire, contrairement à l'urètre qui est plus long chez l'homme (Moore *et al.*, 2018).

Chez l'homme, la vessie est en rapport avec la prostate et les vésicules séminales, puis avec le rectum. Entre la vessie et le rectum se trouve le cul-de-sac recto-génital ou cul-de-sac de Douglas, accessible par le toucher rectal, tandis que chez la femme, elle est en rapport avec le vagin, séparé par le septum vésico-vaginal, et l'utérus (Poletto, 2021) (**Figure01**).

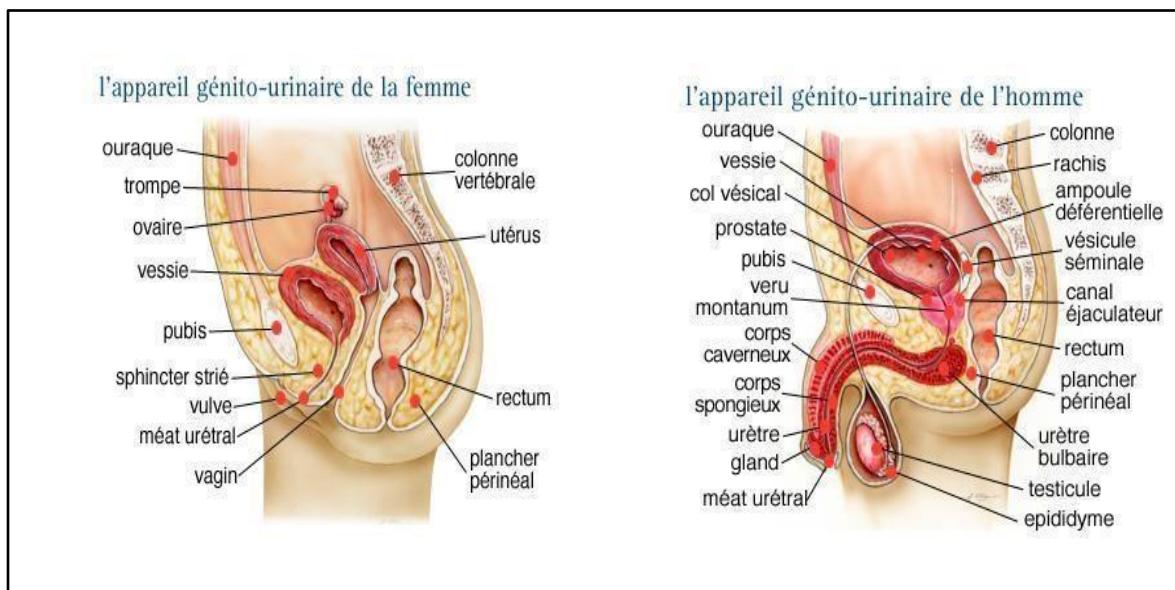


Figure 01: Appareil uro-génital chez l'homme / chez la femme (Poletto, 2021)

Histologiquement, la vessie est tapissée de l'urothélium (ou épithélium transitionnel). Ce revêtement unique, composé de trois couches de cellules - les cellules basales ancrées, les cellules intermédiaires en forme de raquette et les cellules superficielles au contact de l'urine - est responsable de son élasticité. Il se plisse et s'étire comme un accordéon, permettant à la vessie de se gonfler ou de se vider sans déchirure. Sous l'urothélium se trouve le chorion (ou lamina propria), qui forme un tissu de soutien variable. Il est mince au niveau du col et du trigone, mais plus épais autour des orifices des uretères et sur le dôme. Une fine couche musculaire discrète est retrouvée au sein du chorion, particulièrement dense près des entrées des uretères. Suivi par la couche musculaire active : le détrusor. Cette puissante tunique est un entrelacs complexe de faisceaux de muscles lisses, disposés en couches circulaires, longitudinales et obliques. C'est ce muscle qui, en se contractant vigoureusement, expulse l'urine lors de la miction et referme les orifices urétéraux pour empêcher tout reflux. Enveloppant le tout, l'adventice constitue la tunique externe (**Figure02**). Ce manteau fibro-

élastique abrite vaisseaux sanguins, lymphatiques, nerfs et ganglions nerveux. Sur le dôme de la vessie, cette adventice est partiellement recouverte par le péritoine (séreuse), une interface avec la cavité abdominale. Il existe deux sphincters qui contrôlent la sortie : le sphincter lisse interne, discret et involontaire, situé à la jonction vésico-urétrale, et le sphincter strié externe, ancré dans le plancher pelvien. Ces deux sphincters travaillent en synergie pour que la miction ait lieu : le détrusor doit se contracter (poussant l'urine) et les sphincters doivent s'ouvrir (laissant passer le flux). Ceci est contrôlé par le système nerveux autonome, où les fibres parasympathiques (S2-S4) ordonnent la contraction du détrusor et le relâchement du sphincter interne, tandis que les fibres sympathiques (T10-L2) favorisent le stockage (Moore *et al.*, 2018).

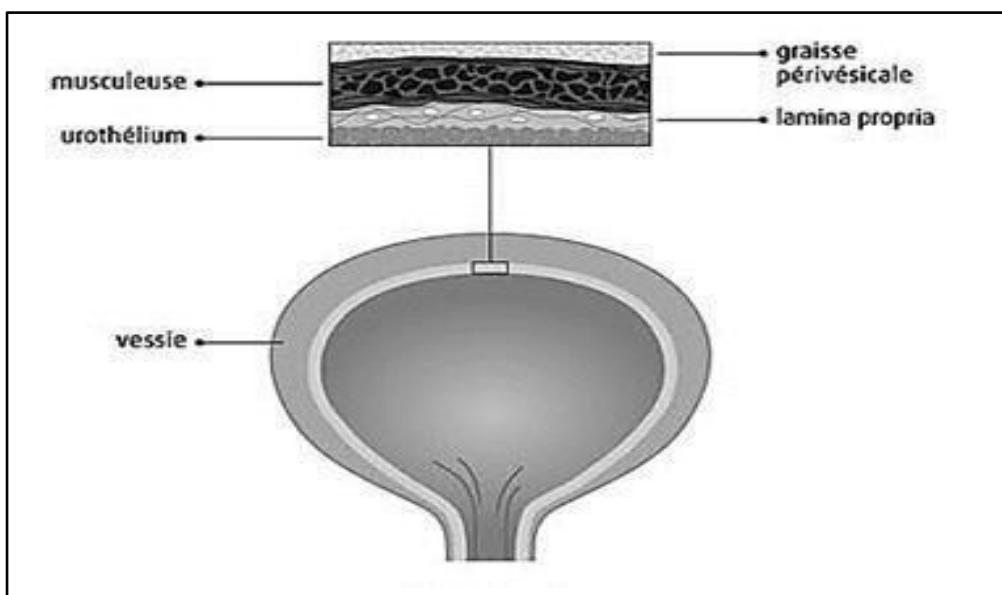


Figure 02 : Couches de la paroi de la vessie (Canadian Cancer Society)

3. Mécanisme moléculaire de la carcinogenèse vésicale

Le carcinome urothelial, aussi appelé carcinome transitionnel, est le type le plus courant des tumeurs vésicales, représentant plus de 90 % de tous les cancers de la vessie. Il prend naissance dans les cellules urothéliales tapissant l'intérieur de la vessie, formant un revêtement appelé urothélium (Rouprêt *et al.*, 2022) (**Figure03**).

3.1. Voie des tumeurs superficielles et papillaires (bas grade) : mutation de FGFR3

La voie des tumeurs superficielles et papillaires est caractérisée par des mutations précoces du gène FGFR3, principal proto-oncogène impliqué dans la carcinogenèse urothéliale. FGFR3

code pour le récepteur des facteurs de croissance fibroblastique. Ces mutations sont très fréquentes dans les tumeurs papillaires Ta (74 % des cas), principalement de bas grade (70 %), et sont associées à une forte récidive mais une progression rare vers des stades plus invasifs (T1 à T4). En revanche, elles sont absentes dans le carcinome in situ (CIS) et rares dans les tumeurs plus avancées. Cette voie est donc typique des tumeurs superficielles à bas grade, avec un profil génétique dominé par FGFR3 (Knowles & Hurst, 2015).

3.2. Voie des tumeurs infiltrantes et agressives (haut grade) : mutations de P53 et altérations de la réparation de l'ADN

La voie des tumeurs infiltrantes et agressives est caractérisée par des mutations fréquentes du gène suppresseur de tumeur P53, qui joue un rôle majeur dans la réparation de l'ADN, l'induction de l'apoptose et l'inhibition du cycle cellulaire. Ces mutations sont retrouvées dans environ 50 % des tumeurs invasives, dans les carcinomes in situ (CIS) et dans les tumeurs T1G3 (haut grade). Elles sont rares ou absentes dans les tumeurs superficielles à bas grade. En plus de P53, des altérations du gène Rb1 et de la voie PI3K/Akt, ainsi que des mutations du gène suppresseur PTEN, contribuent à la progression tumorale et à l'agressivité des cancers de la vessie. Cette voie est associée à une progression fréquente vers des stades invasifs avancés (T1 à T4) et à un pronostic plus défavorable (Knowles & Hurst, 2015).

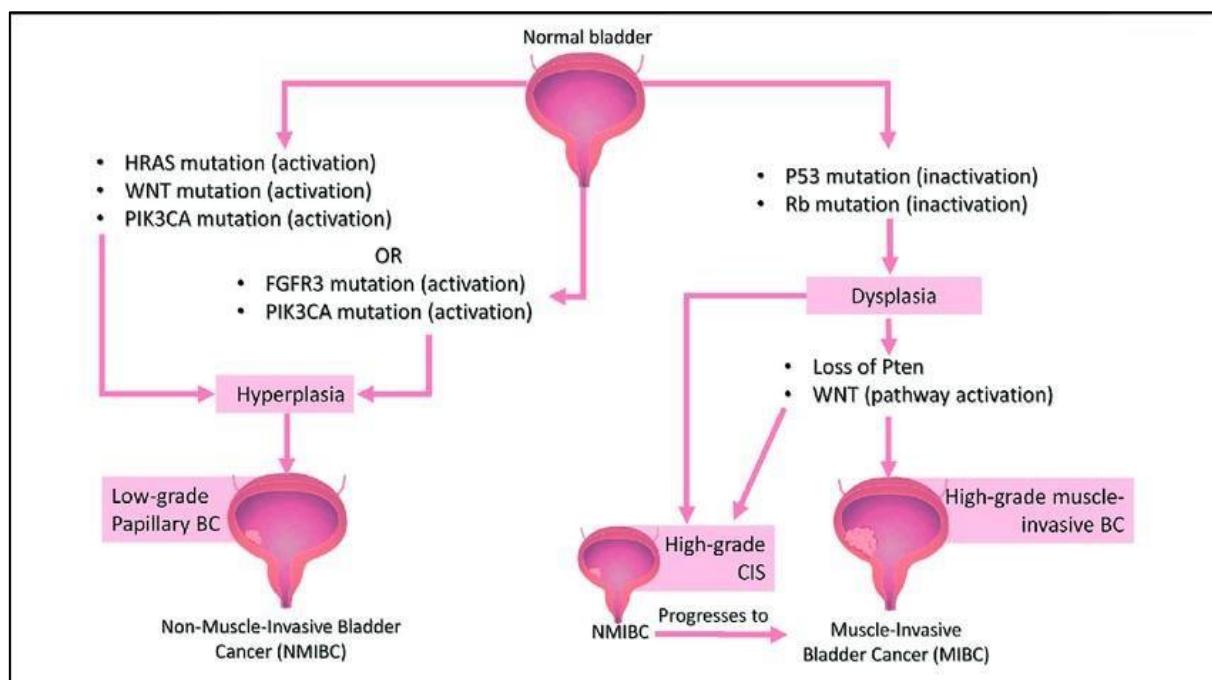


Figure 03 : Voies Moléculaire de la carcinogenèse Vésicale. (Knowles & Hurst, 2015)

4. Étiologie et classification des tumeurs vésicales

4.1. Facteurs de risque

Le cancer de la vessie est principalement associé à plusieurs facteurs de risque bien identifiés. Ces facteurs agissent souvent de manière cumulative, augmentant la probabilité de développement du cancer de la vessie (Cumberbatch *et al.*, 2018) (**Tableau01**)..

Tableau 01 : Facteurs de risque associés aux tumeurs vésicales. (Cumberbatch *et al.*, 2018)

Catégorie	Facteur de risque	Description
Facteurs individuels	Âge	Le risque augmente nettement avec l'âge : 85 % des hommes atteints ont plus de 60 ans (89 % pour les femmes).
	Génétique / Antécédents familiaux	Risque accru si plusieurs membres de la famille sont atteints, surtout en cas d'exposition commune (tabac, chimiques). Les mutations génétiques jouent un rôle mais ne sont pas la cause principale.
Facteurs comportementaux	Tabac	Premier facteur de risque. Les fumeurs ont jusqu'à 5,5 fois plus de risque que les non-fumeurs.
	Agents infectieux	Bilharziose (<i>Schistosoma haematobium</i>) et irritations chroniques de la vessie augmentent le risque.
	Certains médicaments	Radiothérapie pelvienne, phénacétine, cyclophosphamide et chlornaphazine (cancérogènes confirmés).
Facteurs professionnels	Amines aromatiques	Utilisées dans de nombreuses industries (caoutchouc, cosmétiques, pesticides, etc.), reconnues comme cause professionnelle.
	Hydrocarbures aromatiques polycycliques	Présents dans le charbon, pétrole, combustion incomplète, industries du goudron, pneumatiques, etc.
Facteurs suspectés	Nutrition	Consommation élevée de légumes semble protectrice, surtout chez les femmes.
	Pollution de l'air	Association positive avec le risque, mais nécessite plus d'études.
	Arsenic et sous-produits de désinfection	L'arsenic dans l'eau potable est un cancérogène certain, limite réglementaire à 10 µg/L.

4.2. Classification des tumeurs vésicales

4.2.1. Stade tumoral (Classification TNM)

Le stade tumoral correspond au degré d'infiltration dans la paroi vésicale. Ils peuvent être classés en stade pTis, pTa, qui représentent les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM), et les stades pT2 à pT4, qui sont les tumeurs de vessie infiltrant le muscle vésical (TVIM). Toute la démarche diagnostique et thérapeutique des tumeurs vésicales repose sur la distinction entre TVNIM et TVIM, dont le pronostic et la prise en charge sont extrêmement différents (Abbas & Hélenon, 2020) (**Figure04**).

la classification des tumeurs de la vessie	TVNIM Tumeur non infiltrante			TVIM Tumeur infiltrante			
	Tis	Ta	T1(a-b)	T2	T3a	T3b	T4a-T4b
Urothélium							
Chorion							
Muscle superficiel							
Muscle profond							
Tissu adipeux							
Organes de voisinage							

Figure 04 : Classification des tumeurs vésicales selon le degré d'infiltration de la tumeur.(Pointreau *et al*,2010)

4.2.2. Grade tumoral

Le grade tumoral du cancer de la vessie, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2020, repose sur une évaluation histopathologique précise de la différenciation cellulaire et de l'hétérogénéité tumorale. Cette classification privilégie un système à deux grades principaux : bas grade et haut grade (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2022) (**Figure05**).

- **Bas grade** : Correspond à des carcinomes urothéliaux bien différenciés, présentant une architecture cellulaire relativement préservée et un faible potentiel invasif. Les tumeurs de bas grade sont généralement associées à une faible agressivité et un meilleur pronostic.
- **Haut grade** : Correspond à des carcinomes peu différenciés ou anaplasiques, caractérisés par une atypie nucléaire marquée, une activité mitotique élevée, et un risque accru de progression vers des formes invasives et métastatiques. Les tumeurs de haut grade nécessitent une prise en charge plus agressive en raison de leur potentiel invasif élevé.

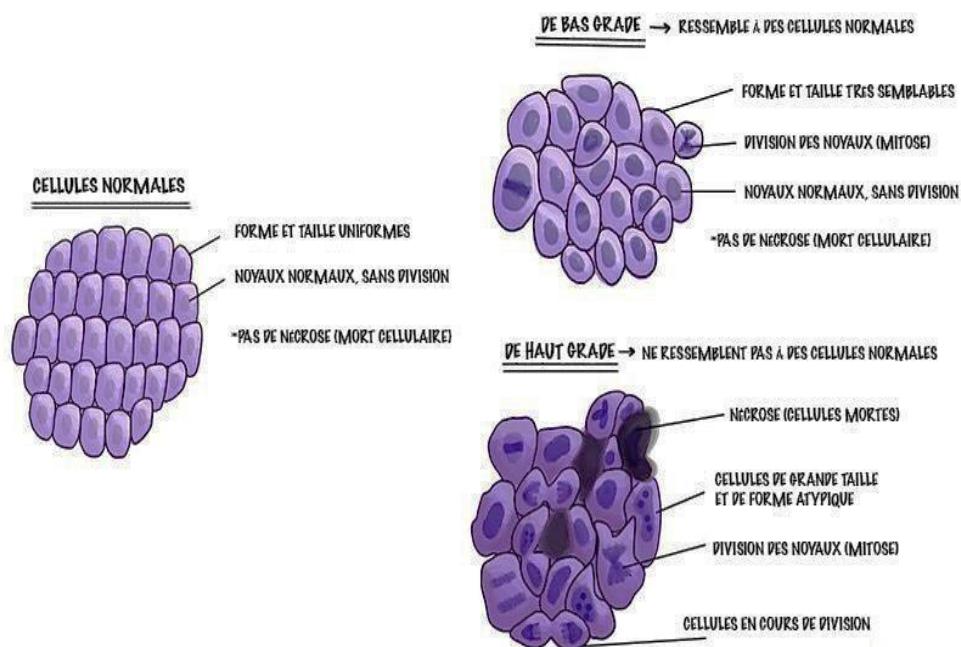


Figure 05 : Caractéristiques des cellules tumorales selon le grade. (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2022)

5. Diagnostic et prise en charge thérapeutique

5.1. Diagnostic des tumeurs vésicales

Caractériser la tumeur et évaluer son extension. Il repose principalement sur la combinaison de la cystoscopie avec biopsie (RTUV) et des examens d'imagerie, complétés par la cytologie urinaire et l'examen clinique.

Cette approche permet de poser un diagnostic précis, d'évaluer le stade de la maladie et d'adapter le traitement en conséquence (Abbas & Hélenon, 2020) (**Figure06**).

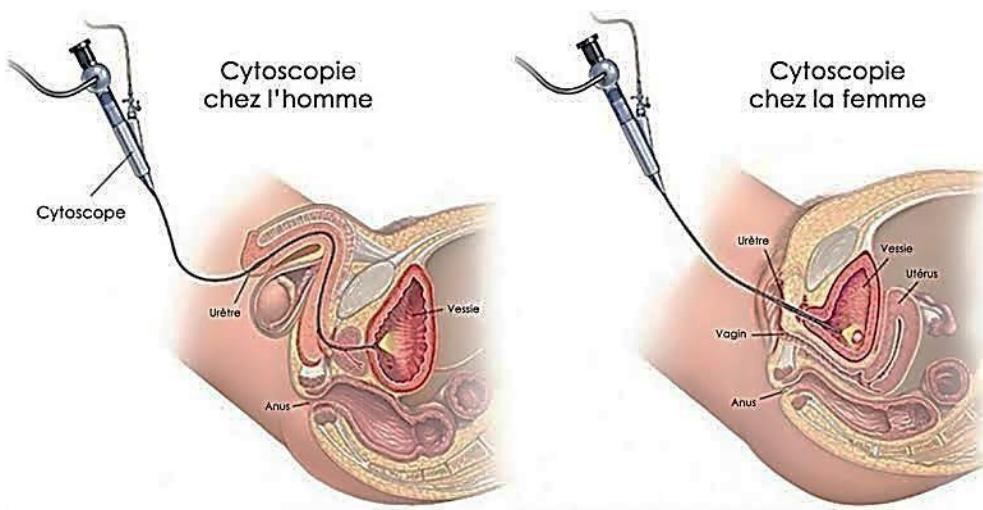


Figure 06 : Cystoscopie, résection transurétrale de la vessie RTUV. (Abbas & Hélenon, 2020)

Tableau 02 : Différentes méthodes de diagnostic des tumeurs vésicales

Étape	Description	Objectif
Examen clinique	Palpation, touchers pelviens	Déetecter masse, signes d'extension
Cytologie urinaire	Analyse des cellules dans les urines	Dépister cellules tumorales
Échographie	Visualisation vessie et voies urinaires	Déetecter tumeur, bilan initial
Cystoscopie	Exploration endoscopique de la vessie	Visualiser et localiser la tumeur
Résection transurétrale	Prélèvement et ablation tumorale	Diagnostic histologique et traitement
Imagerie (scanner, IRM)	Évaluer extension loco-régionale et métastases	Staging et planification thérapeutique

5.2. Traitement des tumeurs vésicales

Le traitement des tumeurs vésicales s'articule autour d'une prise en charge personnalisée et multidisciplinaire, intégrant des mesures associées essentielles : réunion de concertation pluridisciplinaire pour définir la stratégie thérapeutique consignée dans le PPS (Projet

Synthèse Bibliographique

Personnalisé de Soins), annonce claire du diagnostic favorisant la participation active du patient, éducation thérapeutique, adaptation du mode de vie, prise en charge de la douleur, soins de support psychologiques et nutritionnels, et suppression des facteurs de risque (Rouprêt *et al.*, 2022)

Tableau 03 : Synthèse des approches thérapeutiques des tumeurs vésicales

Type tumoral	Traitement de référence	Alternatives
Non infiltrant	RTUV + instillation adjuvante	Surveillance renforcée
Infiltrant	Cystectomie + chimiothérapie néoadjuvante	Radio-chimiothérapie
Métastatique	Chimiothérapie systémique	Immunothérapie/Soins palliatifs

6. Biomarqueurs et facteurs histopronostiques dans le cancer de la vessie

6.1. Définition du biomarqueur

Un biomarqueur est une caractéristique quantifiable de façon précise, indiquant une fonction physiologique, un processus pathologique ou une réaction biologique résultant d'une intervention thérapeutique. Plus précisément, un marqueur tumoral biologique se définit comme une molécule biochimique, pouvant être de nature diverse (acides nucléiques, protéines, glucides, lipides, etc.), qui est anormalement produite par les cellules tumorales, soit en termes de qualité, soit en termes de quantité. Cela peut également concerner des molécules biochimiques trouvées dans les fluides biologiques (sang, urine, liquide céphalo-rachidien, etc.) qui sont libérées lors de la mort cellulaire des cellules tumorales par apoptose, nécrose, et ainsi de suite. Il s'agit de biomarqueurs circulants. Plusieurs biomarqueurs urinaires ou tissulaires ont été élaborés dans le but de diminuer le nombre de cystoscopies ou de substituer la cytologie urinaire (Maas *et al.*, 2023).

6.2. Les biomarqueurs urinaires

L'étude des marqueurs urinaires pour la détection du cancer de la vessie a été menée pendant plusieurs décennies. Le concept selon lequel l'urine, étant en contact constant avec le tissu tumoral, devrait servir de vecteur d'information tumorale demeure séduisant. L'étude de ce

sujet a donné lieu à un panorama complexe constitué de multiples marqueurs urinaires distincts, présentant des niveaux de validation clinique hétérogènes (Maas *et al.*, 2023).

6.2.1. Tests urinaires moléculaires (non invasifs)

- La cytologie urinaire est le seul indicateur recommandé par les directives pour la détection du cancer de la vessie, en complément de la cystoscopie. Cependant, cette méthode présente une sensibilité limitée pour identifier les tumeurs de bas grade, et d'autres marqueurs sont largement disponibles.
- Les marqueurs basés sur une seule protéine, comme la protéine de matrice nucléaire 22 (NMP22) et l'antigène tumoral de la vessie (BTA), peuvent être affectés par des états bénins (tels que l'inflammation), ce qui conduit à une élévation de la concentration de ces protéines dans l'urine.
- **UroVysion (FISH)** : Une nouvelle technique moléculaire pour déterminer le carcinome urothelial (UC) le plus courant, qui est lié à des anomalies chromosomiques avec des sondes ADN dans les urines recueillies.
- **Cxbladder** : Une suite de tests génomiques non invasifs optimisés pour aider à exclure le cancer de la vessie urothelial chez les patients surveillés pour une maladie non invasive récurrente (Maas *et al.*, 2023; Fan *et al.*, 2024).

6.2.2. Les biomarqueurs tissulaires

Les molécules détectées directement dans les tissus tumoraux (souvent par des méthodes comme l'immunohistochimie, la PCR ou le séquençage) sont connues sous le nom de biomarqueurs tissulaires dans le cancer de la vessie.

- Le cycle cellulaire est une série d'étapes soigneusement coordonnées et régulées qui gouvernent la prolifération cellulaire. Les mutations des gènes régulateurs du cycle cellulaire sont les altérations génétiques les plus courantes trouvées dans les cancers humains.
- Le gène suppresseur de tumeur p53 est probablement la première altération moléculaire qui a été largement étudiée, mais il y a eu des résultats contradictoires concernant son association avec le pronostic. L'utilisation de p53 comme marqueur unique pose des problèmes en raison des multiples régulateurs du cycle cellulaire qui peuvent avoir des rôles chevauchants (Malats *et al.*, 2005).

- Les mutations de FGFR3 ont été corrélées au pronostic des patients atteints de NMIBC. Une étude multicentrique rétrospective a examiné le potentiel pronostique du statut FGFR3 et de trois marqueurs moléculaires (MIB-1, P53 et P27kip1) et a montré que la combinaison de FGFR3 et MIB-1 était capable de prédire indépendamment la récidive de la maladie (van Rhijn *et al.*, 2003).

6.3. Les facteurs histopronostiques

Les facteurs histopronostiques sont des caractéristiques observées lors de l'examen histologique (au microscope) qui permettent d'évaluer le risque de métastase, de progression ou de récidive dans le cancer de la vessie, principalement le carcinome urothelial. Ils sont cruciaux pour orienter l'approche thérapeutique.

- **Le grade :** Évalue l'anaplasie cellulaire (haut grade / bas grade).
- **Le stade :** Concerne la position exacte de la tumeur au sein de la vessie, ou plus précisément, l'étendue de sa pénétration dans la paroi vésicale. Les stades attribués au cancer, caractérisés par le système TNM, peuvent être classés en un nombre restreint de catégories. Les niveaux sont indiqués par un nombre qui varie de 0 (le moins avancé) à 4 (le plus avancé).
- **Invasion musculaire :** Cellules tumorales (pT2 ou plus) dans le muscle détrusor.
- **Extension lymphovasculaire (ELVI) :** Invasion des vaisseaux lymphatiques ou sanguins.
- **Nécrose tumorale :** Des zones de nécrose se trouvent à l'intérieur de la tumeur (Paner *et al.*, 2018; Marsh *et al.*, 2003).

Chapitre II

Le microenvironnement tumoral et l'inflammation

À l'échelle du tissu, la tumeur n'est pas simplement un amas de cellules cancéreuses mais un ensemble de cellules cancéreuses et de cellules saines, associées à la tumeur, qui contribuent à son développement, comme les cellules endothéliales, les macrophages et les fibroblastes. Cette association de différentes cellules forme un environnement complexe qui évolue en fonction du comportement des cellules qui le composent : c'est le microenvironnement tumoral. Les cellules saines associées à la tumeur contribuent de façon essentielle au développement d'une tumeur en lui apportant des fonctions que les cellules cancéreuses ne possèdent pas ou en stimulant des capacités que les cellules cancéreuses ont acquises (Fridman *et al.*, 2012).

1. Le microenvironnement tumoral

Le microenvironnement tumoral (TME) désigne l'ensemble de l'environnement autour des cellules tumorales, incluant non seulement le stroma mais aussi les vaisseaux sanguins, les cellules immunitaires, les fibroblastes, la matrice extracellulaire, les molécules de signalisation, et d'autres éléments comme les adipocytes. Il s'agit donc d'un concept plus large englobant toutes les interactions cellulaires et moléculaires qui influencent la tumeur. Le stroma tumoral est une composante majeure du microenvironnement tumoral, constituée principalement des cellules normales d'origine mésenchymateuse telles que les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes, neutrophiles), les cellules souches mésenchymateuses, les adipocytes, ainsi que la matrice extracellulaire (MEC). Le stroma forme la charpente à la tumeur et assure ses apports nutritifs, et diffère du tissu conjonctif normal par sa composition et sa dynamique, notamment lors de l'invasion tumorale. On ne parle généralement pas du stroma tumoral dans les tumeurs bénignes, il est plutôt une caractéristique des carcinomes invasifs où le stroma est le plus nettement individualisé. Il y a cependant un stroma dans toutes les autres tumeurs solides, constitué au minimum des vaisseaux et d'une matrice extracellulaire d'abondance variable. Les variations morphologiques du stroma sont multiples, certaines d'entre elles sont caractéristiques d'un type tumoral donné et auront donc une valeur sémiologique pour le diagnostic du type tumoral (Fridman *et al.*, 2012) (**Figure07**).

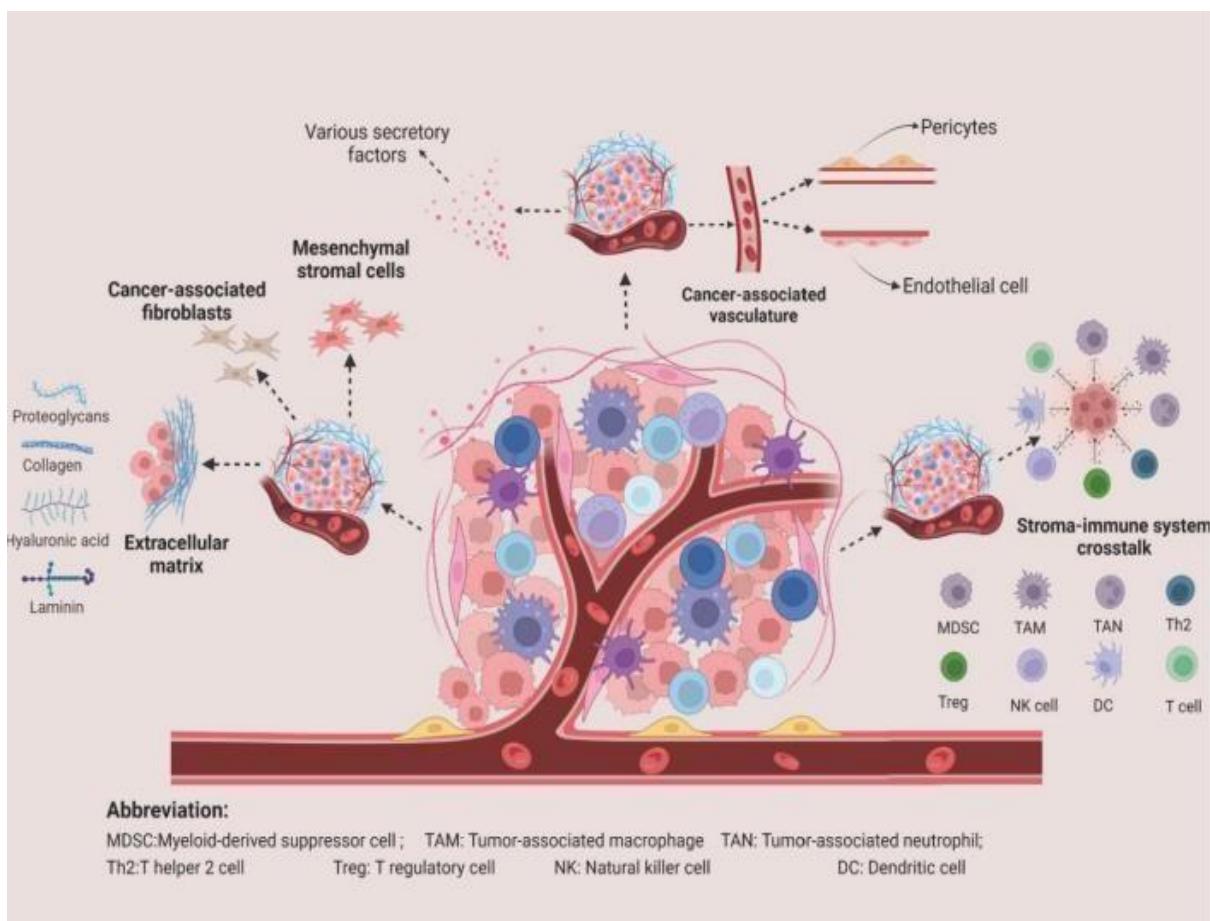


Figure 07 : Microenvironnement tumorale.
(Xu, M., Zhang, T., Xia, R., Wei, Y., et al. (2022).

1.1. Variations quantitatives du stroma tumoral

Dans certains carcinomes bien différenciés, le stroma est proportionné à la prolifération épithéliale, formant un équilibre normal/tumoral, ce qui correspond à un stroma adaptatif. Cependant, le plus souvent, le stroma est disproportionné par rapport à la masse tumorale épithéliale :

- Lorsqu'il est peu abondant, la tumeur est molle, souvent sujette à la nécrose, et peut ressembler macroscopiquement à du tissu cérébral. Ce type de cancer est qualifié d'encéphaloïde.
- À l'inverse, un stroma très abondant, riche en fibres collagénées, rend la tumeur dure et rétractée, caractéristique du squirrhe. Cette rétraction est due à la présence importante de myofibroblastes, cellules contractiles qui modifient la structure du tissu tumoral, semblable à la fibrose observée dans certaines cicatrices pathologiques.

Ces variations quantitatives influencent non seulement la consistance physique de la tumeur, mais aussi son comportement biologique et sa réponse aux traitements.

1.2. Variations qualitatives du stroma tumoral

Le tissu conjonctif du stroma conserve certaines propriétés réactionnelles du tissu conjonctif normal, notamment la capacité à développer une réaction inflammatoire. Cette réaction peut survenir dans plusieurs contextes :

- Lors de la destruction des cellules tumorales, par exemple après une irradiation, une réaction exsudative inflammatoire se déclenche autour des zones de nécrose.
- Une réaction à corps étrangers peut apparaître autour des squames de kératine produites par certaines tumeurs.
- Dans certains cas, la réaction inflammatoire prend un aspect tuberculoïde, caractérisé par un infiltrat cellulaire dense. Par ailleurs, certaines tumeurs présentent un stroma particulièrement riche en cellules lymphocytaires ou plasmacytaires, signe d'une réaction immunitaire active. Cette infiltration immunitaire est souvent associée à un meilleur pronostic, car elle témoigne d'une réponse de l'organisme contre la tumeur. Ces variations qualitatives du stroma reflètent la dynamique complexe des interactions entre la tumeur et son microenvironnement, influençant la progression tumorale et la réponse aux thérapies (Fridman *et al.*, 2012).

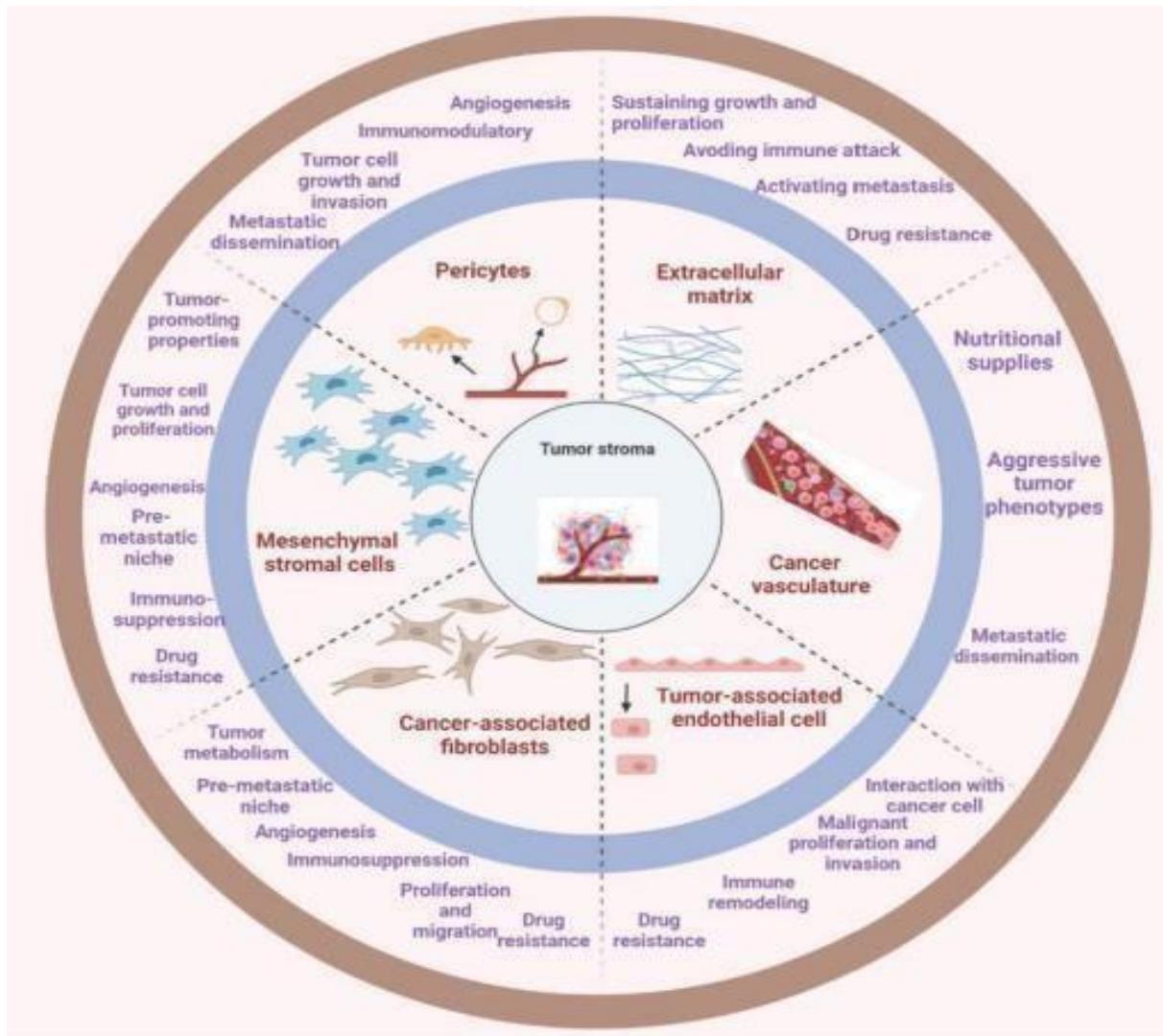


Figure 08 : Facteurs promotionnels du stroma tumoral.(Xu, M., Zhang, T., Xia, R., Wei, Y., et al. (2022).

2. Le microenvironnement immunitaire des tumeurs

Le microenvironnement immunitaire des tumeurs joue un rôle central dans la dynamique de la tumorigénèse, en intégrant à la fois des mécanismes favorisant la croissance tumorale et des réponses immunitaires antitumorales.

2.1. L'inflammation : facteur favorisant et matrice nourricière

2.1.1. *Le processus inflammatoire*

L'inflammation est provoquée par des cellules présentes dans la zone endommagée, comme les plaquettes dans un caillot sanguin, qui sécrètent des facteurs inflammatoires comme le PDGF

(Platelet-Derived Growth Factor : Facteur de croissance plaquettaire) (Grivennikov *et al.*, 2010). Les facteurs inflammatoires permettent le recrutement de cellules de l'inflammation comme les macrophages sur le site lésé. Les macrophages défendent notre organisme contre les parasites au niveau du tissu lésé, mais ils favorisent également la reconstruction de la zone tissulaire endommagée. Ils assistent la reconstruction du tissu en sécrétant des enzymes, les métalloprotéases (MMP), qui remodèlent la matrice extracellulaire qui est le ciment entourant chacune de nos cellules, afin de permettre l'infiltration des cellules qui reconstruisent le tissu (Grivennikov *et al.*, 2010) :

- Des cellules endothéliales pour construire de nouveaux vaisseaux sanguins ;
- Des cellules épithéliales pour reconstruire l'épithélium ;
- Des cellules du système immunitaire pour défendre le tissu.

Lors de l'inflammation, l'angiogenèse est stimulée pour revasculariser le tissu lésé. D'autre part, la prolifération et la survie des cellules présentes sur le site de l'inflammation sont favorisées par des facteurs de croissance, comme l'EGF, sécrétés par les macrophages pour que la zone endommagée du tissu soit réparée le plus rapidement possible (Zhao *et al.*, 2021). Une fois que la zone lésée est correctement réparée, le processus inflammatoire cesse ce qui permet de rétablir l'équilibre biologique du tissu (Grivennikov *et al.*, 2010).

2.1.2. Inflammation pro-tumorale

L'inflammation est une réponse déclenchée par toute agression tissulaire, dont la fonction initiale est la réparation des tissus lésés. Cependant, dans le contexte tumoral, l'inflammation tumorale est induite par des facteurs inflammatoires sécrétés par les cellules tumorales, tel que le PDGF qui recrute des macrophages au sein de la tumeur, elle se comporte ainsi comme un puissant promoteur tumoral : elle permet une progression plus rapide de l'oncogenèse (Grivennikov *et al.*, 2010). La prolifération et la survie qui sont déjà suractivées dans les cellules cancéreuses, sont stimulées par l'inflammation. En effet, l'angiogenèse, qui est absolument nécessaire pour la croissance de la tumeur, est induite par l'inflammation. En dégradant la matrice extracellulaire, les macrophages favorisent l'infiltration des cellules cancéreuses dans le tissu sain, ce qui peut favoriser la progression de l'oncogenèse vers un stade invasif (Zhao *et al.*, 2021).

Toutefois, l'inflammation peut agir contre la tumeur puisqu'elle permet le recrutement de cellules du système immunitaire dont certaines sont chargées d'éliminer les cellules cancéreuses. Pour détourner l'inflammation à son avantage, la tumeur peut créer un environnement local, appelé le microenvironnement tumoral, qui défavorise la réponse immunitaire antitumorale (Gajewski *et al.*, 2018). Cette inflammation est détournée pour favoriser la progression tumorale. En effet, l'inflammation pro-tumorale crée un environnement riche en facteurs de croissance, cytokines et enzymes protéolytiques qui soutiennent la prolifération, la survie et l'angiogenèse des cellules tumorales (Grivennikov *et al.*, 2010).

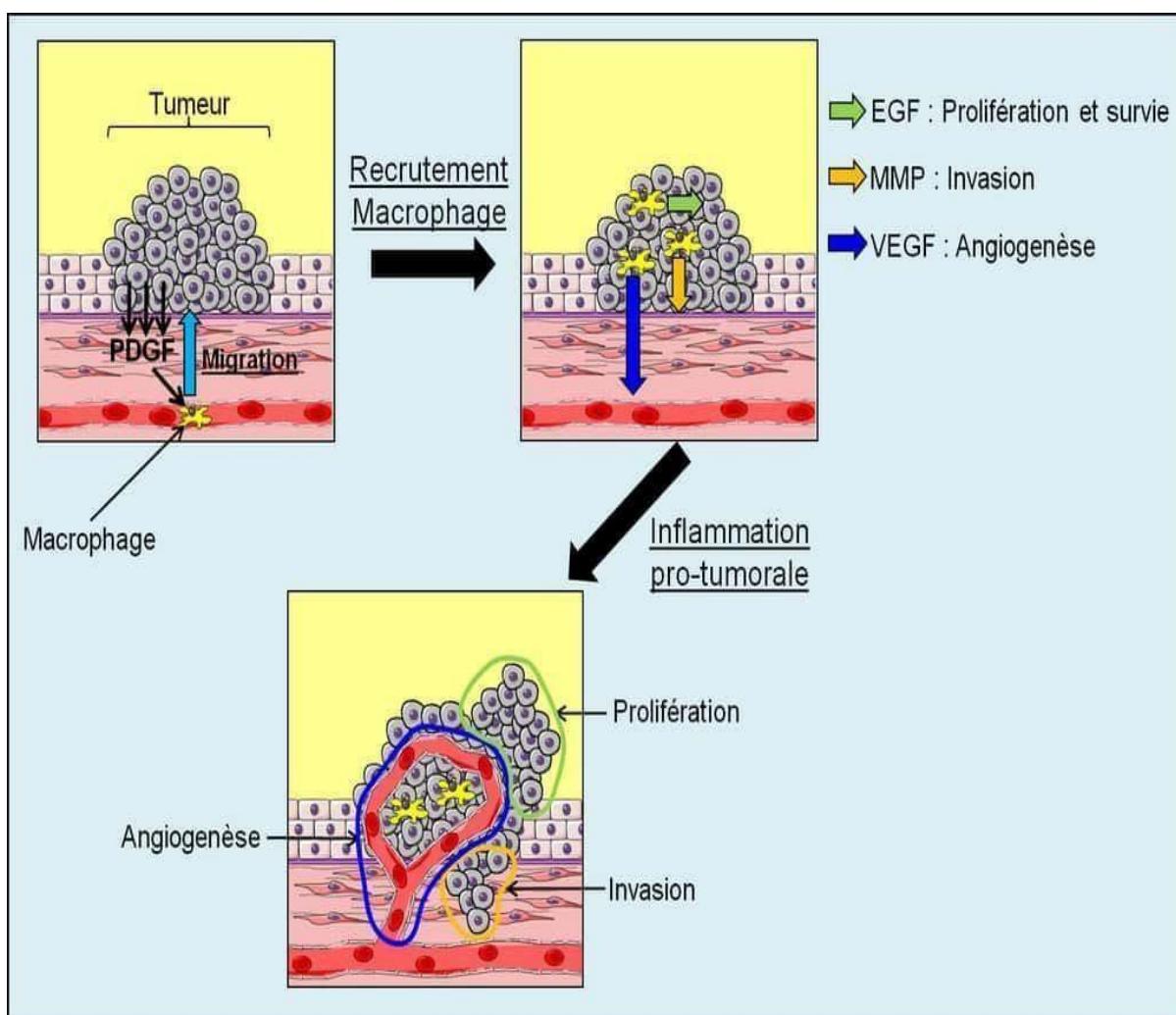


Figure 09 : Développement de l'inflammation pro-tumorale . (Futura-Sciences. 2012)

2.1.3. Inflammation chronique et promotion tumorale

L'inflammation chronique, souvent associée à des lésions tissulaires persistantes, favorise la promotion tumorale en induisant des mutations génétiques et en modulant le

microenvironnement immunitaire. Elle contribue à la plasticité des cellules tumorales et à la création d'un climat immunosupresseur qui limite l'efficacité de la réponse immune antitumorale (Grivennikov *et al.*, 2010; Zhao *et al.*, 2021).

2.2. Type de l'immunité antitumorale

L'immunité antitumorale constitue un mécanisme fondamental par lequel l'organisme reconnaît et combat la formation et la progression des tumeurs. Elle repose sur une coordination complexe entre l'immunité innée et adaptative, mobilisant différentes populations cellulaires et moléculaires capables de détecter, contrôler, voire éliminer les cellules tumorales (Couzin-Frankel, 2016).

- **L'immunité innée**, avec notamment des cellules cytotoxiques (ex : lymphocytes natural killer (NK), macrophages, neutrophiles), et des facteurs solubles (ex. : interféron gamma), qui peuvent avoir des effets directs ou indirects (pro-inflammatoire ou anti-angiogénique). Ces cellules sont capables de détruire les cellules tumorales de façon non spécifique. Elles sont la première réponse immunitaire, rapide et immédiate, permettant d'orienter la réponse adaptative (Couzin-Frankel, 2016).
- **L'immunité adaptative**, elle est dépendante de la reconnaissance des antigènes produits par la tumeur (antigène tumoraux). La plupart des cellules tumorales expriment des antigènes de spécificité et d'immunogénicité variable. La présentation de ces antigènes par les cellules de l'immunité innée permet l'activation d'une réponse spécifique et la mise en place de mécanismes effecteurs (Couzin-Frankel, 2016).

Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) sont les effecteurs majeurs de la réponse adaptative antitumorale. Après activation en présence de cytokines Th1 (notamment IL-2 et IFN- γ), ils se différencient en cellules tueuses capables de reconnaître spécifiquement les antigènes tumoraux présentés par les molécules du CMH de classe I. Leur destruction des cellules tumorales s'effectue via deux mécanismes principaux : la libération de granules cytotoxiques (perforine, granzyme) et l'activation des voies apoptotiques par les récepteurs de mort (Fas, TRAIL) (Couzin-Frankel, 2016). Les lymphocytes T CD4+ ont un rôle plus modulatoire, participant à la coordination de la réponse immunitaire par la sécrétion de cytokines qui favorisent l'activation et la prolifération des lymphocytes CD8+ et d'autres cellules effectrices. Par ailleurs, certaines sous-populations de lymphocytes T régulateurs (Treg) infiltrant la tumeur peuvent freiner la réponse immunitaire, favorisant l'échappement tumoral (Gajewski *et al.*,

2018). Les lymphocytes B, par la production d'anticorps spécifiques, participent également à la réponse antitumorale, notamment via la cytotoxicité médiée par les anticorps (ADCC) (Couzin-Frankel, 2016).

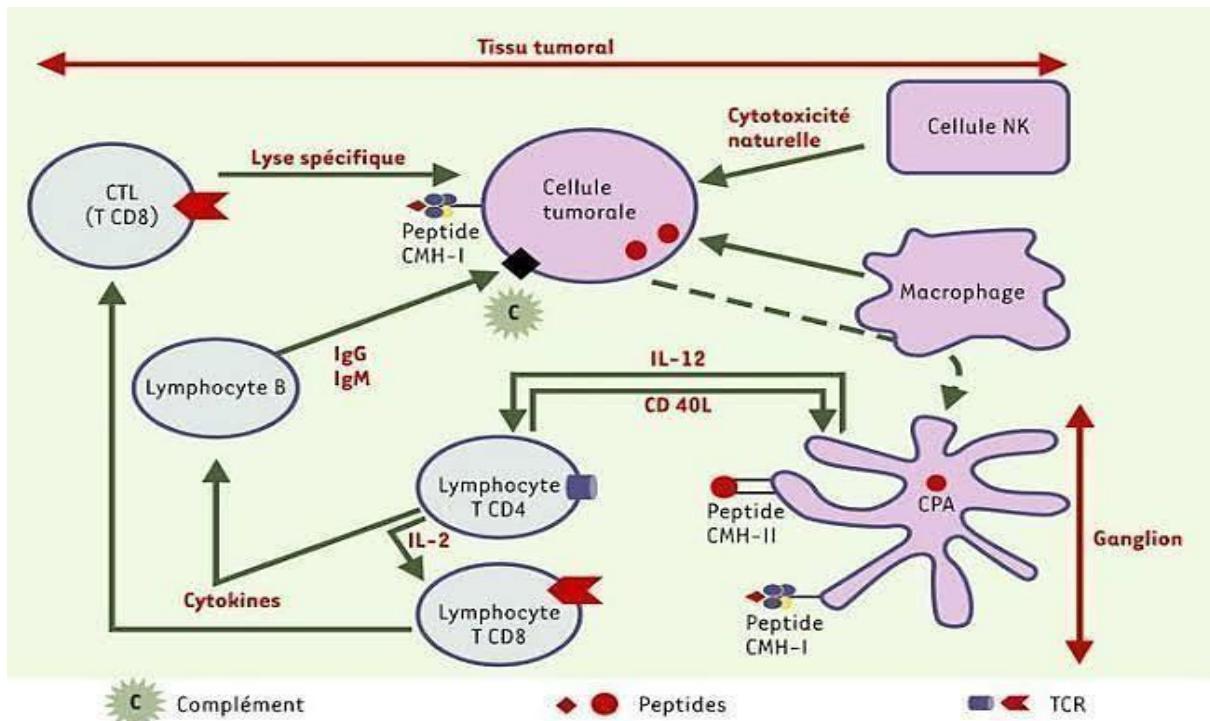


Figure 10 : Mécanisme de réponse immunitaire anti-tumorale. (Catros-Quemener, V., Bouet, F., & Genetet, N. 2003)

2.2.1. *Les composantes de l'immunité antitumorale*

Le microenvironnement tumoral comprend plusieurs types cellulaires de l'immunité innée et adaptative qui jouent un rôle dans la surveillance et la destruction des cellules tumorales (Couzin-Frankel, 2016) :

- **Lymphocytes T** : Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8) sont essentiels pour reconnaître et éliminer les cellules tumorales exprimant des antigènes spécifiques. Leur activation dépend de la présentation antigénique par les cellules dendritiques.
- **Lymphocytes B** : Ils peuvent produire des anticorps dirigés contre les antigènes tumoraux, participant à la cytotoxicité médiée par les anticorps.
- **Cellules NK (Natural Killer)** : Ces cellules de l'immunité innée détruisent les cellules tumorales de manière non spécifique, en détectant l'absence ou la modification des molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité).

- **Macrophages** : Ils ont une plasticité fonctionnelle, pouvant adopter un phénotype pro-inflammatoire (M1) antitumoral ou un phénotype immunosupresseur (M2) favorisant la croissance tumorale.
- **Cellules dendritiques** : Ces cellules présentatrices d'antigènes capturent les antigènes tumoraux et activent les lymphocytes T, initiant ainsi la réponse adaptative.

La plasticité et la modulation des réponses immunitaires dans le microenvironnement tumoral sont déterminantes, car les cellules immunitaires peuvent être reprogrammées par la tumeur pour favoriser son échappement immunitaire (Gajewski *et al.*, 2018).

2.2.2. Mécanismes effecteurs de la réponse immune antitumorale

- **Surveillance immunitaire et élimination des cellules tumorales** : La réponse immunitaire antitumorale repose sur la capacité des lymphocytes T effecteurs, des cellules NK et des cellules dendritiques à reconnaître et détruire les cellules tumorales via la libération de molécules cytotoxiques (perforine, granzyme) et l'activation de voies apoptotiques (Fas, Trail) (Couzin-Frankel, 2016).
- **Équilibre et échappement immunitaire (immuno-édition, immunosuppression)** : Le système immunitaire peut contrôler la croissance tumorale (phase d'élimination), maintenir un équilibre avec les cellules tumorales (phase d'équilibre), ou voir la tumeur échapper à la surveillance immunitaire (phase d'échappement). Ce dernier stade est marqué par une immunosuppression locale, une sélection de clones tumoraux résistants et une tolérance immunitaire favorisant la progression tumorale (Gajewski *et al.*, 2018).
- **Impact des cellules myéloïdes suppressives et autres acteurs immunitaires** : Des populations cellulaires telles que les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) contribuent à l'immunosuppression dans le microenvironnement tumoral, inhibant l'activité des lymphocytes T et favorisant la croissance tumorale (Gajewski *et al.*, 2018).

En résumé, le microenvironnement immunitaire des tumeurs est un lieu de lutte complexe entre les mécanismes inflammatoires et immunitaires qui peuvent soit freiner, soit favoriser la progression tumorale. L'inflammation chronique et la plasticité des cellules immunitaires dans ce microenvironnement jouent un rôle clé dans le basculement vers un état d'échappement immunitaire et de croissance tumorale incontrôlée (Grivennikov *et al.*, 2010; Gajewski *et al.*, 2018).

2.3. La nécrose tumorale

La nécrose tumorale désigne la mort des cellules au sein d'une tumeur, caractérisée par des zones de cellules mortes non viables, observables en histopathologie. Ce phénomène peut survenir dans tous types de cancers et traduit souvent une insuffisance de l'apport sanguin ou une croissance tumorale rapide dépassant la capacité d'irrigation des tissus environnants (Tang *et al.*, 2019).

2.3.1. Facteurs conduisant à la nécrose tumorale

- **Apport sanguin insuffisant** : À mesure que la tumeur croît, elle peut dépasser son apport vasculaire, provoquant une ischémie locale qui entraîne la mort cellulaire par manque d'oxygène et de nutriments (Tang *et al.*, 2019).
- **Croissance rapide** : Une prolifération tumorale accélérée peut excéder la capacité des tissus à fournir un apport sanguin adéquat, favorisant ainsi la formation de zones nécrotiques (Knottenbelt *et al.*, 2015).
- **Effets des traitements** : La radiothérapie et la chimiothérapie induisent la nécrose en détruisant directement les cellules cancéreuses ou en endommageant les vaisseaux sanguins tumoraux, contribuant à la mort cellulaire (Tang *et al.*, 2019).
- **Réponse immunitaire** : L'activation du système immunitaire peut également provoquer une nécrose tumorale lorsque les cellules immunitaires détruisent les cellules cancéreuses (Knottenbelt *et al.*, 2015).

2.3.2. Importance de la nécrose tumorale

- **Indicateur pronostique** : La présence et l'étendue de la nécrose dans une tumeur sont souvent associées à une agressivité tumorale accrue et à un pronostic défavorable. Les tumeurs avec une nécrose importante reflètent une croissance rapide et un potentiel invasif élevé (Tang *et al.*, 2019).
- **Évaluation de la réponse thérapeutique** : La nécrose tumorale est un marqueur utilisé par les pathologistes pour apprécier l'efficacité des traitements antérieurs, notamment la radiothérapie et la chimiothérapie. Une nécrose étendue peut témoigner d'une bonne réponse au traitement (Knottenbelt *et al.*, 2015).

Synthèse Bibliographique

Ainsi, la nécrose tumorale constitue un élément clé dans l'évaluation histopathologique des cancers, reflétant à la fois la dynamique de croissance tumorale et la réponse aux interventions thérapeutiques. Sa compréhension est essentielle pour le pronostic et l'orientation des stratégies thérapeutiques (Tang *et al.*, 2019).

MATERIELS ET METHODES

III- Matériels et Méthodes

1. Collecte des échantillons et cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée sur une période de 3 ans allant de Janvier 2022 à Décembre 2024, tous les patients présentant une tumeur vésicale ont été inclus dans l'étude, cette étude s'est déroulée au niveau du **service d'Anatomie et Cytologie Pathologique clinique d'Urologie, Néphrologie et Transplantation Rénale de l'EHS DAKSI de Constantine.**

Les critères d'inclusion comprenaient :

- Patients de tout sexe et toute tranche d'âge (20–90 ans), hospitalisés ou non.
- Patients ayant bénéficié d'une **résection transurétrale de vessie (RTUV)** ou d'une **cystoprostatectomie totale (CPT)**
- Patients ayant une confirmation histologique du diagnostic de tumeur vésicale par examen anatomopathologique.

2. Etude épidémiologique

Les données ont été extraites des **dossiers médicaux archivés**, comprenant des informations cliniques, chirurgicales et anatomopathologiques, ainsi que des **échantillons tissulaires** issus des pièces opératoires. L'analyse s'est concentrée sur des paramètres démographiques (âge, sexe) et histopathologie : **type histologique**, **grade** de la tumeur et le **stade d'infiltration tumorale**, et on a également étudié **la réaction inflammatoire**, et le type de **cellules immunitaire infiltrant** au niveau du stroma tumorale afin d'évaluer son impact pronostique.

Les variables analysées dans notre étude incluaient :

- **Données démographiques** : Âge, sexe.
- **Caractéristiques tumorales** :
 - Type histologique (exclusivement carcinome urothelial dans cette cohorte).
 - Grade histologique (bas grade vs haut grade selon la classification OMS 2022).
 - Stade d'infiltration (classification TNM 2023) (Amin *et al.*, 2023).

3. Etude anatomopathologique

Les échantillons destinés à l'étude anatomopathologique sont issus des interventions chirurgicales qui ont varié selon l'agressivité tumorale, indiquée comme suit :

- **Résection transurétrrale de vessie (RTUV)** : constitué l'approche initiale envisagée dans le cas des lésions non infiltrantes
- **Cystectomie partielle** : Réservée aux tumeurs infiltrantes localisées au dôme vésical, avec marge de sécurité carcinologique.
- **Cystectomie totale** : indiquée dans les tumeurs avancées
 - Chez l'homme : Cystoprostatectomie parfois étendue à l'urètre en cas d'envahissement (urérectomie).
 - Chez la femme : Cysto-urérectomie totale associée à une hysterectomie et annexectomie.

3.1. Préparation des échantillons

Tout d'abord les **pièces opératoires** ou biopsie ont été soumises à une **étude macroscopique** détaillée basée sur une observation visuelle consistait à l'Évaluation de la taille, forme, couleur et texture des pièces opératoires. Ensuite les échantillons sont fixer dans le formol ou le liquide de bouain est orienté vers une étude microscopique, tous les échantillons ont subi une **déshydratation** progressive dans des bains d'éthanol (70° à 100°), puis une clarification au xylène avant **inclusion en paraffine**. Des coupes de **3–5 µm** ont été réalisées au microtome (Leica RM2235), étalées sur lames et chauffées à 60°C pour optimiser l'adhérence. La **coloration standard à l'hématoxyline-éosine (H&E)** a permis de distinguer les structures nucléaires (hématoxyline) et cytoplasmiques (éosine), essentielle pour évaluer l'architecture tumorale et le stroma ainsi que l'infiltration des cellules inflammatoire et l'estimation du grade de l'inflammation (Bancroft & Gamble, 2019).

3.2. Identification des Critères histopronostique de la tumeur

La lecture des lames est effectuée afin d'identifier les critères histopathologiques de la tumeur, l'observation se fait sous microscope optique à grossissement (Gx10, Gx40). Dont les paramètres ont été évalués selon les recommandations décrites ci-dessous :

- **Type histologique** : Confirmé comme carcinome urothelial (100 % des cas).
- **Grade** : Classé selon le système OMS 2022 (bas grade vs haut grade).
- **Stade d'infiltration** : Évalué via la classification TNM 2023 (Ta à T4, N0–N3, M0–M1).

3.2.1. Estimation de la réaction inflammatoire stromale

La réaction inflammatoire a été évaluée selon les paramètres suivants :

3.2.1.1. Evaluation de la densité de la réaction inflammatoire

L'étude histologique des tissus lésés ne peut pas déterminer la cause de l'inflammation, mais permet d'estimer l'intensité de la réaction inflammatoire au niveau du stroma tumoral, et la classer en légère, modérée ou sévère.

Dans certains cas, l'étude anatomopathologique peut orienter le clinicien vers la cause de l'inflammation : inflammation granulomateuses dites spécifiques et inflammation pour lesquelles l'agent pathogène est identifié par l'examen microscopique des tissus (virus, bactéries, parasites, champignons, corps étrangers).

3.2.1.2. Identification du type de l'infiltrat des cellules inflammatoires

La recherche des différentes populations des cellules immunitaires a été réalisée par une observation morphologique sur des lames à **Coloration H&E**. Elle a concerné essentiellement les polynucléaires neutrophiles (PNN), Polynucléaires éosinophiles (PNE), les lymphocytes, et les plasmocytes.

Grâce à l'observation microscopique par au moins deux pathologistes, on a pu décrire des différences de mouvement des cellules immunitaires, caractérisé par faible ou riche en cellules infiltrantes, selon l'intensité des cellules au niveau du stroma tumoral, on définit le degré de sévérité la réaction inflammatoire.

Notre approche, à l'échelle cellulaire de l'infiltration tumorale, nous a permis de distinguer trois stades de l'inflammation Légère, modéré et dense

3.2.1.3. Etude de la corrélation entre l'infiltrat inflammatoire et le degré de sévérité de la tumeur

L'association entre l'intensité inflammatoire et le grade ainsi que le stade de la tumeur a été évaluée à l'aide du test du Chi² d'indépendance. Ce test statistique non paramétrique permet de déterminer s'il existe une relation significative entre deux variables qualitatives en comparant les effectifs observés dans chaque catégorie aux effectifs attendus sous l'hypothèse d'indépendance (Field, 2018). La statistique de test est calculée selon la formule suivante :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^m \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

où O_{ij} représente l'effectif observé dans la cellule i,j du tableau de contingence, E_{ij} l'effectif attendu calculé sous l'hypothèse nulle d'indépendance, k le nombre de modalités de la première variable (intensité inflammatoire) et m le nombre de modalités de la seconde variable (grade ou stade tumoral). La statistique χ^2 suit approximativement une loi du Chi² avec un nombre de degrés de liberté (ddl) défini par :

$$\text{ddl} = (k - 1) \times (m - 1)$$

Le rejet de l'hypothèse nulle, indiquant une association statistiquement significative entre les variables, est effectué pour une valeur p inférieure au seuil α fixé à 0,05. Afin de garantir la validité de l'approximation par la loi du Chi², les conditions d'application du test (règle de Cochran) ont été respectées : les effectifs théoriques E_{ij} sont supérieurs ou égaux à 1, et moins de 20 % des cellules présentent des effectifs inférieurs à 5.

Cette méthode est largement utilisée en épidémiologie et en pathologie pour explorer les liens entre caractéristiques cliniques ou biologiques catégorielles.

3.3. Analyse statistique

Le taux des paramètres démographiques, anatomopathologique, et inflammatoires ont été exprimé en pourcentage (%).

L'analyse statistique a été réalisé afin d'identifier d'éventuel association entre les critères hsito-pronostique de la tumeur et la réaction inflammatoire stromale.

Le test de Chi² a été réalisé avec le logiciel graphpad prism

Phase 01

Matériaux et Méthodes

Etude épidémiologique

Sélection de la population d'étude

Patients atteints du cancer de la vessie

Durée de l'étude

2022 2023 2024

Analyse des données



Registres hospitaliers

Dossiers médicaux

Compte rendue anatomopathologiques

- Age 20-90 ans
- Sexe H/F
- Type histologique
- Grade (OMS)
- Stade (TNM)
- Embole
- Nécrose

Collecte des données

Phase 02

Etude microscopique



Etude anatomopathologique

Tissus tumoraux

RTUV

CPT

Coloration des coupes histologique HE

Objectifs

Evaluation de la réaction inflammatoire

Légère Modéré Sévère

Caractérisation de l'infiltrat inflammatoire

Lymphocytaire
Granulocytaire
Polymorphe

statistique
Chi2

Figure 11 : Schéma illustrative du protocole de l'étude.

RESULTATS ET DISCUSSION

IV- Résultats et Discussion

1. Étude Épidémiologique

1.1. Répartition selon le sexe

Dans notre cohorte de 254 patients atteints de cancer de la vessie, les hommes représentaient 91 % des cas (n=231), contre 9 % pour les femmes (n=23) (**figure12**), soit un sex-ratio de 9,63. Cette prédominance masculine indique un risque accru chez les hommes, probablement lié à une exposition plus fréquente à des facteurs de risque tels que le tabagisme. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Salah *et al.* (2015), qui rapportent une proportion similaire (91,09 %, 317/348 cas) chez les hommes dans une étude algérienne sur les cancers urologiques (Salah *et al.*, 2015). L’Institut National du Cancer (INCa, 2019) confirme également cette tendance avec 77 % des cas (4112/5335) chez les hommes, bien que la différence puisse s’expliquer par des variations dans les populations étudiées ou les facteurs environnementaux (INCa, 2019). Selon GLOBOCAN 2020, environ 75 % des 430 000 nouveaux cas annuels de cancer de la vessie dans le monde concernent des hommes, renforçant l’universalité de cette observation (Cancer-Environnement, 2025).

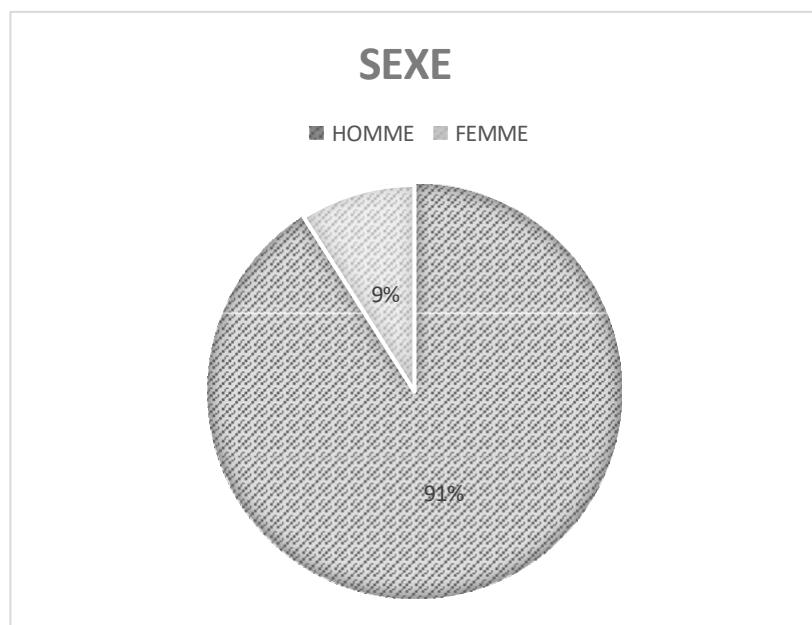


Figure 12: Répartition des patients atteint du cancer de la vessie selon le Sexe.

1.2. Répartition selon l'âge

L'âge des patients variait de 20 à 90 ans, avec une incidence croissante avec l'âge. La tranche d'âge des 70 ans présentait la fréquence maximale (30,50 %), suivie de 8,47 % pour les 80 ans, 5,50 % pour les 40-49 ans, 3,30 % pour les 30-39 ans, et 2 % pour les 20-29 ans. La fréquence minimale (0,84 %) concernait les 90 ans (**figure13**). Ces données suggèrent que le risque de cancer de la vessie augmente avec l'âge, potentiellement en raison de l'affaiblissement du système immunitaire et des mécanismes de réparation cellulaire (Lin *et al.*, 2023). L'âge moyen des patients était de 55 ans, proche des 58 ans rapportés par Diallo *et al.* (2024) dans une étude à Conakry (fourchette : 17-86 ans) (Diallo *et al.*, 2024).

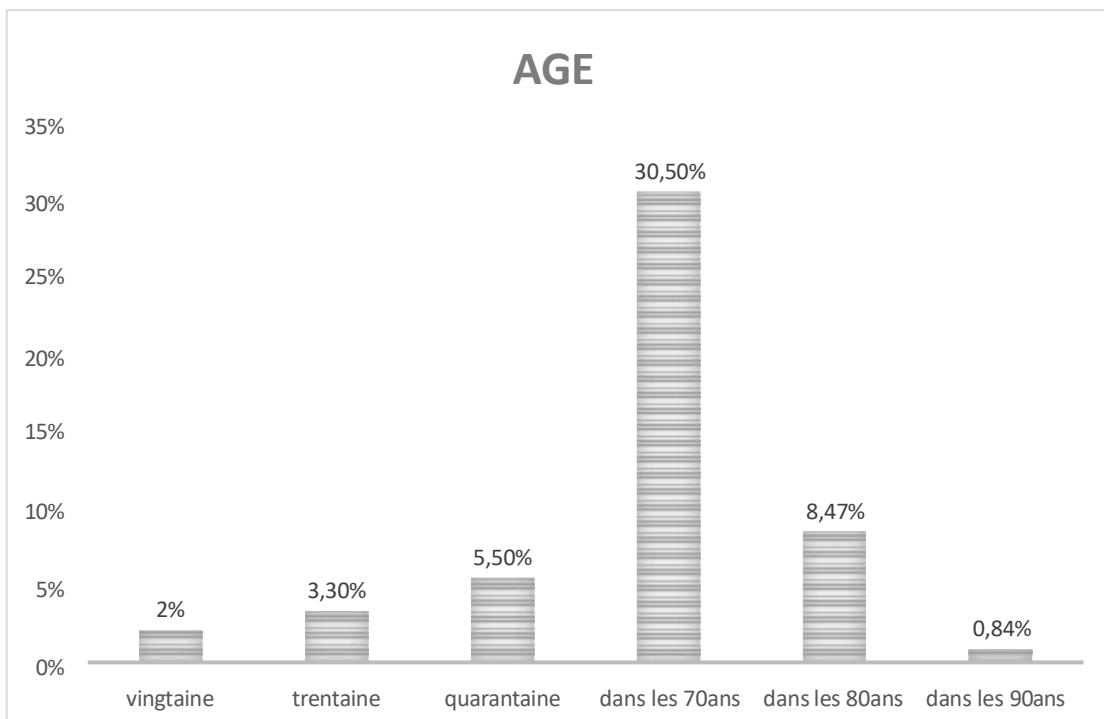


Figure 13: Répartition des patients atteint du cancer de la vessie selon l'âge.

1.3. Histologie et classification des tumeurs

Tous les cas (100 %) étaient des carcinomes urothéliaux, originaires de l'urothélium. Parmi ceux-ci, 61 % étaient non infiltrants (non invasifs) et 14 % infiltrants (invasifs) (**figure14**). Ces proportions sont comparables aux données internationales du *World Cancer Report 2020*, qui indiquent une prédominance des carcinomes urothéliaux (>90 %) et une majorité de formes non invasives (\approx 75 %) (Willis & Kamat, 2015). La répartition selon le grade et l'infiltration montre que 60,37 % des tumeurs étaient papillaires non infiltrantes (32,14 % pTa, 28,23 % pT1), tandis

Résultats et Discussion

que 14,11 % étaient infiltrantes (9,80 % pT2, 2,35 % pT3, 1,96 % pT4) (**figure14**). Ces résultats concordent avec une étude iranienne de 2022, qui rapporte 70 % de tumeurs non infiltrantes (39 % Ta, 14 % T1) et 30 % de tumeurs infiltrantes (Rashidian *et al.*, 2022). Par ailleurs, 64,17 % des patients présentaient un stade précoce, contre 18,11 % en stade tardif, avec 44 % de tumeurs de haut grade et infiltrantes (\geq pT2) et 43 % de tumeurs superficielles (pTa/pT1) de bas grade (**figure14**), en accord avec Lotfi *et al.* (2018).

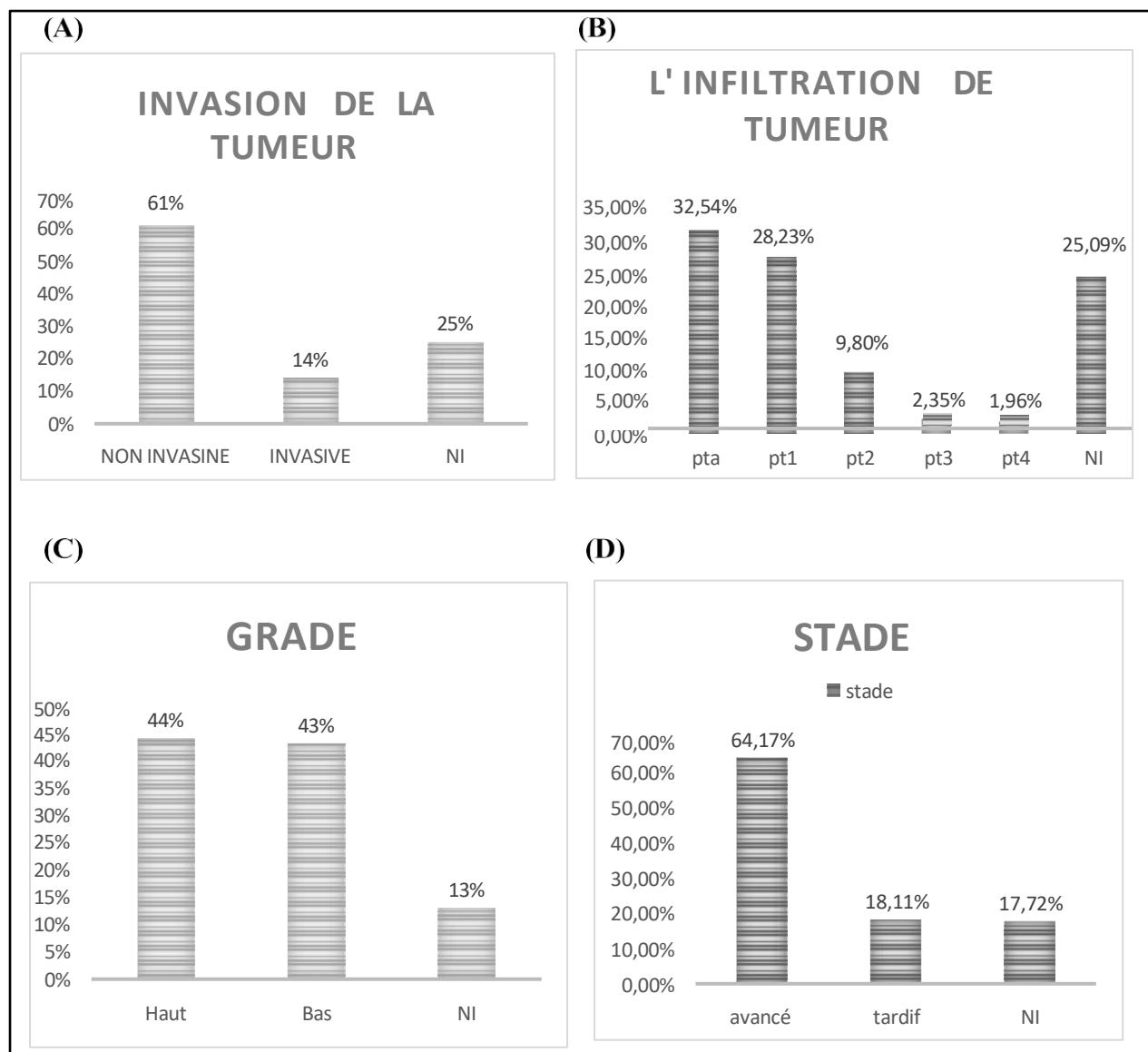


Figure 14: Répartition des patients atteint du cancer de la vessie selon le degré d'infiltration de la tumeur (A) l'invasion tumorale (B) le grade de la tumeur (C) et le stade de la tumeur (D).

1.4. Nécrose tumorale et emboles

La nécrose tumorale était présente dans 10 % des cas (**figure 15**), associée à des tumeurs de haut grade et à un stade avancé, constituant un facteur de mauvais pronostic. Ces observations sont cohérentes avec Zigeuner *et al.* (2004) et Culpan *et al.* (2022), qui associent la nécrose à une progression tumorale accrue. Un embole tumoral a été détecté chez 13 % des patients (**figure 15**), tous avec des tumeurs infiltrantes de haut grade, corrélé à un risque élevé de thrombose veineuse, comme rapporté par Ording *et al.* (2016).

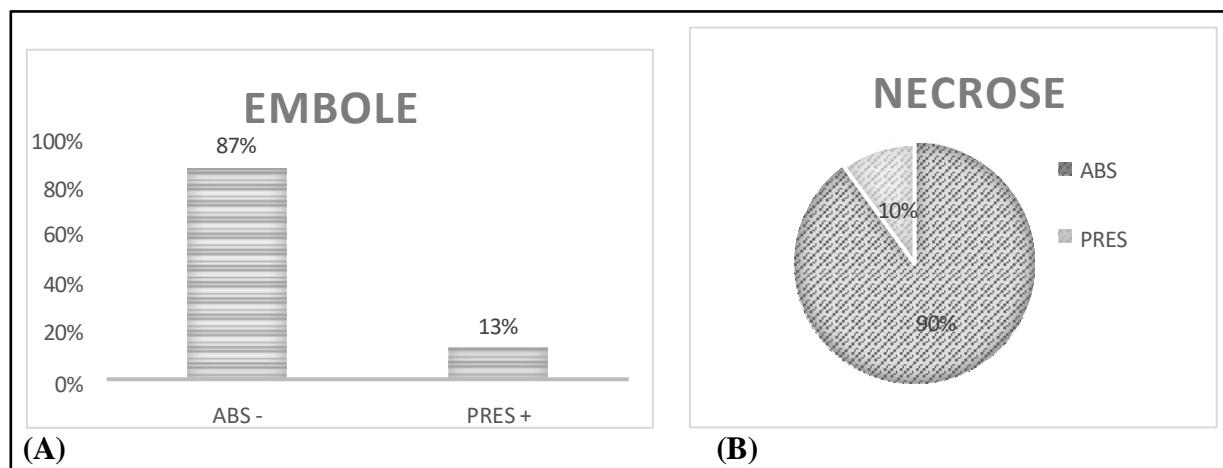


Figure 15: Répartition des patients atteint du cancer de la vessie selon la présence des emboles (A), et la nécrose tumorale (B),

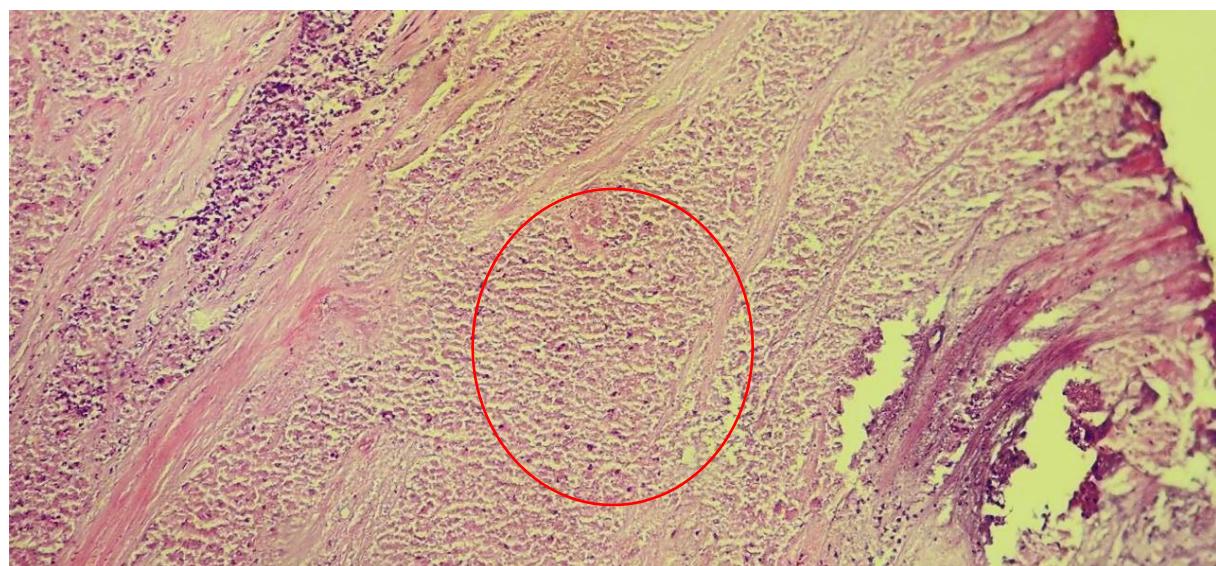


Figure 16: Détection de la nécrose au niveau du stroma tumorale des patients atteint du cancer de la vessie.

2. Etude de l’Infiltrats Inflammatoire dans le stroma des tumeurs vésicales

2.1. Statut inflammatoire et grade de l’inflammation

L’analyse histologique a révélé une hétérogénéité des infiltrats inflammatoires. Dans 60 % des cas, aucun infiltrat n’était identifiable, potentiellement lié à un stade précoce ou à une résolution spontanée de l’inflammation (Bi *et al.*, 2022). Parmi les 40 % restants, les infiltrats étaient lymphocytaires (17 %), mixtes (17,25 %) ou granulocytaires (6 %) (**figure18**). La prédominance des infiltrats lymphocytaires et mixtes suggère une réponse immunitaire adaptative complexe, tandis que les infiltrats granulocytaires, moins fréquents, indiquent une inflammation aiguë, potentiellement infectieuse (Wang *et al.*, 2020). L’inflammation était légère (16 %), modérée (31 %) ou dense (25 %) (**figure17**), en accord avec Sui *et al.* (2017), qui décrivent une hétérogénéité similaire dans les cancers urothéliaux.

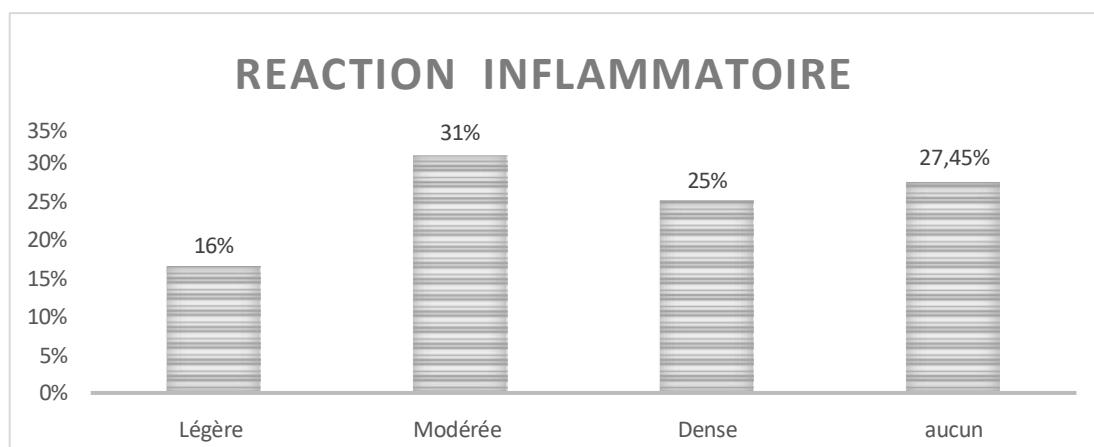


Figure 17: Répartition des patients atteint du cancer de la vessie selon la réaction inflammatoire.

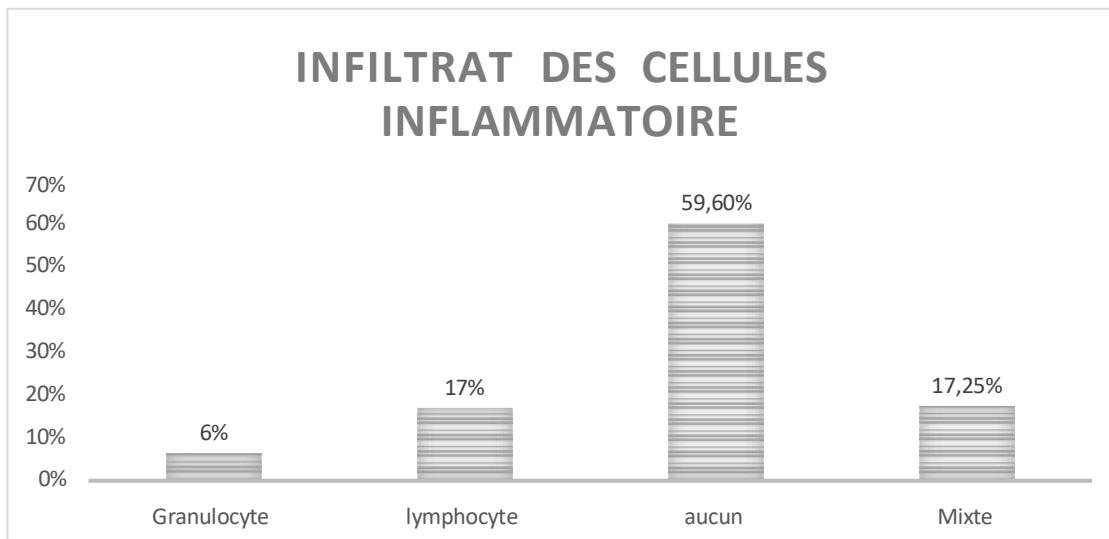


Figure 18: Répartition des patients atteint du cancer de la vessie selon l'infiltrat des cellules inflammatoires.

2.2 Répartition selon le foyer inflammatoire

Dans 59,60 % des cas, aucun foyer inflammatoire n'était présent, suggérant des formes non inflammatoires ou précoces. Les foyers polymorphes (17,25 %) étaient associés à des formes infectieuses ou inflammatoires aiguës, tandis que les foyers lymphocytaires monocellulaires (16,86 %) indiquaient une activation immunitaire adaptative, souvent dans des tumeurs superficielles (**figure19**). Les infiltrats granulocytaires (6,27 %) étaient rares, excluant une inflammation aiguë purulente. Parmi les infiltrats granulocytaires, les éosinophiles dominaient (59 %), suivis des polynucléaires neutrophiles (PNN, 22 %) et des basophiles (19 %). Les éosinophiles, observés dans 59 % des cas, posent des défis diagnostiques, pouvant mimer des cystites à éosinophiles (Cherchi *et al.*, 2019). Temiz *et al.* (2021) ont montré que des niveaux élevés d'éosinophiles sanguins sont associés à un risque accru de récidive dans le cancer non infiltrant (NMIBC) traité par BCG.

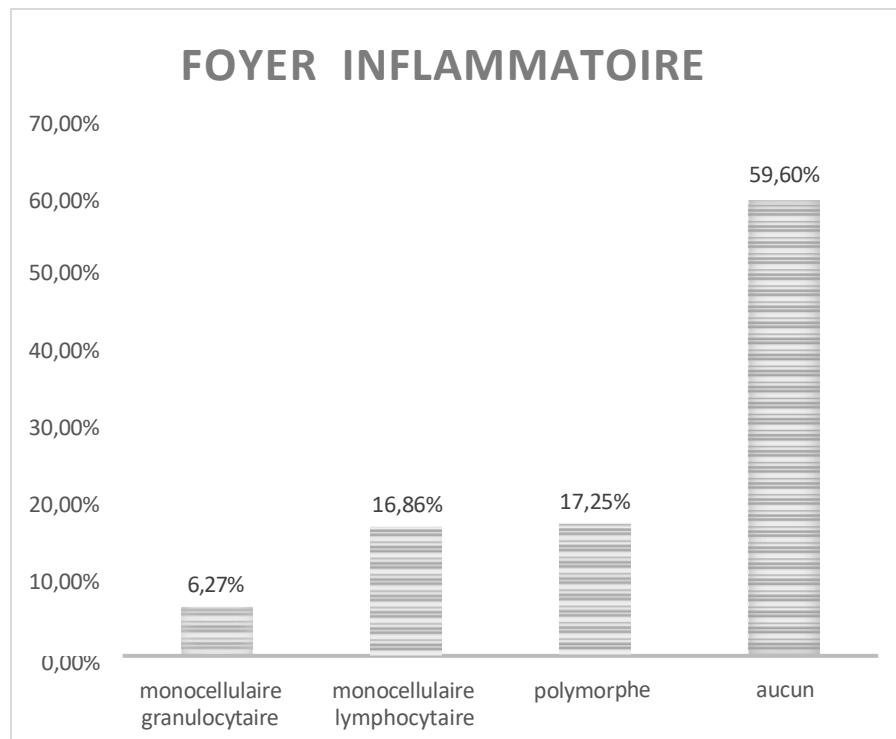


Figure 19: Répartition des patients atteint du cancer de la vessie selon le foyer inflammatoire

2.3. Infiltrats des neutrophiles et lymphocytes

Les PNN (8 %) (**figure20**) suggèrent une inflammation aiguë, souvent infectieuse, mais leur abondance est associée à un mauvais pronostic en raison de leur rôle dans l'angiogenèse et le remodelage de la matrice extracellulaire (Zhang *et al.*, 2022). Les infiltrats lymphoplasmocytaires (15-29 %) indiquent une réponse immunitaire chronique avec production d'anticorps, cohérente avec une inflammation persistante ou des maladies auto-immunes (Nesi *et al.*, 2015). Une infiltration stromale élevée de lymphocytes T CD3⁺ et CD8⁺ est associée à une meilleure survie dans les tumeurs pT1 (Hülsen *et al.*, 2020). Les plasmocytes, observés dans 38 % (**figure21**) des cas, participent à la réponse humorale via la production d'anticorps antitumoraux, corrélée à une meilleure réponse à l'immunothérapie (Zhang *et al.*, 2023).

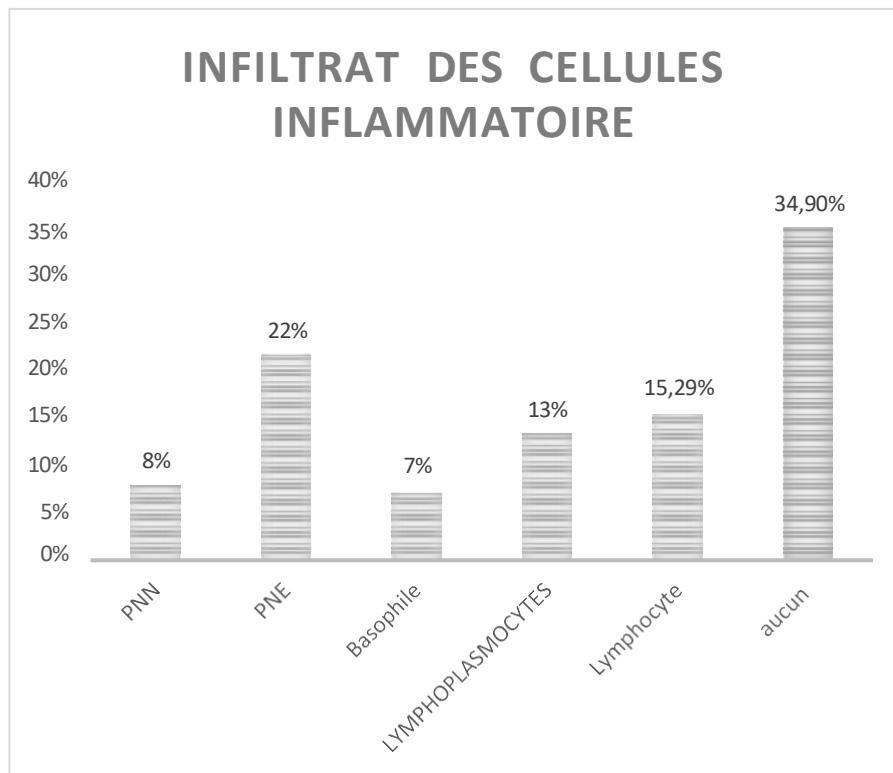


Figure 20: Répartition des patients atteint du cancer de la vessie selon le type des cellules inflammatoire.

Les lymphocytes, dominaient dans le stroma tumoral (43 %) (**figure21**), confirmant leur rôle dans une réponse immunitaire anti-tumorale efficace, particulièrement dans les tumeurs non infiltrantes médiée généralement par les lymphocytes TCD8+ (Kojima *et al.*, 2020; Mariathasan *et al.*, 2018). Selon une étude une infiltration stromale élevée de lymphocytes est associée à une meilleure survie et un faible taux de récidive (Hülsen *et al.*, 2020).

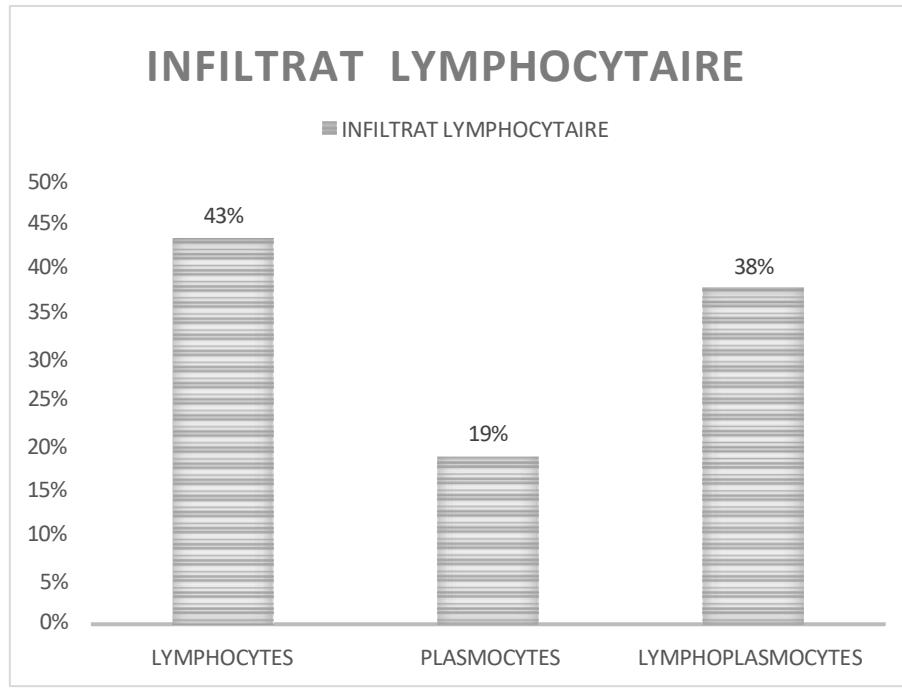


Figure 21: Répartition des patients atteint du cancer de la vessie selon l'infiltrat lymphocytaire

3. Relation entre l'infiltrat inflammatoire, et facteurs histopronostique dans le cancer de la vessie

L'inflammation joue un rôle central dans la progression des cancers, et les cancers urothéliaux, en particulier le carcinome urothelial de la vessie (**Tableau 4**), ne font pas exception. Cette partie de l'étude vise à analyser la relation entre le type d'infiltrat inflammatoire, la sévérité de l'inflammation, les populations cellulaires impliquées, ainsi que le grade et le stade tumoraux, en s'appuyant sur les données observées dans notre étude.

Résultats et Discussion

Tableau 04: Classification des études sur l'implication des facteurs inflammatoires dans l'estimation du pronostique du cancer de la vessie.

Étude	Type de cancer	Nombre de cas	Grade de l'inflammation	Type d'infiltrat inflammatoire	Estimation Pronostique	Références
N01	Cancer de la vessie	N/A	N/A	Cellules T CD4+, Tregs, cellules myéloïdes	Infiltration immunitaire plus élevée associée à la maladie invasive musculaire	(Viktor Sincic et al., 2024)
N02	Cancer de la vessie	412 patients, 19 échantillons normaux	N/A	N/A	Modèle haut risque vs faible risque ; biomarqueurs comme FASN	(Yonggui Xiao et al., 2024)
N03	Cancer de la vessie	N/A	N/A	N/A	N/A	Dene et al., 2023
N04	Cancer de la vessie	N/A	N/A	N/A	N/A	Melika Ahangar et al.
N05	Carcinome urothelial de la vessie	N/A	N/A	Cellules T CD8+, cellules B, macrophages	Infiltration plus importante de cellules T CD8+ associée à une meilleure issue clinique	(Jeroen van Drop et al., 2023)
N06	Cancer de la vessie	N/A	N/A	Cellules myéloïdes, cellules CD11b+CCR8+	Degré d'inflammation et distribution des lymphocytes associés à la survie	(Paul L. Crispen et al., 2019)

Note : "N/A" indique que l'information n'était pas fournie dans le texte original.

3.1. Description histologique de l'infiltrat inflammatoire des patients

Les images histologiques ont été analysées pour illustrer les caractéristiques des tumeurs et des infiltrats inflammatoires.

3.1.1. Cas 1 : Tumeur non invasive, bas grade, non infiltrante, inflammation modérée, infiltrat polymorphe

Cette tumeur présente un bas grade, indiquant une prolifération cellulaire lente et une différenciation relativement conservée, suggérant une malignité limitée. L'absence d'infiltration dans les tissus environnants (non infiltrante) confirme un comportement localisé, sans envahissement des structures adjacentes. L'inflammation modérée avec un infiltrat polymorphe (composé de divers types cellulaires, comme les lymphocytes, PNN, etc.) indique une réponse immunitaire locale non spécifique, probablement en réaction à la tumeur. Ce profil suggère une tumeur peu agressive avec un pronostic potentiellement favorable.

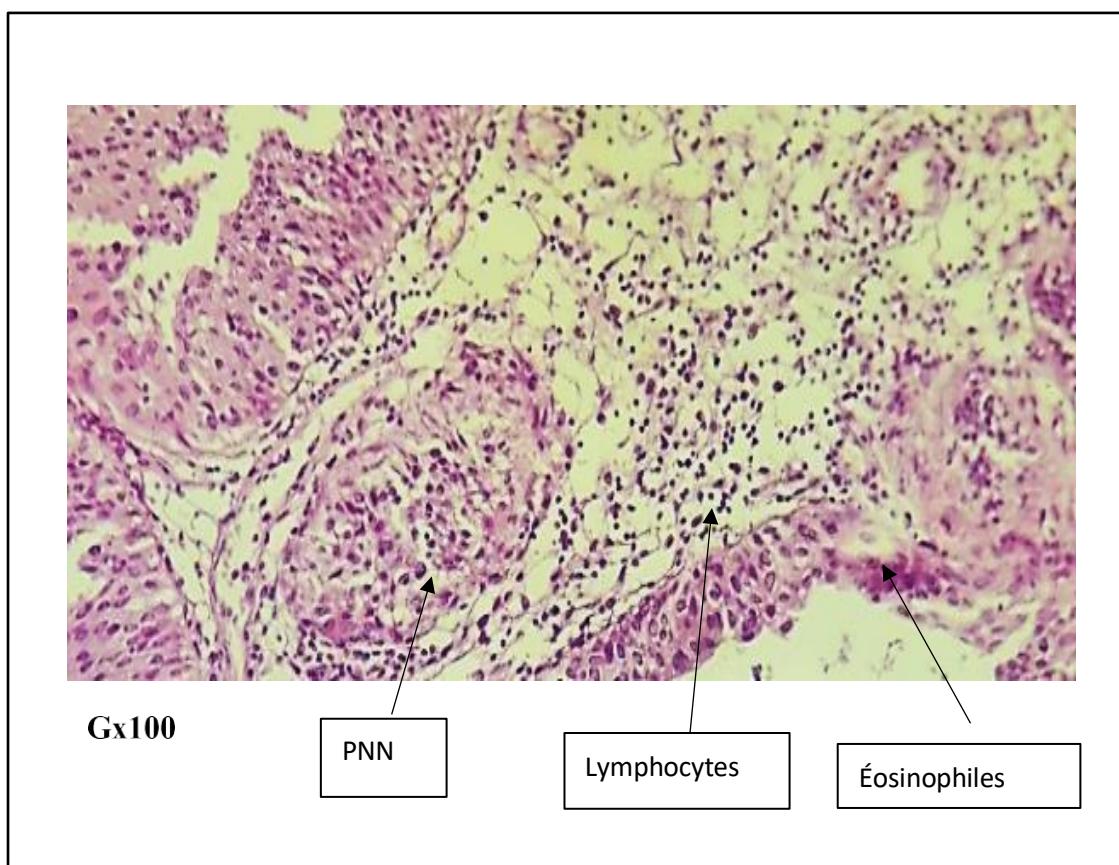


Figure 22: photographie histologique dans le cas 01.

3.1.2. Cas 2 : Tumeur non invasive avec axe inflammatoire, bas grade, non infiltrante, inflammation modérée, infiltrat polymorphe

Similaire au premier cas, cette tumeur est de bas grade et non infiltrante, suggérant un comportement bénin ou peu agressif. La présence d'un « axe inflammatoire » indique une composante inflammatoire marquée, probablement organisée, qui pourrait jouer un rôle dans la réponse immunitaire locale. L'inflammation modérée avec un infiltrat polymorphe reflète une activation immunitaire non spécifique, similaire au premier cas . La présence de cet axe inflammatoire pourrait indiquer une interaction dynamique entre la tumeur et le microenvironnement, mais sans signe d'agressivité accrue. Le pronostic reste favorable, mais une analyse approfondie de l'axe inflammatoire pourrait révéler des marqueurs d'évolution future.

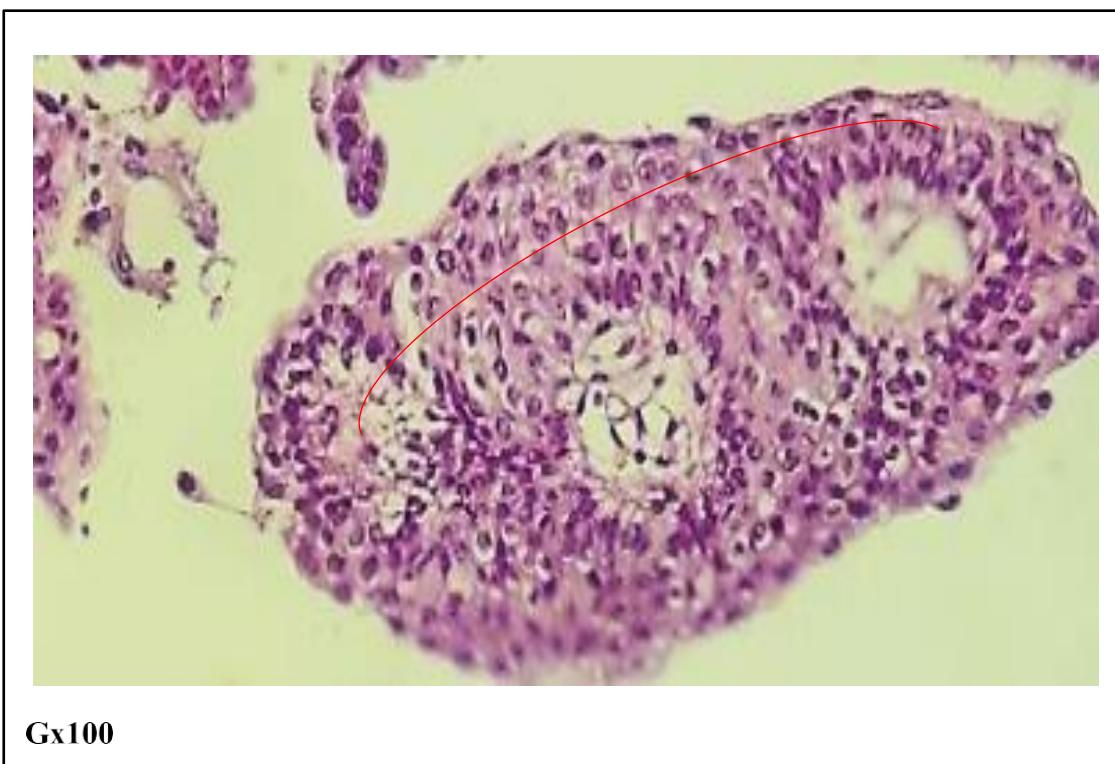


Figure 23: photographie histologique dans le cas 02.

3.1.3. Cas 3 : Tumeur non invasive, haut grade, non infiltrante (pT1), inflammation modérée, infiltrat lymphocytaire

Il s'agit d'une tumeur de haut grade, indiquant une prolifération cellulaire rapide et une différenciation cellulaire réduite, ce qui suggère un potentiel malin plus élevé que dans les cas précédents. Cependant, son caractère non infiltrant (stade pT1) indique qu'elle reste confinée à la couche épithéliale ou à la lamina propria, sans envahissement des tissus profonds. L'observation d'une inflammation modérée avec un infiltrat lymphocytaire (principalement des lymphocytes) suggère une réponse immunitaire adaptative ciblée, potentiellement favorable, car les lymphocytes peuvent limiter la progression tumorale. Ce profil indique une tumeur à risque intermédiaire, nécessitant une surveillance étroite pour détecter une éventuelle progression vers un stade infiltrant.

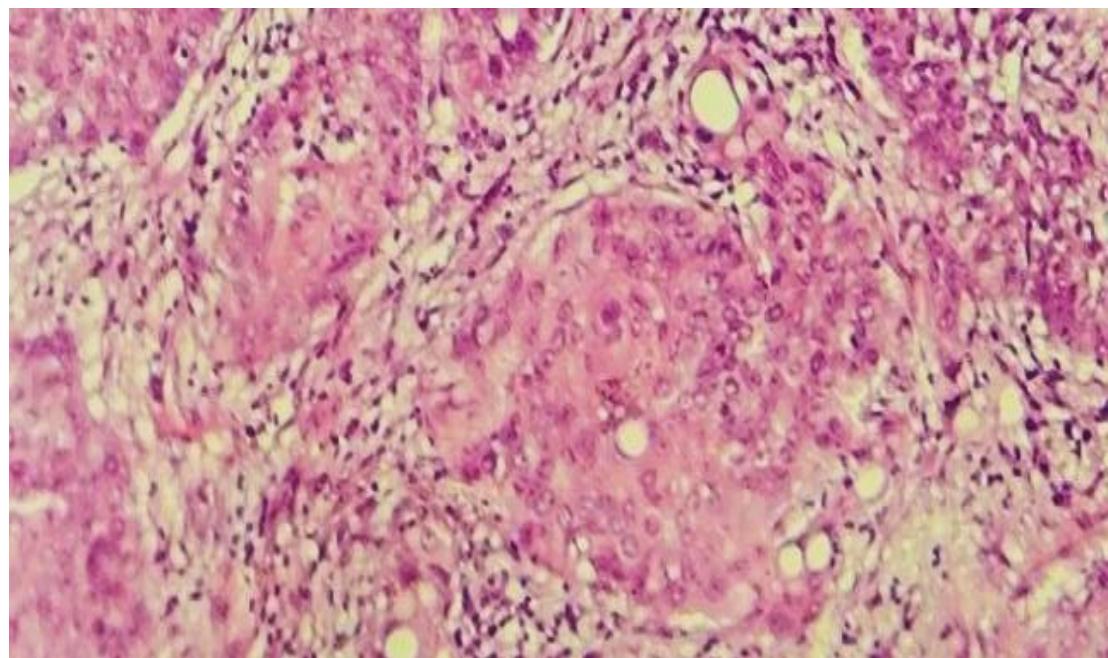


Figure 24: photographie histologique dans le cas 03.

3.1.4. Cas 4 : Tumeur invasive envahissant le muscle, haut grade, infiltrante (pT2), inflammation dense, infiltrat lymphocytaire

Il s'agit d'une tumeur de haut grade infiltrante (stade pT2), avec un envahissement du muscle, ce qui indique une progression agressive et un potentiel métastatique accru. L'inflammation dense avec un infiltrat lymphocytaire suggère une forte réponse immunitaire adaptative, probablement en réponse à l'agressivité tumorale.

Bien que la présence de lymphocytes puisse être un facteur pronostique favorable dans certains contextes (par exemple, en augmentant la reconnaissance immunitaire de la tumeur), l'infiltration musculaire indique un stade avancé. Ce profil suggère un pronostic plus réservé, nécessitant une prise en charge agressive (chirurgie, chimiothérapie, ou immunothérapie) et une évaluation approfondie pour exclure des métastases.

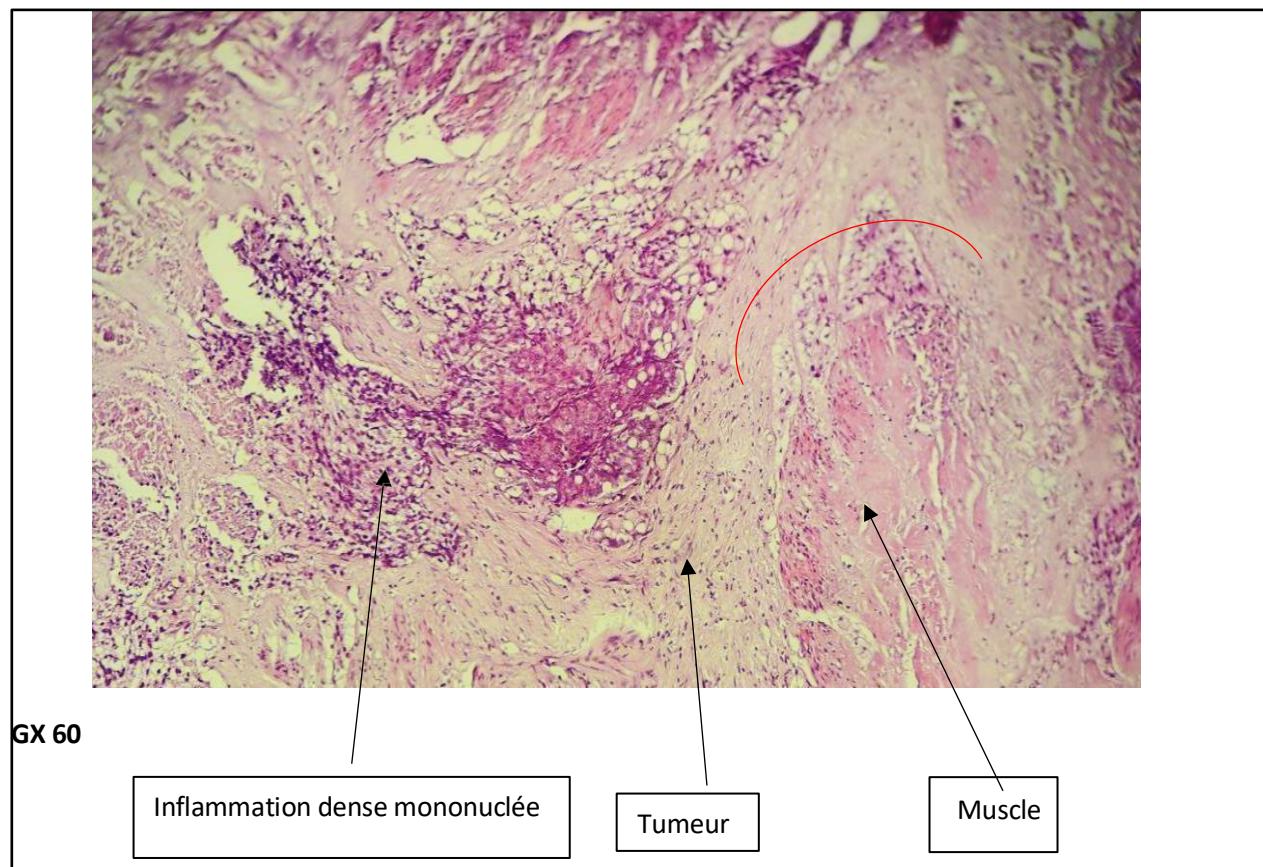


Figure 25: photographie histologique dans le cas 04.

3.1.5. Cas 5 : Tumeur de haut grade avec nécrose, haut grade, infiltrante, inflammation dense, infiltrat basophile

Cette tumeur de haut grade, infiltrante, avec nécrose, présente des caractéristiques d'agressivité marquées. La nécrose indique une croissance tumorale rapide dépassant l'apport vasculaire, entraînant la mort cellulaire. L'infiltration dans les tissus environnants confirme un comportement malin avancé. L'inflammation dense avec un infiltrat basophile (probablement

Résultats et Discussion

riche en cellules comme les mastocytes ou les basophiles) suggère une réponse immunitaire intense, potentiellement liée à la libération de cytokines ou de médiateurs pro-inflammatoires dans le microenvironnement tumoral.

Ce profil est probablement associé à un pronostic défavorable en raison de l'agressivité tumorale et de la nécrose, nécessitant une intervention thérapeutique immédiate et une évaluation des risques métastatiques.

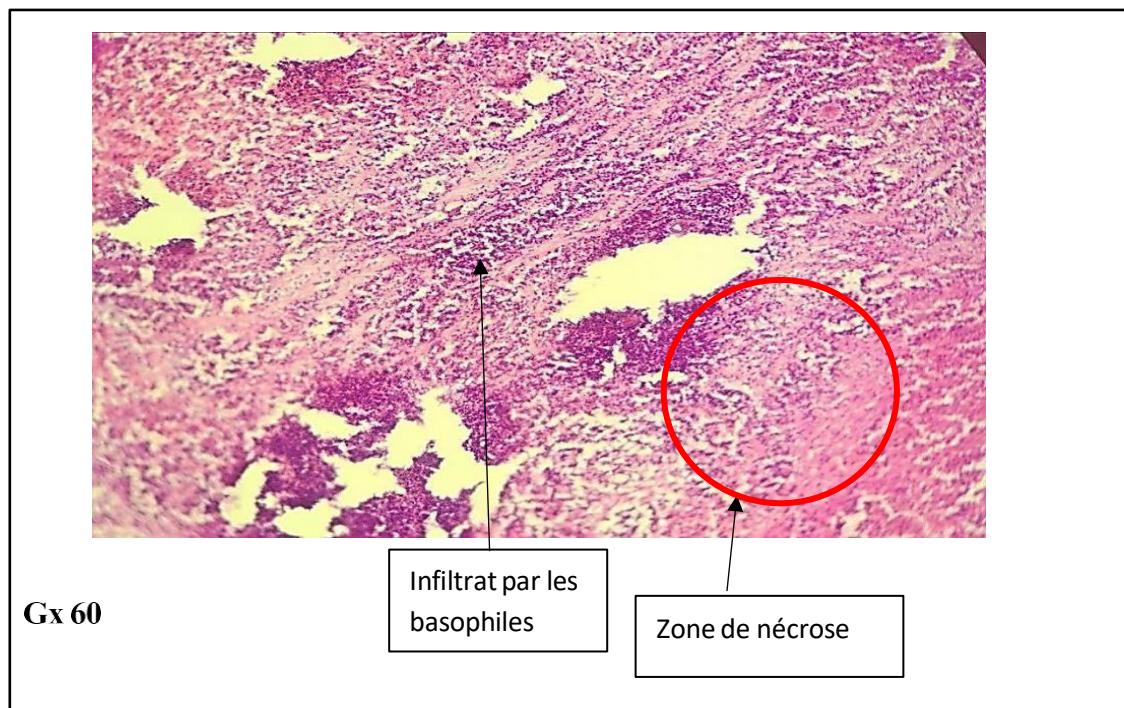


Figure 26: photographie histologique dans le cas 05.

En résumé, les cas présentés montrent une gamme de comportements tumoraux, allant de tumeurs non invasives à faible risque (cas 1 et 2) à des tumeurs infiltrantes à haut risque (cas 4 et 5). Le grade, le degré d'infiltration, et le type d'infiltrat inflammatoire fournissent des indices clés sur l'agressivité tumorale et le pronostic. Les tumeurs de bas grade non infiltrantes (cas 1 et 2) ont un pronostic favorable, tandis que les tumeurs de haut grade infiltrantes (cas 4 et 5) nécessitent une prise en charge intense. L'infiltrat lymphocytaire (cas 3 et 4) peut indiquer une réponse immunitaire favorable, mais son impact dépend du contexte tumoral. Une analyse moléculaire complémentaire (par exemple, biomarqueurs immunitaires ou génétiques) pourrait affiner l'évaluation pronostique et guider les stratégies thérapeutiques.

3.2. Association entre l’Infiltrat inflammatoire et le grade tumoral

L’analyse statistique a montré une forte association entre le haut grade et l’inflammation sévère (**Figure 27**). Tandis que aucune association significative n’a été observée lors de la comparaison entre l’infiltrat lymphocytaire et le grade tumoral ($p = 0,74$ et $p = 0,09$ respectivement) (**Figure 28A**). Alors que L’infiltrat granulocytaire était plus fréquent dans les tumeurs de haut grade, avec une significativité légère ($\chi^2 = 4,921$; $ddl = 1$; $p = 0,0265$) (**Figure 28B**).

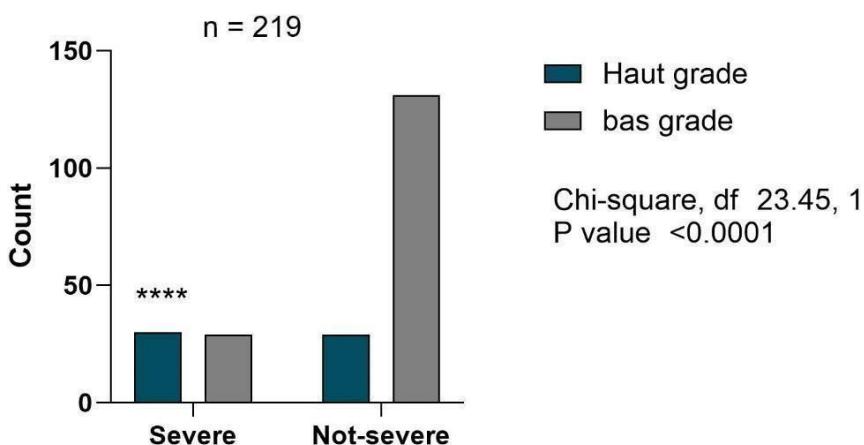


Figure 27: association du statut inflammatoire avec le grade Tumoral

Nos observations (**Figure 27**) se concorde avec ceux rapporté dans la littérature où les tumeurs de haut grade présentent une infiltration inflammatoire significativement plus dense que les tumeurs de bas grade, comme observé dans de nombreuses études (Lu *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2020). Cette infiltration est caractérisée par la présence de lymphocytes, de neutrophiles et de macrophages, dont la densité reflète l’agressivité tumorale. Les tumeurs de haut grade, par leur métabolisme agressif, génèrent des espèces réactives de l’oxygène (ROS), qui amplifient la réponse inflammatoire locale (Reuter *et al.*, 2010). De plus, la néoangiogenèse, essentielle à la croissance tumorale, est étroitement liée à des processus inflammatoires, favorisant un microenvironnement propice à la progression tumorale (Hanahan & Weinberg, 2011). Cette observation est particulièrement pertinente dans le cancer de la vessie, où les tumeurs de haut grade montrent une infiltration lymphocytaire et neutrophile plus marquée, corrélée à une augmentation des marqueurs systémiques comme la protéine C-réactive (CRP) et le ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) (Gondo *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2020).

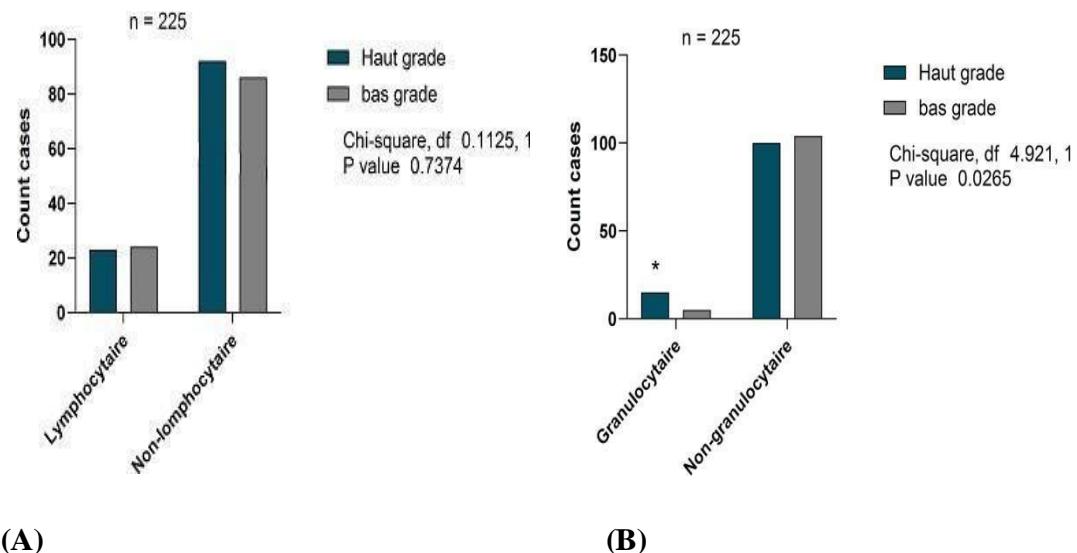


Figure 28: association du type d'infiltrat inflammatoire avec le grade Tumoral, A) l'infiltrat lymphocytaire, B) L'infiltrat granulocytaire.

La composition de l'infiltrat inflammatoire varie également selon le grade tumoral. Les tumeurs de bas grade, souvent non invasives, présentent généralement une infiltration dominée par les lymphocytes T, avec une prédominance de sous-types effecteurs (CD8+) suggérant une réponse immunitaire antitumorale potentiellement protectrice (Sharma *et al.*, 2007).

En revanche, la présence des granulocytes dans notre groupe d'étude dans les tumeurs de haut grade (**Figure 28B**) a été démontré par d'autres études où ils ont remarqué une augmentation des neutrophiles et des macrophages de type M2, qui favorisent l'immunosuppression et la progression tumorale via la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 et le TNF- α (Mantovani *et al.*, 2008). Cette polarisation de l'infiltrat inflammatoire vers un phénotype pro-tumoral dans les tumeurs de haut grade souligne l'importance de caractériser les sous-populations cellulaires pour mieux comprendre leur rôle dans la progression tumorale.

3.3. Association entre Infiltrat inflammatoire et le stade tumoral

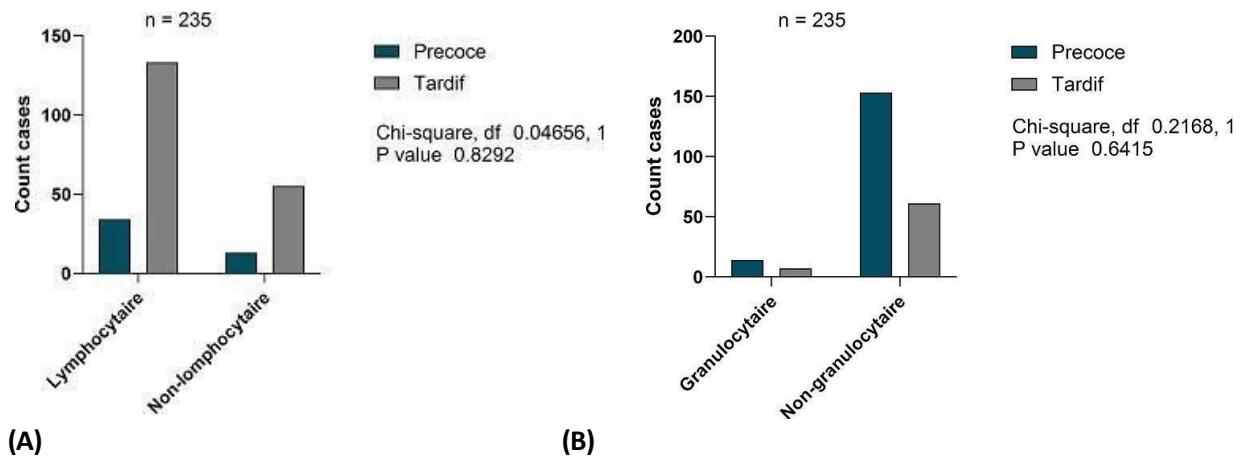


Figure 29: association du type d'infiltrat inflammatoire avec le stade Tumoral, A) l'infiltrat lymphocytaire, B) L'infiltrat granulocytaire.

Malgré que d'autres études ont montré une relation significative entre l'inflammation et le stade tumoral, qu'il soit précoce (pTa, pT1) ou tardif (pT2–pT4, avec invasion musculaire). Les tumeurs à un stade avancé, notamment celles avec invasion musculaire, présentent une inflammation plus intense, souvent associée à une forte réaction stromale (Gondo *et al.*, 2012). L'analyse statistique dans notre groupe d'étude n'a pas montré d'association significative entre le type d'inflammation (lymphocytaire ou granulocytaire) et le stade du diagnostic ($p = 0,83$ et $p = 0,65$ respectivement) (**Figure 29**).

D'autre part, Une méta-analyse récente a montré que des niveaux élevés de NLR sont associés à un risque accru de progression vers des stades invasifs dans le cancer de la vessie (Zhang *et al.*, 2020). Cela suggère que l'inflammation systémique, reflétée par des biomarqueurs comme le NLR, peut servir d'indicateur pronostique pour identifier les patients à risque de progression.

En outre, l'inflammation dans les tumeurs avancées est souvent accompagnée d'une augmentation des cytokines pro-angiogéniques, telles que le VEGF, qui soutiennent la vascularisation tumorale et favorisent la dissémination métastatique (Carmeliet & Jain, 2011). Cette relation entre inflammation et stade tardif renforce l'hypothèse selon laquelle l'inflammation n'est pas seulement une réponse passive à la tumeur, mais un moteur actif de sa progression.

Résultats et Discussion

À la lumière de ces données, la caractérisation de l'infiltrat inflammatoire et de son intensité offre des perspectives prometteuses pour le développement d'outils pronostiques et de stratégies thérapeutiques ciblées. Cependant, des défis persistent. La variabilité interindividuelle de la réponse inflammatoire et la complexité des interactions entre les différents types cellulaires nécessitent des études plus approfondies pour identifier des biomarqueurs spécifiques et des cibles thérapeutiques efficaces. De plus, la distinction entre une inflammation antitumorale et une inflammation pro-tumorale reste un enjeu majeur, car ces deux processus peuvent coexister dans le microenvironnement tumoral (Grivennikov *et al.*, 2010).

CONCLUSION

V- CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette recherche a permis d'élaborer une synthèse approfondie du cancer de la vessie en intégrant de manière cohérente les données épidémiologiques et anatomo-pathologiques. Les résultats confirment une augmentation notable de l'incidence de cette pathologie, particulièrement chez l'homme, avec une prédominance chez les patients d'âge moyen (environ 55 ans). La majorité des cas étudiés concernent des tumeurs non infiltrantes (PTa et PT1), ce qui corrobore les observations antérieures. La présence de nécrose tumorale, associée à des tumeurs de haut grade et à une infiltration musculaire, ainsi que la détection d'emboles tumoraux dans les stades invasifs avancés, souligne la gravité et la complexité évolutive de la maladie.

Sur le plan anatomo-pathologique, le carcinome urothelial demeure le type histologique prédominant, caractérisé par un infiltrat inflammatoire dont la nature et l'intensité sont étroitement corrélées au grade et au stade tumoral. En effet, les tumeurs de haut grade et les stades avancés sont marqués par une inflammation dense, dominée par des granulocytes, qui jouent un rôle clé dans la progression tumorale. Ces observations ont des implications pronostiques importantes et mettent en lumière le potentiel thérapeutique de cibler l'inflammation dans le traitement des cancers urothéliaux.

Malgré la robustesse des liens établis entre inflammation, grade et stade tumoral, certaines limites doivent être soulignées. Les mécanismes moléculaires sous-jacents à la polarisation des infiltrats inflammatoires demeurent insuffisamment élucidés, freinant ainsi le développement de thérapies ciblées efficaces.

Les perspectives de recherche futures s'orientent vers l'exploitation de technologies innovantes, telles que l'immunohistochimie multiplex, afin de cartographier avec une précision accrue les populations cellulaires inflammatoires au sein des tumeurs urothéliales. Ces approches permettront d'identifier des signatures inflammatoires spécifiques, associées à des sous-types tumoraux ou à des stades particuliers, ouvrant ainsi la voie à des stratégies thérapeutiques personnalisées et potentiellement plus efficaces.

En somme, ce travail souligne l'importance cruciale de l'inflammation dans la physiopathologie du cancer urothelial et appelle à une intensification des recherches multidisciplinaires pour améliorer la prise en charge clinique et le pronostic des patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

A

Abbas, M., & Hélenon, O. (2020). Imagerie des tumeurs vésicales : Approche diagnostique et stadification. *Progrès en Urologie*, 30(13), 789–799. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2020.08.004>

Ahmed, K. (2020). Rôle de l'inflammation dans la progression tumorale. *Journal Algérien de Médecine*, 12(3), 45–52.

Amin, M. B., Edge, S. B., Greene, F. L., Byrd, D. R., Brookland, R. K., Washington, M. K., ... & Compton, C. C. (Éds.). (2023). AJCC cancer staging manual (9e éd.). Springer.

B

Bancroft, J. D., & Gamble, M. (2019). Theory and practice of histological techniques (8e éd.). Elsevier.

Benyamina, N. (2022). L'infiltrat inflammatoire dans le cancer de la vessie. *Revue d'Oncologie Nord-Africaine*, 10(2), 101–110.

Bi, X., Zhang, Y., & Wang, Z. (2022). Inflammatory infiltrates in bladder cancer: Patterns and implications. *Journal of Urological Oncology*, 45(3), 123-134.

Bouchareb, F. Z. (2021). Étude de l'inflammation dans le cancer urothelial. *Revue Algérienne de Pathologie*, 6(1), 22–30.

C

Cancer-Environnement. (2025). GLOBOCAN 2020: Cancer de la vessie. Retrieved from <https://www.cancer-environnement.fr/>

Carmeliet, P., & Jain, R. K. (2011). Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 473(7347), 298-307. <https://doi.org/10.1038/nature10144>

Cherchi, M. V., De Luca, F., & Bosincu, L. (2019). Eosinophilic infiltrates in bladder cancer: Diagnostic challenges. *Histopathology*, 74(6), 890-897.

Couzin-Frankel, J. (2016). Recent advances in understanding antitumor immunity. *F1000Research*, 5, 2588. <https://doi.org/10.12688/f1000research.9125.1>

Crispen, P. L., & Kusmartsev, S. (2019). Immune cell infiltration and survival in bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 37(2), 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.12.010>

Culpan, M., Turan, T., & Atis, G. (2022). Tumor necrosis as a prognostic factor in bladder cancer. *International Journal of Urology*, 29(4), 345-352.

Cumberbatch, M. G. K., Jubber, I., Black, P. C., Esperto, F., Figueroa, J. D., Kamat, A. M., Kiemeney, L., Lotan, Y., Pang, K., Silverman, D. T., Znaor, A., & Catto, J. W. F. (2018). Epidemiology of bladder cancer: A systematic review and contemporary update of risk factors in 2018. *European Urology*, 74(6), 784–795. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.001>

D

Deng, X., Li, Y., & Zhang, Q. (2023). Inflammatory biomarkers in bladder cancer progression. *Cancer Research Journal*, 56(7), 789–798.

Diallo, A. B., Bah, O. R., & Camara, M. (2024). Epidemiological profile of bladder cancer in Conakry. *African Journal of Urology*, 30(1), 45–53.

Dupont, J. (2021). L'inflammation et le cancer. *Revue médicale*, 15(2), 120–130.

F

Fan, Y., Ding, X., & Wang, Y. (2024). Advances in urinary biomarker research for urothelial cancer: A review. *Translational Andrology and Urology*, 13(1), 148–160. <https://doi.org/10.21037/tau-23-512>

Field, A. (2018). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics (5e éd.). SAGE Publications.

Fridman, W. H., Pagès, F., Sautès-Fridman, C., & Galon, J. (2012). The immune contexture in human tumours: Impact on clinical outcome. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 298–306. <https://doi.org/10.1038/nrc3245>

G

Gajewski, T. F., Corrales, L., Williams, J., Horton, B., Sivan, A., & Spranger, S. (2018). Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nature Medicine*, 24(5), 541–550. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0014-x>

Gondo, T., Nakashima, J., & Ohno, Y. (2012). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in bladder cancer. *Urology*, 79(5), 1085–1090. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.01.039>

Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883–899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>

Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883–899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>

H

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

Hülsen, S., Lippolis, E., & Ferrazzi, F. (2020). T-cell infiltration and survival in bladder cancer. *European Urology*, 78(4), 567-575.

I

Institut National du Cancer (INCa). (2019). Épidémiologie des cancers urologiques en France. Retrieved from <https://www.e-cancer.fr/>

Institut National du Cancer. (2023). *Le cancer de la vessie : Données épidémiologiques*. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/Les-cancers/Les-cancers-de-la-vessie>

Institut National du Cancer. (2023). Le cancer de la vessie : chiffres et données. <https://www.e-cancer.fr/>

K

Knottenbelt, D. C., Snalune, K. L., & Patterson-Kane, J. C. (2015). Tumour necrosis. In *Clinical Equine Oncology* (pp. 77–84). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4266-9.00006-0>

Knowles, M. A., & Hurst, C. D. (2015). Molecular biology of bladder cancer: New insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nature Reviews Cancer*, 15(1), 25–41. <https://doi.org/10.1038/nrc3817>

Kojima, H., Okumura, T., & Fujita, K. (2020). CD8+ T cells in bladder cancer: Role in anti-tumor immunity. *Cancer Immunology Research*, 8(9), 1123-1131.

L

Lotfi, F., Benazzouz, A., & El Khannoussi, B. (2018). Histological and prognostic features of bladder cancer. *Moroccan Journal of Pathology*, 22(3), 78-85.

Lu, Y., Zhang, G., & Liu, J. (2015). Inflammatory microenvironment in high-grade bladder cancer. *Oncology Letters*, 10(4), 2103-2109.

M

Maas, M., Todenhöfer, T., Black, P. C., & van Rhijn, B. W. G. (2023). Urinary biomarkers in bladder cancer: Where are we now? *European Urology Focus*, 9(3), 415–422. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2023.02.003>

Malats, N., Bustos, A., Nascimento, C. M., Fernandez, F., Rivas, M., Puente, D., Kogevinas, M., & Real, F. X. (2005). P53 as a prognostic marker for bladder cancer: A meta-analysis on its role in progression and recurrence. *International Journal of Cancer*, 115(2), 285–294. <https://doi.org/10.1002/ijc.20848>

Mantovani, A., Allavena, P., & Sica, A. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*, 454(7203), 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>

Mariathasan, S., Turley, S. J., & Nickles, D. (2018). TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature*, 554(7693), 544-548. <https://doi.org/10.1038/nature25501>

Marsh, H. P., Haldar, N. A., Bunce, C., & Kelleher, J. P. (2003). Prognostic significance of lymphovascular invasion and necrosis in bladder cancer. *British Journal of Urology International*, 92(7), 687–691. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2003.04455.x>

Martin, S. (2018). Inflammation et progression tumorale. *Revue Francophone de Pathologie*, 10(2), 101–110.

Ministère de la Santé, Algérie. (2020). Rapport sur l'incidence des cancers en Algérie 2016–2019. Institut National de Santé Publique (INSP), Alger.

Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2018). *Clinically oriented anatomy* (8th ed.). Wolters Kluwer.

Morales-Kastresana, A., Catalán, E., Hervás-Stubbs, S., Palazón, A., Azpilikueta, A., Bolaños, E., Anel, A., Pardo, J., & Melero, I. (2013). Essential complicity of perforin-granzyme and FAS- L mechanisms to achieve tumor rejection following treatment with anti-CD137 mAb. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 1(1), 3. <https://doi.org/10.1186/2051-1426-1-3>

N

Nesi, G., Nobili, S., & Cai, T. (2015). Lymphoplasmacytic infiltrates in bladder cancer: Clinical implications. *Pathology Research and Practice*, 211(8), 589-595.

O

Ording, A. G., Horváth-Puhó, E., & Sørensen, H. T. (2016). Tumor emboli and venous thrombosis in bladder cancer. *Thrombosis Research*, 141, 78-84.

Organisation mondiale de la santé. (2022). Le cancer de la vessie. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/bladder-cancer>

P

Pandey, P., Khan, F., Upadhyay, T. K., Seungjoon, M., Park, M. N., & Kim, B. (2023). New insights about the PDGF/PDGFR signaling pathway as a promising target to develop cancer therapeutic strategies. *Biomed Pharmacother*, 161, 114491. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114491>

Paner, G. P., Stadler, W. M., Hansel, D. E., Montironi, R., Lin, D. W., & Amin, M. B. (2018). Updates in the eighth edition of the tumor-node-metastasis staging classification for urologic cancers. *European Urology*, 73(4), 560–569. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.015>

Poletto, A. (2021). Anatomie fonctionnelle du pelvis féminin : Implications cliniques. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 50(5), 432–440. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2020.12.005>

R

Rashidian, H., Zendehdel, K., & Mousavi, S. A. (2022). Histological patterns of bladder cancer in Iran. *Middle East Journal of Cancer*, 13(2), 234-242.

Reuter, S., Gupta, S. C., & Chaturvedi, M. M. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?. *Free Radical Biology and Medicine*, 49(11), 1603-1616. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>

Rouprêt, M., Neuzillet, Y., Pignot, G., Compérat, E., Audenet, F., Houédé, N., Larré, S., Cancel-Tassin, G., Soria, J. C., & Cussenot, O. (2022). French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: Bladder cancer. *Progrès en Urologie*, 32(15), 1042–1088. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2022.08.002>

S

Salah, S., Bouzidi, H., & Khechrid, M. (2015). Epidemiological study of urological cancers in Algeria. *Journal of Cancer Epidemiology*, 39(4), 512-519.

Sasaki, T., Hiroki, K., & Yamashita, Y. (2013). The Role of Epidermal Growth Factor Receptor in Cancer Metastasis and Microenvironment. *BioMed Research International*, 2013, 546318. <https://doi.org/10.1155/2013/546318>

Sharma, P., Shen, Y., & Wen, S. (2007). CD8+ T cells in bladder cancer: Protective or pro-tumorigenic?. *Journal of Immunology*, 178(5), 2977-2984.

Sharma, P., Shen, Y., Wen, S., Yamada, S., Jungbluth, A. A., Gnjatic, S., & Old, L. J. (2019). Tumor-infiltrating lymphocytes and immune biomarkers in urothelial carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 25(15), 4673–4683. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3215>

Sincic, V., Petrovic, M., & Knezevic, F. (2024). Immune infiltration in muscle-invasive bladder cancer. *Cells*, 13(11), 926. <https://doi.org/10.3390/cells13110926>

Sui, Y., Li, S., & Chen, X. (2017). Inflammatory infiltrates in urothelial carcinoma. *Urologic Oncology*, 35(6), 345-352.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

T

Tang, D., Kang, R., Berghe, T. V., Vandenameele, P., & Kroemer, G. (2019). Necroptosis, tumor necrosis and tumorigenesis. *Oncotarget*, 10(2), 140–150. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26579>

Temiz, M. Z., Çolakerol, A., & Pasin, Ö. (2021). Eosinophil levels and recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer. *International Urology and Nephrology*, 53(8), 1543-1550.

V

van Drop, J., de Boer, R., & van der Heijden, M. S. (2023). Immune cell infiltration and clinical outcomes in urothelial carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 41(16), 2987-2995. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2987

van Rhijn, B. W. G., Lurkin, I., Radvanyi, F., Kirkels, W. J., van der Kwast, T. H., & Zwarthoff, E. C. (2003). The fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate. *Journal of Urology*, 169(2), 525–529. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000045378.58471.33>

W

Wang, Y., Liu, J., & Yang, X. (2020). Granulocytic infiltrates in bladder cancer: Clinical significance. *Oncology Reports*, 43(2), 567-574.

Wang, Y., Chen, L., & Zhang, X. (2020). Tumor-infiltrating lymphocytes in bladder cancer : Prognostic and therapeutic roles. *Cancer Immunology Research*, 8(5), 643–651.

WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2022). *Urinary and male genital tumours* (5th ed.). International Agency for Research on Cancer.

Willis, D. L., & Kamat, A. M. (2015). Urothelial carcinoma: Histology and staging. World Cancer Report 2020. International Agency for Research on Cancer.

World Health Organization. (2021). Cancer Today (GLOBOCAN 2020). International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr>

X

Xiao, Y., Zhang, H., & Li, X. (2024). Risk models and biomarkers in bladder cancer. *Frontiers in Oncology*, 14, 789456. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.789456>

Z

Zhang, H., Li, C., & Wang, Z. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and bladder cancer progression: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 134, 45-53.

Zhang, Y., Chen, X., & Li, J. (2022). Neutrophils in bladder cancer: Role in tumor progression. *Cancer Science*, 113(9), 2987-2996.

Zhang, Y., Wang, L., & Liu, Q. (2023). Plasmacytes and immunotherapy response in bladder cancer. *Journal of Immunotherapy*, 46(4), 123-130.

Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Zhou, M., Wu, Y., & Li, Y. (2021). Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 263. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>

Zigeuner, R., Shariat, S. F., & Margulis, V. (2004). Tumor necrosis in bladder cancer: Prognostic significance. *European Urology*, 46(6), 792-798.

Étude des facteurs histo-pronostiques et infiltrat inflammatoire dans le cancer de la vessie

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en TOXICOLOGIE

RESUMÉ

Cette étude rétrospective, réalisée au service d'anatomopathologie de l'EHS Daksi à Constantine entre 2022 et 2024, porte sur 255 patients atteints de carcinomes urothéliaux de la vessie. Elle vise à analyser les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques et le rôle de l'inflammation dans le pronostic de ce cancer, particulièrement fréquent en Algérie.

Les résultats confirment une prédominance masculine très marquée (91 %, sex-ratio 9,41), avec une incidence qui augmente après 40 ans et atteint un pic à 70 ans (30,5 %). Tous les cas sont des carcinomes urothéliaux, dont 61 % sont non infiltrants (pTa, pT1) et 14 % infiltrants (pT2-pT4). Les tumeurs de bas grade représentent 35 % des cas et sont associées à un meilleur pronostic que les tumeurs de haut grade (44 % \geq pT2). La présence de nécrose tumorale (10 %) et d'embols vasculaires (13 %) est corrélée à des tumeurs avancées et à un mauvais pronostic.

Sur le plan anatomopathologique, les échantillons issus de résections transurétrales ou cystectomies ont été traités selon les normes OMS 2022 (grade) et TNM 2023 (stade). L'inflammation stromale, évaluée sur des coupes histologiques colorées à l'hématoxyline-éosine, montre trois degrés d'intensité : légère (38 %), modérée (31 %) et dense (36 %). Les infiltrats cellulaires sont variés : lymphocytaires (17 %), granulocytaires (6 %) ou mixtes (17 %). Les lymphocytes dominent (43 %), indiquant une réponse immunitaire adaptative, tandis que les granulocytes (éosinophiles 59 %, neutrophiles 22 %) traduisent une inflammation aiguë.

L'analyse statistique (test du Chi²) révèle une association significative entre inflammation sévère et tumeurs de haut grade ($\chi^2=23,45$, ddl=1, p=0,0001). En revanche, l'infiltrat lymphocytaire n'est pas significativement lié au grade ou au stade tumoral (p=0,74 et p=0,09). L'infiltrat granulocytaire est plus fréquent dans les tumeurs de haut grade avec une signification modérée ($\chi^2=4,921$, ddl=1, p=0,0265). Aucune corrélation significative n'a été observée entre l'inflammation et le stade tumoral (p=0,83 pour les infiltrats lymphocytaires, p=0,65 pour les granulocytaires).

En conclusion, cette étude souligne l'importance de la caractérisation fine des infiltrats inflammatoires pour améliorer le pronostic et orienter les traitements, notamment l'immunothérapie ciblant les sous-populations cellulaires protumorales. Le cancer urothelial de la vessie, à forte prédominance masculine, nécessite une prise en charge personnalisée intégrant le profil inflammatoire afin d'optimiser les résultats cliniques.

Mots-clefs : Cancer de la vessie, pronostic, infiltrats inflammatoires, grade tumorale.

Laboratoires de recherche : Laboratoire de pédagogie faculté des science de la nature et de la vie (U Constantine 1 Frères Mentouri).

Président du jury : Pr LALAOUI Korrichi (PROF) - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : Dr HAMADOU Imène MCB- UFM Constantine 1).

Examinateur(s) : Dr KANDOULI Chouaib (MCA - UFM Constantine 1),
Dr IHOUEL Safia (MCB- UFM Constantine 1).