

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Salah Bounider
Constantine 03
Faculté de Médecine
Constantine



جامعة صالح بونيدر
قسنطينة 03
كلية الطب
قسنطينة

THESE

Pour l'Obtention du
Grade de Doctorat en Sciences Médicales

**CARCINOME UROTHELIAL DE LA VESSIE :
ETUDE ANATOMOCLINIQUE, FACTEURS
HISTOPRONOSTIQUES ET MUTATION DU GENE P53 DANS
LES TUMEURS INFILTRANTES**

Présentée par :
Docteur MAHDJOUR Amina
Maitre assistante en Anatomie et Cytologie Pathologiques

Devant le jury :

Professeur BENAHSENE Karima	Présidente	Université Constantine 3
Professeur BENSACI Sabah	Directrice	Université Constantine 3
Professeur BEDDAR Leila	Examineur	Université Constantine 3
Professeur BOUSSOUF Nadir	Examineur	Université Constantine 3
Professeur HAMDUCHE Souad	Examineur	Université Constantine 3
Professeur SAYOUD Riad	Examineur	Université Constantine 3
Professeur OUHIDA Sorya	Examineur	Université Sétif

Soutenue le : 15/02/2023

DEDICACES

A MA TRES CHERE MAMAN

Aucun mot n'est assez fort pour te témoigner tout l'amour et la reconnaissance que j'ai pour toi, toi qui m'a tout donné, tout appris et qui m'a soutenu en toute circonstances. Tes Dou'as quotidiens me donnent de la force pour continuer, tu es ma force, ma fierté, mon exemple.

Qu'allah te garde et t'accorde la santé et la longévité.

A MON MARI

Merci à toi mon âme sœur pour ton soutien inconditionnel et pour ta patience. Je t'en serrai éternellement reconnaissante. Qu'Allah renforce d'avantage notre union.

A MES FILLES INES ET ANFEL

Aux prunelles de mes yeux, merci de m'avoir offert le meilleur des cadeaux : la maternité, vous êtes ma joie, mon bonheur et ma raison de vivre.

A MES FRERES ET SŒURS

La fraternité n'a pas de prix, merci infiniment pour votre soutien moral, votre simple présence me reconforte. Puisseons-nous demeurer unis par la grâce de Dieu.

A MA BELLE FAMILLE

Vous êtes des personnes adorables, votre disponibilité m'a facilité la tâche, je ne vous remercierai jamais assez.

A LA MEMOIRE DE MON PERE LE PROFESSEUR

AZZEDINE MAHDJOUR

Les mots m'échappent, mon cœur est triste et mes yeux te pleurent toujours. J'aurais tellement voulu te voir assis me regarder présenter ce travail et lire la fierté dans tes yeux, mais malheureusement ALLAH en a décidé autrement.

Qu'Allah t'accueille dans son vaste paradis.

Amine

REMERCIEMENTS

*La présentation de ce modeste travail m'offre l'opportunité d'exprimer ma profonde gratitude à Madame la directrice de thèse le Professeur **BENSACI SABAH**, Médecin chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques EHS Daksi, qui a bien voulu diriger ce travail. Votre disponibilité, votre soutien indéfectible et votre souci constant du détail ont accompagné la réalisation de ce travail. Merci pour vos conseils précieux et votre encadrement.*

*Je remercie le Professeur **BENAHSENE KARIMA**, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse malgré ses multiples et importantes occupations. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude pour son accueil et sa disponibilité.*

*Je remercie le Professeur **BEDDAR LEILA**, pour sa gentillesse, ses encouragements ainsi que pour ses précieux conseils. Veuillez trouver ici, l'assurance de mon plus profond respect.*

*A Monsieur le professeur **BOUSSOUF NADIR**, veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude. Depuis le début, vous avez orienté mon travail, aidé, conseillé, je vous suis reconnaissante pour tout le temps précieux que vous m'avez accordé malgré vos occupations.*

*Au Professeur **HAMDOUCHE SOUAD**, très honoré par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail de thèse. Merci pour la qualité de nos échanges. Veuillez trouver ici, l'expression de ma sincère gratitude.*

*Je remercie le Professeur **SAYOUD RIAD**, pour son accueil chaleureux à chaque fois et pour m'avoir facilité l'accès aux dossier des malades. Merci infiniment pour votre gentillesse et votre modestie.*

*Je remercie vivement le Professeur **OUHIDA SORYA**, Vous avez été un guide et une conseillère attentive. Vous m'avez orienté et aidé dans ma recherche, vous avez été un acteur majeur dans la réalisation de ce travail. Merci infiniment.*

*Au Professeur **LEMAICI NACER**, vous avez été d'un apport inestimable dans l'élaboration de ce travail. Merci infiniment.*

A mes consœurs et confrères du Service d'Anatomie Pathologique de l'EHS Daksi

*En particulier mon amie et sœur Dr **BENSEGUENI AFIFA**, pour ses encouragements, à tous les résidents en particuliers Dr **MERRAKCHI MOHAMMED AMINE** pour sa précieuse aide.
Merci également à tout le personnel du laboratoire.*

Merci à toute l'équipe du service d'Urologie.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE I : INTRODUCTION

1.	INTRODUCTION.....	1
1.1.	Problématique.....	4
1.2.	Objectifs de l'étude.....	6
1.2.1.	Objectifs Principaux.....	6
1.2.2.	Objectifs secondaires.....	6

CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE / DONNEES HISTO-MOLECULAIRES

1.	EPIDEMIOLOGIE.....	7
1.1.	Fréquence du cancer de la vessie.....	7
1.2.	Les facteurs de risque.....	10
1.2.1.	Les carcinogènes environnementaux.....	10
1.2.2.	Les carcinogènes liées aux traitements.....	13
2.	HISTOLOGIE DE LA VESSIE.....	14
2.1.	L'urothélium.....	14
2.1.1.	La couche des cellules basales.....	15
2.1.2.	La couche de cellules intermédiaires.....	15
2.1.3.	La couche superficielle.....	16
2.1.4.	La membrane basale.....	17
2.2.	Le chorion ou lamina propria.....	17
2.3.	Le plan musculaire.....	18
2.4.	L'adventice.....	18
3.	IMMUNO PHENOTYPE NORMAL DE LA VESSIE.....	19
4.	INTERET DIAGNOSTIQUE DE L'IHC.....	20
5.	CLASSIFICATIONS HISTO PATHOLOGIQUES.....	22
5.1.	Le Grade OMS	22
5.1.1.	Les tumeurs urothéliales non invasives.....	25
5.1.2.	Les tumeurs urothéliales invasives.....	30

5.2.	Le Stade / Classification pTNM 2017.....	40
6.	BASES FONDAMENTALES DE LA CARCINOGENESE.....	42
7.	LE GENE P53/ LA PROTEINE TP53.....	45
7.1.	Structure et rôle.....	45
7.1.1.	Le gène P53 sauvage.....	48
7.1.2.	Le gène P53 muté.....	50
7.2.	Pourquoi choisir le gène P53 pour notre étude ?.....	51
7.3.	Les méthodes d'étude de la mutation du gène P53 et la protéine TP53 dans le CaU de la vessie.....	51
7.3.1.	La méthode directe.....	51
7.3.2.	Les méthodes indirectes.....	52
8.	CLASSIFICATION HISTO MOLECULAIRE DES TVIM.....	54
8.1.	Genèse de la classification.....	54
8.2.	Classification histo moléculaire consensuelle des TVIM 2019.....	56
8.2.1.	Le groupe des tumeurs lumorales papillaires.....	56
8.2.2.	Le groupe des tumeurs lumorales non spécifiées.....	56
8.2.3.	Le groupe des tumeurs lumorales instables.....	56
8.2.4.	Le groupe des tumeurs basales/squameuses.....	56
8.2.5.	Le groupe des tumeurs riches en stroma.....	57
8.2.6.	Le groupe des tumeurs neuro endocrinien- like	57

CHAPITRE III : MATERIEL ET METHODES

1.	MATERIEL.....	59
1.1.	Type d'étude.....	59
1.2.	Population d'étude.....	59
1.3.	Les critères d'éligibilités.....	60
1.3.1.	Critères d'inclusion.....	60
1.3.2.	Critères de non inclusion.....	60
1.4.	Considération de l'éthique.....	60
2.	METHODES.....	61
2.1.	Aspect statistique.....	61
2.2.	Prise en charge des prélèvements.....	61

2.2.1.	Principes de la résection trans uréthro vésicale (RTUV).....	61
2.2.2.	Les copeaux de RTUV.....	62
2.2.3.	Les pièces de Cystectomie/ Cysto prostatectomie/ Pelvectomie antérieure.....	63
2.2.4.	Étapes techniques.....	65
2.2.5.	Pièges dans l'évaluation du stade histopathologique sur un matériel de RTUV.....	74
2.2.6.	Pièges dans l'évaluation sur une pièce de cystectomie.....	75
2.2.7.	Technique d'IHC.....	76

CHAPITRE IV : RESULTATS

1.	ETUDE DESCRIPTIVE.....	81
1.1.	Données épidémiologiques	81
1.1.1.	Répartition de la population d'étude selon le sexe.....	81
1.1.2.	Répartition de la population d'étude par âge de survenue.....	81
1.1.3.	Répartition de la population d'étude selon la notion de tabagisme.....	82
1.1.4.	Répartition de la population d'étude selon les manifestations cliniques.....	83
1.1.5.	Répartition de la population d'étude selon les caractéristiques radiologiques.....	83
1.2.	Données Anatomico pathologiques.....	84
1.2.1.	Répartition de la population d'étude selon la nature des prélèvements	84
1.2.2.	Répartition de la population d'étude selon le grade (OMS 2022)	84
1.2.3.	Répartition de la population d'étude selon le stade (pTNM 2017)	85
1.2.4.	Répartition de la population d'étude selon la présence de sous-types histologiques	86
1.2.5.	Répartition de la population d'étude selon le statut ganglionnaire	87
1.2.6.	Répartition de la population d'étude selon l'association CaU de la vessie et lésions de CIS	88

1.2.7.	Répartition de la population d'étude selon la présence d'embolies vasculaires tumoraux	89
1.2.8.	Corrélation entre sous types histologiques, présence de lésions de CIS et d'embolies vasculaires	89
1.2.9.	Répartition de la population d'étude selon l'association CaU de la vessie et Adénocarcinome prostatique sur pièce de CPT	90
1.2.10.	Répartition selon l'expression de la mutation du gène P53 par IHC sur prélèvements de CaU de la vessie classé pT2 et plus	91
1.2.11.	Les récives tumorales.....	91
2.	ETUDE ANALYTIQUE	90
2.1.	Corrélation entre l'âge de survenue du CaU et le grade OMS 2022	93
2.2.	Corrélation entre le stade et le grade du CaU de la vessie	94
2.3.	Corrélation entre le stade et la mutation du gène P53	95
2.4.	Corrélation entre le grade et la mutation du gène P53	95

CHAPITRE V : DISCUSSION ET COMMENTAIRES

1.	LIMITES DE L'ETUDE	96
2.	ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	96
2.1.	Epidémiologie du CaU de la vessie.....	96
2.2.	Les facteurs de risque : Le tabagisme	98
3.	DIAGNOSTIC	99
3.1.	Manifestations cliniques	99
3.2.	Examens para cliniques	100
3.2.1.	Bilan biologique	100
3.2.2.	Échographie de l'appareil urinaire	100
3.2.3.	La cystoscopie	102
3.2.4.	L'Uro- scanner couplé/ Non au scanner thoracique	103
3.2.5.	Examens optionnels	104
3.3.	L'étude anatomopathologique	105
3.3.1.	Le compte rendu anatomopathologique	105
3.3.2.	Etude macroscopique	106
3.3.3.	Etude microscopique	106

4.	ETUDE DE LA MUTATION DU GENE P53 PAR TECHNIQUE D'IHC :	114
	114
4.1.	Détection de la mutation du gène P53 dans le CaU de la vessie infiltrant le muscle (T2 et plus)	114
4.2.	Valeur prédictive évolutive de la mutation du gène P53 dans les CaU de la vessie	115
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	118
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
	ANNEXES	
	RESUMES	

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxy ribonucléique
AFIP: Armed Forces Institute of Pathology
AJCC: The American Joint Committee on Cancer
ARN: Acide ribonucléique
ATM/R: Ataxia Telangiectasia Mutated/Released
Ba/Sq: Basal/Squameux
Bax : Bcl-2 Associated X-protein
CaU : Carcinome Urothelial
CaUIM: Carcinome urothelial infiltrant le muscle
CaUNIM: Carcinome urothelial non infiltrant le muscle
Cdc 25: Cell division Cycle 25
Chi 2: Chi Squared test
Chk: Check point Kinase 1
CHU: Centre Hospitalo-Universitaire
CK: Cytokératine
CIS: Carcinome in Situ
CNV: Copy number variation
CPT: Cysto-prostatectomie totale
D.G.G.E: Denaturing Gel Gradient Electrophoresis
DO7: Mouse monoclonal anti Body clone
ECBU: Etude cyto bacteriologies des urines
EGFR: Epidermal Growth Factor
EHS: Etablissement Hospitalier Spécialisé
ELF3: E74 Like ETS Transcription Factor 3
ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EVT: Emboles vasculaires tumoraux
GATA3: trans-acting T-cell specific transcription Factor
HE : Hématoxyline - Eosine

ABREVIATIONS

IARC : International Agency for Research on Cancer

ICCR: International Collaboration on Cancer Reporting

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISUP: International Society of Urological Pathology

LumNS : Luminal non spécifique

LumP : Luminal papillaire

LumU : Luminal instable

Mad2 :Mitotic Arrest Deficient 2

MDM2: Murine Double Minute 2

NE-like : Neuro-endocrine Like

NFS : numération formule sanguine

OMS: Organisation Mondiale de la santé

P21 cip: cycline dependent Kinase inhibitor 1A

P53: protéine de poids moléculaire 53 daltons

Pab: Primary anti body

PAS: Periodic Acid Schiff

PCR: Polymerase chain reaction

PIK3CA : phosphatidylinositol-4,5bisphosphate 3-Kinase catalytic subunit alpha

PPAR γ : Récepteurs gamma activés par les proliférateurs de peroxyosome

PTEN: phosphatase and TENsin homolog

PUNLMP: Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential

RB : Retinoblastoma

RCP : Réunions de concertations pluridisciplinaires

RT- PCR : Reverse Transcription polymérase chain réaction

RTUV : Résection Trans Urétéro-Vésicale

SPSS: Statistical Package for the Social

S.S.C.P: Single Strand Conformation Polymorphism

TCGA: The Cancer Genome Atlas

TVIM : tumeur vésicale infiltrant le muscle

TVNIM : tumeur vésicale non infiltrant le muscle

ABREVIATIONS

TUFPM : tumeur urothélial papillaire de faible potentiel de malignité

UICC: The Union for International Cancer Control

USA: United states of America

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des nouveaux cas et des décès pour les 10 cancers les plus fréquents en 2020 dans le monde.	8
Figure 2 : Incidence du cancer de la vessie en 2020 (pour 100000 habitants) selon le sexe dans le monde	8
Figure 3 : Nombre de nouveaux cas de cancers enregistrés en algérie en 2020 chez les deux sexes.	9
Figure 4 : Incidence du cancer de la vessie (/100000 personnes) chez l’homme durant l’année 2020 en algérie.	9
Figure 5 : Vessie normale.....	14
Figure 6 : urothélium normal.	15
Figure 7 : Ultrastructure de la couche superficielle avec les cellules ombrelles au microscopie électronique.....	17
Figure 8 : La première description de la musculaire muqueuse, faite par Dixon et Gosling à partir d’un prélèvement du corps vésical.....	18
Figure 9 : Marqueurs immunohistochimiques de la différenciation urothéliale.....	19
Figure 10 : Immunoprofile du carcinome urothélial.....	21
Figure 11 : Correspondance du grade tumoral entre classification OMS 1973/ OMS2016	23
Figure 12 : le papillome urothelial bénin	25
Figure 13 : Papillome urothélial inversé	26
Figure 14 : Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité	26
Figure 15 : Carcinome papillaire de bas grade	27
Figure 16 : Carcinome urothelial papillaire de haut grade	28
Figure 17 : Carcinome urothélial in situ de la vessie	29
Figure 18 : Carcinome urothélial avec foyer de métaplasie glandulaire	30
Figure 19 : Carcinome urothélial comportant une zone de métaplasie épidermoïde kératinisante	31
Figure 20 : Carcinome urothélial trophoblastique	31
Figure 21 : Carcinome urothélial à cellules géantes de type ostéoclastique	32
Figure 22 : Carcinome urothélial en nids infiltrant la musculature	33
Figure 23 : Carcinome urothélial en nids	33
Figure 24 : Carcinome urothélial microkystique avec images de cavitation	34

Figure 25 : Carcinome urothélial dans sa variante micropapillaire infiltrant la musculature :	35
Figure 26 : Carcinome urothélial avec inflexion sarcomatoïde	36
Figure 27 : Carcinome urothélial plasmocytoïde	37
Figure 28 : Carcinome urothélial lympho- épithélioma like	38
Figure 29 : Carcinome urothélial riche en lipides	38
Figure 30 : Carcinome urothélial à cellules claires	39
Figure 31 : Carcinome urothélial indifférencié	39
Figure 32 : Vue d'ensemble de la stadification des tumeurs vésicales avec cas particulier des tumeurs développées dans un diverticule	41
Figure 33 : Concept moléculaire des deux voies de l'oncogenèse du CaU de la vessie	43
Figure 34 : Concept histopathologique des deux voies d'initiation papillaire/ non papillaire dans la carcinogénèse vésicale	44
Figure 35 : Structure du gène	45
Figure 36 : Représentation schématique de la structure de la protéine TP53 avec les domaines fonctionnels et leurs rôles	46
Figure 37 : Les interactions protéiques des domaines de liaison spécifiques à la N-terminus et à la séquence d'ADN	46
Figure 38 : Représentation schématique du monomère de la protéine TP53	47
Figure 39 : Vue transversale d'un complexe tétramérique constitué de quatre monomères de la protéine TP53	47
Figure 40 : Mécanismes d'activation du gène P53 et action sur le cycle cellulaire	49
Figure 41 : Blocage du cycle cellulaire suite à un dommage à l'ADN	49
Figure 42 : Mécanismes d'inactivation du gène P53	50
Figure 43 : Classifications de sous-groupes moléculaires du cancer de la vessie obtenues par 4 équipes différentes	55
Figure 44 : Evolution de la classification bio moléculaire du carcinome urothélial de la vessie	57
Figure 45 : Résumé des principales caractéristiques des classes consensus	58
Figure 46 : Copeaux de résection trans uréthro vésicale (RTUV)	62
Figure 47 : Pièce de Cysto prostatectomie totale (CPT) fermée	63
Figure 48 : Pièce de Cysto prostatectomie totale (CPT) ouverte	64
Figure 49 : Pièce de Cysto prostatectomie totale (CPT) ouverte, fixée	64

Figure 50 : Automate de traitement des tissus	65
Figure 51 : Enrobage, création du bloc de paraffine	66
Figure 52 : Etape de la Coupe au microtome	66
Figure 53 : étalement des prélèvements sur des lames en verre	67
Figure 54 : Automate de coloration	67
Figure 55 : Obtention de lames prêtes à l'interprétation microscopique	68
Figure 56 : Carcinome urothélial papillaire de la vessie de bas grade	69
Figure 57 : Carcinome urothélial papillaire de la vessie de haut grade infiltrant les trousseaux du muscle Détrusor	69
Figure 58 : Carcinome urothélial de la vessie avec inflexion épidermoïde	70
Figure 59 : Carcinome urothélial de la vessie avec inflexion glandulaire	70
Figure 60 : Carcinome urothélial de la vessie à cellules claires	71
Figure 61 : Carcinome urothélial de la vessie dans sa variante plasmocytoïde	71
Figure 62 : Carcinome urothélial de la vessie dans sa variante indifférenciée	72
Figure 63 : Carcinome urothélial de la vessie avec inflexion sarcomatoïde	72
Figure 64 : Carcinome urothélial de la vessie avec inflexion micropapillaire	73
Figure 65 : métastase ganglionnaire d'un carcinome urothélial de la vessie de sous type micropapillaire	73
Figure 66 : Automate de coloration d'immunohistochimie	77
Figure 67 : Montage des lames d'immunohistochimie	77
Figure 68 : Marquage nucléaire intense et diffus des cellules tumorales par l'AC. Anti P53 d'un carcinome urothelial de la vessie de haut grade	78
Figure 69 : Absence de marquage nucléaire des cellules tumorales par l'AC. Anti P53 d'un carcinome urothelial de la vessie de haut grade	79
Figure 70 : Marquage nucléaire hétérogène des cellules tumorales par l'AC. Anti P53 d'un carcinome urothelial de la vessie de haut grade	79
Figure 71 : Marquage nucléaire diffus des cellules tumorales par l'AC. Anti P53 d'un carcinome urothelial de la vessie récidivant	80
Figure 72 : Marquage nucléaire hétérogène des cellules tumorales par l'AC. Anti P53 d'un carcinome urothelial de la vessie récidivant	80
Figure 73 : Représentation graphique de la répartition du CaU de la vessie selon le grade	85
Figure 74 : Représentation graphique de la répartition du CaU de la vessie selon le stade d'infiltration (TVNIM, TVIM)	86

Figure 75 : Représentation graphique de la répartition de la population selon la présence de métastases ganglionnaires	88
Figure 76 : Représentation graphique de la répartition de la population d'étude selon l'expression de la mutation du gène P53 par IHC sur les prélèvements de CaU de la vessie classé pT2 et plus	91
Figure 77 : Représentation graphique de la répartition des patients selon la présence de récurrences tumorales avec progression	92
Figure 78 : Représentation graphique de la répartition de la population d'étude selon l'expression de la mutation du gène P53 par IHC sur les prélèvements des récurrences avec progression de CaU de la vessie	92
Figure 79 : Aspect échographique d'une tumeur vésicale bourgeonnante	101
Figure 80 : Aspect endoscopique d'une tumeur de vessie bourgeonnante (flèche) a la lumière blanche	102
Figure 81 : Aspect endoscopique d'un carcinome in situ lors d'une cystoscopie de fluorescence	103
Figure 82 : Images scanographiques sans injection (A) et avec injection de produit de contraste (B) d'une tumeur vésicale bourgeonnante à point de départ postérieur	104
Figure 83 : (A+B) Coupes IRM pelvienne d'une grosse tumeur vésicale, à point de départ postérieur et étendu au col vésical	105

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractères immunohistochimiques de l'urothélium normal	20
Tableau II : Classification OMS 2022 des tumeurs vésicales	24
Tableau III : Tableau récapitulatif et comparatif des aspects histologiques des lésions planes de la vessie	29
Tableau IV : Classification pTNM 2017 des tumeurs de la vessie	40
Tableau V : Classification histomoléculaire consensuelle des TVIM- consensus 2019	55
Tableau VI : Répartition de la population selon sexe	81
Tableau VII : Répartition de la population par tranche d'âge	81
Tableau VIII : Répartition de la population par tranche d'âge en fonction du sexe	82
Tableau IX : Répartition de la population selon la notion de tabagisme	82
Tableau X : Répartition de la population selon la nature des prélèvements	84
Tableau XI : Répartition du CaU de la vessie selon le stade (pTNM 2017)	85
Tableau XII : Répartition des CaU de la vessie selon la présence de sous types histologiques	87
Tableau XIII : Répartition des prélèvements selon la présence de lésion de carcinome in situ (CIS)	88
Tableau XIV : Répartition des prélèvements selon la présence d'embolies vasculaires	89
Tableau XV : Corrélation entre sous types histologiques, présence de lésions de CIS et d'embolies vasculaires	90
Tableau XVI : Répartition des prélèvements selon la présence d'adénocarcinome prostatique associé à un CaU sur pièce de CPT	90
Tableau XVII : Corrélation entre l'âge de survenue du CaU de la vessie et le grade (OMS 2022)	93
Tableau XVIII : Corrélation entre le stade (pTNM 2017) et le grade (OMS 2022) du CaU de la vessie	94

Tableau XIX : Corrélation entre le stade (pTNM 2017) et la mutation du gène P53 dans le CaU de la vessie infiltrant le muscle	95
Tableau XX : Corrélation entre le grade (OMS 2022) et la mutation du gène P53 dans le CaU de la vessie infiltrant le muscle	95
Tableau XXI : Tableau comparatif de la répartition des carcinomes urothéliaux selon l'âge et le sexe dans les différentes études	97
Tableau XXII : Tableau comparatif de la fréquence de l'intoxication tabagique dans les études et les thèses publiées	98
Tableau XXIII : Tableau comparatif de la fréquence de l'hématurie lors de la découverte des tumeurs vésicales selon les études et les thèses publiées	99
Tableau XXIV : Tableau comparatif de la fréquence du carcinome urothélial de la vessie selon les études et les thèses publiées	107
Tableau XXV : Tableau comparatif de la répartition du grade histologique selon les études et thèses publiées	108
Tableau XXVI : Tableau comparatif de la répartition des sous types histologiques du CaU de la vessie selon les études publiées	109
Tableau XXVII : Tableau comparatif de la répartition du stade tumoral selon les études et les thèses publiées	111
Tableau XXVIII : Tableau comparatif de la répartition des métastases ganglionnaires selon les études et thèses publiées	112
Tableau XXIX : Tableau comparatif de la répartition des embolies vasculaires selon les études et thèse publiées	112
Tableau XXX : Tableau comparatif de la fréquence des lésions de CIS associées au CaU de la vessie selon les différentes études et thèses publiées	113
Tableau XXXI : tableau comparatif de l'expression de l'AC anti P53 par technique IHC selon les différentes études publiées	115
Tableau XXXII : Tableau comparatif de la répartition des taux de mutation du gène P53 dans les récurrences tumorales du CaU de la vessie avec progression selon les études publiées.....	116

1. INTRODUCTION

Le cancer de la vessie, maladie multi factorielle, est le 10^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde, avec environ 573278 nouveaux cas diagnostiqués et 212536 décès durant l'année 2020 [1]. Une augmentation de 41 % de nouveaux cas par an est attendue dans l'union européenne d'ici 2035 [2]. C'est le 2^{ème} cancer urologique après celui de la prostate.

Dans les pays développés, il touche classiquement l'homme de 70 ans [3].

Dans les pays en voie de développement, particulièrement en Algérie, le cancer de la vessie est en nette augmentation, avec 3201 nouveaux cas en 2020 [4] dû à la forte consommation du tabac, l'âge de survenue se situe entre 50 et 60 ans, mais on peut l'observer chez des sujets jeunes entre 30 et 40 ans, avec également une prédominance masculine pour un sex-ratio de 5,9 [5]. Il occupe la 4^{ème} place des cancers chez l'homme, après le cancer du poumon, de la prostate et du côlon- rectum [6].

Des facteurs environnementaux et génétiques peuvent conjointement avoir un effet sur le développement du cancer de la vessie, ils engendrent le dérèglement des cellules urothéliales, induisant leur multiplication excessive et l'apparition du cancer [7].

Les principaux facteurs de risque sont : le tabagisme, l'exposition à des cancérogènes chimiques ou à des radiations et l'inflammation liée à une infection chronique [8].

Sur le plan clinique, l'hématurie macroscopique, classiquement terminale, constitue le signe clinique le plus fréquent [9].

Dès la suspicion d'un cancer de la vessie, différents examens para cliniques sont recommandés : la cytologie urinaire, l'échographie par voie sus-pubienne, l'endoscopie vésicale, l'uro scanner.

La résection endoscopique trans-urétrale de la vessie (RTUV) est à la fois un geste diagnostique (afin d'obtenir un examen anatomopathologique de la tumeur) et thérapeutique [10], elle doit être :

- Macroscopiquement complète (ce n'est donc pas une biopsie),
- Suffisamment profonde pour analyser le muscle vésical (le détrusor) et déterminer si l'on est confronté à une tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) ou à une tumeur de vessie infiltrant le muscle (TVIM) ce qui conditionne la suite de la prise en charge, ainsi :

* Lorsqu'il s'agit d'une TVNIM, la résection peut être suivie d'instillations endo-vésicales hebdomadaires de mitomycine C ou de BCG en fonction du risque de récurrence ou de progression. C'est le traitement conservateur.

* Lorsqu'il s'agit d'une TVIM non métastatique, le traitement repose sur la cystectomie totale avec curage ganglionnaire, suivi, selon les possibilités techniques, de reconstruction de l'arbre urinaire. C'est le traitement radical, elle peut être précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine chez les patients en bon état général avec une fonction rénale satisfaisante [11].

* Lorsqu'il s'agit d'une TVIM métastatique, une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine est recommandée, si l'état général et la fonction rénale l'autorisent (dans seulement 50 % des cas). En deuxième ligne de traitement, l'immunothérapie par pembrolizumab a démontré un bénéfice en survie globale [11].

Sur le plan histologique, plus de 90% des cancers de la vessie sont des carcinomes à cellules transitionnelles : carcinomes urothéliaux (CaU). On trouve également des carcinomes à cellules squameuses dans 5–10% (favorisés par une infection ou inflammation chronique, en cas de bilharziose ou de vessie neurologique), des adénocarcinomes (moins de 2%) ainsi que des carcinomes indifférenciés et mixtes, qui sont très rares [12].

Sur le plan clinico- pathologique, la classification du CaU de la vessie prend en compte deux facteurs histologiques essentiels, qui sont :

✚ Le stade tumoral : qui décrit le degré d'infiltration de la tumeur dans la paroi vésicale, la classification pTNM 2017 de l'UICC des tumeurs vésicales distingue 2 groupes :

➤ Les TVNIM, de stade pTa, pT1 qui sont les plus fréquentes et représentent 75% des CaU de la vessie.

➤ Les TVIM, de stade pT2, pT3, pT4 (N0M0) qui sont de l'ordre de 20%, et les TVIM d'emblée métastatique dans 5% des cas [13].

✚ Le grade tumoral : qui est déterminé par le degré de la différenciation des cellules cancéreuses et par l'importance des anomalies cellulaires présentes dans la tumeur. La classification actuellement utilisée est celle de l'OMS 2022.

Cependant, la valeur pronostique de ces classifications reste limitée ; en effet, la progression d'une TVNIM vers une TVIM survient dans 15 à 25 % des cas [14].

Les paramètres pronostiques qui peuvent prédire avec précision cette évolution sont activement recherchés, pour faciliter d'avantage l'identification des patients qui ont besoin d'une surveillance vigilante et ceux nécessitant un traitement agressif.

De plus, étant donné le mauvais pronostic actuel des TVIM (taux de survie global à 5 ans \leq 60%), des marqueurs pouvant améliorer le pronostic dans ce groupe de patients sont nécessaires [15].

Les technologies biomoléculaires permettent l'évaluation simultanée de l'état d'un ensemble d'altérations génétiques et pourront donner une signature ou une empreinte moléculaire du cancer par-delà les critères histo pronostiques.

Il a été prouvé que le comportement biologique et le pronostic du CaU de la vessie présentent deux phénotypes cliniques distincts [16] :

- Les TVNIM sont caractérisées par des mutations de gain de fonction, affectant principalement les oncogènes RAS et EGFR3.
- Les TVIM sont caractérisées par des mutations de perte de fonction, affectant les gènes suppresseurs de tumeurs, telle que les gènes P53, RB et PTEN. Ces altérations sont rares dans les TVNIM.

Ainsi, l'analyse moléculaire des tumeurs, l'évolution des techniques chirurgicales et les stratégies multi disciplinaires (immunothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) représentent le futur défi de la prise en charge du CaU de la vessie [16].

Dans ce contexte de développement des connaissances, notre travail vise à réaliser une étude cohorte sur des patients atteints de CaU de la vessie pris en charge au niveau du laboratoire d'Anatomie et de Cytologie pathologiques de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé en Urologie- Néphrologie et Transplantation rénale (EHS Daksi) Constantine sur une période allant de Janvier 2015 à Décembre 2020, afin de déterminer les facteurs histo pronostiques et de mettre en évidence le rôle de la mutation du gène P53 comme facteur prédictif d'infiltration et évolutif dans la prise en charge du CaU de la vessie.

1.1. Problématique :

L'étiopathogénèse du CaU de la vessie se caractérise par sa nature multiple [17]. Plusieurs agents biologiques et physiques ont été identifiés comme initiant ou promouvant des mécanismes néoplasiques [18], cependant, il semble tous avoir une base moléculaire commune : accordant l'instabilité génétique et causant des dérangements somatiques aux cellules pré néoplastiques et tumorales [16].

Ces altérations génétiques et épigénétiques sont impliquées dans la progression tumorale, le phénomène métastatique et la résistance aux traitements et grâce aux progrès de la biologie moléculaire y compris l'immunohistochimie (IHC) et la génétique [19], il est actuellement possible d'identifier les anomalies moléculaires clés, impliquées dans ces phénomènes.

– De multiples études *in vitro* et *in vivo* ont identifié la mutation du chromosome 9 comme principale responsable du développement du CaU de la vessie [20] : en effet le gène NOTCH 1 est un acteur important, il est localisé sur le chromosome 9q34.3 et joue un rôle de gène suppresseur de tumeur dans le cancer de la vessie [21] [22].

– Les gènes cibles impliqués dans la transformation cellulaire et la progression tumorale sont divisés en deux catégories :

➤ Les proto-oncogènes (type RAS et EGFR3) qui, lorsqu'ils sont activés par mutation ponctuelle, amplification, translocation, voire insertion de séquences non eucaryotes, donnent des oncogènes qui ont pour caractéristique principale un « gain » de fonction.

Ils ont également été décrits comme des événements « dominants » ou « positifs », car il suffit qu'un seul des deux allèles soit activé pour qu'on observe un effet positif sur la tumeur [23].

➤ Les gènes suppresseurs de tumeurs (type P53, RB et PTEN) dont l'inactivation se produit principalement par une délétion allélique suivie d'une mutation ponctuelle du reste de l'allèle.

Ces événements ont été décrits comme « récessifs » avec perte de fonction et leur inactivation nécessite l'altération de leurs deux allèles [23].

L'inactivation de certains de ces gènes essentiellement le gène P53 se produit dans les CaU de la vessie qui ont une évolution clinique plus agressive et un pronostic sévère [24].

Dans ce contexte, de nombreuses études ont montré que l'altération du gène P53 est retrouvée dans plus de 60% des patients qui ont subi une cystectomie pour CaU de la vessie infiltrant le muscle (CaUIM) non métastatique [25], tandis que la mutation du gène RB n'est que dans environ 20% des CaUIM de stade métastatique [25].

De ce fait, la mutation du gène P53 semble être un événement clé dans l'oncogénèse des TVIM, ce qui souligne son importance dans le diagnostic et la prise en charge du CaU de la vessie, ainsi que dans le pronostic [26] [27] [28].

L'ensemble de ces gènes identifiés (RAS, EGFR3, P53, RB et PTEN) codent à l'état sauvage une variété de molécules avec des propriétés biologiques distinctes, y compris dans la régulation du cycle cellulaire et la différenciation cellulaire [25], ce sont les biomarqueurs tumoraux, qui sont des molécules distinctives produites par une tumeur, détectables et mesurables dans des échantillons de patients et présentant diverses propriétés tumorales [29]. La protéine TP53, un facteur de transcription, a de nombreuses fonctions telles que l'induction de l'apoptose, l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'arrêt du cycle cellulaire [26] [30].

Les tumeurs qui présentent une mutation du gène P53 ont une protéine TP53 plus stable avec une demi-vie allongée et par conséquent, on considère qu'il y a surexpression de la TP53 mise en évidence par technique d'IHC (expression nucléaire positive) [31].

Le taux de surexpression de la protéine TP53 est corrélé au stade histologique et à la progression tumorale [32] et il apparaît fortement corrélé à l'existence de métastases ganglionnaires [26] [28] [33]. C'est un facteur prédictif du pronostic dans les CaU de la vessie [34].

Une nouvelle classification moléculaire des CaU de la vessie infiltrant le muscle basée sur les profils d'expressions moléculaires vient d'être établie et publiée. Plusieurs profils d'expressions ont été décrits pour les TVIM, avec 6 sous-types principaux [35] [36].

Cette classification pourrait avoir un rôle pronostique et être prédictive de la réponse aux traitements (chimiothérapie néoadjuvante, radiothérapie, immunothérapie) [37].

De ce fait ;

Est-ce que la mise en évidence des facteurs histo pronostiques et la mutation du gène P53 dans les tumeurs infiltrantes améliorerait la prise en charge thérapeutique correcte et radicale du carcinome urothélial de la vessie ?

1.2. Objectifs de l'étude :**1.2.1. Objectifs Principaux :**

- Identifier les caractéristiques Anatomico pathologiques et les facteurs pronostiques du CaU de la vessie à partir des prélèvements examinés au niveau du laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'EHS Daksi. Constantine.
- Evaluer la mutation du gène P53 dans le CaU de la vessie infiltrant le muscle classé T2 et plus, par méthode indirecte : technique d'IHC.

1.2.2. Objectifs secondaires :

- Préciser les caractéristiques cliniques et radiologiques du CaU de la vessie.

1. EPIDEMIOLOGIE

1.1. Fréquence du cancer de la vessie :

Le cancer de la vessie représente un problème de santé publique majeur, du fait de sa fréquence et sa tendance élevée à la récurrence ainsi que les traitements proposés et les moyens déployés pour la surveillance et ce pour une espérance de vie qui n'a pas beaucoup évolué ces dernières années [38].

Dans le monde, c'est le 10ème cancer le plus fréquent et représente 3% de l'ensemble des cancers, avec environ 573278 nouveaux cas diagnostiqués et 212536 décès durant l'année 2020 [1]. Son incidence est en nette augmentation avec 9.5 cas / 100 000 personnes, suite à une forte exposition à des substances cancérigènes surtout la consommation du tabac [39] et un taux de mortalité de 3.3 / 100 000 personnes [1].

Les taux d'incidence les plus élevés chez les deux sexes dans le monde sont :

- En Europe du Sud : Grèce (avec le taux d'incidence le plus élevé chez les hommes dans le monde), Espagne, Italie
- En Europe occidentale : Belgique et Pays-Bas
- En Amérique du Nord

C'est le 2ème cancer urologique après celui de la prostate [1], la tranche d'âge entre 50 et 70 ans est la plus touchée [20]. Il est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, avec un ratio de 4/1 [1], ce qui s'explique, d'une part, par les différences de niveaux d'exposition aux facteurs de risque, mais également par les différences d'imprégnation hormonale dont les œstrogènes, qui seraient un facteur protecteur alors que les androgènes stimuleraient (ou n'inhiberaient pas) la progression du cancer de vessie [39].

En Algérie, selon les données du GLOBOCAN 2020 [4], le cancer de la vessie occupe la 5ème place des cancers enregistrés durant l'année 2020, avec 3201 nouveaux cas (5,5% de tous les cancers) et 1861 cas de décès (5.7% de tous les cancers), son incidence est en nette augmentation surtout avec la forte consommation du tabac et l'augmentation de l'espérance de vie de la population [40]. L'âge moyen de survenue est de $64,2 \pm 2,4$ ans [4], il est également plus fréquent chez l'homme, et occupe la 4ème place (2734 nouveaux cas) après le cancer du poumon, de la prostate et du colon- rectum [40], avec un sex ratio de 6,2/1.

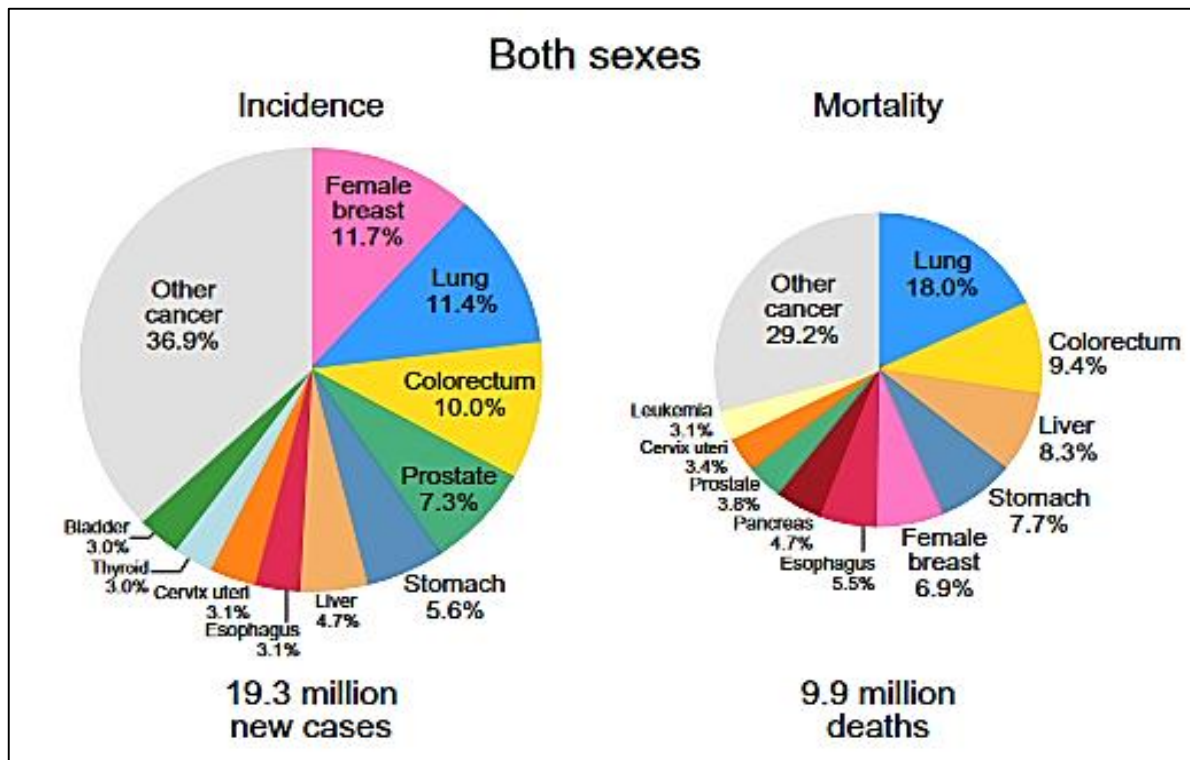


Figure 1 : Répartition des nouveaux cas et des décès pour les 10 cancers les plus fréquents en 2020 dans le monde. (Source : GLOBOCAN 2020).

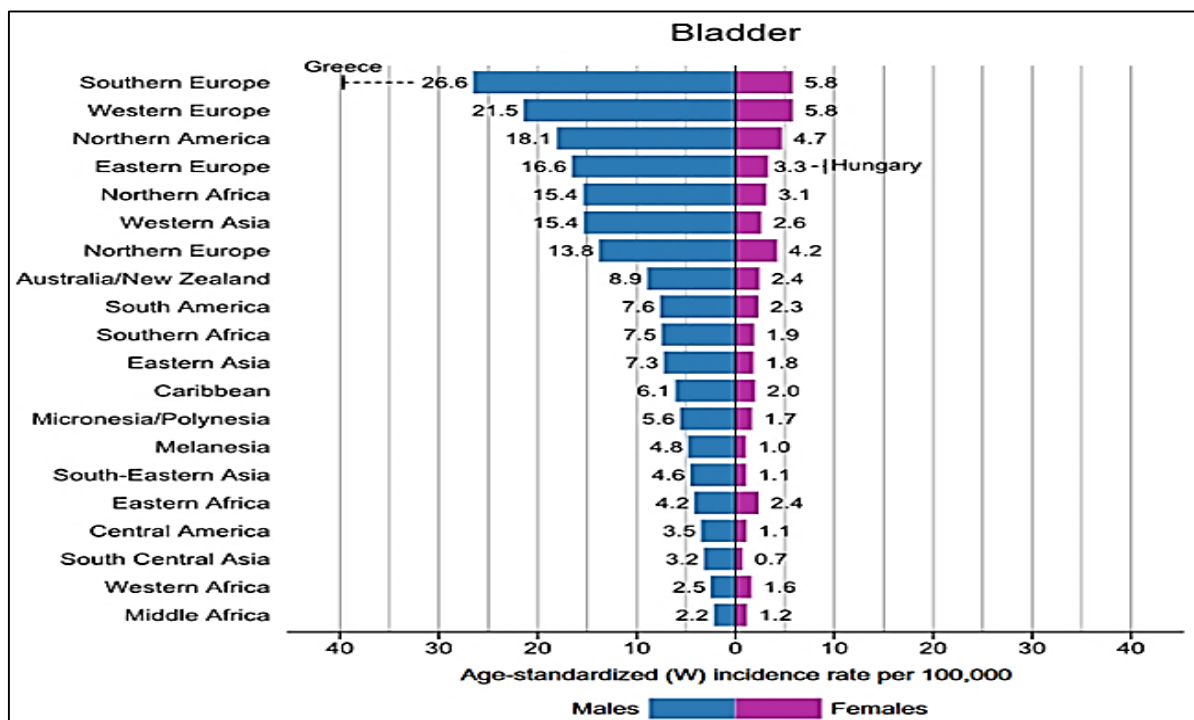


Figure 2 : Incidence du cancer de la vessie en 2020 (pour 100000 habitants) selon le sexe dans le monde (Source : GLOBOCAN 2020).

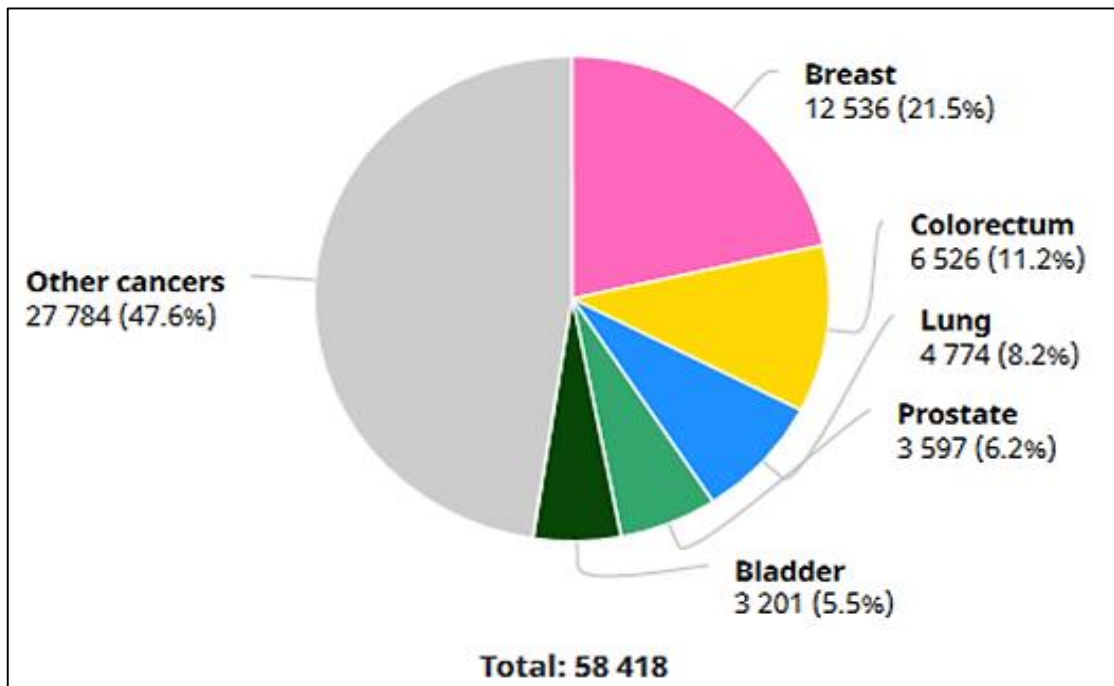


Figure 3 : Nombre de nouveaux cas de cancers enregistrés en Algérie en 2020 chez les deux sexes (Source : GLOBOCAN 2020).

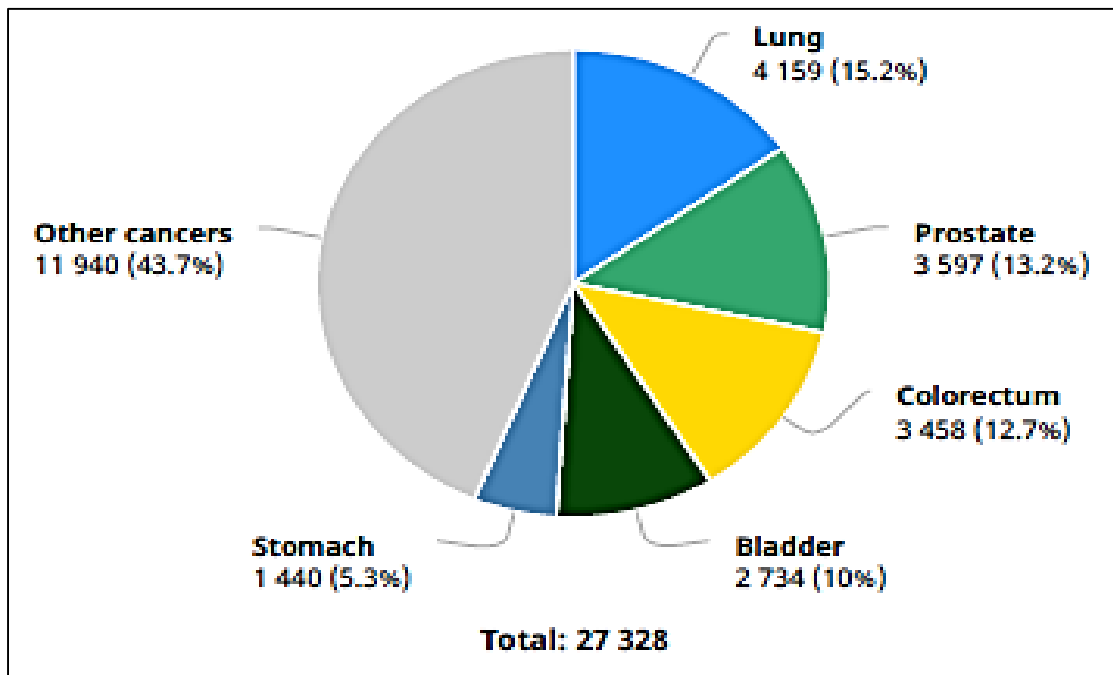


Figure 4 : Incidence du cancer de la vessie (/100000 personnes) chez l'homme durant l'année 2020 en algérie (Source : GLOBOCAN 2020).

1.2. Les facteurs de risque :

1.2.1. Les carcinogènes environnementaux :

Ils sont importants à considérer dans la carcinogenèse urothéliale [41].

1.2.1.1. Le tabagisme :

Le tabagisme reste le facteur de risque le plus retrouvé chez les patients atteints de tumeurs de la vessie, qu'il soit actif ou passif, avec une relation dose-réponse [42] [43] [44] [45]. Le risque relatif augmente en rapport avec la consommation de cigarettes (en paquet/ année) et peut varier entre 2 et 10 selon les études [46] [47].

Une méta analyse réalisée par Van Osch. FH et coll. [48] sur le risque de développer un cancer de la vessie par intoxication tabagique a révélé que les fumeurs actuels et anciens fumeurs avaient un risque accru de tumeurs de vessie par rapport aux patients n'ayant jamais fumé. Il n'y avait pas d'association entre l'âge au début de l'exposition et le risque de développer un cancer de la vessie ; le risque augmentait graduellement en fonction de la durée du tabagisme et diminue significativement au sevrage à partir de 20 ans.

Le mécanisme de la carcinogenèse vésicale par le tabac est lié à certains produits chimiques contenus dans la fumée : les amines aromatiques, en particulier le 4-aminobiphényle et la *o*-toluidine, qui sont des carcinogènes vésicaux prouvés et connus provoquant une hypo méthylation au sein de l'urothélium entraînant une immortalisation des cellules qui deviennent tumorales [49].

Des mutations du gène suppresseur de tumeurs P53 ont été associées au tabagisme [50], selon l'étude de Larue. H et coll. [51] il existe une relation significative entre le nombre de cigarettes fumées par jour et la surexpression de la protéine TP53 lors de l'analyse IHC.

1.1.1.1. L'exposition professionnelle à des substances cancérigènes :

Environ 20 à 30% des cancers de la vessie sont associés à des facteurs de risque d'origine professionnelle, tels les secteurs de l'industrie chimique, des colorants, du plastique, du textile [52]. Il s'agit essentiellement :

1.1.1.1.1. Des Amines aromatiques :

Reconnues comme étant carcinogènes pour l'urothélium [53]. Les secteurs d'expositions : l'industrie des colorants, des matières plastiques, du caoutchouc...

1.1.1.1.2. Des Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) :

Présents dans l'environnement de façon ubiquitaire, comme polluants, souvent en quantités minimales.

Il existe une relation exposition aux HAP-risque de cancer de la vessie avec un risque relatif allant jusqu'à 2,2 après 40 ans d'exposition professionnelle [54].

Les secteurs d'expositions : production d'aluminium, fonderies, bitume, isolants électriques...

1.1.1.1.3. Les Nitrosamines :

Le risque cancérigène vésical lié aux nitrosamines provient de certains contaminants ou additifs dans les préparations d'huiles minérales et de fluides d'usinage (au même titre que les HAP et quelques amines aromatiques).

Ils sont formés par les procédés de vulcanisation dans l'industrie du caoutchouc, l'industrie des colorants, conserves de poisson... [55]

La stratégie de surveillance médicale pour les professionnels à risque de tumeur de vessie a été proposée [56].

1.1.1.2. Facteurs nutritionnels

Des études récentes ont montré que la consommation d'alcool ne semble pas être un facteur de risque de cancer de la vessie [57] [58].

L'alimentation joue un rôle dans la cancérogenèse par l'effet de nombreuses substances ou métabolites [54], certains aliments sont plus à risque dont le café [59] [60], d'autres seraient plutôt protecteurs (vitamine A et caroténoïdes) [46] [61] [62].

Plusieurs contaminants retrouvés dans l'eau de boisson ont été associés au cancer de la vessie. Ainsi, le risque augmente avec la quantité consommée d'eau du robinet chez les habitants des aires traitées par le chlore (RR = 1.7 à 3.1) [63] [64].

Il en est de même du perchloréthylène et de l'arsenic [65] [66].

La sédentarité et le syndrome métabolique ont également été associés à une augmentation du risque de cancer de la vessie [67].

1.1.1.3. Les facteurs infectieux :**1.1.1.3.1. La Schistosomiase (la bilharziose) :**

Infection à "Schistosoma haematobium", parasite endémique en Afrique, Moyen-Orient (région du Nile) et en Corse.

La physiopathologie de cette infection fait intervenir des phénomènes inflammatoires chroniques résultant du dépôt d'œufs de Schistosome dans la paroi vésicale.

A la formation des larges masses polypoïdes granulomateuses et inflammatoires succède une fibrose calcifiante souvent associée à une métaplasie épidermoïde de l'urothélium [68] [69].

Il existe une grande fréquence des mutations (41%) du gène P53 dans les cancers de vessie induits par le Schistosome [70] [71].

1.1.1.3.2. Les infections urinaires, récidivantes ou chroniques :

En particulier chez la femme, les patients porteurs de lésions médullaires, les patients porteurs de cathéters ou sondage à demeure (vessie neurologique, traumatisme du rachis avec lésions de la moelle) ou de calculs vésicaux [72] [73] [74] [75].

Le mécanisme intime de la carcinogenèse semble faire intervenir la présence de nitrosamines urinaires à des niveaux significatifs [47], responsables d'un processus inflammatoire local chronique, d'hyperplasie régénérative et de métaplasie épidermoïde.

1.1.1.3.3. Les infections virales :

Le rôle de plusieurs virus (rétrovirus, adénovirus, herpès virus, papilloma virus) a été suggéré dans la carcinogenèse vésicale.

L'infection virale la plus incriminée est celle des papillomavirus HPV (Human Papillomavirus 16 et 18, de tropisme ano-génital) [76] dont l'ADN viral a été largement détecté dans les tumeurs de vessie, aussi bien TVNIM que dans les TVIM [77] [78].

1.2.2. Les carcinogènes liées aux traitements :

1.2.2.1. Les Antalgiques :

L'association entre CaU de la vessie et la consommation massive d'agents analgésiques contenant de la phénacétine (utilisée pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, la névralgie intercostale) a été bien établie.

Le risque relatif (RR) varie de 2,3 à 11,2 selon les séries [47].

1.2.2.2. Cyclophosphamides : (ENDOXAN®)

Chez les patients traités par cyclophosphamide pour lymphome, le risque relatif cumulé de cancer de la vessie à 12 ans de recul est de 11% [79].

Des spectres mutationnels du gène suppresseur de tumeur P53 induits par le cyclophosphamide ont été mis en évidence.

Parmi ses métabolites, celui incriminé dans cette voie de carcinogénèse est la moutarde de phosphoramide [80].

1.2.2.3. La radiothérapie :

Les cas de cancer vésicale radio-induit ont été observés en premier chez des patientes guéries de cancers gynécologiques, principalement des cancers du col utérin ou de l'ovaire [81] [82].

Les femmes traitées par radiothérapie pour cancer du col utérin (30 à 60 Gy) ont 2 à 4 fois plus de risque de développer des cancers de la vessie que la population générale.

Le cancer de la prostate ne fait pas exception : de nombreux auteurs ont décrit l'association radiothérapie pour le traitement du cancer de la prostate et cancer de vessie [83].

2. HISTOLOGIE DE LA VESSIE

La paroi vésicale comporte 3 plans de dedans en dehors (*figure 5*) [84] :

- La muqueuse, composée d'un épithélium et d'un chorion ;
- Le plan musculaire ;
- L'adventice, couverte d'une séreuse à la partie supérieure de la vessie.

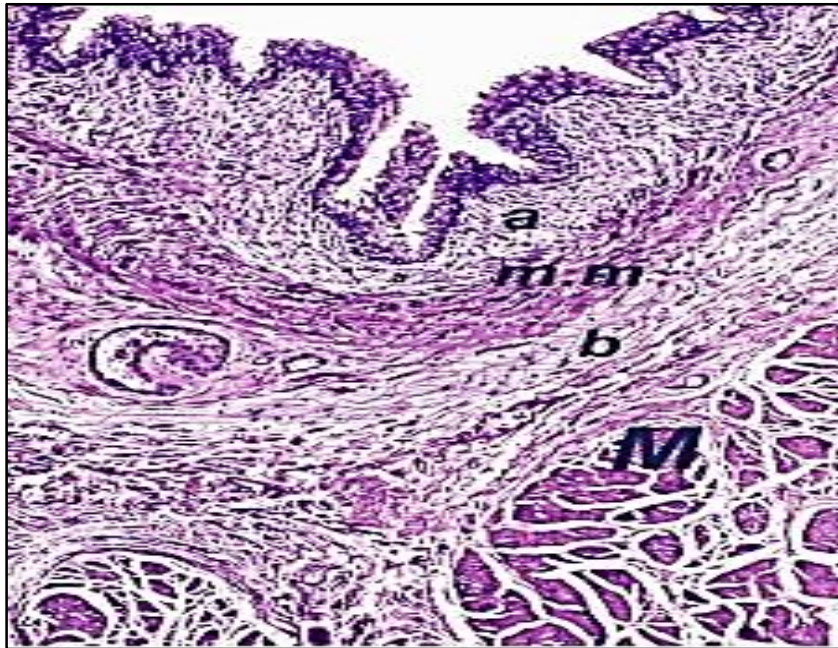


Figure 5 : Vessie normale. Chorion muqueux comportant le chorion superficiel (a) et le chorion profond (b), séparés par la musculature muqueuse (mm.). La musculature propre (M) (détrusor) est visible au-dessous (Selon Billerey. C et coll. [85])

2.1. L'urothélium :

L'épithélium qui tapisse l'ensemble des voies urinaires a reçu différents qualificatifs (excréto-urinaire, transitionnel, para malpighien et urothélial) et le terme « urothélial » est le plus largement utilisé, traduisant bien l'autonomie et la spécificité de cet épithélium [85].

En microscopie optique, l'urothélium apparaît stratifié, constitué de plusieurs assises cellulaires dont le nombre varie de 3 à 7 selon que la vessie est vide ou en distension (*figure 6*).

Il repose sur une membrane basale très mince qui recouvre le chorion ou lamina propria, et on lui décrit les couches suivantes :

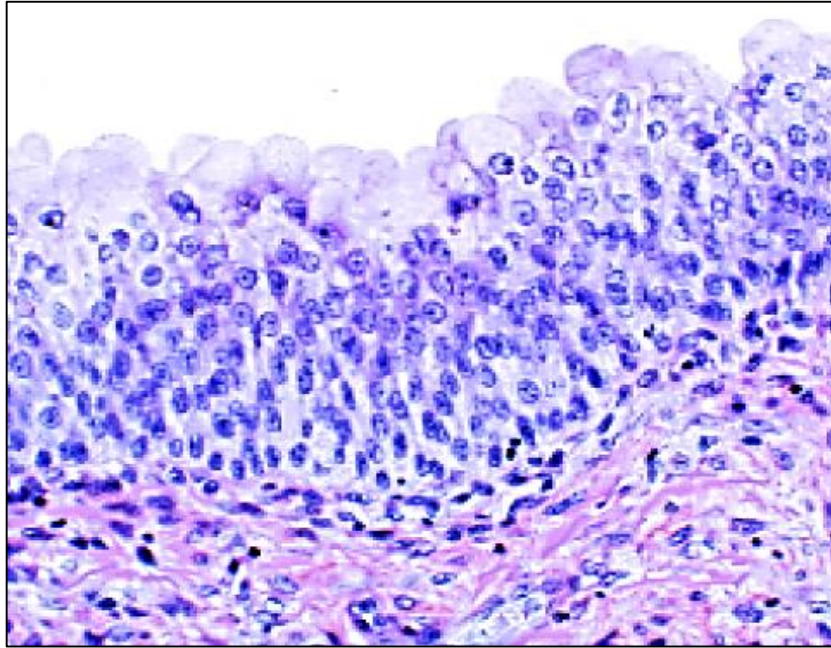


Figure 6 : urothélium normal (HE. Gx40) (selon Billerey. C et coll. [85])

2.1.1. La couche des cellules basales :

Elle comporte des noyaux non alignés.

En microscopie électronique, les cellules basales apparaissent moins matures et sont liées à la membrane basale par des hémi- desmosomes.

Elles sont dépourvues de vésicules et de lysosomes et pauvres en organites et en filaments.

2.1.2. La couche de cellules intermédiaires

Elle est formée de 1 à 4 assises cellulaires ovoïdes, avec un grand axe perpendiculaire à la membrane basale. Ces cellules sont aussi appelées cellules en raquettes, cette particularité a valu à cet épithélium d'être considéré abusivement comme un revêtement "pseudo-stratifié".

En microscopie électronique, les cellules intermédiaires possèdent une membrane unitaire symétrique et sont réunies par des desmosomes relativement peu nombreux. La rareté de ceux-ci permet une certaine mobilité des cellules les unes par rapport aux autres et contribue à la plasticité du revêtement.

2.1.3. La couche superficielle :

Elle est en contact avec la lumière vésicale, composée de grandes « cellules recouvrantes, cellules ombrelles ou cellules en parapluie ».

Ces cellules ont un cytoplasme éosinophile et comportent parfois plusieurs noyaux. Chacune d'elles coiffe plusieurs cellules intermédiaires et elles n'ont aucun contact membranaire avec la membrane basale épithéliale. Leur pôle apical est tapissé d'un film de sialo-mucines (glycos-amino-glycanes) qui constitue le glycocalyx et se colore par le PAS, le mucicarmin et le bleu alcian à pH acide.

En microscopie électronique, les cellules superficielles possèdent une membrane plasmique apicale tri-laminaire avec une lame claire centrale séparant 2 lames denses qui sont d'épaisseur inégale (*figure 7*).

Il existe par endroit des plaques circulaires ou polygonales où la membrane unitaire a la particularité d'être asymétrique et mesure 120 Å d'épaisseur, ces plaques sont séparées par des zones de membrane unitaire symétrique de 90 Å d'épaisseur, l'ensemble réalise une mosaïque où la membrane asymétrique représente 70% de la surface cellulaire en contact avec l'urine [85].

Le cytoplasme des cellules superficielles contient des vésicules discoïdes fusiformes ou sphériques qui sont bordées d'une membrane unitaire asymétrique et peuvent s'ouvrir à la surface luminale, l'incorporation de ces vésicules conditionne la plasticité de l'urothélium et donc l'expansion de la paroi vésicale.

Cette membrane unitaire asymétrique contient 4 protéines de membrane majeures : les uroplakines Ia, Ib, II et III spécifiques de la cellule urothéliale différenciée et mature [86].

Les cellules sont soudées entre elles par des jonctions étroites de type "zonula occludens" situées sur les bords latéraux, en position juxta-apicale et participent à l'étanchéité de la surface épithéliale.

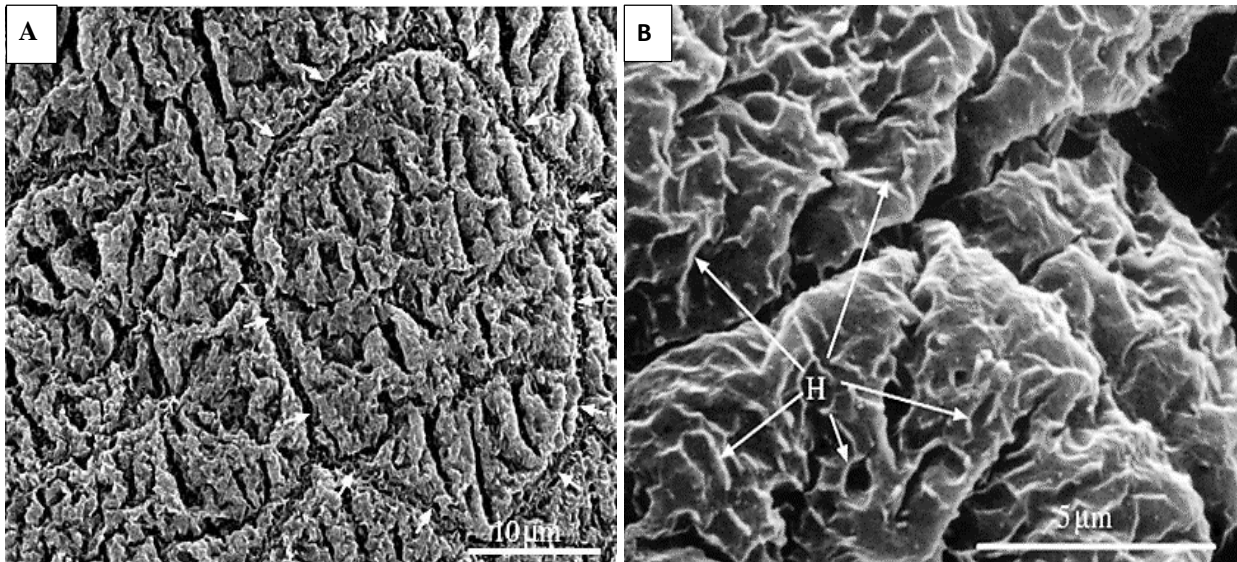


Figure 7 : Ultrastructure de la couche superficielle avec les cellules ombrelles au microscope électronique (A) ; vue de la surface apicale de la cellule ombrelle (B).

2.1.4. La membrane basale

Elle est peu épaisse et se compose de 2 couches apposées l'une sur l'autre : la lamina densa "externe" et la lamina lucida en position "interne", au contact des cellules urothéliales.

2.2. Le chorion ou lamina propria :

Il est composé d'une lame de tissu conjonctif qui tapisse le plan musculaire sous-jacent.

Il est très mince au niveau du trigone et du col et plus épais au pourtour des orifices urétéraux et sur le dôme [84].

Il comporte 2 parties, l'une superficielle (le chorion superficiel), l'autre profonde (le chorion profond), qui sont séparées par la musculaire muqueuse ou muscularis mucosae située à mi-chemin entre l'urothélium et la musculaire propre.

La musculaire muqueuse, décrite seulement en 1983 par Dixon et Gosling [87], se présente comme une mince couche de cellules musculaires lisses, groupées en petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus. Elle fait souvent défaut au niveau du trigone où le chorion est particulièrement mince (*figure 8*).

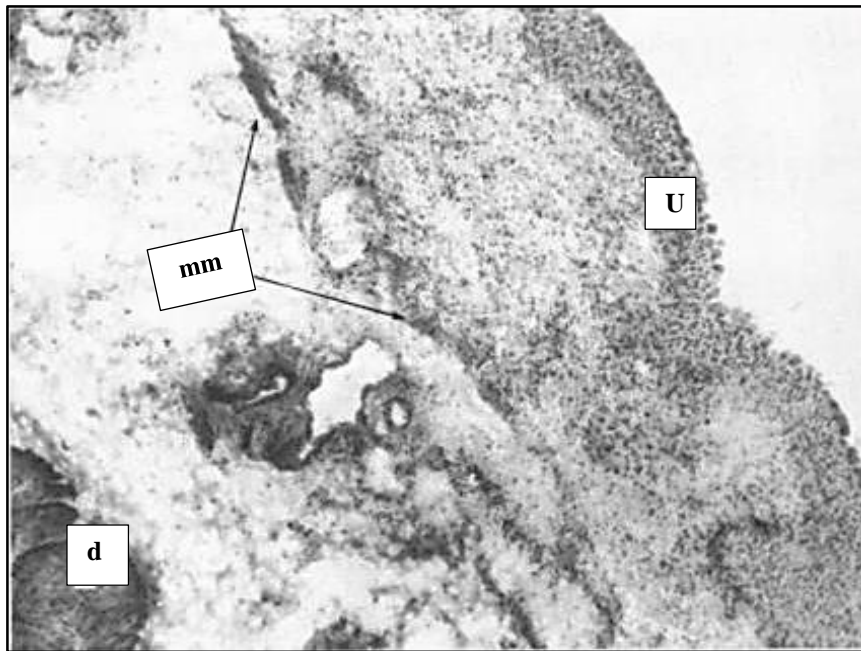


Figure 8 : La première description de la musculaire muqueuse, faite par Dixon et Gosling à partir d'un prélèvement du corps vésical: la musculaire muqueuse (mm) située entre l'urothélium (U) et le muscle Détrusor (d). (Selon Dixon JS et coll. [87]).

2.3. Le plan musculaire :

Le détrusor se compose de gros faisceaux musculaires lisses entrecroisés.

Au niveau du trigone, la musculature résulte d'un mélange de fibres musculaires lisses de la couche longitudinale de l'uretère intra-mural et du muscle détrusor, ce qui explique que les faisceaux musculaires sont de plus petite taille et moins ordonnés à ce niveau.

Le col vésical est formé par la contribution de muscle lisse provenant du trigone, du détrusor et de l'urètre.

2.4. L'adventice :

Elle est composée de tissu adipeux, couvrant le plan musculaire et est tapissée d'un revêtement mésothélial au niveau de la calotte vésicale.

3. IMMUNO PHENOTYPE NORMAL DE LA VESSIE :

Pour bien comprendre l'intérêt des différents marqueurs utilisés en IHC, il est utile de connaître l'immuno phénotype de l'urothélium normal et les marqueurs associés à la différenciation urothéliale.

L'immuno réactivité typique de l'urothélium normal montre une positivité de la CK20 limitée aux cellules superficielles (cellules ombrelles) tandis que les marquages par le CD44 et la CK5/6 ne sont positifs que dans les couches basales de l'urothélium. Le facteur de transcription GATA3 est positif sur toute l'épaisseur de l'urothélium normal (*figure 9*) (*tableau 1*) [88].

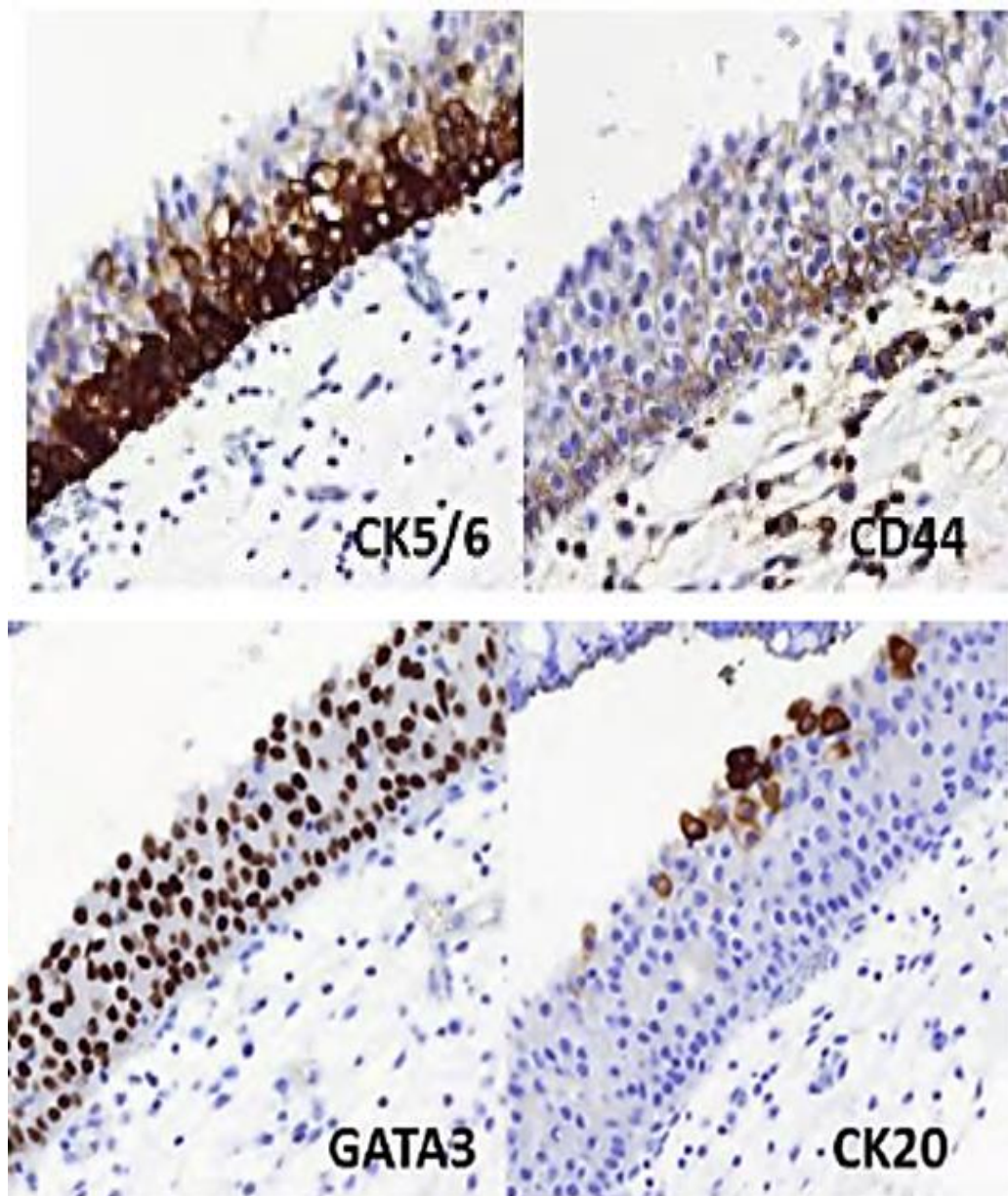


Figure 9 : Marqueurs immunohistochimiques de la différenciation urothéliale (Selon J. Southgate et B. Helpap [85]).

4. INTERET DIAGNOSTIQUE DE L'IHC :

L'IHC peut jouer un rôle essentiel dans le diagnostic positif et le diagnostic différentiel du CaU de la vessie dans des situations particulières comprenant [89] [90] :

- La confirmation d'un caractère primitif urothélial au niveau d'un site métastatique (poumon, foie, os, ganglions lymphatiques) ou dans une tumeur de la vessie présentant une histologie inhabituelle, y compris certains sous types histologiques
- Exclure une métastase à la vessie, qui peut simuler un CaU.

Compte tenu de la diversité des manifestations morphologiques du CaU de la vessie, il n'est pas surprenant qu'un grand nombre de marqueurs IHC puisse être exprimé par ces tumeurs : GATA3, Uroplakine III, la thrombo- moduline, cytokératine de poids moléculaire élevé, P63 et sous-ensembles de cytokératine CK7, CK20 et CK5 /6 [89].

Récemment, l'uroplakine II a montré une spécificité à la différenciation urothéliale équivalente à celle de l'uroplakine III, pour une sensibilité meilleure de 63 à 77% [91].

L'utilisation de marquages immunohistochimiques est un outil pouvant également aider à déterminer le niveau d'infiltration tumorale, un marquage par un anticorps anti pan-cytokératine ou anti cytokératine 7 (CK7) est alors le plus souvent utilisé.

- La CK7 est positive dans près de 100% des cas et la CK20 dans 67% des cas de CaU.
- Les cytokératines de haut poids moléculaire (comme 34βE12 ou CK5/6) sont aussi utiles car elles sont exprimées dans beaucoup de CU de haut grade (*figure 10*) [92].

Tableau I : Caractères immunohistochimiques de l'urothélium normal (Selon J. Southgate et B. Helpap [85])

Antigènes	cellules basales	cellules intermédiaires	cellules superficielles
KL1	+	+	+
34βE12 (1-5-10-14)	++	-	-
CK 7	++	++	++
CK 8	+	+	++
CK 13	++	++	-
CK 16	-	-	-
CK 18	+	+	+++
CK 19	++	++	++
CK 20	+/-	+/-	++
Uroplakine I	-	-	++
Uroplakines	-	-	+++
E-cadherine	++	++	++

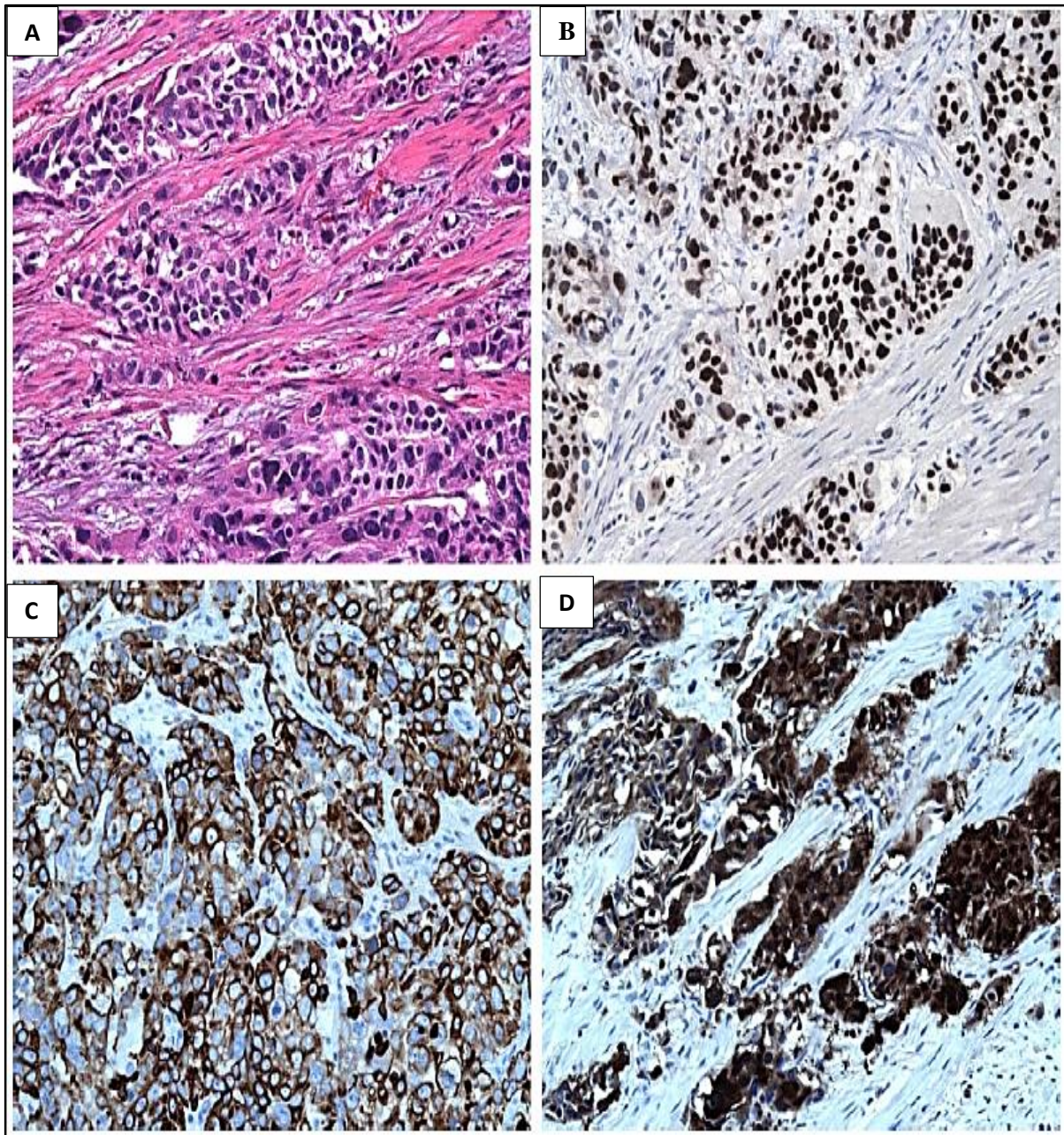


Figure 10 : Immunoprofile du carcinome urothélial : (A) Coloration HE d'un CaU de haut grade impliquant le col de la vessie et présentant un défi diagnostique par rapport à l'adénocarcinome prostatique, (B) L'immunocoloration GATA3 démontre une positivité nucléaire diffuse. (C) CK5 / 6 présente une coloration intense diffuse. (D) Marqueur émergent S100P (placentaire S100) démontre une positivité nucléaire et cytoplasmique diffuse dans ce carcinome (selon Billerey. C et coll. [85]).

5. CLASSIFICATIONS HISTO PATHOLOGIQUES

Les classifications actuelles reposent sur des paramètres morphologiques, à visée pronostique, comme le degré de différenciation cellulaire ou grade et le stade d'extension tumorale (pTNM).

5.1. Le Grade OMS :

Le grade est basé sur l'appréciation d'anomalies architecturales (épaisseur de l'urothélium, polarité cellulaire, maturation en superficie) et cytologiques (anomalies nucléaires, mitoses) de l'urothélium [93], il est en rapport avec l'agressivité de la tumeur et constitue un facteur pronostique notamment dans les tumeurs pTa et pT1 où il apparaît prédictif de l'invasion de la paroi vésicale [94].

Ses limites sont liées aux variations d'appréciation inter et intra observateurs qui peuvent être importantes et à l'existence possible de foyers de différenciation variable au sein d'une même tumeur [95].

L'histoire a vu se succéder des grades différents avec plus d'une dizaine de classifications en 70 ans.

Depuis 1973 et pendant plus de 20 ans, la classification OMS 1973 de Mostofi a dominé ; elle est basée uniquement sur le degré d'anaplasie cellulaire et comportait trois groupes (G1, G2 et G3) dont la reproductibilité a été largement discutée [96].

En 1998, l'ISUP a défini une nouvelle classification adoptée par l'OMS en faisant intervenir pour la première fois le terme de " tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité" (TUFPM) ou PUNLMP (Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential), à côté des CaU de bas grade et de haut grade [97] [98] [99].

En 2004, l'OMS et l'US Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) ont publié une nouvelle classification qui sépare les tumeurs en haut grade et en bas grade en se basant sur l'architecture et les atypies nucléaires. Par ailleurs, la classification ISUP_OMS 2004 a également clarifié les lésions en muqueuse plane en les mettant dans un système à deux niveaux comportant seulement la dysplasie et le CIS [100].

La classification OMS 2016 n'a pas apporté de modifications notables au système de grading de 2004, à l'exception de l'introduction d'une catégorie de "Prolifération urothéliale de potentiel malin incertain », remplaçant le terme de "Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité" [101] [102] [103].

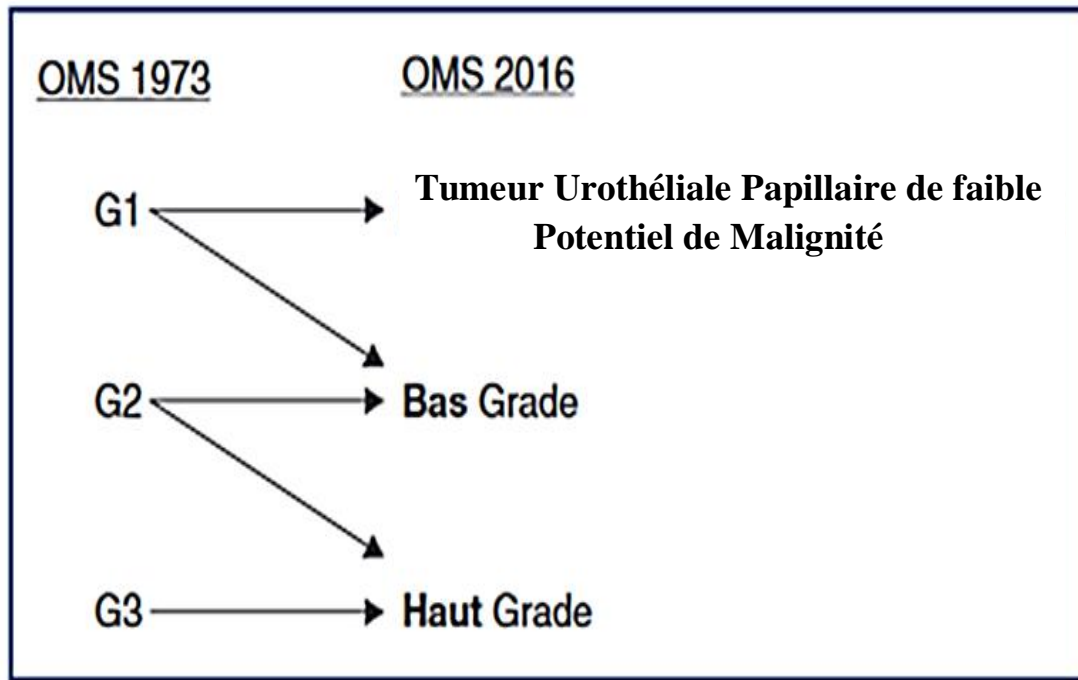


Figure 11 : Correspondance du grade tumoral entre classification OMS 1973/ OMS2016.

En 2022, la classification morphologique de l'OMS concernant le grading des lésions papillaires urothéliales proposée lors de l'édition 2004, complétée en 2016 par la définition des proliférations urothéliales de potentiel malin incertain et qui classait le CaU en carcinome de bas grade et en carcinome de haut grade est toujours d'actualité [104].

Lors du grading quand il y a une association des deux grades, il a été proposé d'estimer le pourcentage de la composante urothéliale de haut grade ;

- Si la composante de haut grade est >5%, c'est un carcinome urothélial de haut grade.
- Si la composante de haut grade est <5%, le carcinome urothélial est de bas grade.

Ainsi, le maintien d'une telle uniformité et cohérence dans le compte rendu anatomopathologique des CaU de la vessie, surtout en cas d'hétérogénéité de grade, est essentiel et pourrait faciliter la maîtrise de données pour formuler des critères de bonne prise en charge dans le cadre d'une collaboration multidisciplinaire.

Tableau II : Classification OMS 2022 des tumeurs vésicales [104]

Urothelial tumors
<u>Non-invasive urothelial neoplasms</u>
Urothelial papilloma
Inverted urothelial papilloma
Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low-grade
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high-grade
Urothelial carcinoma in situ
<u>Invasive urothelial neoplasms</u>
Invasive urothelial carcinoma
Squamous cell neoplasms of the urinary tract
<u>Squamous cell papilloma of the urinary tract</u>
<u>Squamous cell carcinomas of the urinary tract</u>
Verrucous carcinoma of the bladder
Pure urothelial squamous cell carcinoma
Glandular neoplasms
<u>Adenomas</u>
Villous adenoma
<u>Adenocarcinomas</u>
Adenocarcinoma NOS
Urachal and diverticular neoplasms
Urachal carcinoma
Diverticular carcinoma
Urethral neoplasms
<u>Urethral accessory gland carcinomas</u>
Littre gland carcinoma of the urethra
Skene gland carcinoma of the urethra
Cowper gland adenocarcinoma of the urethra
Tumors of Müllerian type
Clear cell adenocarcinoma of the urinary tract
Endometrioid carcinoma of the urinary tract

Comme en 2016, la classification OMS 2022 a également décrit les différents « sous types » des tumeurs urothéliales invasives [56] [99] [101] [104] :

- Le CaU avec différenciation épidermoïde et/ ou glandulaire
- Le CaU avec différenciation trophoblastique
- Le CaU en nid, qui a été enrichi par un sous-groupe à grands nids
- Le CaU micro kystique
- Le CaU micro papillaire
- Le CaU plasmocytoïde
- Le CaU lympho épithélioma like
- Le CaU riche en lipides
- Le CaU à cellules claires
- Le CaU à cellules géantes
- Le CaU sarcomatoïde
- Le CaU peu différencié

5.1.1. Les tumeurs urothéliales non invasives

5.1.1.1. Le papillome bénin :

Cette lésion comporte un revêtement urothélial d'épaisseur normale, tout à fait comparable à un urothélium normal, reposant sur des axes fibro-vasculaires grêles [12] [101] et une cellularité conservée (*figure 12*).

C'est une lésion bénigne avec un faible risque de récurrence et sans risque de progression.

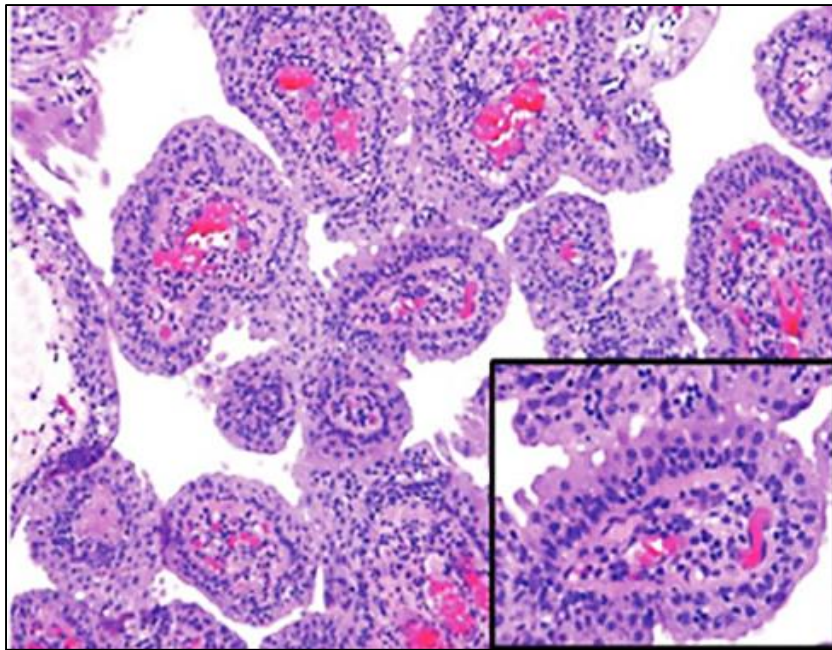


Figure 12 : le papillome urothelial bénin (Selon H. Miyamoto et coll. [100])

5.1.1.2. Le papillome Inversé :

Il est tapissé d'un urothélium plan qui, par un mécanisme d'invagination, donne naissance à des cordons de cellules tumorales qui se développent dans le chorion muqueux sans extension dans le plan musculaire.

Les cellules urothéliales présentent une organisation relativement régulière et il n'y a ni atypie cellulaire ni mitose (*figure 13*) [85].

Il représente 1 % des tumeurs vésicales et c'est la seule tumeur urothéliale dont on est sûr à la fois du caractère constamment bénin et non récidivant [85].

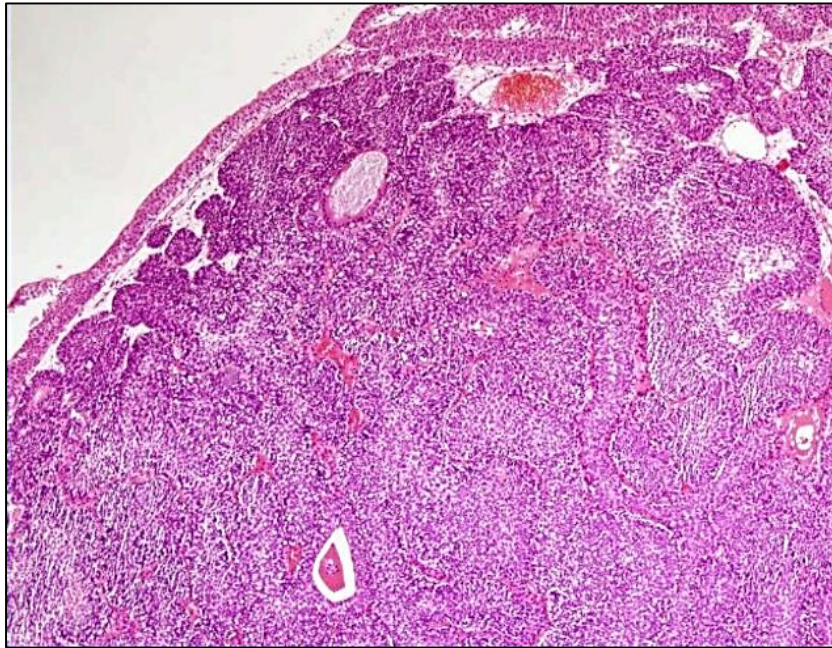


Figure 13 : Papillome urothélial inversé (selon Billerey. C et coll. [85]).

5.1.1.3. Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité :

C'est une lésion papillaire exophytique dont l'architecture et la polarité cellulaire sont régulières, l'épithélium est un peu épaissi, sans atypie, avec très peu de mitoses qui restent essentiellement basales (*figure 14*) [12].

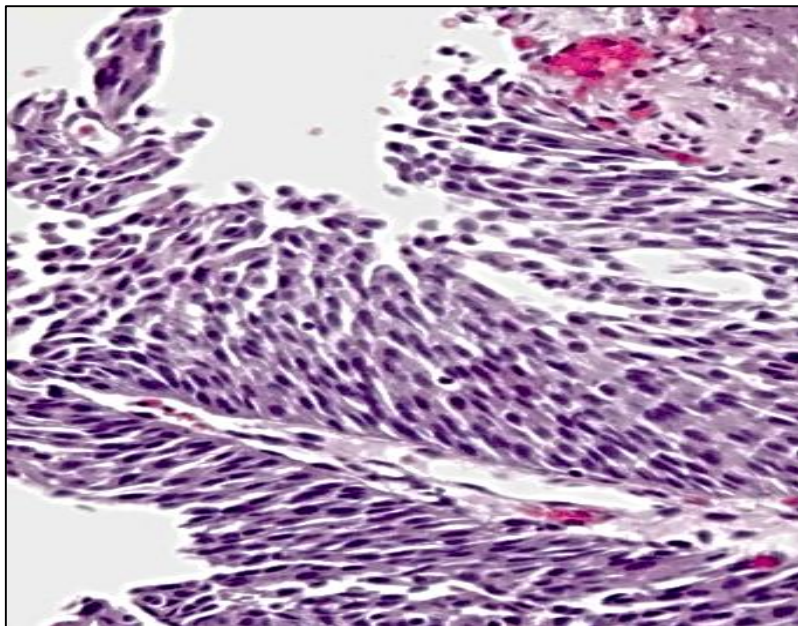


Figure 14 : Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité (Selon Z. Kirkali et coll. [12]).

5.1.1.4. Le CaU papillaire de bas grade :

C'est une lésion papillaire exophytique qui se caractérise par une discrète désorganisation architecturale, avec perte de polarité, parfois sous forme d'enroulement. Les papilles, d'épaisseur variable peuvent être fusionnées.

L'épithélium présente des atypies cytologiques légères (noyaux allongés, ovalaires, aux contours irréguliers, chromatine irrégulière assez dense, renfermant parfois des nucléoles).

Des mitoses peuvent être observées à tous les niveaux (*figure 15*) [12] [101].

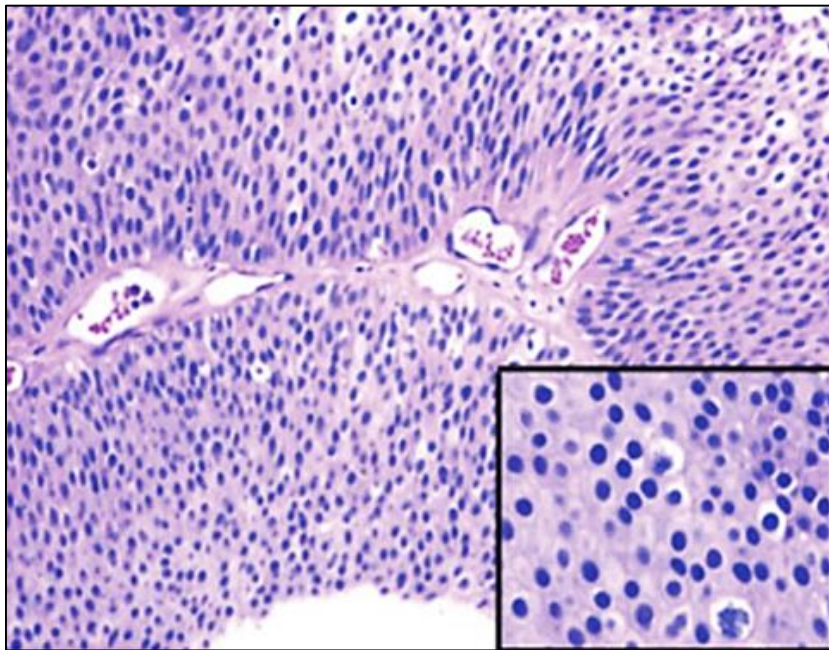


Figure 15 : Carcinome papillaire de bas grade (Selon H. Miyamoto et coll. [100])

5.1.1.5. Le CaU papillaire de haut grade :

C'est une lésion papillaire exophytique et/ou endophytique, caractérisée par la présence d'une désorganisation architecturale avec perte de maturation en surface, des atypies cyto- nucléaires marquées et de nombreuses mitoses étagées, les noyaux sont souvent globuleux, hyperchromatiques et nucléolés, les papilles sont d'épaisseur variable et souvent coalescentes (*figure 16*) [12] [101].

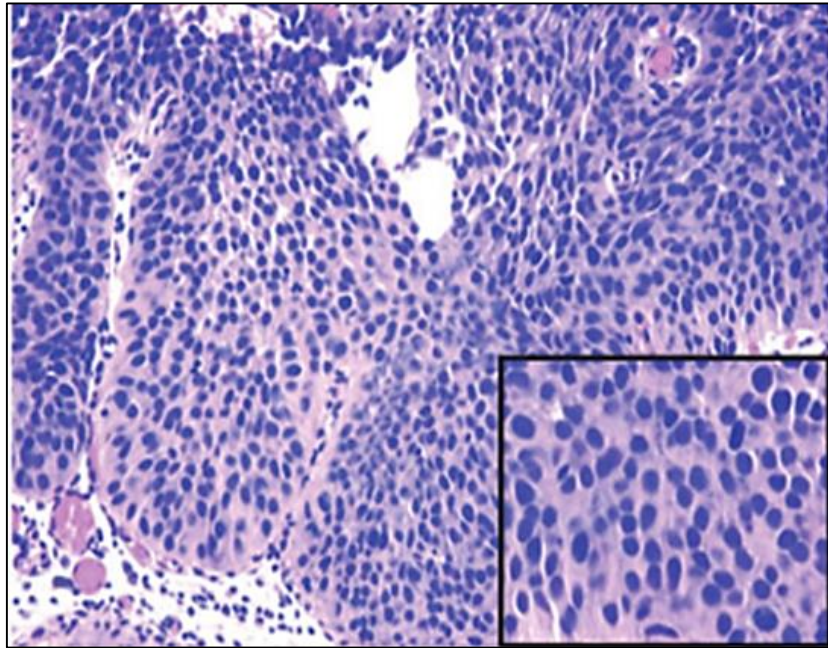


Figure 16 : Carcinome urothelial papillaire de haut grade. (Selon H. Miyamoto et coll. [100])

5.1.1.6. Le CaU in situ :

Le CaU in situ (CIS), aussi appelé néoplasie intra-urothéliale de haut grade, est une lésion plane d'épaisseur variable, dépourvue de papilles et comportant des cellules morphologiquement malignes, des noyaux augmentés de volume, pléomorphes, nucléolés et une perte de polarité. Les mitoses sont le plus souvent nombreuses, parfois atypiques.

Le chorion sous-jacent est congestif et inflammatoire (*figure 17*) [12] [97] [101].

Les cellules tumorales peuvent ne pas occuper toute l'épaisseur de l'urothélium, en effet, une infiltration pagétoïde est suffisante pour le diagnostic.

Le CIS est souvent peu cohésif avec des cellules néoplasiques qui desquament dans les urines et un urothélium qui peut apparaître entièrement dénudé ou avec de rares cellules isolées très atypiques (*clinging carcinoma*) [97] [101].

Il est à distinguer des lésions de dysplasie et des atypies réactionnelles (*tableau IV*) [85].

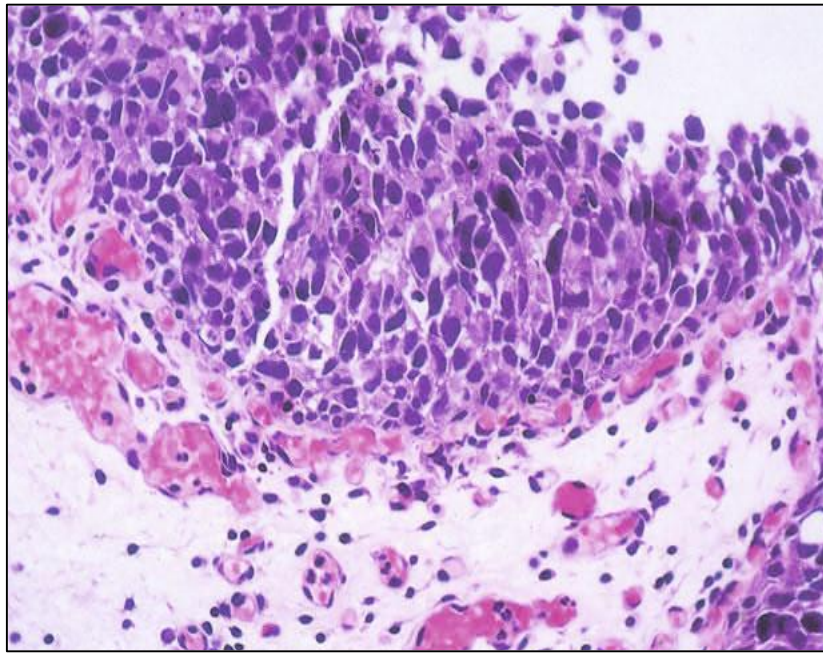


Figure 17 : Carcinome urothélial in situ de la vessie (Selon Davis. J. et coll. [97]).

Tableau III : Tableau récapitulatif et comparatif des aspects histologiques des lésions planes de la vessie (selon Billerey. C et coll. [85])

Paramètres morphologiques	atypies réactionnelles	dysplasie	CIS
Nombre d'assises cellulaires	variable	variable	variable
Polarisation	légèrement anormale	légèrement anormale	anormale
Cytoplasme	vacuolisé	homogène	homogène
Rapport N/C	normal ou légèrement augmenté	légèrement augmenté	augmenté
Noyau			
- Position	normale	excentrée	excentrée
- Contours	réguliers, lisses	irréguliers	irréguliers
- Chromatine	fine	fine	épaisse
- Distribution de la chromatine	régulière	régulière	irrégulière
- Nucléole	gros	petit / absent	gros
Mitoses	variable	variable	variable
Dénudation	variable	non	variable

5.1.2. Les tumeurs urothéliales invasives :

La révision de l'OMS 2022 recommande la recherche de sous types histologique en association avec un CaU invasif de haut grade [104], il s'agit essentiellement de :

5.1.2.1. Le CaU avec différenciation épidermoïde et/ou glandulaire :

Il s'agit d'un CaU comportant un contingent métaplasique glandulaire (*figure 18*) ou malpighien (*figure 19*) plus ou moins abondant, représentant moins de 95% de la masse tumorale examinée. La métaplasie épidermoïde (ou malpighienne) est kératinisante ou non kératinisante, la métaplasie kératinisante est un facteur de mauvais pronostic, car souvent associée à une plus grande résistance à la chimio et radio thérapie [105].

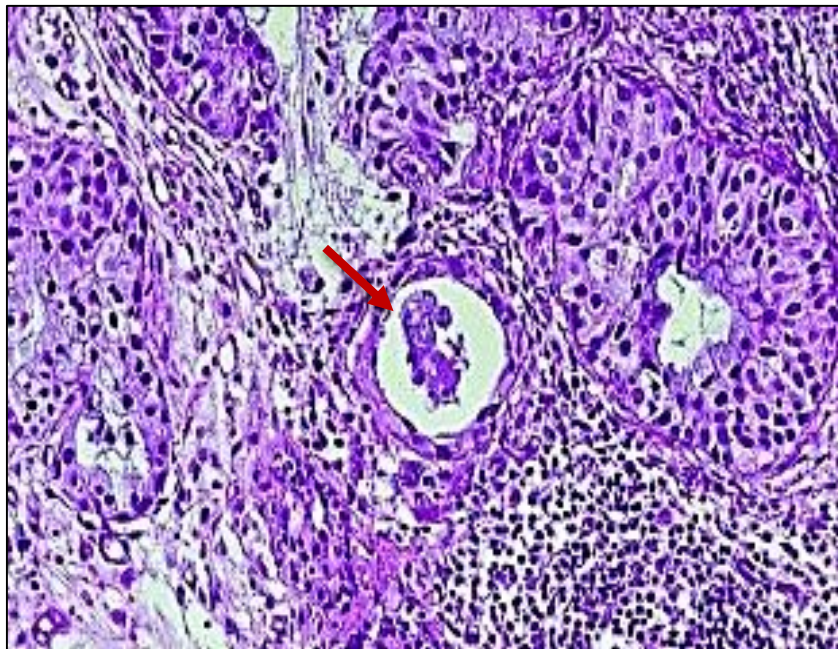


Figure 18 : Carcinome urothélial avec foyer de métaplasie glandulaire (flèche rouge). (Selon Billerey. C et coll. [85])

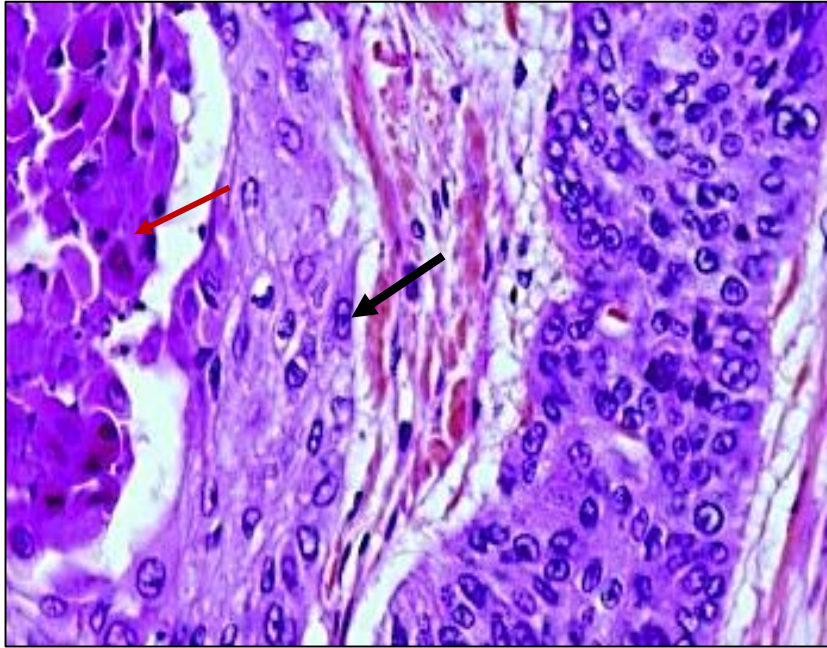


Figure 19 : Carcinome urothélial comportant une zone de métaplasie épidermoïde (flèche noire) kératinisante (flèche rouge). (Selon Billerey. C and coll. [85]).

5.1.2.2. *Le CaU avec différenciation trophoblastique : (Le CaU à cellules géantes sécrétant de la β -HCG)*

La différenciation trophoblastique est rare, elle se caractérise par la présence de cellules géantes ressemblant au syncytiotrophoblaste. En IHC, 35% des cas expriment la β -HCG, cette expression est corrélée aux stades et grades les plus élevés (*figure 20*) [101].

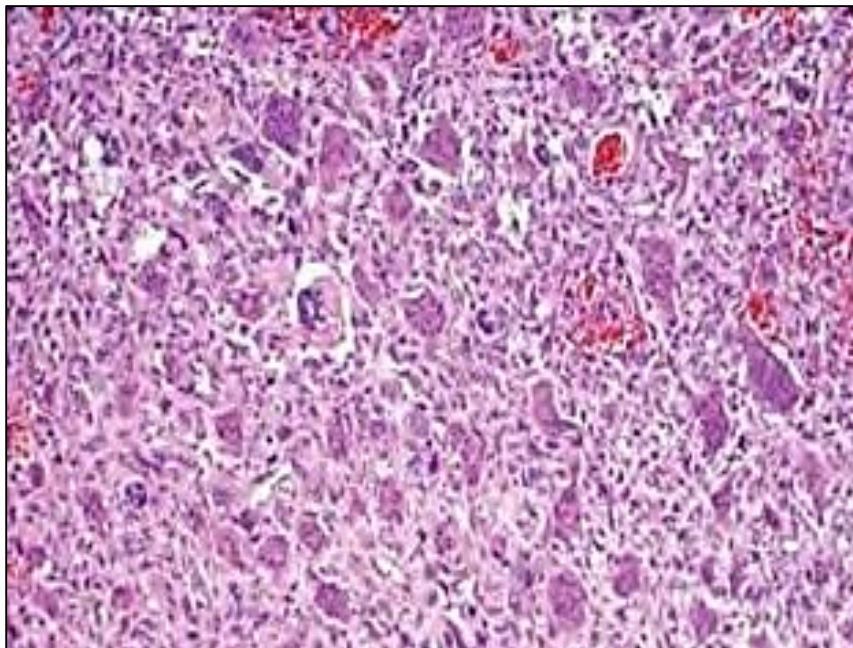


Figure 20 : Carcinome urothélial trophoblastique (selon Renaudin. K et coll. [99]).

5.1.2.3. Le CaU à cellules géantes :

Il s'agit d'un sous type rare souvent associé à CaU classique, le contingent pléomorphe se constitue de cellules géantes très atypiques, avec de nombreuses mitoses (*figure 21*).

On observe fréquemment une invasion de la musculuse et une nécrose [101], il est souvent associé à un mauvais pronostic.

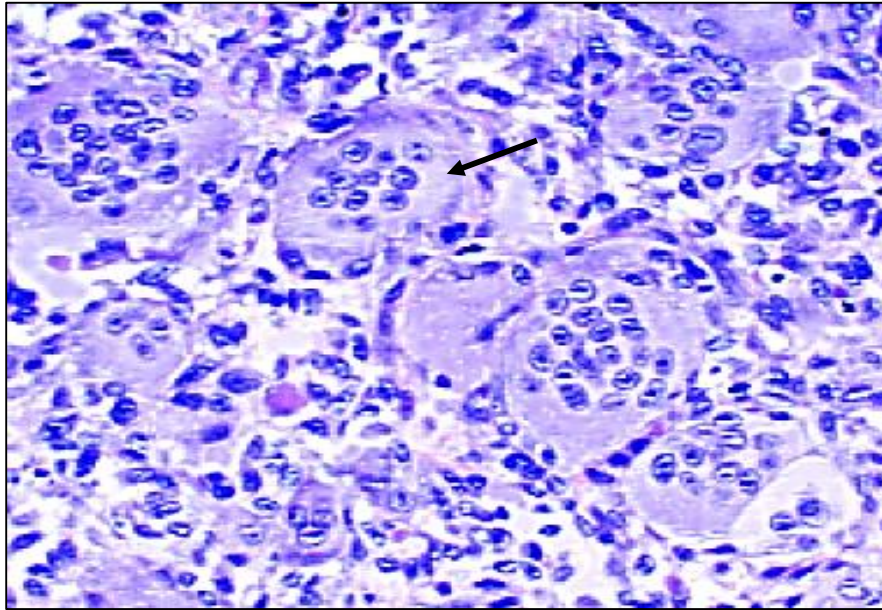


Figure 21 : Carcinome urothélial à cellules géantes de type ostéoclastique (flèche noire). Il s'agit d'un stroma particulier simulant une prolifération sarcomateuse. (Selon Billerey. C and coll. [85]).

5.1.2.4. Le CaU en nids « nested variant » :

Cette tumeur, très agressive, se développe préférentiellement au niveau du trigone ou au pourtour des orifices urétéraux. Il s'agit souvent d'une tumeur à développement purement endophytique, sans lésion muqueuse visible.

Elle est composée de petits massifs ou nids tumoraux infiltrant la paroi vésicale, faits de cellules arrondies, ovoïdes, entourées de membrane basale. Les cellules sont relativement régulières et peu atypiques (*figure 22, 23*).

Le CaU en nid a été enrichi par un sous-groupe le CaU à grands nids [99].

Le pronostic de ce sous type est généralement mauvais avec un fort potentiel métastatique.

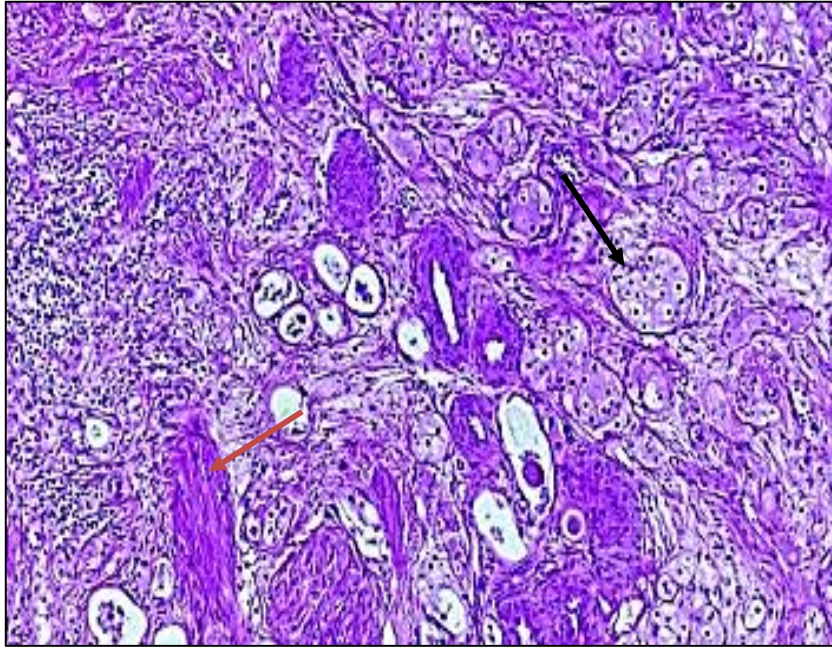


Figure 22 : Carcinome urothélial en nids infiltrant la musculature (flèche rouge) : cellules carcinomateuses urothéliales de bas grade à dispositif micro lobulaire. (flèche noire). (Selon Humphrey. PA et coll [101]).

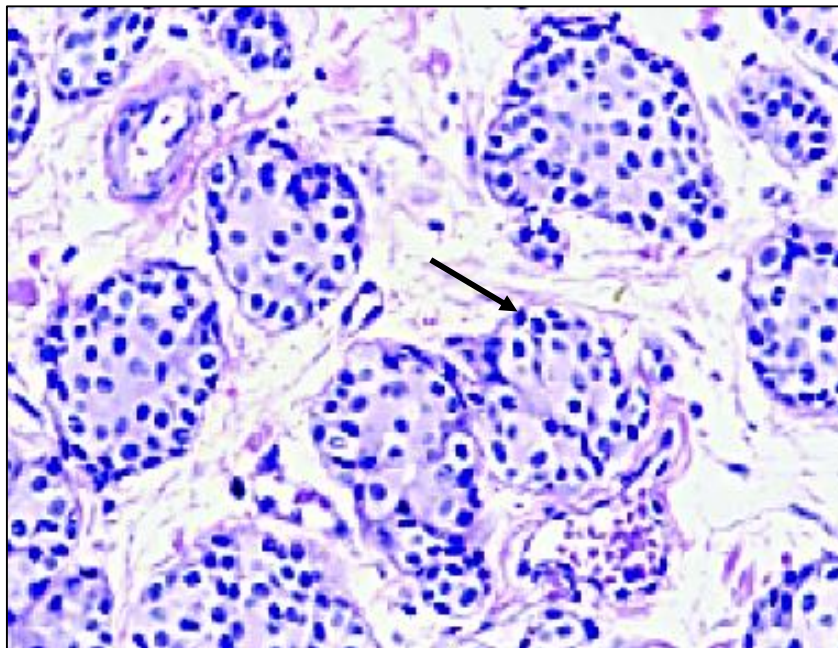


Figure 23 : Carcinome urothélial en nids, formé d'îlots de cellules très bien différenciées (flèche noire) qui peuvent être difficiles à distinguer de cellules normales appartenant à des nids de von Brunn (Selon Billerey. C et coll. [85]).

5.1.2.5. Le CaU microkystique :

Ce variant agressif se rapproche du CaU en nids, il comporte des images de cavitation kystique des nids (*figure 24*).

La difficulté diagnostique est de savoir faire la différence avec une lésion bénigne de type cystite kystique ou une métaplasie néphrogénique [101].

Il est souvent invasif [101].

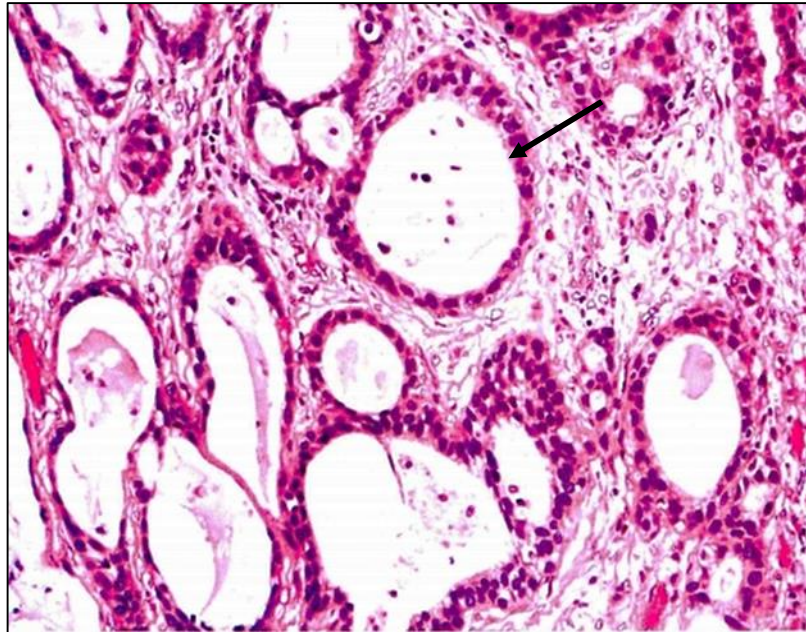


Figure 24 : Carcinome urothélial microkystique avec images de cavitation (fleche noire) (Selon Mohanty SK ; The WHO 2022 [104]).

5.1.2.6. Le CaU micropapillaire :

Il est caractérisé par des cellules tumorales relativement monomorphes, de petite taille et atypiques, agencées en îlots muriformes ou en petites touffes pseudo-papillaires, fréquemment entourées d'un espace clair artéfactuel réalisant un aspect de pseudo-emboles vasculaires, de petits amas épithéliaux ou des micro papilles (*figure 25*) [101].

L'OMS ne définit pas de seuil minimum pour le pourcentage de morphologie micro papillaire nécessaire au diagnostic de ce variant, seule une zone de morphologie micro papillaire même inférieure à 10% de la surface tumorale suffit à ce diagnostic [101].

Il s'agit toujours d'une tumeur de haut grade, de stade avancé, dont le pronostic est sombre.

Ce variant est fréquemment associé au CIS (dans près de 50% des cas), à des embolies vasculaires ou à des métastases ganglionnaires [101].

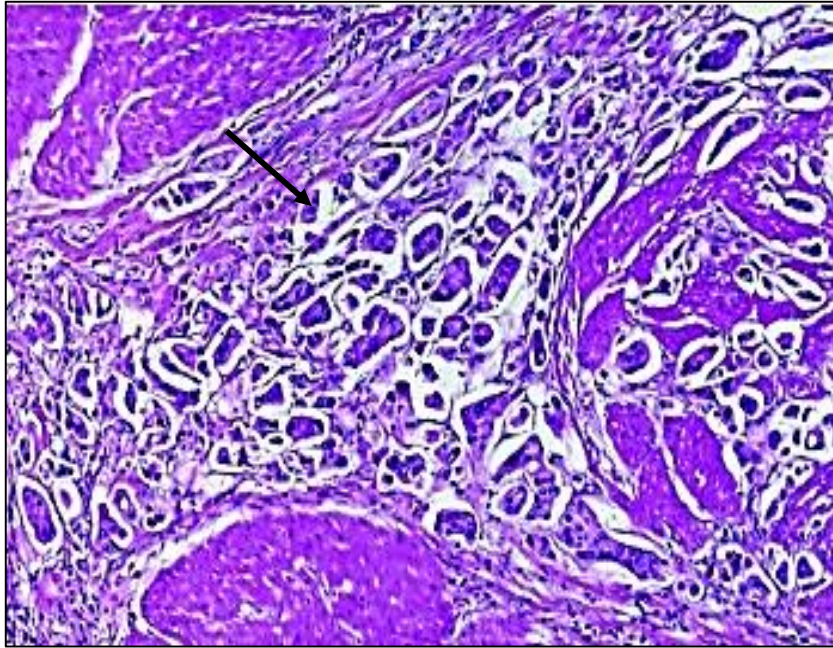


Figure 25 : Carcinome urothélial dans sa variante micropapillaire infiltrant la musculuse : petites touffes pseudo-papillaires avec aspect de pseudo emboles (flèche noire). (Selon Renaudin. K et coll. [99]).

5.1.2.7. Le CaU sarcomatoïde :

Ce sous type survient chez l'homme et la femme à un âge avancé (7ème ou 8ème décade), les principaux facteurs de risque connus sont l'irradiation et le traitement par cyclophosphamide. Le contingent à cellules fusiformes peut n'être qu'une inflexion partielle d'un CaU, mais en général, il constitue la totalité de la masse tumorale [99].

Macroscopiquement, ces tumeurs forment de gros bourgeons polypoïdes saillants dans la lumière vésicale.

Histologiquement, le contingent fusiforme est d'abondance et d'aspect variables, uniforme, épithélioïde ou prenant une différenciation hétérologue de type chondrosarcome, ostéosarcome ou plus rarement de type rhabdomyosarcome ou léiomyosarcome (*figure 26*) [99].

Il peut exister un contingent urothélial fait de massifs carcinomateux plus ou moins abondants et difficiles à identifier [101].

Le contingent sarcomatoïde peut conserver une expression des cytokératines de haut poids moléculaire, de P63 ou de GATA3.

Les CaU à cellules fusiformes sont très agressifs et leur évolution est défavorable, avec apparition rapide de métastases pulmonaires ou hépatiques et une survie à 5 ans de 20% avec une médiane de survie globale à 14 mois [101].

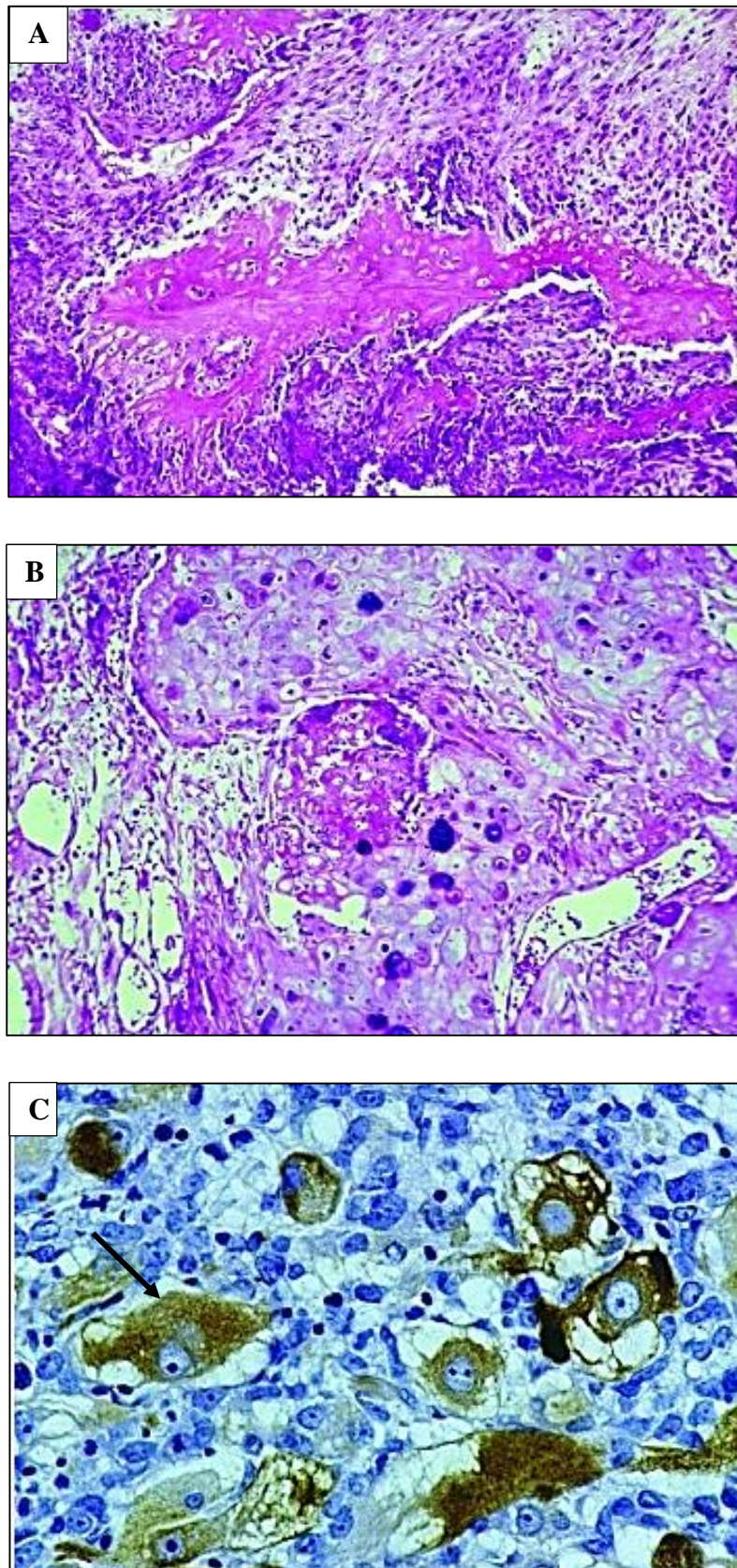


Figure 26 : Carcinome urothélial avec inflexion sarcomatoïde : différenciation ostéosarcomateuse (A), différenciation chondrosarcomateuse (B), différenciation rhabdomyomateuse (immunomarquage positif avec l'Ac anti-desmine (fleche noire) (C) (Selon Renaudin. K et coll. [99])

5.1.2.8. Le CaU plasmocytoïde :

Il est constitué de cellules tumorales isolées d'aspect plasmocytoïde, au noyau excentré et au cytoplasme abondant et éosinophile, situées dans un stroma souvent lâche ou myxoïde (*figure 27*). Ce variant agressif, est de mauvais pronostic et montre une forte propension à l'envahissement péritonéal [101].

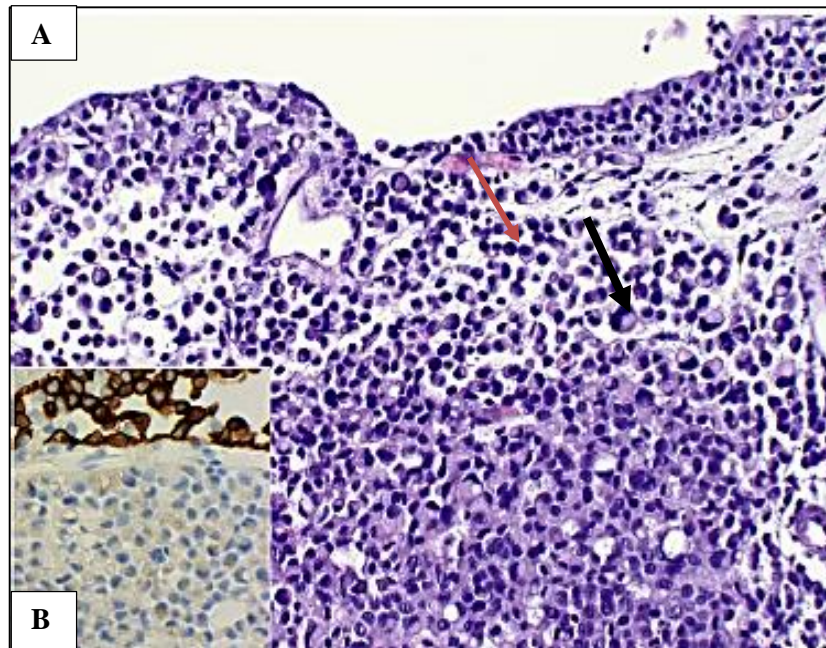


Figure 27 : Carcinome urothélial plasmocytoïde (A). Remarquez la présence des deux cellules plasmocytoïde (flèche rouge) et en bague à châtons (flèche noire) dépourvues de mucine extracellulaire. L'agrandissement (B) démontre la perte d'expression de l'E- Cadhérine dans la tumeur invasive, alors que l'urothélium de surface est conservé (selon Humphrey PA et coll. [101]).

5.1.2.9. Le CU lympho épithélioma-like

Il a été mis dans le même groupe que le CaU plasmocytoïde. Dans ce groupe se trouve aussi nouvellement le CaU en bague à châtons, qui figurait avant dans les adénocarcinomes, il s'y associe le CaU diffus.

Il comporte un contingent urothélial minoritaire de haut grade entouré d'un abondant stroma inflammatoire, riche en lymphocytes B et T, en plasmocytes, histiocytes et polynucléaires neutrophiles (*figure 28*) [101].

Les formes lympho-épithéliales prédominantes ou pures sont associées à un meilleur pronostic. Elles répondent à la chimiothérapie et peuvent bénéficier d'un traitement conservateur [101].

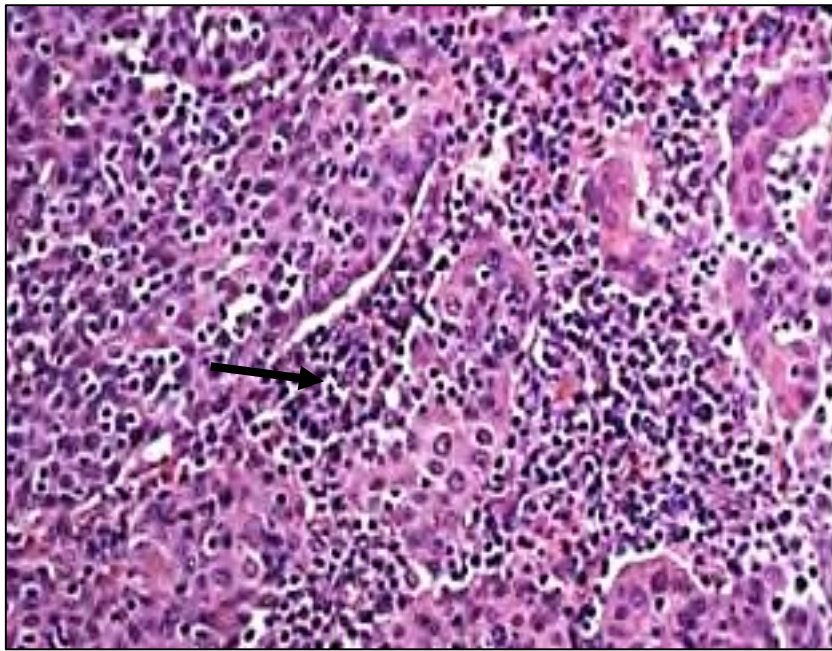


Figure 28 : Carcinome urothélial lympho- épithélioma like : présence d'amas de cellules urothéliales au sein d'un stroma très inflammatoire (flèche bleue) (Selon Humphrey. PA, et coll [101]).

5.1.2.10. Le CaU riche en lipides :

Caractérisé par des cellules de grande taille « lipoblaste-like », avec des vacuoles cytoplasmiques formant des indentations du noyau (*figure 29*) [101] ;

Il est rare et son pronostic est sombre [101].

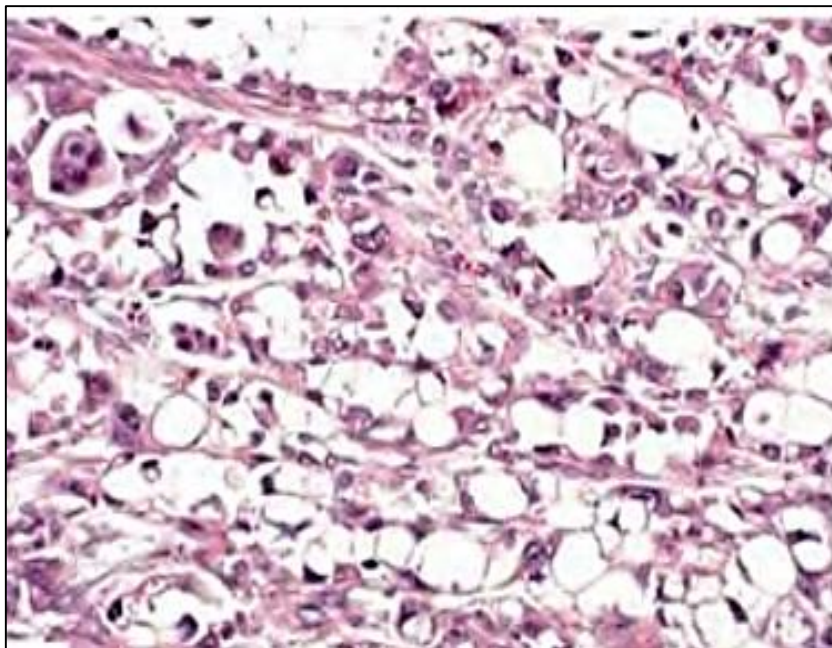


Figure 29 : Carcinome urothélial riche en lipides (Selon Humphrey. PA, et coll. [101]).

5.1.2.11. Le CaU à cellules claires :

Le CaU à cellules claires est constitué de cellules au cytoplasme clair riche en glycogène, proches de celles observées dans le carcinome rénal à cellules claires (*figure 30*) [101]. Il s'agit d'un sous type très rare dont le pronostic n'est pas connu.

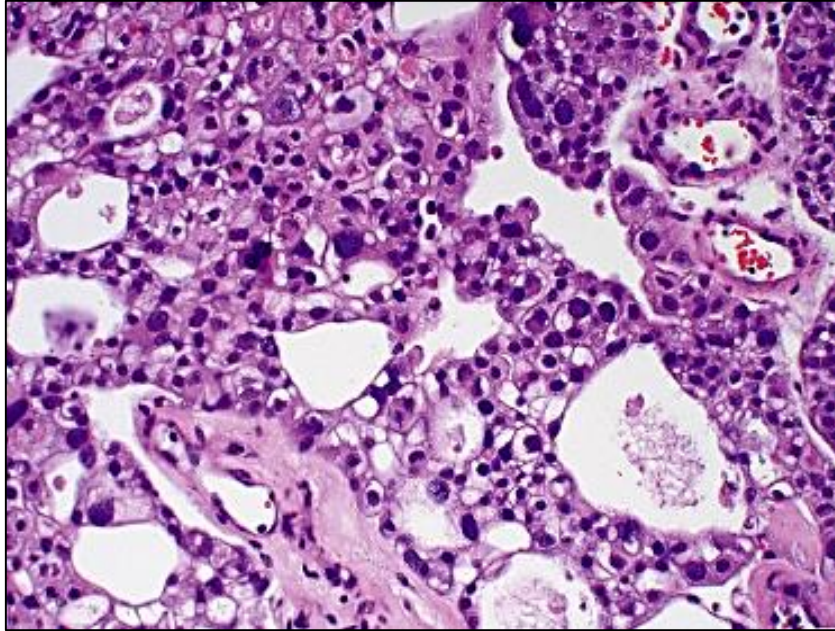


Figure 30 : Carcinome urothélial à cellules claires. (Selon Humphrey. PA, et coll [101]).

5.1.2.12. Le CaU peu différencié :

Cette entité comprend les tumeurs de morphologie mixte, sarcomatoïde, à cellules géantes, ou indifférenciées (*figure 31*) [101].

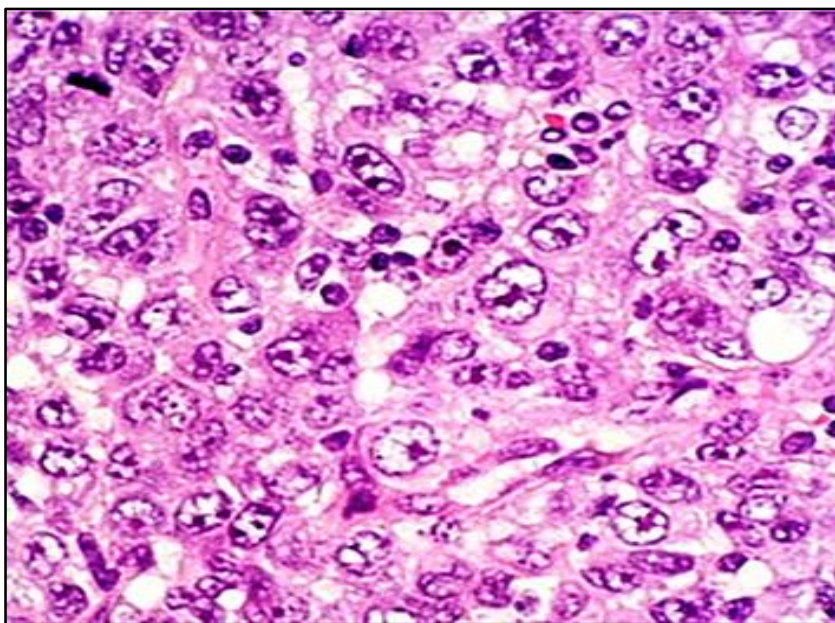


Figure 31 : Carcinome urothélial indifférencié (Selon Humphrey. PA, et coll [101])

5.2. Le Stade / Classification pTNM 2017 :

Le stade tumoral correspond à l'évaluation précise par l'examen microscopique du niveau d'infiltration de la tumeur dans l'épaisseur de la paroi vésicale et au-delà : dans le tissu adipeux péri vésical, au niveau des organes de voisinage et de la paroi pelvienne ou abdominale.

Ce stade histopathologique est établi en référence à la classification pTNM dont la dernière mise au point est révisée lors de la 8^{ème} édition du manuel de stadification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) publié en 2016 et adopté par l'Union internationale contre le cancer (UICC) en 2017 [56] [106].

Tableau IV : Classification pTNM 2017 des tumeurs de la vessie [56]

Stade T	Description	Dénomination
pTa	Tumeur papillaire de grade variable sans infiltration de la lamina propria	TVNIM
pTis	Tumeur plane de haut grade sans infiltration - CIS	
pT1	Tumeur papillaire de grade variable avec infiltration de la lamina propria mais sans infiltration du muscle	
pT2	Tumeur envahissant la musculature pT2a Tumeur envahissant la musculature superficielle (moitié interne) pT2b Tumeur envahissant la musculature profonde (moitié externe)	TVIM
pT3	Tumeur envahissant le tissu péri-vésical pT3a Atteinte microscopique pT3b Atteinte macroscopique (masse extravésicale)	
pT4	Tumeur envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : prostate, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne ou paroi abdominale T4a Prostate, vésicules séminales, vagin ou utérus T4b Paroi pelvienne ou paroi abdominale	
N Ganglions lymphatiques régionaux Nx Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux N0 Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux N1 Atteinte d'un seul ganglion lymphatique pelvien (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou présacré) N2 Atteinte de multiples ganglions lymphatiques pelviens (hypogastrique, obturateur, iliaque externe ou pré-sacré) N3 Atteinte d'un (ou plusieurs) ganglion(s) lymphatique(s) iliaque(s) primitif(s)		
M Métastases à distance M0 Absence de métastase à distance M1 Métastase(s) à distance		
* yp: y : stade réévalué après un traitement néo-adjuvant (chimiothérapie ou radiothérapie)		

Le terme de tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) est un terme clinique qui regroupe les tumeurs pTa, pT1 et le CIS et qui bénéficieront d'un traitement conservateur.

Le terme de tumeur de vessie infiltrant le muscle (TVIM) est un terme clinique qui regroupe les tumeurs envahissant et dépassant le muscle détrusor, pT2 et plus [56] [105].

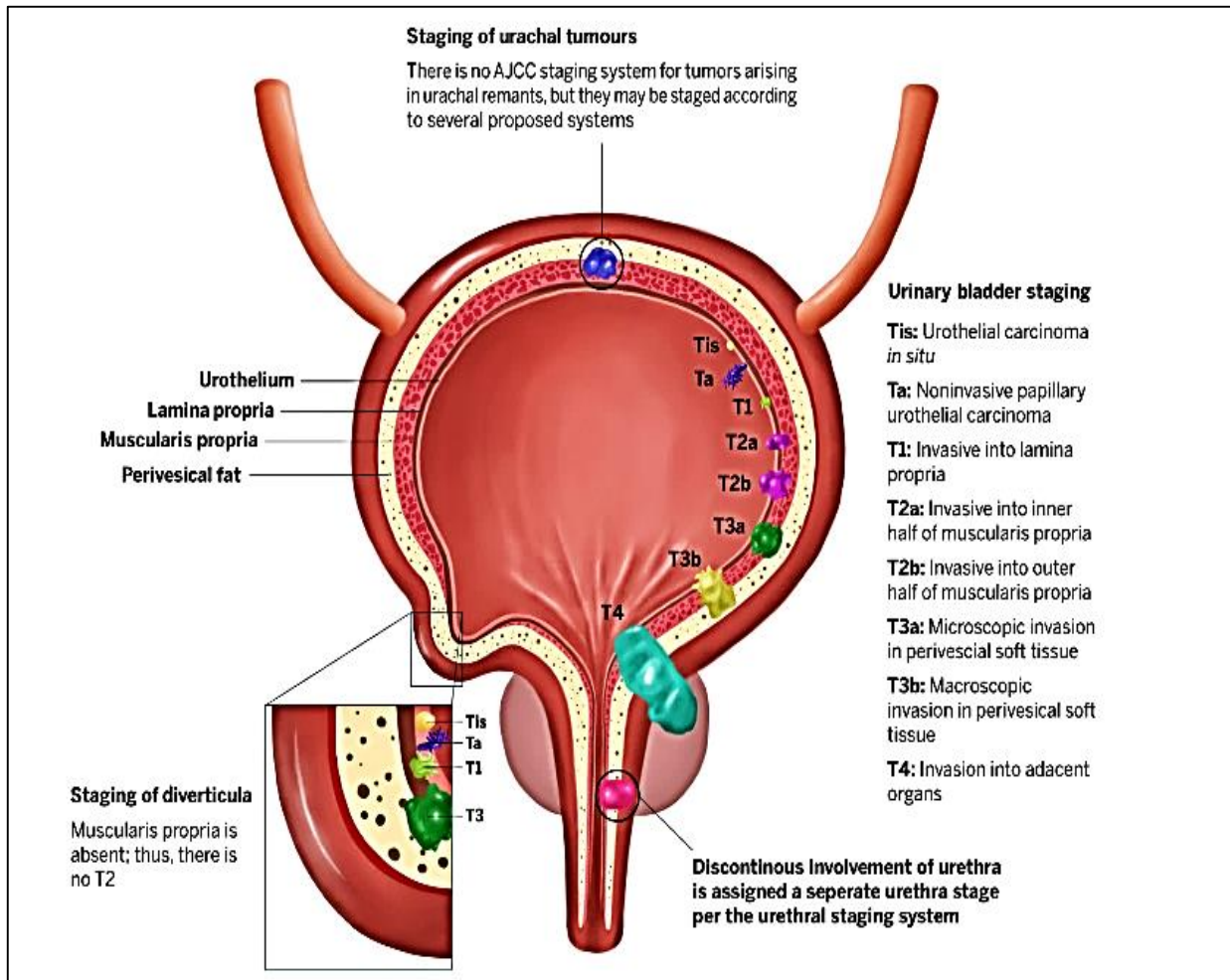


Figure 32 : Vue d'ensemble de la stadification des tumeurs vésicales avec cas particulier des tumeurs développées dans un diverticule. (Selon Magers. MJ et coll. [105]).

6. BASES FONDAMENTALES DE LA CARCINOGENESE :

Le cancer est actuellement considéré comme une maladie génétique qui entraîne une croissance cellulaire excessive et anarchique.

Un des problèmes majeurs du CaU de la vessie est la grande hétérogénéité des profils génétiques [106] [107], c'est l'une des tumeurs malignes comportant le plus de mutations par tumeur, ce qui rend la compréhension de sa cancérogenèse si difficile d'autant plus qu'il n'existe quasiment pas de syndromes familiaux incluant les tumeurs de vessie comme on peut le voir dans d'autres cancers [108].

Les données génétiques indiquent qu'il existe 2 voies majeures de cancérogenèse [29] [31] [104] [109] :

- Une voie allant de la tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité au CaU papillaire non infiltrant de bas grade ;
- L'autre voie allant de l'atypie/dysplasie au CIS et même jusqu'au CaU infiltrant de haut grade (*figure 33*).

Selon ce modèle, les tumeurs de vessie peuvent être classées en tumeur papillaire ou de bas grade et non papillaire ou de haut grade et ceci uniquement sur la base d'altérations génétiques différentes [110] [111] [112] [113] (*figure 34*) :

- Les tumeurs urothéliales de bas grade sont dans la grande majorité des cas, papillaires et non invasives, elles se développent aux dépens d'une hyperplasie urothéliale combinée à des anomalies moléculaires impliquant les oncogènes comme l'EGFR3 dans 75% des tumeurs pTa, ou plus rarement, RAS ou PIK3CA [104] [114]
- Les lésions de CIS et les tumeurs urothéliales de haut grade, sont considérées comme étant les précurseurs des lésions invasives, elles sont caractérisées par des mutations touchant des gènes suppresseurs de tumeur, notamment P53, RB, PTEN [104] [113]. L'altération de ces gènes est source d'une instabilité génétique à l'origine d'aneuploïdies, associées à des réarrangements chromosomiques multiples et à un profil tumoral anti apoptotique.

Les mutations du gène P53 se produisent donc à la première étape de la voie du CIS, alors qu'elles se feraient beaucoup plus tard dans la voie papillaire ou pTa / pT1 ou les TVNIM, ce sont des mutations inactivatrices, qui entraînent la perte de son rôle de suppresseur de tumeur [115].

Cependant, beaucoup de voies supplémentaires interfèrent dans le développement du CaU, les CaU de bas grade sont pour la plupart considérés comme des tumeurs génétiquement stables, et les CaU de haut grade sont instables [116].

La frontière entre les deux n'est pas facile à déterminer, car il existe probablement même dans les CaU de haut grade des tumeurs plutôt stables et c'est l'anatomopathologiste qui décide d'un point de vu morphologique, si une tumeur est de bas ou de haut grade et invasive ou non [117].

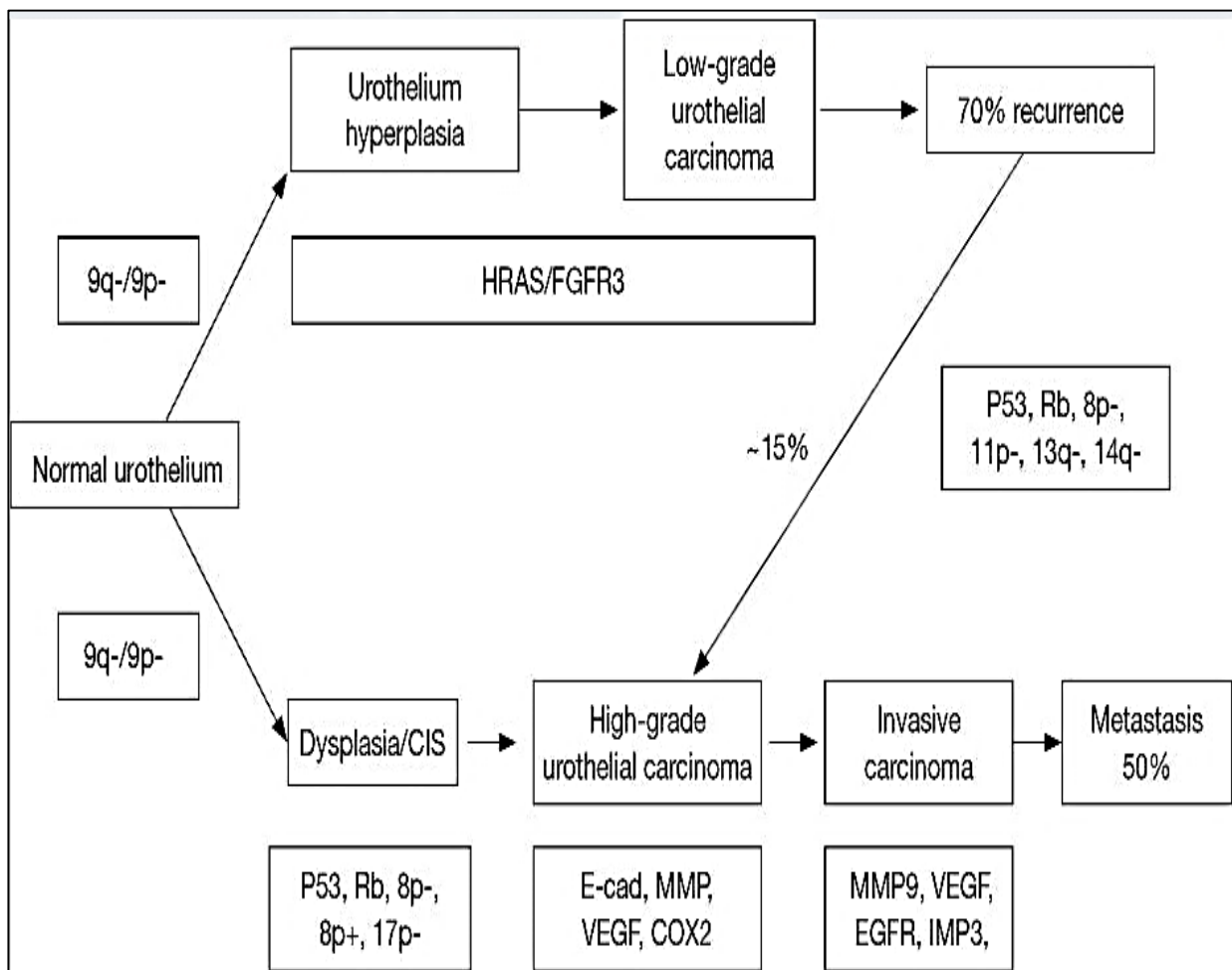


Figure 33 : Concept moléculaire des deux voies de l'oncogénèse du CaU de la vessie (Selon Ming. Z et coll. [16]).

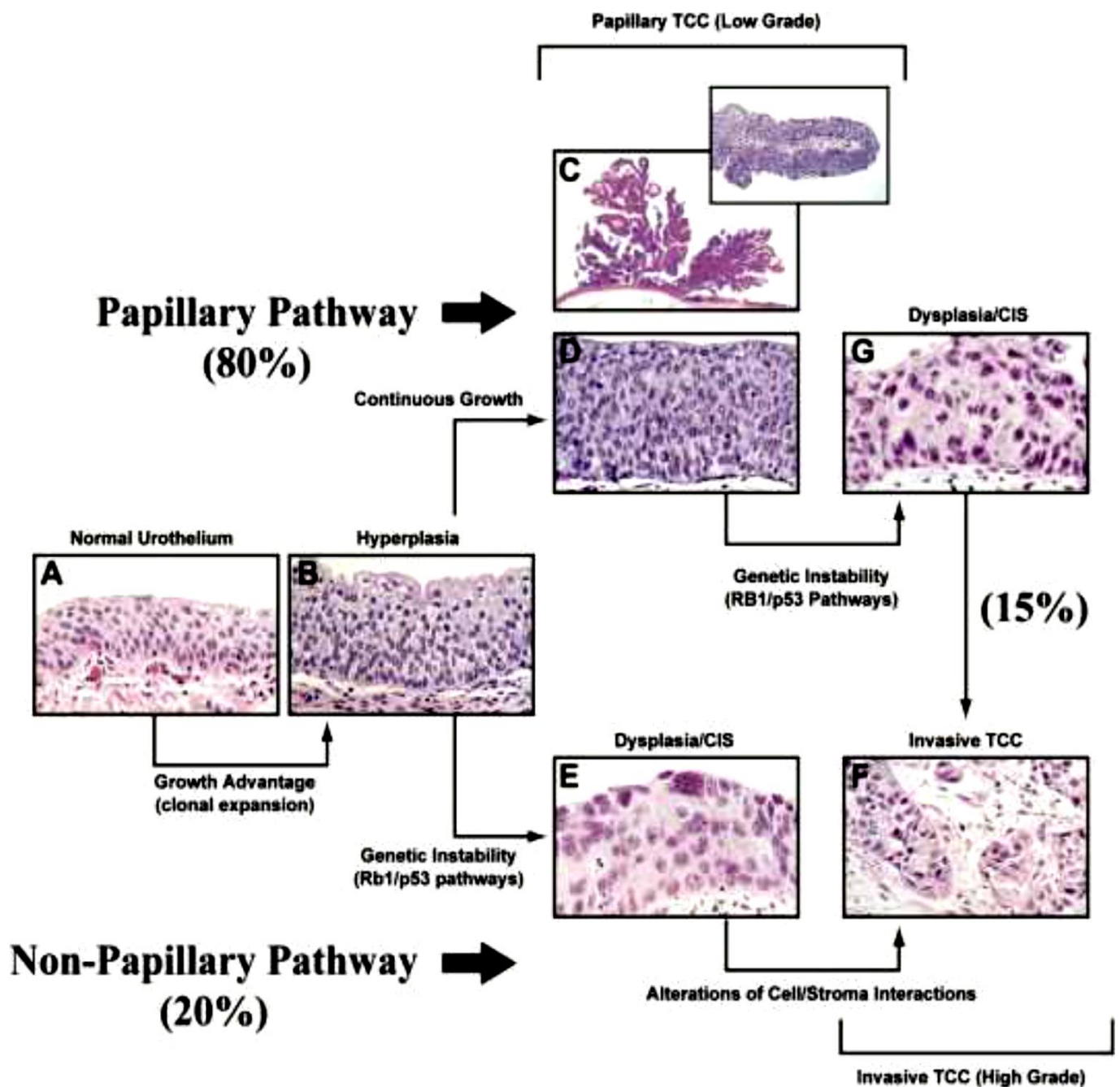


Figure 34 : Concept histopathologique des deux voies d'initiation papillaire/ non papillaire dans la carcinogénèse vésicale : Urothélium normal (A), Hyperplasie urothéliale (B), Tumeurs papillaires de bas grade (C) et (D). Carcinome in situ (E), Carcinome urothélial infiltrant (F) (Selon Dinney et coll. [112])

7. LE GENE P53/ LA PROTEINE TP53 :

7.1. Structure et rôle :

Découvert en 1979 par "Lane et Crawford", le gène P53 est le « gardien du génome » [118] [119]. C'est un gène suppresseur de tumeurs, localisé sur le bras court (p) du chromosome 17, au locus 17p13.1, une région sujette à des pertes alléliques et codant pour la protéine P53 ou TP53 [120] [121].

Le gène P53 comporte 20303 paires de bases réparties en 11 exons, sa majeure partie codante est concentrée au sein d'une zone de 3066 paires de bases (*figure 35*) [122] [123] [124].

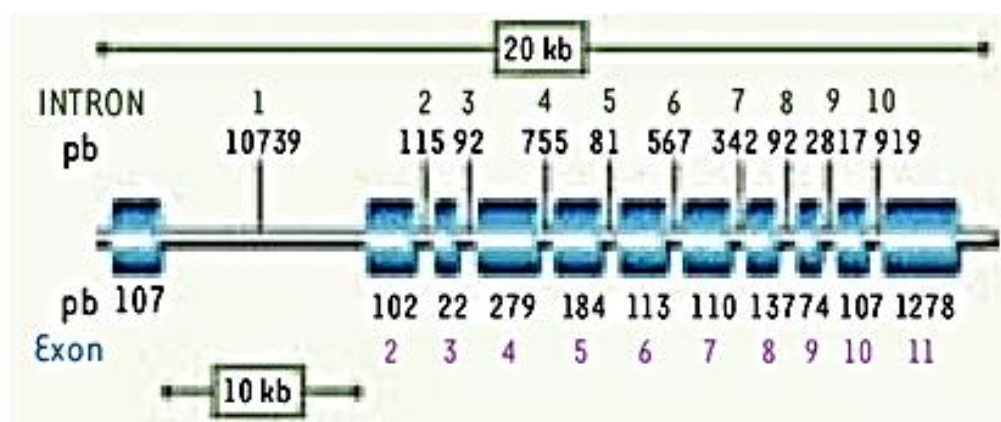


Figure 35 : Structure du gène P53 (selon Dridi. W, et coll. [124]).

La protéine TP53 (Tumeur Protein of 53 kilos daltons) issue du gène P53 est une phosphoprotéine nucléaire de 393 acides aminés, codée par les exons 2 à 11 du gène P53, c'est une protéine ubiquiste présente dans tous les tissus normaux étudiés à des taux intra cytoplasmiques très faibles (*figure 36*).

Elle comporte plusieurs domaines ayant chacun un rôle différent (*figure 37*) [125] :

- L'extrémité N- terminale (codons 1 à 42) confère à la protéine TP53 l'activité de facteur de transcription (I : domaine de transactivation).
- Le domaine central (codons 120 à 290) reconnaît et lie des séquences cibles spécifiques d'ADN grâce à une séquence palindromique de 10 paires de bases.
- L'extrémité C- terminale (codons 310 à 390) reconnaît des séquences monocaténares d'ADN endommagé, avec lesquelles elle forme des complexes stables.

C'est un facteur de transcription qui se lie à l'ADN de manière spécifique sur les régions régulatrices des gènes dont elle contrôle l'expression et est impliquée dans la régulation du cycle cellulaire (*figure 38, 39*) [26] [126].

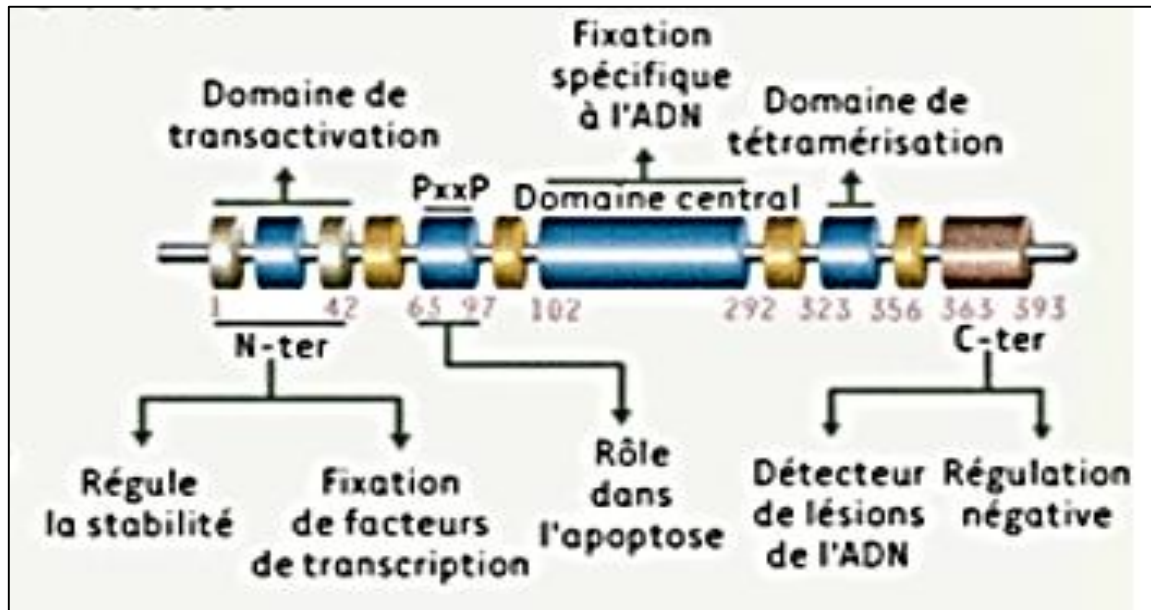


Figure 36 : Représentation schématique de la structure de la protéine TP53 avec les domaines fonctionnels et leurs rôles (selon Dridi. W, et coll. [124]).

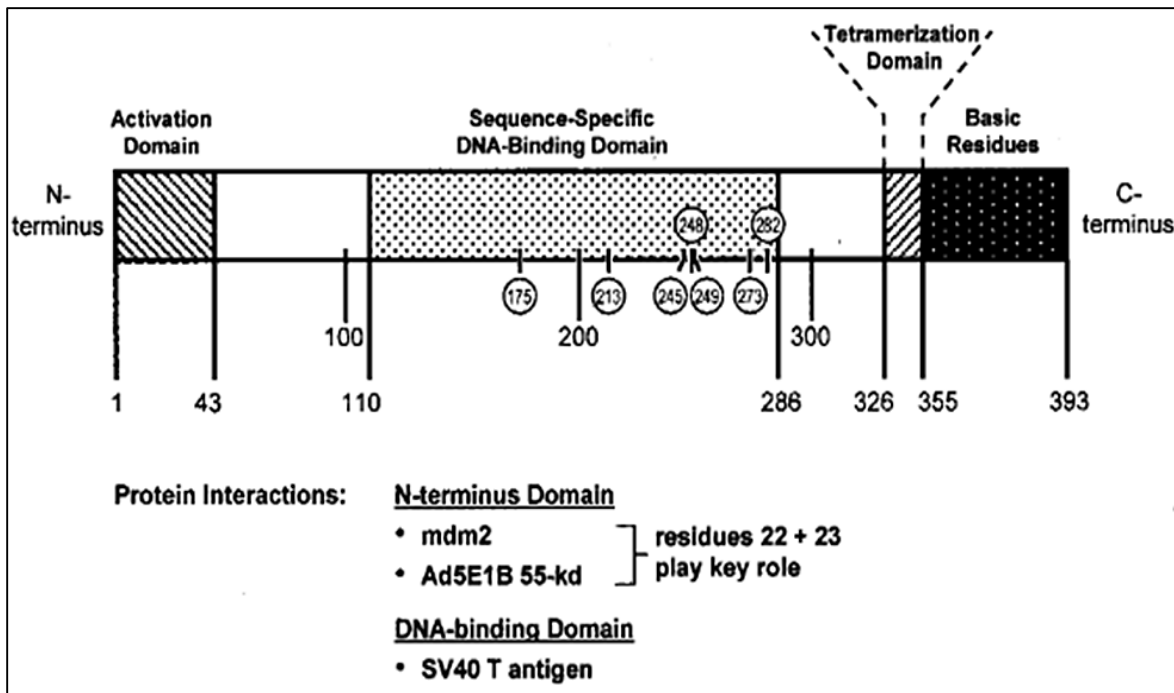


Figure 37 : Les interactions protéiques des domaines de liaison spécifiques à la N-terminus et à la séquence d'ADN. Les numéros 1 à 393 sont des résidus d'acides aminés, avec 7 résidus les plus fréquemment mutés (encerclés) (selon Smith ND, et coll. [26]).

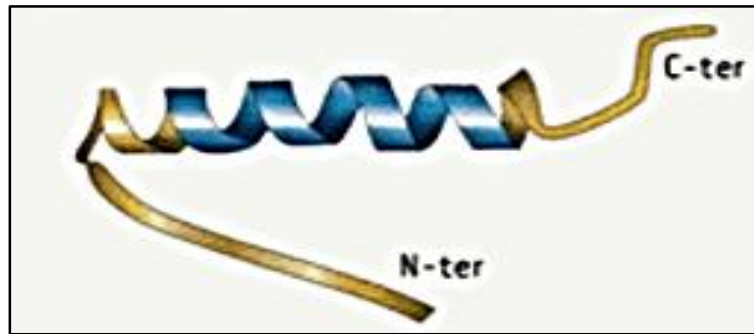


Figure 38 : Représentation schématique du monomère de la protéine TP53 (selon Dridi. W, et. Coll. [124])

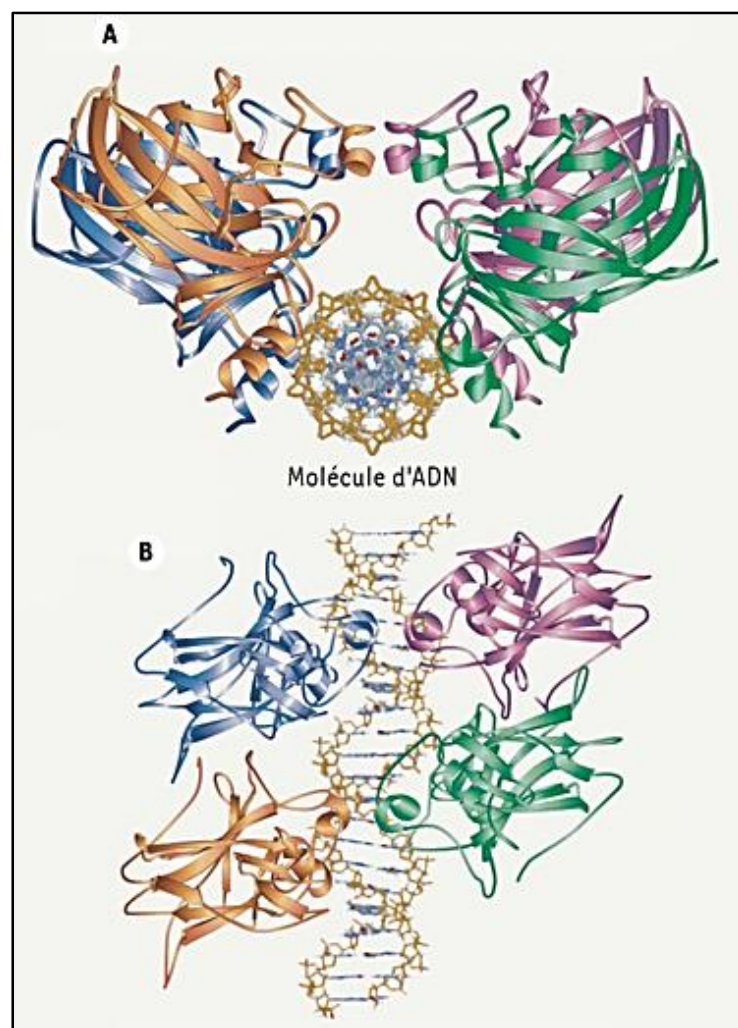


Figure 39 : (A). Vue transversale d'un complexe tétramérique constitué de quatre monomères de la protéine TP53 (la forme active) (Selon Dridi. W, et coll. [124]). Chaque monomère est représenté par une couleur différente. Ce complexe tétramérique est assis sur son site de liaison spécifique à l'ADN, appelé élément de réponse de P53.
(B). Vue sagittale du complexe tétramérique sur son site spécifique de liaison à l'ADN.

7.1.1. Le gène P53 sauvage :

La protéine TP53, issue du gène P53 non muté « sauvage », est un véritable pivot régulateur du cycle cellulaire.

- Dans les cellules au repos, la protéine TP53 est sous forme « latente ».
 - Elle est relativement "instable", de courte demi-vie (15-20 mn) et de faible concentration (non détectable par IHC), suite à l'action de l'enzyme mdm-2 (murine double minute 2) qui, en se fixant sur la protéine TP53, induit sa destruction (régulation négative)
 - Elle adopte une conformation qui l'empêche de se lier avec une haute affinité aux séquences d'ADN consensus localisées dans les régions régulatrices des gènes cibles (*figure 39*) [88].
 - En réponse à de nombreux stress moléculaires parmi lesquels on peut noter des lésions de l'ADN, l'hypoxie, des infections virales ou l'activation d'oncogènes (*figure 40*), la protéine TP53 est activée et stabilisée :
 - Lorsque des mutations de l'ADN sont présentes en grand nombre dans une cellule, le type sauvage du gène P53, par activation de la protéine TP53, arrête le cycle cellulaire, en empêchant le franchissement du point de restriction R (passage de G1 à S), afin de permettre à la cellule de réparer les erreurs (*figure 41*) [128] [129] [130]. Cette action est médiée par la protéine du rétinoblastome pRb et la protéine p21WAF/CIP1, qui inhibent l'activité des enzymes cyclines kinases dépendantes (cdk).
 - Lorsque les mutations sont trop nombreuses pour être réparées, le gène P53 oriente la cellule vers l'apoptose, par l'intermédiaire du gène Bax [131] [132].
- Le gène P53 sauvage peut donc supprimer la transformation maligne in vitro.

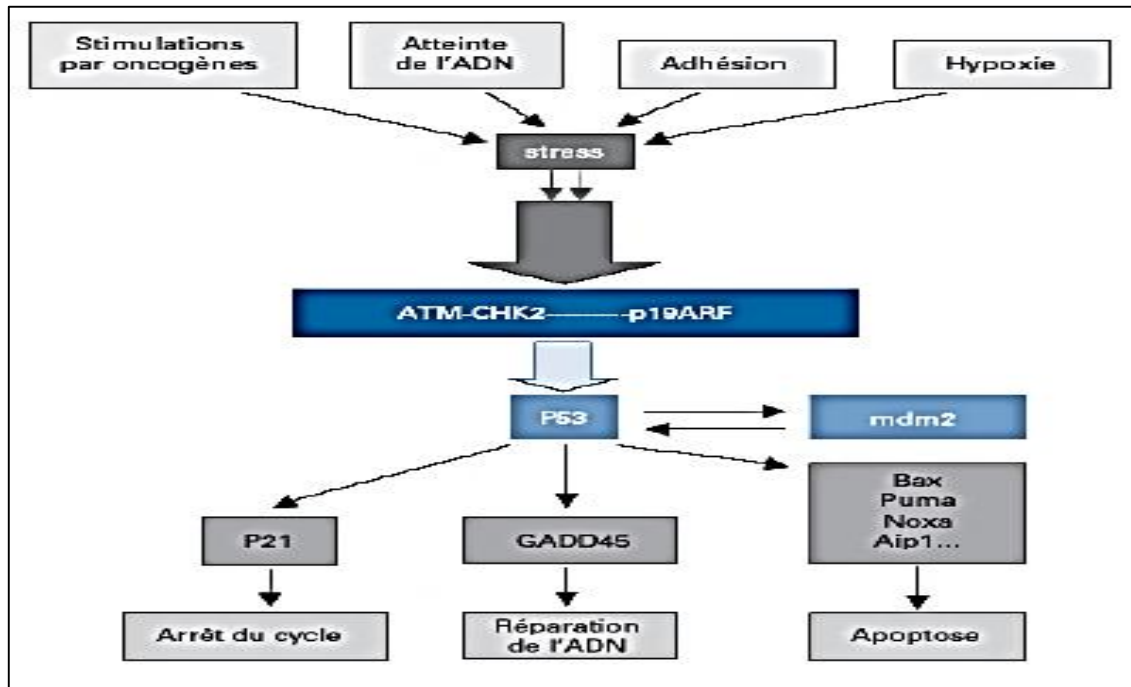


Figure 40 : Mécanismes d'activation du gène P53 et action sur le cycle cellulaire (selon Schwartz D. et coll. [130]).

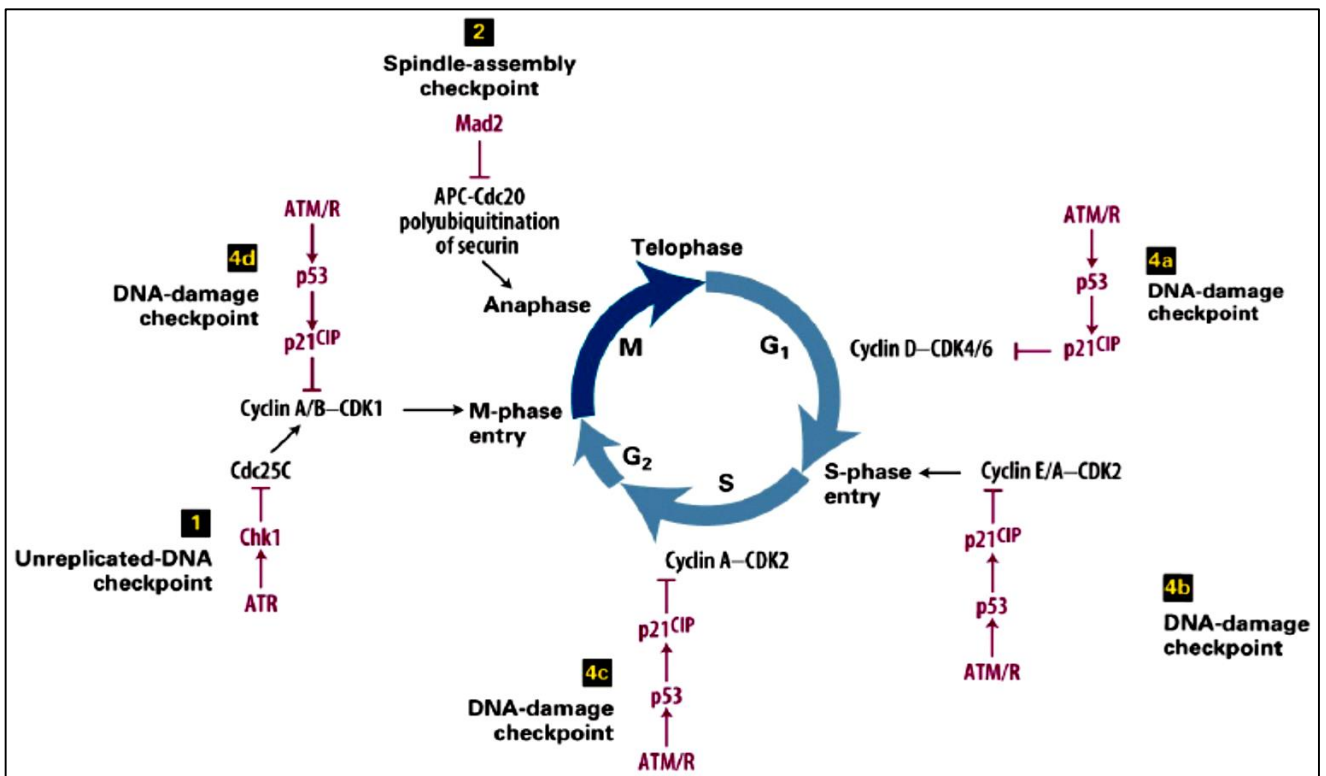


Figure 41 : Blocage du cycle cellulaire suite à un dommage à l'ADN (selon Schwartz D., et coll. [130]). P53 va activer l'expression de p21cip qui est un inhibiteur des complexes cycline/ cdk, il en découle un arrêt du cycle cellulaire sur les différents check points.

7.1.2. Le gène P53 muté:

La protéine TP53 issue du gène P53 muté va avoir une demi-vie plus longue (de 4 à 12 h) et donc une concentration plus importante (détectable par IHC) mais dépourvue de propriétés anti oncogènes suite à une altération du site de liaison de l'ADN (*figure 42*).

La cellule continue à se diviser, même avant la séparation chromatiniennne, accumulant ainsi des mutations (instabilité chromosomique et aneuploïdie) [133].

Cette instabilité génomique est à l'origine de l'augmentation de l'agressivité tumorale [134].

Ainsi, dans les cellules tumorales il existe souvent une surexpression du gène P53, muté le plus souvent, avec accumulation de la protéine TP53 anormale qui se lie mal à l'ADN des séquences régulatrices des gènes cibles et donc pas de contrôle sur le cycle cellulaire, c'est à dire une "perte de fonction" [135] [136] [137] [138].

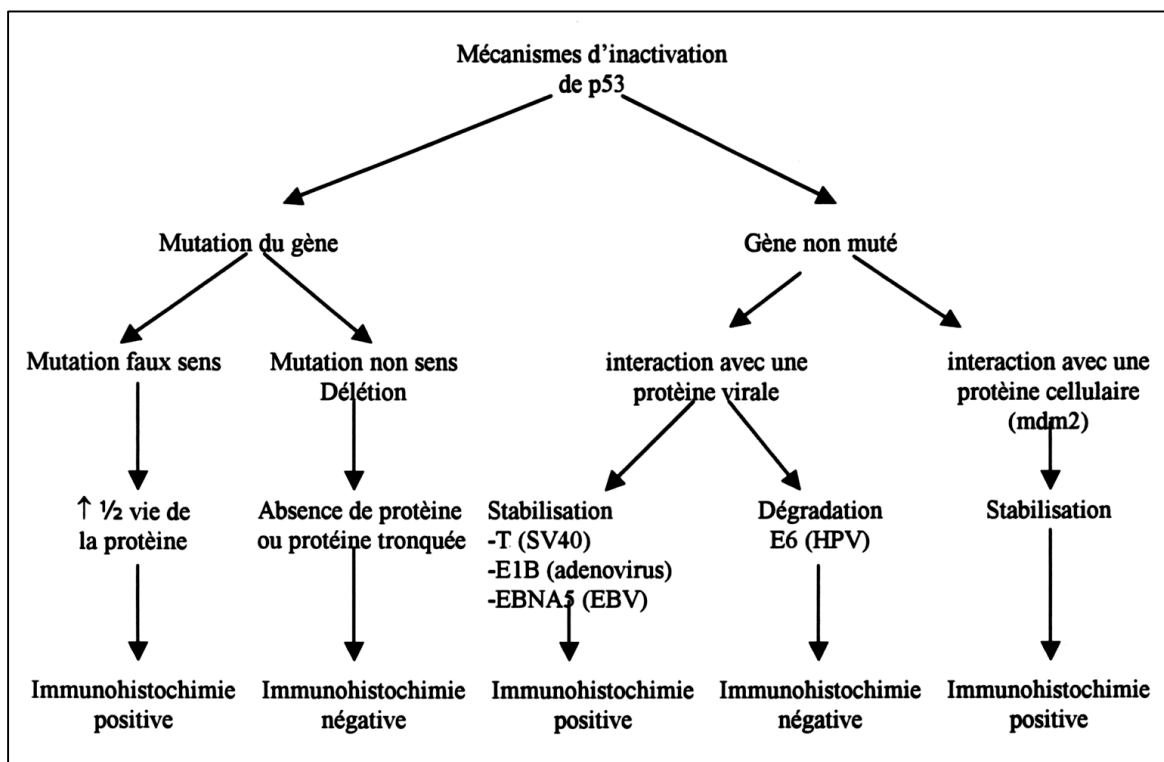


Figure 42 : Mécanismes d'inactivation du gène P53 (selon Bernardini. S et coll. [138]).

7.2. Pourquoi choisir le gène P53 pour notre étude ?

- La mutation du gène P53 dans le CaU de la vessie est un événement fréquent (de 61% jusqu'à 72%), selon les études [139] [140] [141].
- L'analyse des bases de données : IARC (International Agency for Research on Cancer), UMD Necker, indique qu'un nombre important de codons est la cible de mutations inactivant la fonction de la protéine, il ne s'agit donc pas de polymorphismes génétiques. Cette distribution reconnaît des sites préférentielles, localisées à la partie centrale de la protéine (domaine de fixation à l'ADN) qui sont les codons 175, 248 et 273.
- Étant donné que 90% des altérations sont des mutations ponctuelles, qui, pour des raisons encore peu claires, permettent le maintien d'une protéine TP53 entière mais inactive, cette fréquence accrue nous permet de mieux évaluer le résultat produit par des adduits (radicaux greffés sur la molécule d'ADN) générés par une exposition à des agents cancérigènes.
- Enfin, 90% des mutations identifiées sont regroupées dans 5 exons et donc à une petite partie de la molécule [140].

7.3. Les méthodes d'étude de la mutation du gène P53 et la protéine TP53 dans le CaU de la vessie :

Il existe deux méthodes d'étude : directe et indirecte.

7.3.1. La méthode directe :

Elle est souvent lourde et coûteuse et correspond à l'analyse de la séquence du gène après extraction du matériel génétique (ADN ou ARN) et amplification par PCR (ou par Reverse Transcriptase-PCR, pour l'ARNm). Cette approche utilise habituellement une méthode de screening : S.S.C.P. (Single Strand Conformation Polymorphism) ou D.G.G.E. (Denaturing Gel Gradient Electrophoresis).

Elle permet de mettre en évidence des modifications conformationnelles d'un simple brin d'ADN par migration sur gel de polyacrylamide d'un produit de PCR radioactif dénaturé, la mutation d'un seul acide aminé suffit à modifier la migration d'un brin et à le repérer sur le gel [136].

Dans le CaU de la vessie, dont l'agression du matériel génétique est exogène, la prévalence des mutations est de 34% :

- Les substitutions de base (transversion ou transition) se répartissent de la façon suivante : G : C- A : T (37%) ; G : C- T : A (4%) ; G : C-C : G (21%) ; A : T-G : C (0%) ; A : T - T : A (3%) ; A : T- C : G (2%).
- Délétion/insertion (14%), transition aux nucléotides CpG (16%). Le codon 280 est particulièrement siège de mutation [142].

7.3.2. Les méthodes indirectes : Ils correspondent à :

7.3.2.1. L'immunohistochimie (IHC) :

Elle permet la recherche in situ de la surexpression de la protéine TP53.

La protéine TP53 issue du gène muté adopte une conformation qui lui confère une demi-vie beaucoup plus longue que la protéine issue du gène P53 de type sauvage (4 à 12 heures versus 15 à 20 mn pour la protéine normale) [136] [143].

La mise en évidence de la mutation est donc indirecte, se traduisant par une accumulation de la protéine TP53 dans les noyaux des cellules mutées et on considère que l'immunocoloration est positive si plus de 10% des cellules sont marquées [138].

Plusieurs anticorps sont disponibles reconnaissant des immunodominants sur l'extrémité N ou C terminale de la protéine, trois types sont les plus utilisés : PAB 240, PAB 1801 et DO7 [144].

La surexpression de la protéine TP53 est associée à une mutation du gène P53 dans plus de 70% des cas, mais on peut toutefois observer une surexpression sans mutation (faux positif) par exemple, par défaut d'expression de la protéine de liaison mdm-2 ou à l'inverse, l'absence de surexpression en cas de mutation intéressant le domaine de liaison à l'ADN (faux-négatif) [145].

L'analyse IHC reste cependant une méthode hautement sensible et spécifique permettant de corréler, dans la majorité des cas, une surexpression anormale de la protéine à une mutation du gène [144] et pour des raisons de coût et de simplicité, elle paraît particulièrement intéressante dans la recherche d'une anomalie du gène P53 en routine.

7.3.2.2. Le test immuno enzymatique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) :

Il permet de mettre en évidence la mutation du gène P53 dans le sérum par la détection des auto anticorps anti P53.

Selon certaines études, dont celle de Desgrandchamps qui concerne 98 patients atteints de CaU de la vessie, la positivité de la sérologie anti-P53 ne concerne environ que 20% des patients et n'apparaît pas comme un élément pronostique [146].

7.3.2.3. Le test fonctionnel à la levure :

Ce test, qui se fait à partir d'un ARNm extrait du tissu tumoral par RT-PCR, utilise une levure (*Saccharomyces Cerevisiae*) mutante car déficiente pour le métabolisme de l'adénine (ade-), ce qui lui confère une coloration rouge par accumulation d'un métabolite [147].

- L'introduction de la protéine TP53 sauvage restaure le phénotype "ade+" et conduit à la coloration blanche, indiquant ainsi que la TP53 introduite est fonctionnelle
- L'introduction d'une TP53 issue du gène P53 muté ne permettant pas l'activation du gène "ade", la levure restera rouge.

8. CLASSIFICATION HISTO MOLECULAIRE DES TVIM :

8.1. Genèse de la classification :

Le CaU de la vessie est une maladie moléculaire diversifiée avec des résultats cliniques hétérogènes.

Le profilage du transcriptome a facilité sa classification en variants moléculaires et plusieurs schémas basés sur l'expression des différentes mutations génétiques ont été proposés

- Soit en considérant le spectre complet des CaU de la vessie
- Ou, en se concentrant séparément soit sur les CaUNIM ou sur CaUIM pour une stadification plus précise des patients en fonction du pronostic et des options thérapeutiques [36] [148].

Les CaUIM sont plus agressifs, associés à un taux de survie à 5 ans de 60 % pour les patients atteints d'une maladie localisée et moins de 10 % pour les patients présentant des métastases à distance. Au niveau moléculaire, ils sont caractérisés par une instabilité génomique et un taux de mutation très élevé [36], ce qui influe considérablement les réponses à la chimiothérapie et à l'immunothérapie [149].

Plusieurs classifications moléculaires pour les CaUIM ont été proposées par différents groupes d'étude (*figure 43, 44*), cependant, il existe une constante commune à toutes ces classifications, c'est à- dire la subdivision des CaUIM en type luminal et basal, qui rappelle précisément la subdivision identifiée pour le cancer du sein [150].

La nomenclature établie par le MD Anderson Cancer Center a rajouté un troisième sous type : les CaUIM de type P53 qui sont constamment résistants à la chimiothérapie néoadjuvante et toutes les tumeurs chimio résistantes adoptent un phénotype de type P53 après le traitement [151].

En 2014, la classification moléculaire établie et publiée par le groupe du TCGA (The Cancer Genome Atlas) a permis d'identifier d'abord 4 sous-groupes, puis en 2017, une actualisation de cette classification faite par Seiler. R et all [37] a permis d'identifier 5 sous-groupes :

- Trois sous-groupes de type luminal : luminal, papillaire, infiltrant
- Un sous-groupe de type basal : épidermoïde
- Un sous-groupe de type neuronal.

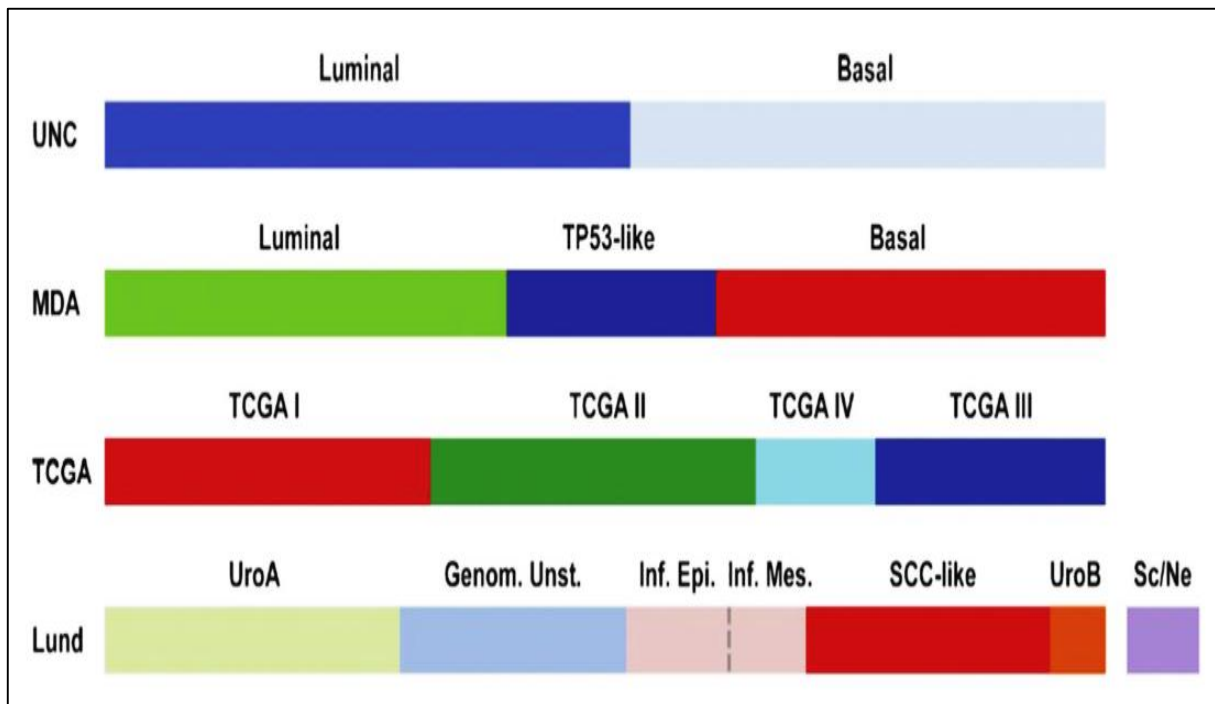


Figure 43 : Classifications de sous-groupes moléculaires du cancer de la vessie obtenues par 4 équipes différentes : UNC (University of Northern California), MDA (University of Texas MD Anderson Cancer Center), TCGA (The Cancer Genome Atlas), Lund (Lund University, Sweden).

En 2019, une classification moléculaire consensuelle du CaUIM a été établie, en se basant sur tous les travaux précédents et a permis d’identifier 6 sous types (tableau V) [35].

Ces sous-groupes respectent la distinction luminal/basal, et sont caractérisés par des altérations moléculaires et histologiques spécifiques et pourraient bénéficier d’approches thérapeutiques distinctes (figure 45).

Tableau V : Classification histomoléculaire consensuelle des TVIM- consensus 2019- (Selon Kamoun. A et coll. [35])

Carcinome Urothélial de la vessie infiltrant le muscle
<ul style="list-style-type: none"> – Luminal papillaire (LumP) – Luminal non spécifié (LumNS) – Luminal instable (LumU) – Basal/squameux (Ba/Sq) – Riches en Stroma – Type neuroendocrine- like (NE-like)

8.2. Classification histo moléculaire consensuelle des TVIM 2019 :

8.2.1. Le groupe des tumeurs lumineales papillaires (Lum P) :

Ce groupe tumoral est caractérisé par une mutation du gène EGFR3 (33% à 40 %), mais aussi délétions homozygotes / profondes dans 33 % des cas sur le chromosome 9.

Il regroupe essentiellement la forme histologique papillaire classique dans plus de 59 % des cas par rapport aux autres classes lumineales (42 % dans Lum NS et 31 % dans Lum U) [35].

Sa forte expression pour la signature EGFR3 suggère que les thérapies ciblant le récepteur EGFR3 justifient une investigation chez les patients atteints de tumeurs de ce groupe [152].

8.2.2. Le groupe des tumeurs lumineales non spécifiées (Lum NS) :

Ce groupe tumoral est caractérisé par une mutation du gène PPAR γ soit par amplifications, ou fusions dans 76 % des cas [35]. Il s'y associe la mutation du gène ELF3 qui est un régulateur précoce de la différenciation urothéliale, activé par PPAR γ [153].

Il présente une infiltration stromale principalement fibroblastique, par rapport aux autres tumeurs lumineales et regroupe essentiellement le sous type histologique micropapillaire.

Il est associé au CIS et est de mauvais pronostic.

8.2.3. Le groupe des tumeurs lumineales instables (Lum U) :

Ce groupe tumoral est caractérisé par des mutations du gène P53 dans 76% des cas [35].

Ces tumeurs présentent une activité élevée du cycle cellulaire et sont résistants à la chimiothérapie néoadjuvante, mais montrent un profil associé à une réponse potentielle à la radiothérapie [154].

Ils s'associent souvent à un mauvais pronostic.

8.2.4. Le groupe des tumeurs basales/squameuses (Ba/Sq) :

Les gènes les plus fréquemment mutés étaient le gène P53 (61%) et le gène RB1 (25%).

Les tumeurs Ba/Sq expriment également les marqueurs d'une infiltration immunitaire riche en lymphocytes "cytotoxiques" et "Natural killer" et les gènes de la présentation de l'antigène, suggérant qu'ils pourraient être plus sensibles à l'immunothérapie [35].

Ce groupe comprend les tumeurs pour lesquelles l'examen histologique a identifié une différenciation squameuse, ils sont associés à un mauvais pronostic.

8.2.5. Le groupe des tumeurs riches en stroma :

Les tumeurs riches en stroma présentent peu de différenciation urothéliale.

Elles sont caractérisées par un stroma contenant une proportion plus élevée de cellules fibroblastiques, myofibroblastiques et musculaires lisses, compatible avec la forte expression d'ARNm liée aux muscles lisses caractérisant ces tumeurs [35].

Ils expriment les marqueurs d'une infiltration immunitaire riche en lymphocytes T (CD3) et lymphocytes B (CD20).

Ils sont sensibles à l'immunothérapie.

8.2.6. Le groupe des tumeurs neuro endocrinien- like (NE) :

Ce groupe tumoral est caractérisé par l'inactivation du gène P53 (94 % des cas) par mutation ou délétion et une altération du gène RB1 [35].

Ils sont résistants à la chimiothérapie néoadjuvante et peuvent répondre aux inhibiteurs du point de contrôle immunitaire, lors de l'immunothérapie comme le suggèrent les résultats récents [155] et s'associent souvent à un mauvais pronostic.

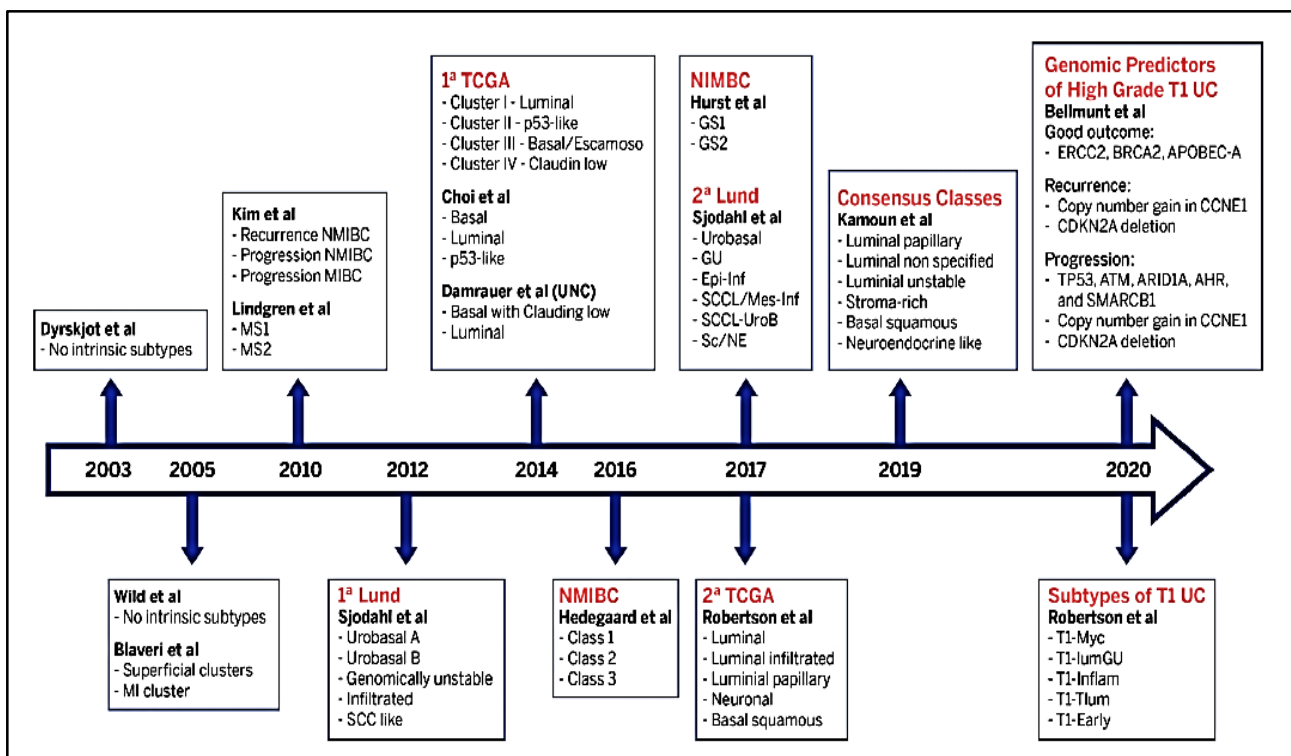


Figure 44 : Evolution de la classification bio moléculaire du carcinome urothélial de la vessie (selon Mohanty SK et coll. [104])

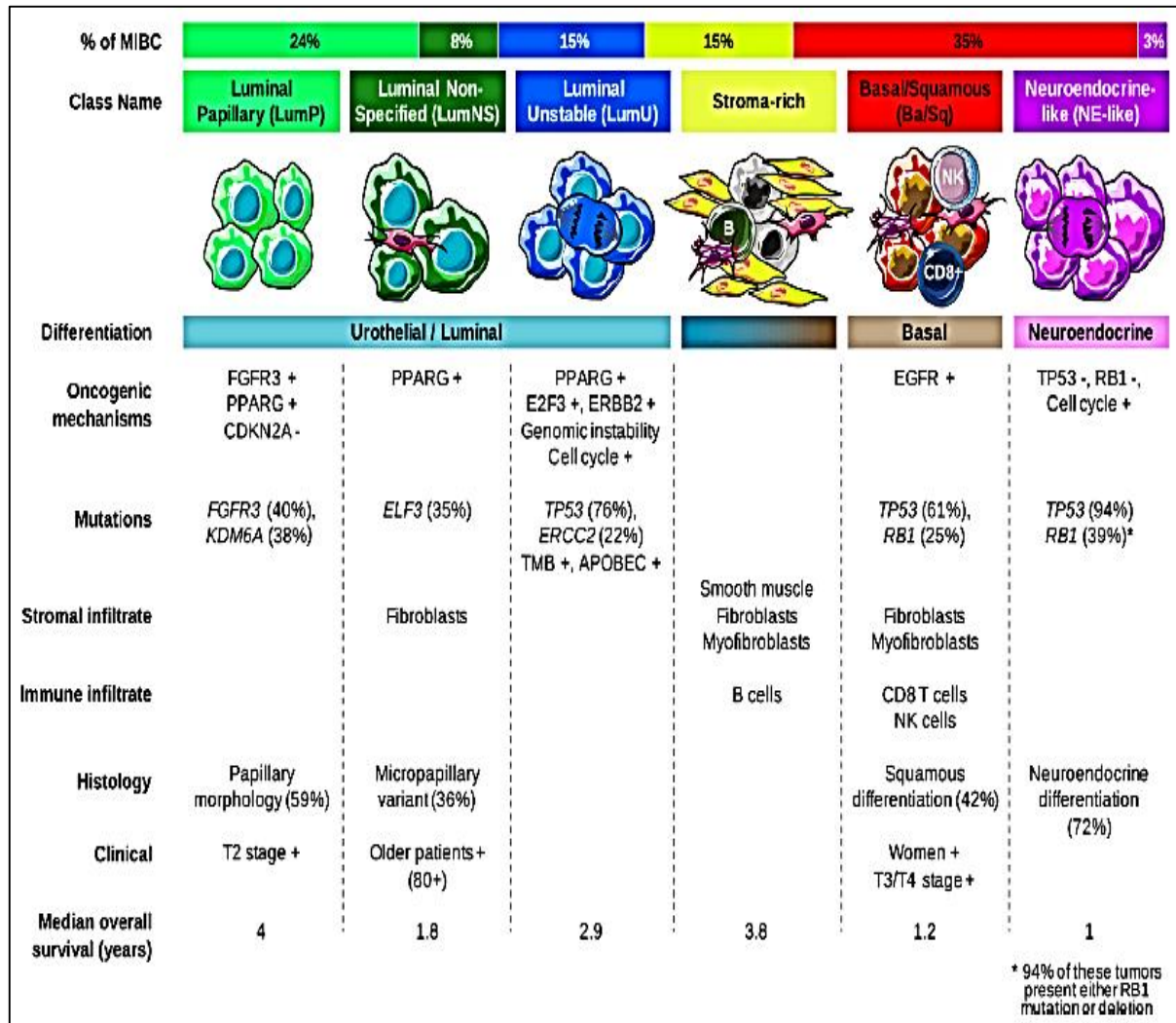


Figure 45 : Résumé des principales caractéristiques des classes consensus (selon A. Kamoun et coll. [34]). Ba / Sq = basal / squameux ; LumNS = luminal non précisé ; LumP = papillaire luminal ; LumU = luminal instable ; MIBC = cancer de la vessie envahissant les muscles ; NE= neuroendocrinien ; NK = tueur naturel.

Sur le graphique sont mentionnés les caractéristiques suivantes [35] :

- Proportion de classes consensus dans les 1750 échantillons tumoraux étudiés.
- Noms de classe consensuels
- Représentation graphique schématique des cellules tumorales et de leurs microenvironnements (cellules immunitaires, fibroblastes et cellules musculaires lisses)
- Échelle de couleurs basée sur la différenciation montrant les caractéristiques associées aux classes consensus, y compris un gradient luminal à basal et une différenciation neuroendocrinienne
- Les caractéristiques dominantes telles que les mécanismes oncogènes, les mutations, l'infiltrat stromal, l'infiltrat immunitaire, l'histologie, les caractéristiques cliniques et la médiane de la survie globale.

1. MATERIEL

1.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude cohorte transversale, descriptive et analytique, portant sur tous les CaU de la vessie (infiltrants et non infiltrants) diagnostiqués au niveau du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'EHS Daksi Constantine, allant du 01 janvier 2015 au 31 décembre 2020 et comportant deux séries :

- * Une série rétrospective sur 4 ans allant du 1 janvier 2015 au 31 décembre 2018.
- * Une série prospective sur 2 ans allant du 1 janvier 2019 au 31 décembre 2020.

Pour la réalisation de ce travail, nous avons utilisé des fiches techniques afin de collecter les différentes données nécessaires (Annexe 1).

- Dans un premier temps, nous avons présenté les caractéristiques épidémiologiques et les facteurs histopronostiques du CaU de la vessie, dans les deux séries d'étude.
- Dans un second temps, on a réalisé une étude portant sur la mise en évidence de la mutation du gène P53 dans les CaU de la vessie infiltrant le muscle classés pT2 et plus dans les deux séries d'étude, par méthode indirecte : technique d'IHC.

Au terme de ces deux séries d'étude, nous avons comparé nos résultats avec les données de la littérature mettant ainsi l'accent sur les principaux facteurs histopronostiques retenus et montrant l'intérêt de l'étude de la mutation du gène P53, par technique d'IHC et sa valeur prédictive évolutive de l'infiltration musculaire dans le CaU de la vessie.

1.2. Population d'étude :

Notre étude a été réalisée sur 801 patients porteurs d'un CaU de la vessie.

Les prélèvements ont été adressés par le service d'urologie de l'EHS Daksi Constantine et par certaines cliniques privées.

- * Le recueil des données cliniques a concerné :
 - L'identifiant
 - L'âge et le sexe
 - Le statut fumeur /non-fumeur
 - Le type de prélèvement

- * Le recueil des données anatomo pathologiques a concerné :
 - Le type histologique classique et les sous-types
 - Le grade, le stade tumoral et le statut ganglionnaire
 - Les lésions de CIS associées et les embolies vasculaires
 - La présence synchrone de tumeur de la prostate sur pièces de CPT
 - Les récidives tumorales.
- * La détection de la mutation du gène P53 par méthode indirecte (technique d'IHC) est réalisée sur 184 prélèvements de CaU de la vessie infiltrant le muscle, de stade pT2 et plus.
- * Les données concernant la survie ont été collectées à partir des dossiers cliniques disponibles au niveau du service d'urologie et des appels téléphoniques des patients ou de leurs familles.

L'ensemble des renseignements recueillis est saisi sur une base de données EXCEL 2016 qui permet de relier les informations anatomocliniques aux prélèvements.

1.3. Les critères d'éligibilités :

1.3.1. Critères d'inclusion :

- Patients tous âges confondus.
- Les deux sexes.
- Le CaU classique de la vessie (TVNIM, TVIM, Récidives).
- Les différents sous types histologiques du CaU de la vessie.

1.3.2. Critères de non inclusion :

- Les CaU des voies excrétrices hautes.
- Les Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel de malignité
- Autres tumeurs non urothéliales : adénocarcinome de la vessie, sarcomes, ou localisation secondaire.

1.4. Considération de l'éthique :

- La confidentialité des résultats est assurée en respectant les règles d'éthique.
- L'autorisation des services concernant l'accès aux dossiers des malades, et des laboratoires à propos de l'accès aux prélèvements et le déroulement de l'analyse nous a été accordée.
- Nous déclarons l'absence de conflits d'intérêt.

2. METHODES :

2.1. Aspect statistique :

Les renseignements concernant l'ensemble des patients ont été recueillis à partir des fiches d'observations et des demandes d'examen anatomopathologique des archives du service d'urologie de l'EHS Daksi Constantine et des comptes rendu d'analyse anatomopathologiques, on a retenu les critères de jugements suivants :

- * Données épidémiologiques : l'âge, le sexe, la symptomatologie, les facteurs de risque essentiellement le tabac
- * Données anatomopathologiques : le type histologique et sous types, le stade et le grade tumoral, le statut ganglionnaire, l'envahissement lympho vasculaire, l'association avec une lésion de CIS, les récidives.

Pour l'étude rétrospective, la classification initiale utilisée était la classification OMS 2004, après relecture des lames et la réalisation de l'étude d'IHC, ces tumeurs sont reclassées selon la classification OMS 2016, toujours d'actualité en 2022.

L'ensemble de ces données ainsi que les résultats de l'analyse IHC sont saisies et enregistrées au moyen du logiciel IBM SPSS 26 pour Windows 10, le test statistique utilisé : Chi-2.

- Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne, écart type et médiane.
- Les variables qualitatives sont présentées sous formes de pourcentage.
- La valeur- P est considérée comme significative si elle est $< 5\%$.

2.2. Prise en charge des prélèvements :

2.2.1. Principes de la résection trans uréthro vésicale (RTUV) :

La cystoscopie s'effectue sous anesthésie locale au niveau de l'urètre sans hospitalisation, ou au bloc opératoire, sous anesthésie générale ou locorégionale, lorsqu'une résection trans-urétrale de vessie (RTUV) est réalisée. Un ECBU est réalisé avant l'intervention [156].

La résection doit être [56] :

- Complète et profonde (présence de faisceaux du muscle détrusor), l'absence de muscle sur les copeaux de résection est associée à un risque plus élevé de maladie résiduelle et de récurrence précoce en cas de tumeur pT1 et/ou de haut grade.
- Faite en monobloc, dans la mesure du possible, emportant le détrusor sous-jacent pour permettre une meilleure analyse tumorale et potentiellement améliorer la qualité de la résection.

La technique de résection de référence est l'électrocoagulation mono- polaire, les biopsies randomisées de la muqueuse optiquement saine ne sont indiquées qu'en cas de cytologie urinaire positive sans lésion visible ou en cas de zones optiquement anormales évoquant un CIS [56].

2.2.2. Les copeaux de RTUV :

- Les copeaux de RTUV des tumeurs de vessie reçus et enregistrés sont fixés dans un récipient contenant du formol à 10 % (*figure 46*).
- La durée de la fixation varie de 2 à 5 heures minimum
- Ils sont pesés et mis en cassette en totalité.
- Si le nombre des copeaux est important, l'inclusion de la totalité dépend de la présence ou non du muscle détroisor.



Figure 46 : Copeaux de résection trans uréthro vésicale (RTUV) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020).

2.2.3. Les pièces de Cystectomie/ Cysto prostatectomie/ Pelvectomie

antérieure :

Chaque pièce opératoire est pesée, orientée, mesurée selon les trois axes et fixée dans un récipient de taille adaptée contenant du formol dilué à 10%, pendant 24 à 48 heures (figure 47, 48, 49).

Les caractéristiques macroscopiques des pièces opératoires ont été décrites comme suit :

- L'aspect de la tumeur, la localisation, la taille et le nombre
- Les rapports avec les tissus en périphérie
- La présence d'ulcération ou de cicatrice et infiltration de l'épaisseur de la paroi vésicale.

Ensuite, un échantillonnage (dont la taille moyenne est de 2 x 0.3 cm) est réalisé et mis en cassette pour l'examen histologique ; on a prélevé systématiquement au niveau : du trigone, du col vésical, du dôme et des faces (antérieure, postérieure, latérales droite et gauche), des limites chirurgicales pariétales, urétérales, prostate sur coupes étagées, au niveau de l'urètre prostatique, utérus sur coupes étagées et collerette vaginale.

Les curages ganglionnaires reçus sont inspectés et palpés et tous les ganglions repérés macroscopiquement sont inclus. Dans le cas où aucun ganglion n'a été repéré, le prélèvement est inclus en totalité pour examen histologique.

A l'examen microscopique, le stade pTNM est déterminé sur tous les prélèvements de la tumeur et les ganglions, selon la classification pTNM 2017.

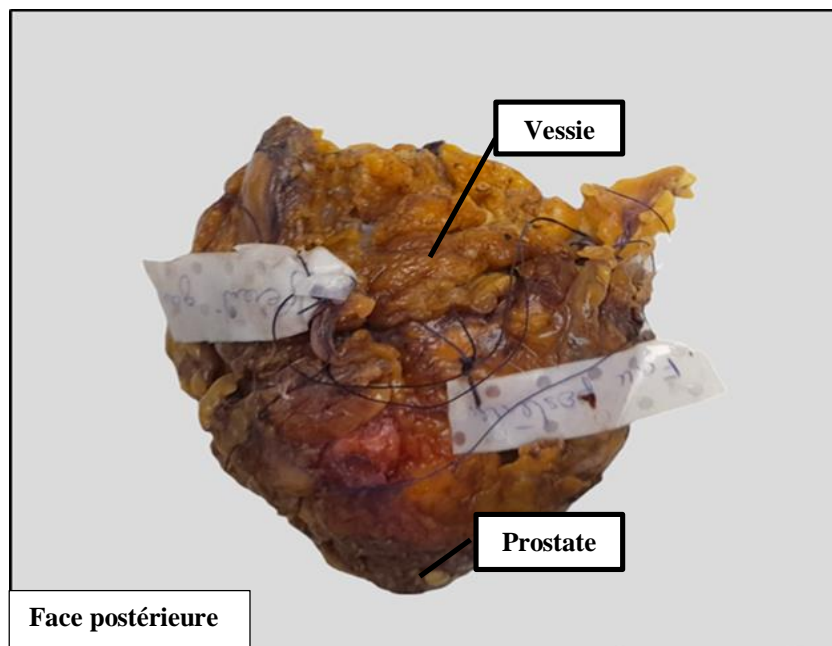


Figure 47 : Pièce de Cysto prostatectomie totale (CPT) fermée, non fixée et orientée (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020).

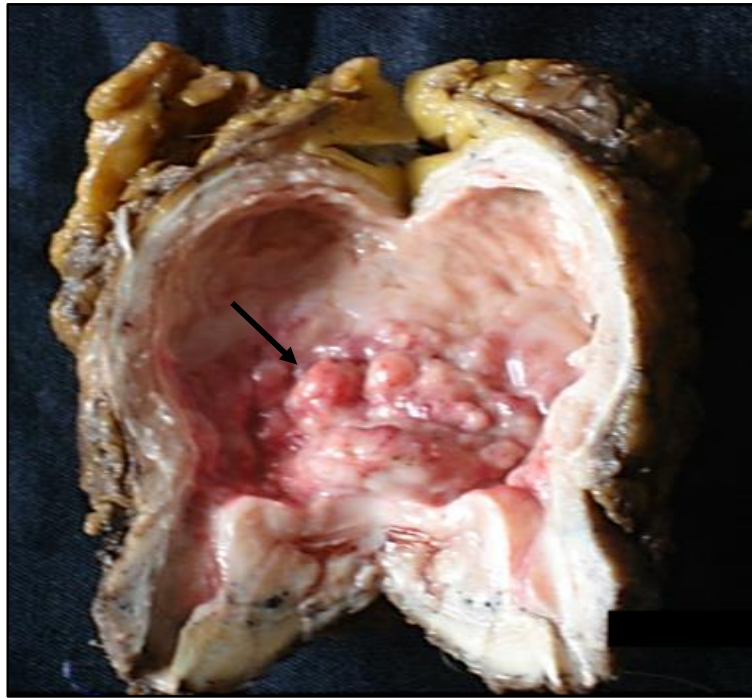


Figure 48 : Pièce de Cysto prostatectomie totale (CPT) ouverte, la lumière est partiellement occupée par un processus tumoral bourgeonnant (flèche) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi, Constantine. 2015-2020).

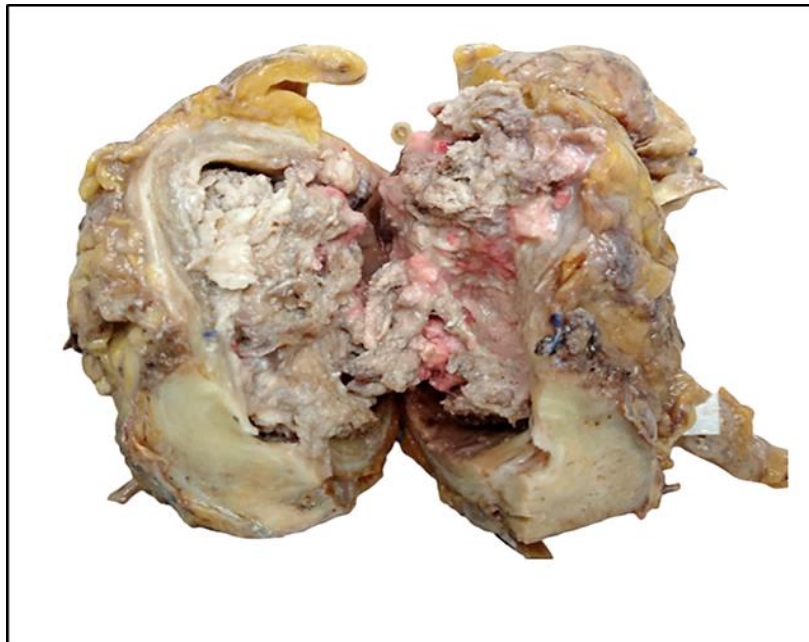


Figure 49 : Pièce de Cysto prostatectomie totale (CPT) ouverte, fixée, dont la lumière est occupée par un processus tumoral bourgeonnant (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi, Constantine. 2015-2020).

2.2.4. Étapes techniques :

Après fixation et étude macroscopique, les différents prélèvements sont passés par :

2.2.4.1. Étape de déshydratation :

- Cette étape est effectuée dans un automate dont le cycle dure environ 16 heures (*Figure 50*).
- Les tissus contenus dans les cassettes ont été déshydratés, par passage dans des alcools.
- L'alcool est éliminé par des solvants (xylène) puis la paraffine liquide à 56 °C imprègne les tissus.



Figure 50 : Automate de traitement des tissus (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020).

2.2.4.2. Étape d'inclusion en paraffine :

L'étape de l'inclusion en paraffine est manuelle et a consisté à réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine (*Figure 51*).



Figure 51 : Enrobage, création du bloc de paraffine (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020)

2.2.4.3. Etape de coupe et étalement :

Le bloc solide de paraffine contenant le tissu tumoral est coupé grâce à un microtome, des coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur ont été étalés sur des lames en verre (*Figure 52, 53*).



Figure 52 : Etape de la Coupe au microtome (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020)



Figure 53 : étalement des prélèvements sur des lames en verre (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020)

2.2.4.4. Etape de coloration standard :

La coloration usuelle associe un colorant basique nucléaire (hématoxyline) et un colorant acide cytoplasmique (éosine) c'est la coloration HE, elle est faite par un automate : leica autostainer XL (*Figure 54*).



Figure 54 : Automate de coloration (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS. Daksi. Constantine. 2015-2020).

2.2.4.5. Etape de montage des lames :

Les lames colorées sont protégées et recouvertes par des lamelles dont la fixation est assurée grâce à une résine (Eukitt) (figure 55).



Figure 55 : Obtention de lames prêtes à l'interprétation microscopique (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020).

2.2.4.6. Lecture des lames :

Les lames ont été examinés au microscope optique et interprétés.

Les critères histologiques pris en considération sont :

- L'architecture lésionnelle : papillaire/ non-papillaire (figures 56, 57).
- Les atypies cytonucléaires : modérées/ marquées.
- Présence/ absence d'inflexion(s) et préciser le(s) sous-type(s) (figures 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64).
- Le niveau d'infiltration pariétale : Absence/ infiltration du chorion/ infiltration de la musculuse. La présence ou non des trousseaux musculaires du détrusor doit être mentionnée surtout pour les copeaux de RTUV.
- Les lésions associées : Absence/ Présence de CIS et d'embolies vasculaires.
- Le statut ganglionnaire : Absence/ Présence de métastase ganglionnaire (figure 65).

Ces critères ont permis de faire ressortir dans le compte rendu anatomopathologique le grade histopathologique selon la classification OMS 2022 et le stade tumoral selon la classification pTNM 2017.

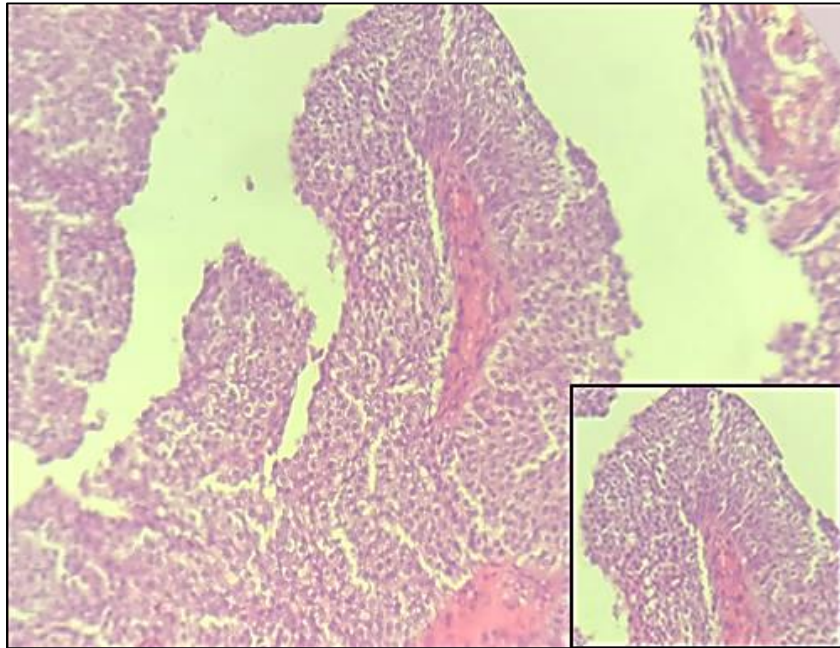


Figure 56 : Carcinome urothélial papillaire de la vessie de bas grade (G x 40, coloration HE)
(source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020).

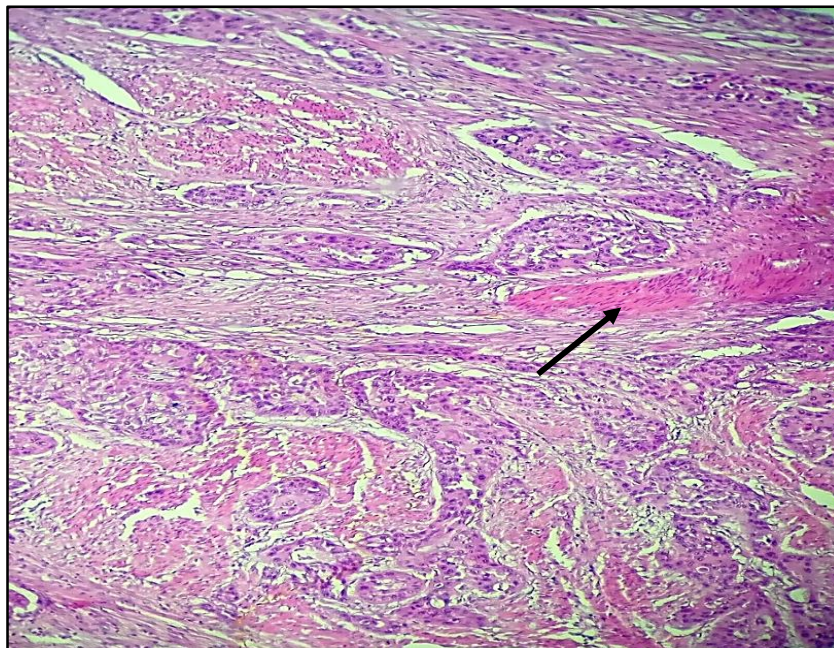


Figure 57 : Carcinome urothélial papillaire de la vessie de haut grade infiltrant les trousseaux du muscle Détrusor (flèche) (Gx40, Coloration HE) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020).

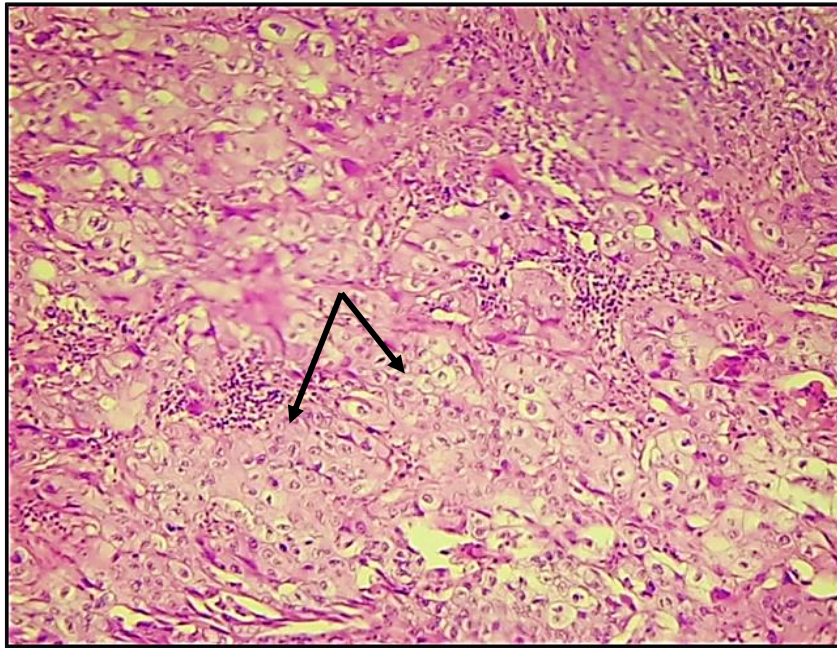


Figure 58 : Carcinome urothélial de la vessie avec inflexion épidermoïde sous forme de lobules de cellules cohésives (flèches) avec dyskératose (Gx 100, coloration HE) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020).

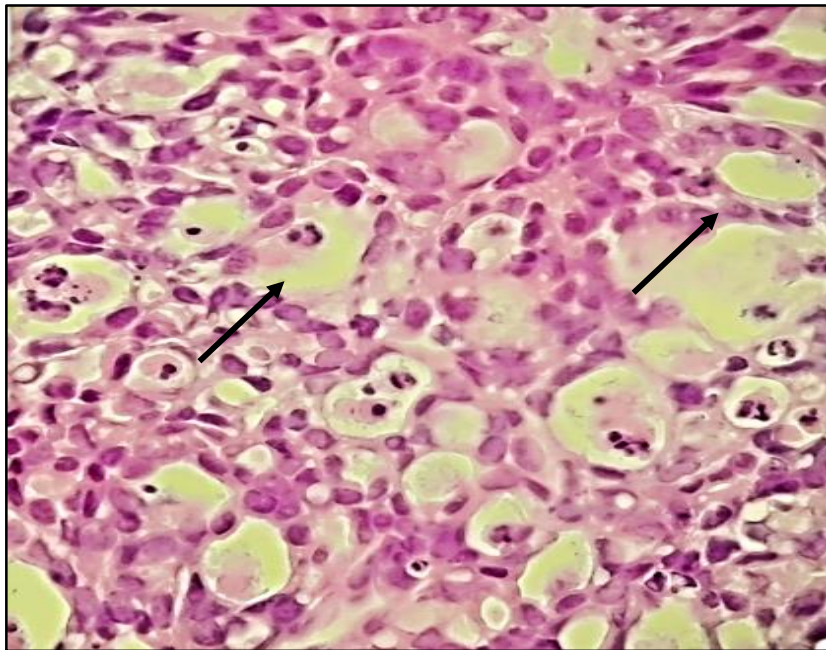


Figure 59 : Carcinome urothélial de la vessie avec inflexion glandulaire (flèches) (Gx 100, coloration HE) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020)

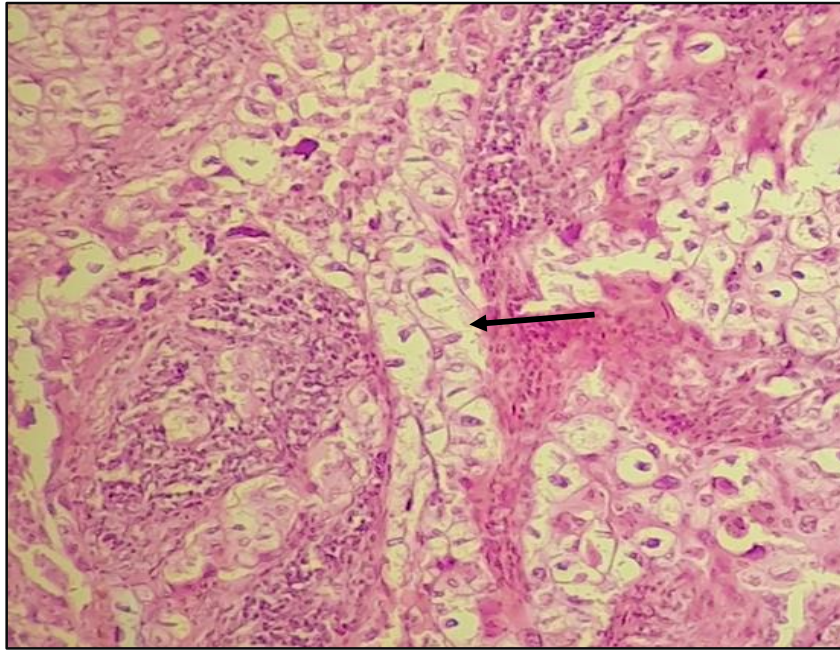


Figure 60 : Carcinome urothélial de la vessie à cellules claires (flèche) (Gx 40, coloration HE) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020)

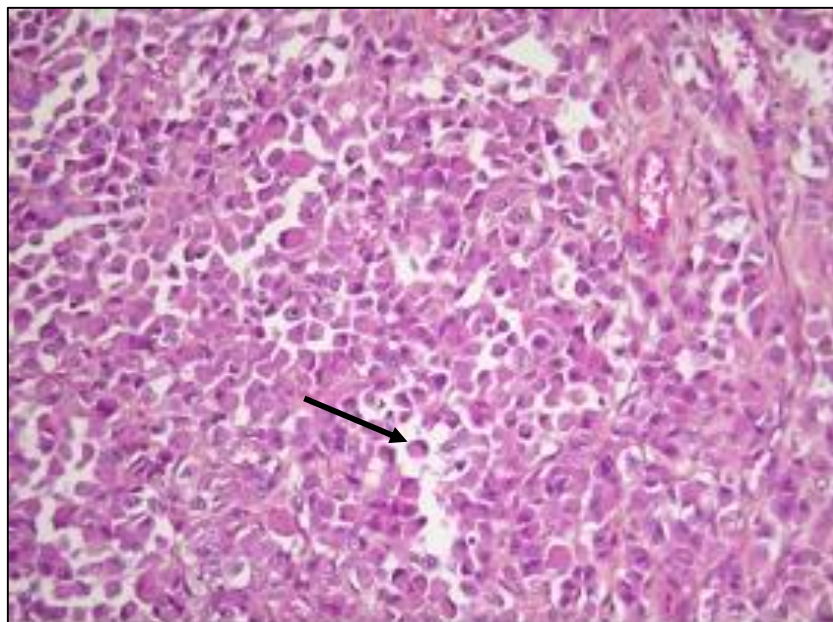


Figure 61 : Carcinome urothélial de la vessie dans sa variante plasmocytoïde (flèche) (Gx 100, coloration HE) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020.)

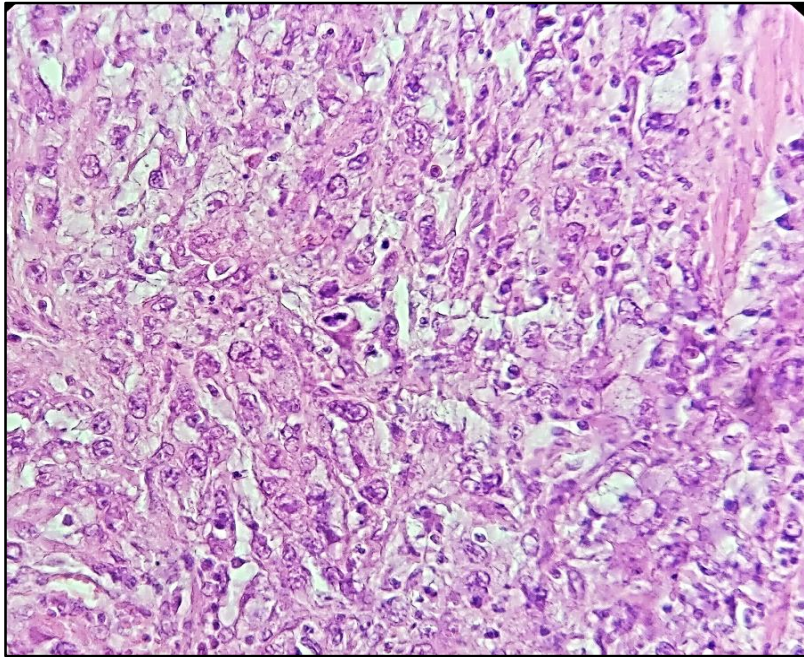


Figure 62 : Carcinome urothélial de la vessie dans sa variante indifférenciée (Gx 40, coloration HE) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020).

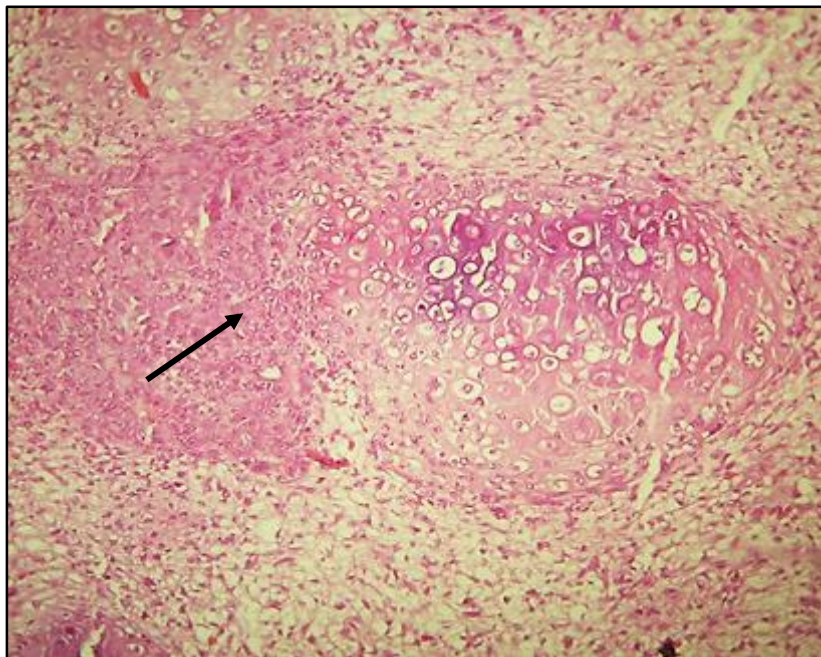


Figure 63 : Carcinome urothélial de la vessie avec inflexion sarcomatoïde (flèche) (Gx 40, coloration HE) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020).

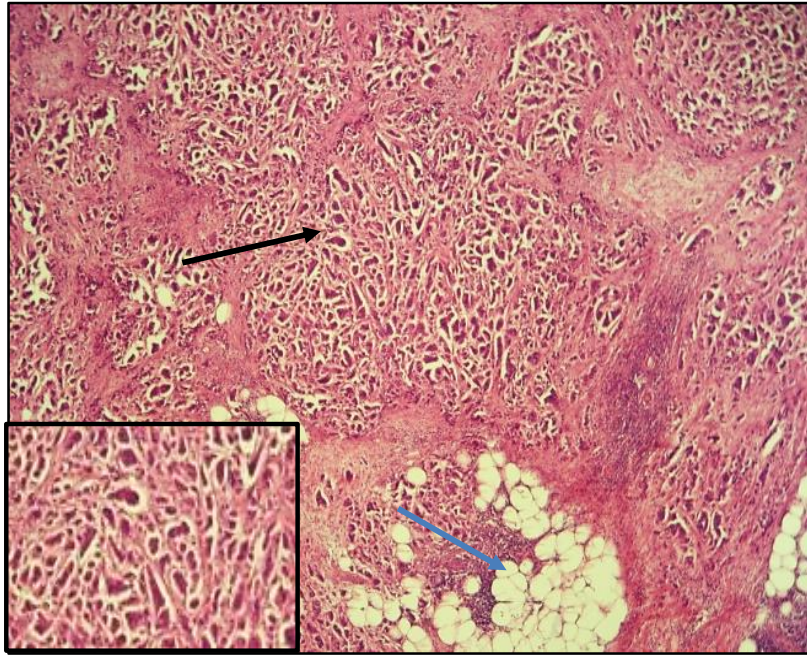


Figure 64 : Carcinome urothélial de la vessie avec inflexion micropapillaire (flèche noire) infiltrant la graisse périvésicale (flèche bleue) (Gx 40, coloration HE) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020)



Figure 65 : métastase ganglionnaire d'un carcinome urothélial de la vessie de sous type micropapillaire (flèche) (Gx 40, coloration HE) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine. 2015-2020)

2.2.5. Pièges dans l'évaluation du stade histopathologique sur un matériel de RTUV :

L'appréciation microscopique du stade tumoral peut être difficile sur un matériel de RTUV et son évaluation est soumise à certaines conditions [56] [85] [157] :

- Les copeaux de résection ne doivent être ni écrasés, ni électro coagulés.
- Le prélèvement doit intéresser le muscle vésical. La présence ou non de la couche musculuse sur les copeaux doit être mentionnée sur le compte rendu d'examen anatomopathologique.
- Le diagnostic formel d'un stade donné nécessite l'analyse du plan pariétal sous-jacent. Sur ce type de matériel, certains aspects trompeurs peuvent conduire à surestimer le stade d'infiltration tumorale et poser, à tort, le diagnostic de tumeur infiltrante de stade \geq pT2 [158] [99], il s'agit essentiellement de :

➤ Confondre la musculaire muqueuse et le détrusor :

Il peut exister une fausse impression d'infiltration de la musculuse en raison de l'existence dans le chorion de la musculaire muqueuse, rudimentaire constituée de petits faisceaux plus ou moins clairsemés et discontinus de fibres musculaires lisses [99].

Il faut noter qu'autour des orifices urétéraux, la musculaire muqueuse est plus épaisse et dans la région du col et du trigone, les faisceaux du détrusor sont plus superficiels [158] [159].

Il est recommandé parfois de faire un immunomarquage avec l'anticorps anti Desmine pour identifier la musculuse.

➤ L'hyperplasie de la musculaire muqueuse :

La musculaire muqueuse est susceptible de s'hypertrophier au cours des remaniements inflammatoires chroniques [99].

C'est le cas aussi quand une tumeur papillaire exerce une traction sur sa base d'implantation (particulièrement au pourtour des orifices urétéraux), elle induit une hypertrophie réactionnelle de la musculaire muqueuse avec parfois une ascension des fibres musculaires dans les axes conjonctifs des végétations tumorales.

Une tumeur pT1 pourrait être alors abusivement diagnostiquée pT2 [99].

➤ L'infiltration du tissu adipeux par la prolifération tumorale :

Cela ne signifie pas qu'il s'agit d'un stade pT3 car on a décrit la présence de tissu adipeux non seulement dans le plan musculaire, mais parfois dans la partie profonde du chorion vésical.

Il apparaît donc que le diagnostic fiable d'un stade pT3 ne puisse être établi que sur une pièce de cystectomie [159].

➤ Les faux embolus vasculaires :

L'altération du prélèvement par la chaleur du résecteur ou un défaut de fixation peuvent être responsables de rétractions cellulaires simulant des amas de cellules tumorales dans des fentes lymphatiques [99]. En cas de doute sur l'existence d'embolus tumoraux dans le chorion, on utilisera les marqueurs immunohistochimiques des parois vasculaires CD31 et CD34 [99].

➤ Certaines tumeurs non invasives :

Des tumeurs urothéliales ayant un mode de croissance endophytique peuvent simuler un CaU invasif. Il en est ainsi du papillome urothélial inversé [99].

➤ Le carcinome urothélial type en nid :

En l'absence de signe d'envahissement du plan musculaire, cette variante tumorale, qui parfois ne s'accompagne d'aucune végétation, peut poser des problèmes diagnostiques avec une simple hyperplasie des nids de Von Brunn [99].

➤ Les remaniements inflammatoires :

Ils sont parfois responsables d'une modification de l'assise épithéliale basale qui paraît irrégulière avec une membrane basale d'aspect grignoté ou rompu [99].

➤ Le cas de tumeurs de vessie développées dans un diverticule :

Il n'existe habituellement aucun point de repère anatomique sur un matériel de résection pour déterminer le degré d'infiltration, car la paroi du diverticule est très mince, formée d'une muqueuse reposant sur une lame de tissu fibreux dans laquelle sont clairsemées de rares fibres musculaires. Il convient donc de préciser le caractère infiltrant de la tumeur, en se gardant de ne pas sous évaluer l'infiltration en la cotant pT1 [158].

➤ L'infiltration du détrusor et au-delà (pT2 vs pT3) :

Pour les tumeurs pT2, où il existe une atteinte certaine du muscle vésical, il est impossible de différencier le stade pT2a du pT2b sur des copeaux de résection [99] [158].

2.2.6. Pièges dans l'évaluation sur une pièce de cystectomie :

Les difficultés de stadification sont liées à l'interprétation de l'extension de la tumeur vésicale au niveau de la prostate, qui peut se faire de 3 façons différentes [85] [158] [159] :

- Par contiguïté à travers toute l'épaisseur de la paroi vésicale
- À partir du col vésical
- Par colonisation de l'urètre

Il est important de préciser qu'une colonisation de l'épithélium de l'urètre, des canaux ou des acini prostatiques par un CIS n'a pas la valeur d'une extension par contiguïté (pT4) mais elle est assimilée à un CIS accompagnant la tumeur vésicale ou urétrale [159].

2.2.7. Technique d'IHC :

2.2.7.1. Détection de la mutation du gène P53 dans les CaUIM classées pT2 et plus :

L'étude IHC a été réalisée en grande partie au niveau du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU Saadna Abdenour- Sétif et au niveau du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'HMRU Commandant Abdel Ali Benbaatouche, Constantine, sur 184 prélèvements de CaU de la vessie infiltrant le muscle (pT2 et plus) pour rechercher la mutation du gène P53.

Le marquage IHC a été fait sur des coupes de 04 µm d'épaisseur au microtome étalées sur des lames silanisées.

Le protocole d'immunomarquage commence par l'étape de déparaffinage par passage des coupes étalées sur les lames silanisées dans une préparation (XYLENE) et sont ensuite réhydratées et séchées, suivie d'une étape de démasquage antigénique par la chaleur à 98°C. L'anticorps anti P53 (Clone DO7), produit par Dako, a été utilisé.(Annexe 3)

Seule la coloration nucléaire a été considérée comme positive, elle définit l'accumulation intra nucléaire de la protéine TP53 mutée.

L'intensité de la coloration est estimée [138] [160] :

- Positive si ≥ 10 % des cellules sont marquées avec un signal d'expression intense et diffus (*figure 68*)
- Négative si < 10 % des cellules sont marquées (*figures 69*).

On admet qu'une forte positivité a toujours une signification pathologique et ne s'observe que dans des situations de dysplasie ou de cancer mais jamais dans du tissu normal (spécificité de 100 %) [51] [160] [161] [162].

2.2.7.2. Détection de la mutation du gène P53 dans les CaU des récidives tumorales avec progression :

On a réalisé dans notre cohorte une étude IHC complémentaire pour la recherche de la mutation du gène P53 sur 46 prélèvements de CaU de la vessie non infiltrant le muscle, chez des patients ayant faits une récidive tumorale après RTUV sous forme de progression de stade (pTa/pT1 et pT1/pT2) et/ ou de grade (bas/ haut grade) afin d'évaluer le rôle du gène P53 muté comme biomarqueur prédictif de progression dans les CaU de la vessie (*figure 71, 72*).



Figure 66 : Automate de coloration d'immunohistochimie (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques HMRU Constantine).

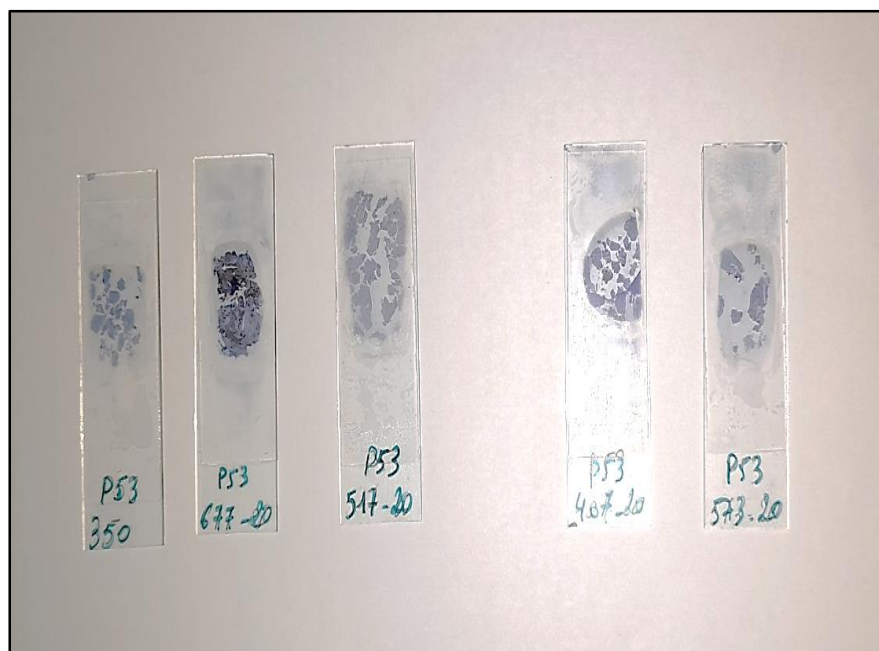


Figure 67 : Montage des lames d'immunohistochimie (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques HMRU Constantine).

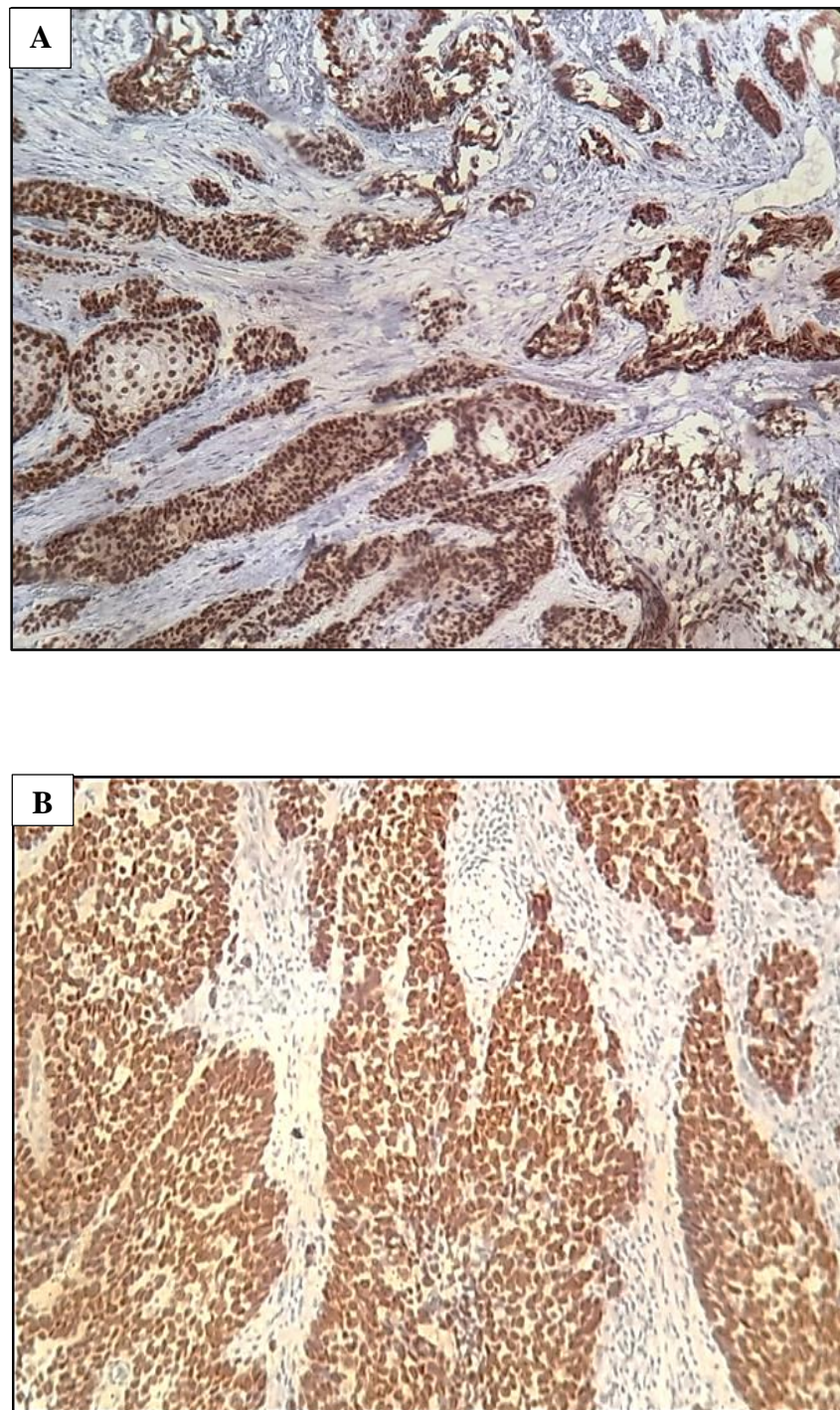


Figure 68 : (A+ B) Marquage nucléaire intense et diffus des cellules tumorales par l'AC. Anti P53 d'un carcinome urothelial de la vessie de haut grade (Gx40 ; technique d'IHC) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques. HMRU Constantine /CHU Sétif).

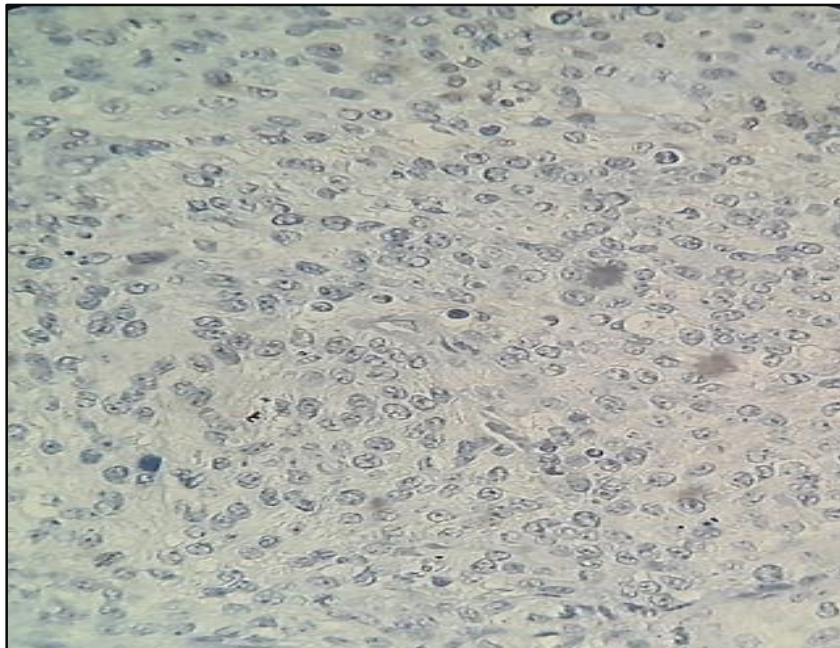


Figure 69 : Absence de marquage nucléaire des cellules tumorales par l'AC. Anti P53 d'un carcinome urothelial de la vessie de haut grade (Gx40 ; technique d'IHC), (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques. HMRU Constantine.)

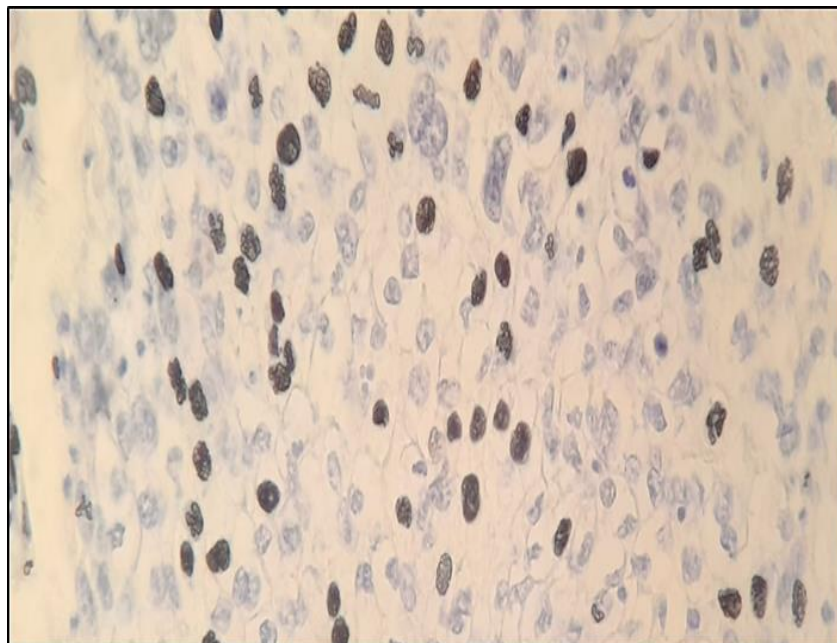


Figure 70 : Marquage nucléaire hétérogène des cellules tumorales par l'AC. Anti P53 d'un carcinome urothelial de la vessie de haut grade (Gx100 ; technique d'IHC) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques. CHU Sétif.)

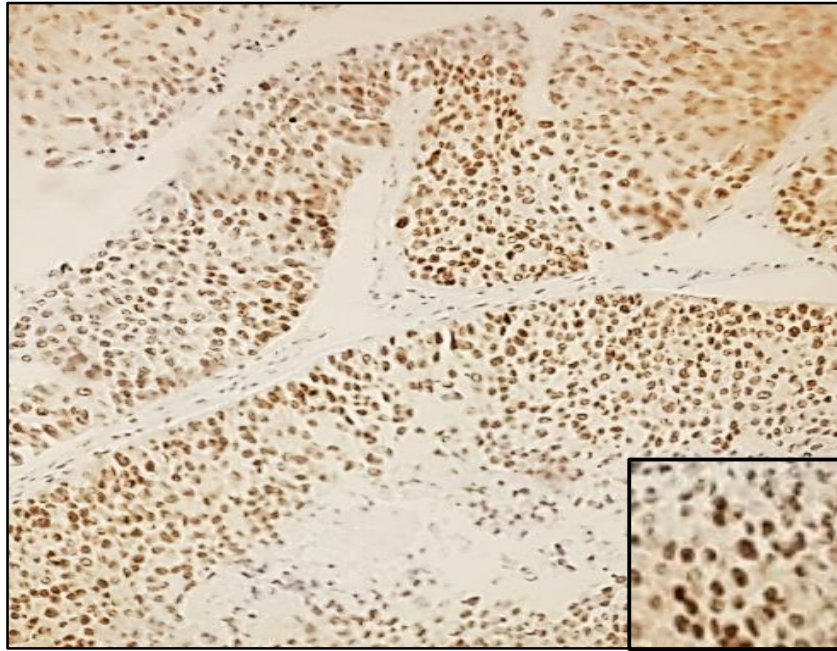


Figure 71 : Marquage nucléaire diffus des cellules tumorales par l'AC. Anti P53 d'un carcinome urothelial de la vessie récidivant (Gx40 ; technique d'IHC) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques. HMRU Constantine /CHU Sétif)

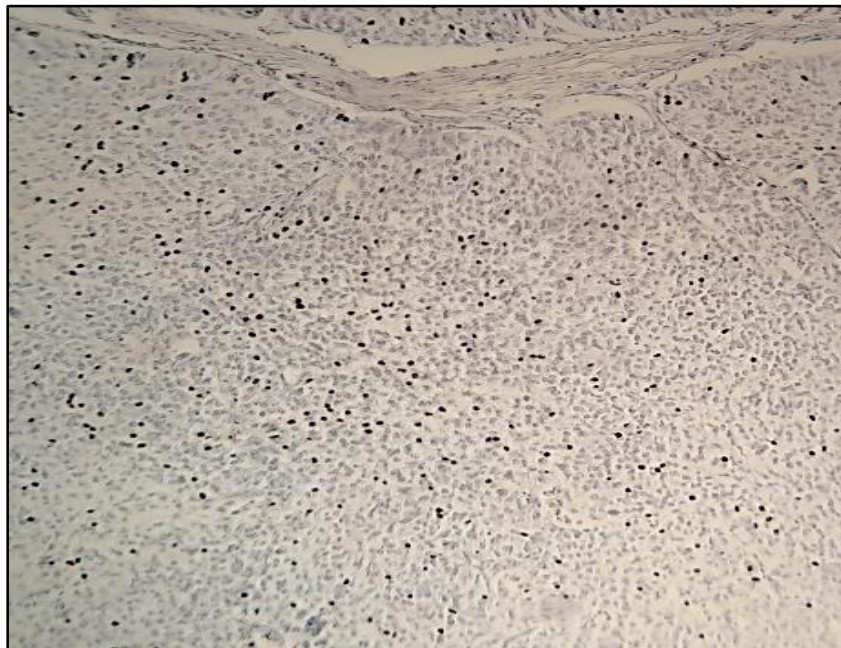


Figure 72 : Marquage nucléaire hétérogène des cellules tumorales par l'AC. Anti P53 d'un carcinome urothelial de la vessie récidivant (Gx40 ; technique d'IHC) (source : laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques. HMRU Constantine /CHU Sétif)

1. ETUDE DESCRIPTIVE :

1.1. Données épidémiologiques :

1.1.1. Répartition de la population d'étude selon le sexe :

Dans notre cohorte, regroupant 801 patients, le sexe masculin était largement prédominant et représentait 88.76%, alors que le sexe féminin n'était que de 11.24 %, avec un sexe ratio de (7,9/1).

Tableau VI : Répartition de la population par sexe ; laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020)

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Homme	711	88.76
Femme	90	11.24
Total	801	100

1.1.2. Répartition de la population d'étude par âge de survenue :

Tous sexes confondus, la moyenne d'âge est de 63,56 ans, avec les extrêmes de 22 et de 90 ans et un écart type de 11.45

Tableau VII : Répartition de la population par tranche d'âge, laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020)

Age	Effectif	Pourcentage (%)
< 30 ans	6	00.74
31_40 ans	24	03.00
41_50 ans	76	09.50
51_60 ans	168	20.97
61_70 ans	318	39.70
71_80 ans	181	22.59
> 80 ans	28	03.50
Total	801	100

Chez le sexe masculin, la médiane d'âge était de 64.27 ans avec des extrêmes de 28 et de 89 ans, 24 patients avaient moins de 40 ans. Le pic de fréquence a été noté entre 60 et 71 ans et l'écart type est de 11.49.

Chez le sexe féminin, la médiane d'âge était de 60.62 ans avec des extrêmes de 22 et de 90 ans, 06 patientes avaient moins de 40 ans. Le pic de fréquence a été observé entre 60 et 71 ans, l'écart type de 12.34

Tableau VIII : Répartition de la population par tranche d'âge en fonction du sexe, laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020)

Age	Homme	Femme
< 30 ans	03	03
31_40 ans	21	03
41_50 ans	65	11
51_60 ans	152	16
61_70 ans	275	43
71_80 ans	170	11
> 81 ans	25	03
Total	711	90

1.1.3. Répartition de la population d'étude selon la notion de tabagisme :

Le tabac constitue le principal facteur de risque du cancer de la vessie.

Dans notre série d'étude 76.7 % des patients étaient des fumeurs, avec une large prédominance masculine.

Tableau IX : Répartition de la population selon la notion de tabagisme, laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020)

Statut	Effectif	Pourcentage (%)
Fumeur	614	76.70
Non-fumeur	187	23.30
Total	801	100

1.1.4. Répartition de la population d'étude selon les manifestations cliniques :

Dans notre étude, le principal signe révélateur du CaU de la vessie est l'hématurie essentiellement macroscopique, observé chez 100 % des patients.

D'autres signes associés ont été relevés :

- Une insuffisance rénale par extension de la tumeur aux orifices urétéraux dans 12% des cas.
- Des signes irritatifs (dysurie et douleur lombaire) dans 3% des cas.

1.1.5. Répartition de la population d'étude selon les caractéristiques radiologiques (échographie, uro scanner et IRM) :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une échographie de l'arbre urinaire qui a permis de poser le diagnostic positif d'une tumeur vésicale d'aspect :

- Bourgeonnant chez 651 patients, soit 81.27 % des cas.
- Épaississement pariétal suspect chez 107 patients, soit 13.36 % des cas.

Des signes d'urétéro hydro néphroses ont été relevé chez 12 % des patients.

Une échographie normale a été observée chez 43 patients, soit 5.37 % des cas.

L'uro scanner a été réalisé en seconde intention chez tous les patients, dans un but de :

- Confirmer les données de l'échographie et apprécier les aspects radiologiques relevés (aspect bourgeonnant, épaississement pariétal, extension aux orifices urétéraux et présence d'hydro néphrose)
- Etablir un bilan d'extension loco régional et à distance.

L'Imagerie par résonance magnétique (IRM) a été réalisé chez 72 patients (soit 09 %) qui présentent une tumeur infiltrante comme complément d'exploration dans un but d'établir un bilan d'extension loco régional, objectivant les mêmes aspects décrits à l'uro scanner.

1.2. Données Anatomico pathologiques :

1.2.1. Répartition de la population d'étude selon la nature des prélèvements :

Durant la période d'étude de notre série, le laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'EHS Daksi- Constantine a reçu 801 prélèvements pour CaU de vessie, avec :

- 670 copeaux de RTUV (83.65%),
- 118 Cysto prostatectomies totales CPT (14.73%),
- 11 Pelvectomies antérieures (1.37%),
- 2 cystectomies partielles (0.25%).

Tableau X : Répartition de la population selon la nature des prélèvements, laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020)

Protocole de résection	Effectif	Pourcentage (%)
RTUV	670	83.65
Cysto Prostatectomie (CPT)	118	14.73
Pelvectomies antérieures	11	01.37
Cystectomie partielle	02	00.25
Total	801	100

1.2.2. Répartition de la population d'étude selon le grade (OMS 2022) :

Dans notre série d'étude, le CaU de la vessie de haut grade était le plus fréquent avec 66.4 %, alors que le CaU de la vessie de bas grade ne représentait que 33.6 % des cas.

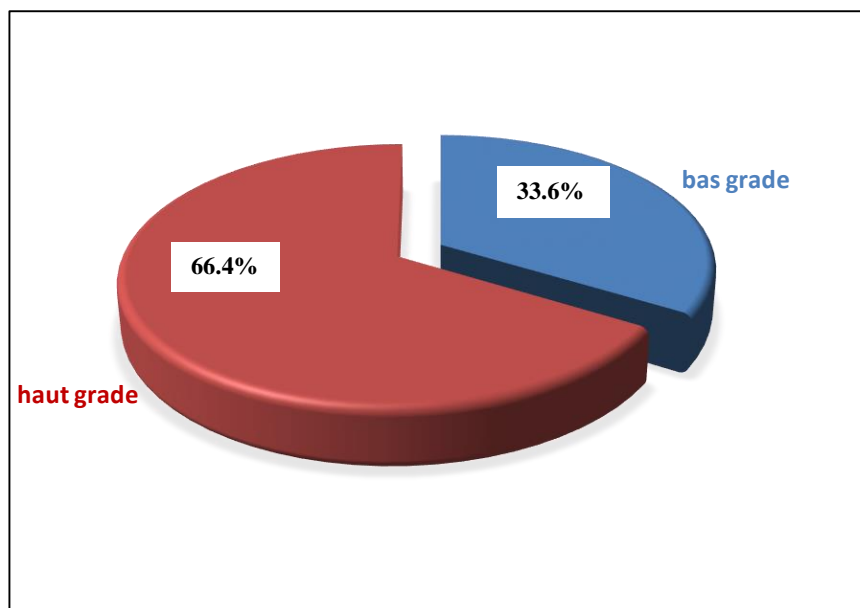


Figure 73 : Représentation graphique de la répartition du CaU de la vessie selon le grade (OMS 2022), laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi (2015-2020)

1.2.3. Répartition de la population d'étude selon le stade (pTNM 2017) :

La fréquence du CaU de la vessie non infiltrant le muscle (de stade pTa, pT1) est la plus importante dans notre cohorte avec 77.90 % des cas, tandis que le CaU de la vessie infiltrant le muscle (pT2 et plus) représente seulement 19.35 % des cas.

Dans les TVNIM, le stade pT1 est le plus fréquent avec un taux de 48.44 %. Dans les TVIM, les tumeurs pT2 sont les plus fréquentes avec un taux de 11.98 %, les tumeurs pT3 ont été observées dans seulement 2.87 %.

Tableau XI : Répartition du CaU de la vessie selon le stade (pTNM 2017), laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020)

Stade		Effectif	Pourcentage (%)	
TVNIM	Stade pTa	236	29.46	77,90
	Stade pT1	388	48.44	
TVIM	Stade pT2	96	11.98	19,35
	Stade pT3	23	02.87	
	Stade pT4	36	04.50	
Stade pTx		22	02.75	02.75
Total		801	100	

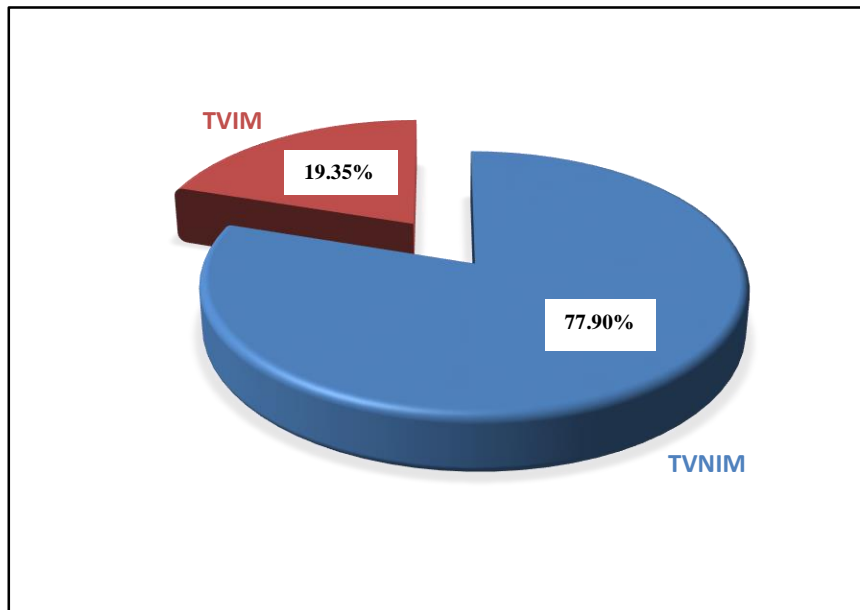


Figure 74 : Représentation graphique de la répartition du CaU de la vessie selon le stade d'infiltration (TVNIM, TVIM), laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020)

1.2.4. Répartition de la population d'étude selon la présence de sous-types histologiques :

La fréquence de survenue des sous types histologique, associés au CaU a été de 16.73%.

Le CaU de sous type épidermoïde était le plus fréquent avec un taux de 8.61%, suivi par le micropapillaire (2.62%) et le glandulaire (1.87%), le plasmocytoïde (1.24%).

Les autres sous types ont été notés dans moins de 1% des cas.

Nous n'avons pas relevé de cas de CaU de sous type lympho épithélioma like, à cellules géantes et riche en lipides.

Tableau XII : Répartition des CaU de la vessie selon la présence de sous types histologiques, laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020)

Sous type histologique	Effectif	Pourcentage (%)
Épidermoïde	69	8,61
Micropapillaire	21	2,62
Glandulaire	15	1,87
Plasmocytoïde	10	1,24
Sarcomatoïde	07	0,87
Microkystique	04	0,49
En nid (Nested)	03	0,37
Indifférencie	02	0,24
A cellules claires	02	0,24
Trophoblastique	01	0,12
Lympho épithélioma like	00	00
A cellules géantes	00	00
Riche en lipides	00	00

1.2.5. Répartition de la population d'étude selon le statut ganglionnaire :

Sur les 129 pièces de Cystectomies (CPT, Pelvectomie) reçues, 36 prélèvements présentaient des métastases ganglionnaires, soit 27.90%.

Les deux cystectomies partielles sont exclues car elles ont été adressées sans curage.

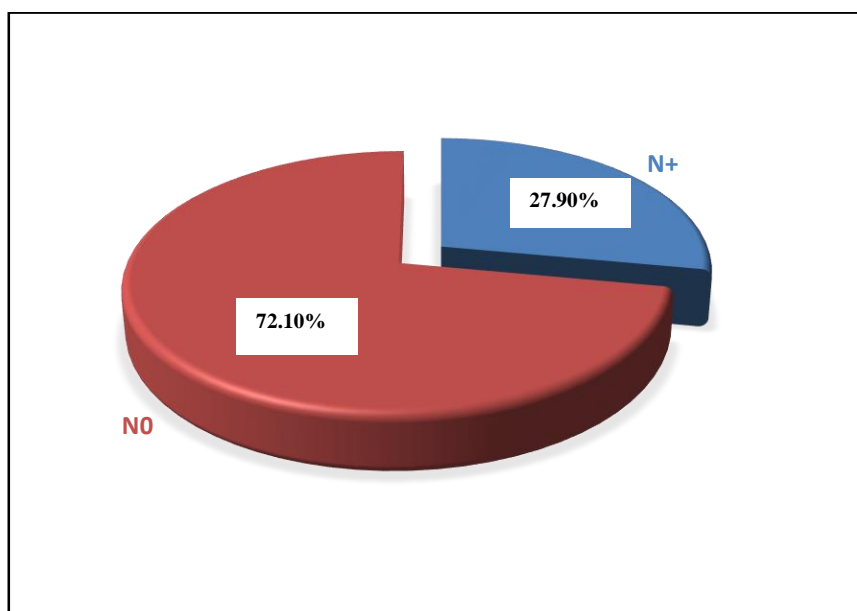


Figure 75 : Représentation graphique de la répartition de la population selon la présence de métastases ganglionnaires, laboratoire d’anatomie et cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020).

1.2.6. Répartition de la population d’étude selon l’association CaU de la vessie et lésions de CIS :

Dans notre cohorte, 63 cas de CaU de la vessie étaient associés à des lésions de CIS lors de l’examen microscopique, soit un taux de 07.86 % des cas.

Tableau XIII : Répartition des prélèvements selon la présence de lésion de carcinome in situ (CIS), laboratoire d’anatomie et cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020).

Lésion de CIS associée	Effectif	Pourcentage (%)
Présentes	63	07.86
Absentes	738	92.14
Total	801	100

1.2.7. Répartition de la population d'étude selon la présence d'embolies vasculaires tumorales :

Nous avons relevé 198 cas d'embolies vasculaires intra tumorales dans les différents prélèvements examinés (un seul embolie vasculaire comptabilisé par prélèvement), ce qui représente un taux de 24.72%.

Tableau XIV : Répartition des prélèvements selon la présence d'embolies vasculaires, laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020)

Embolies Vasculaires	Effectif	Pourcentage (%)
Présents	198	24.72
Absents	603	75.28
Total	801	100

1.2.8. Corrélation entre sous types histologiques, présence de lésions de CIS et d'embolies vasculaires :

A noté que tous les sous type histologiques observés dans notre série sont de haut grade. Certains présentaient des lésions de CIS et d'embolies vasculaires associées comme les sous types épidermoïde, micropapillaire et plasmocytoïde, qui sont souvent de mauvais pronostic. D'autres sous types histologiques étaient associés beaucoup plus à des embolies vasculaires, témoignant de leur agressivité tel que le sous type sarcomatoïde et l'indifférencié.

Tableau XV : Corrélation entre sous types histologiques, présence de lésions de CIS et d'embolies vasculaires ; laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020)

Sous type histologique	CIS	Embole vasculaire
Épidermoïde	09	11
Micropapillaire	03	06
Glandulaire	02	00
Plasmocytoïde	03	04
Sarcomatoïde	00	03
Microkystique	00	02
En nid (Nested)	00	01
Indifférencie	00	01
A cellules claires	00	01
Trophoblastique	00	00

1.2.9. Répartition de la population d'étude selon l'association CaU de la vessie et Adénocarcinome prostatique sur pièce de CPT :

Sur les 118 pièces de CPT examinées durant notre étude, 23 sont le siège d'un CaU de la vessie associée à un Adénocarcinome prostatique de découverte fortuite, soit 19,49%.

Tableau XVI : Répartition des prélèvements selon la présence d'adénocarcinome prostatique associé à un CaU sur pièce de CPT, laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020).

Association à un ADK de la Prostate	Effectif	Pourcentage (%)
Présent	23	19.49
Absent	95	80.51
Total	118	100

1.2.10. Répartition selon l'expression de la mutation du gène P53 par IHC sur prélèvements de CaU de la vessie classé pT2 et plus :

Dans notre série d'étude, 184 prélèvements pour CaU de la vessie stadés pT2 et plus, ont fait l'objet d'une étude IHC à la recherche d'une mutation du gène P53.

Les critères de positivité étaient une expression nucléaire intense $\geq 10\%$ des cellules tumorales.

Le taux de surexpression positive de l'AC anti P53 était de 66.30%.

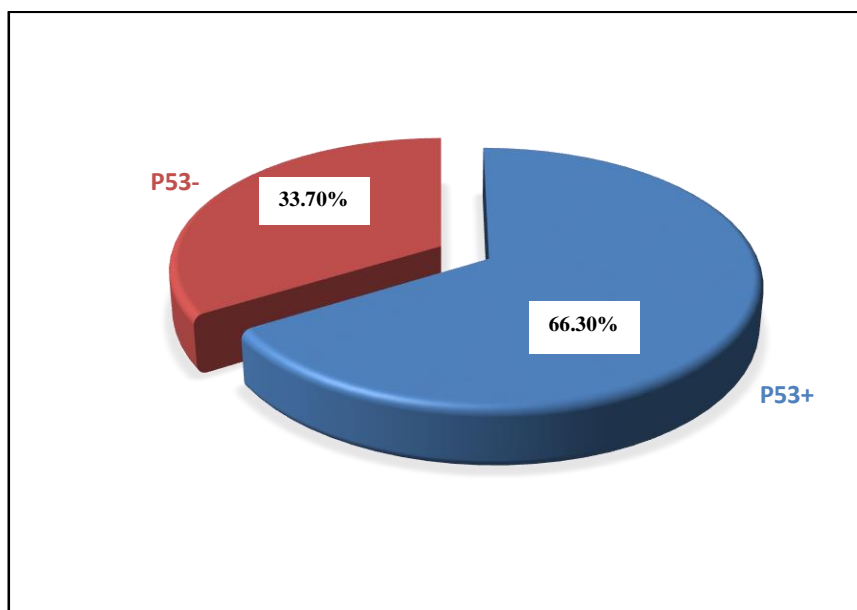


Figure 76 : Représentation graphique de la répartition de la population d'étude selon l'expression de la mutation du gène P53 par IHC sur les prélèvements de CaU de la vessie classé pT2 et plus, (laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques HMRU Constantine/ CHU Sétif.)

1.2.11. Les récurrences tumorales :

1.2.11.1. Répartition de la population d'étude selon les récurrences tumorales avec progression :

Le nombre de patients ayant récidivé après la première résection est de 66 cas allant d'une à quatre récurrences par patient, le délai entre la première résection et la récurrence est en moyenne de 26.5 mois, sur un recul de 60 mois et un écart type de 10,065.

Nous nous sommes intéressés à 46 patients ayant présenté une récurrence tumorale avec progression de stade et/ ou de grade :

- 11 patients ont progressé de stade pTa vers pT1, 16 patients de stade pT1 vers pT2
- 14 patients ont présenté une progression de bas grade en haut grade
- 05 patients ont présenté une progression de stade pTa vers pT1 et de bas grade en haut grade.

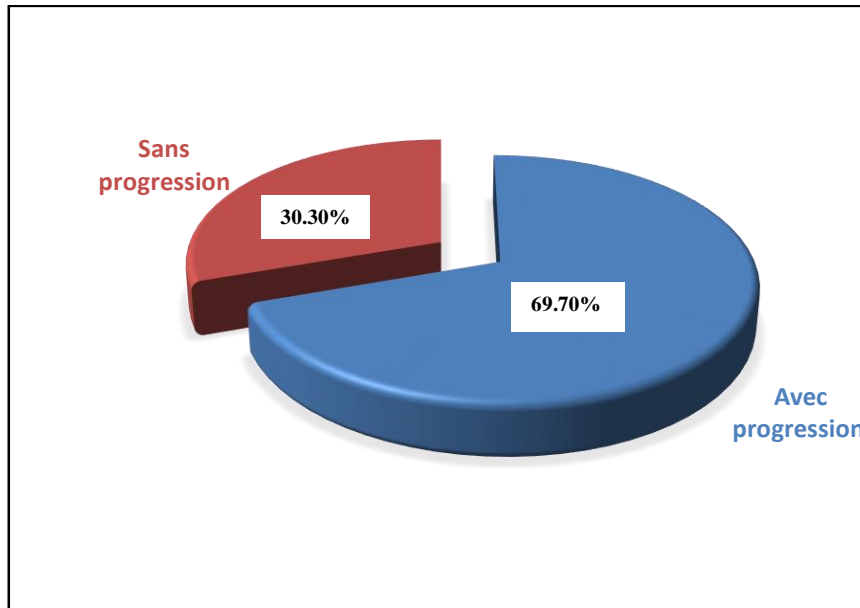


Figure 77 : Représentation graphique de la répartition des patients selon la présence de récurrences tumorales avec progression, laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques EHS Daksi (2015-2020)

1.2.11.2. Répartition selon l'expression de la mutation du gène P53 par IHC sur les prélèvements de CaU de la vessie ayant récidivé après RTUV :

On a complété notre étude par une analyse IHC sur les 46 prélèvements pour CaU NIM ayant récidivé après la première RTUV en tenant compte des progressions de stade et/ou de grade. La surexpression nucléaire dans ces récurrences était retrouvée dans 86.95% des cas.

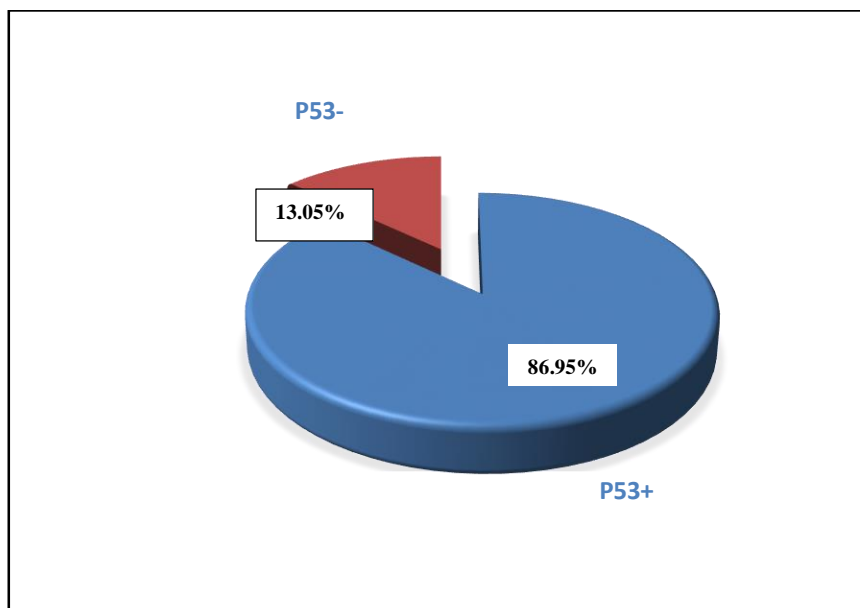


Figure 78 : Représentation graphique de la répartition de la population d'étude selon l'expression de la mutation du gène P53 par IHC sur les prélèvements des récurrences avec progression de CaU de la vessie, laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques HMRU Constantine/ CHU Sétif

2. ETUDE ANALYTIQUE :

2.1. Corrélation entre l'âge de survenue du CaU et le grade OMS 2022

Tableau XVII : Corrélation entre l'âge de survenue du CaU de la vessie et le grade (OMS 2022), laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020)

Age/ Grade	Bas grade		Haut grade		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
< 30	5	83.33	1	16.70	6	100
31-40	11	45.83	13	54.17	24	100
41-50	31	40.79	45	59.21	76	100
51-60	65	38.69	103	61.30	168	100
61-70	105	33.01	213	66.98	318	100
71-80	43	23.75	138	76.24	181	100
> 80	09	32.14	19	67.86	28	100
Total	269	33.60	532	66.40	801	100

La relation entre les différentes classes d'âge de survenue du CaU de la vessie et le grade tumoral (OMS 2022) est statistiquement significative avec un $P_{value} = 0.02$.

Dans cette analyse de corrélation, on note que la tranche d'âge la plus touchée par les tumeurs de vessie associée à un grade élevé se situe entre 61 et 70 ans.

2.2. Corrélation entre le stade et le grade du CaU de la vessie :

Tableau XVIII : Corrélation entre le stade (pTNM 2017) et le grade (OMS 2022) du CaU de la vessie, laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi (2015-2020)

Stade/ Grade	Bas grade		Haut grade		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
pTa	191	80.93	45	19.06	236	100
pT1	63	16.23	325	83.76	388	100
pT2	00	00	96	100	96	100
pT3	00	00	23	100	23	100
pT4	00	00	36	100	36	100
pTx	15	65	7	35	22	100
Total	269	33.60	532	66.40	801	100

On constate dans notre cohorte que la relation entre le stade (pTNM 2017) et le grade (OMS 2022) est statistiquement très significative avec un $P_{\text{value}} < 1/1000$.

Dans cette corrélation, le stade pT1 est le plus fréquent et est souvent associé au haut grade avec un taux de 83.76%.

2.3. Corrélation entre le stade et la mutation du gène P53 :

Tableau XIX : Corrélation entre le stade (pTNM 2017) et la mutation du gène P53 dans le CaU de la vessie infiltrant le muscle, laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020)

Stade	Présence de la mutation du gène P53	
	Effectif	Pourcentage %
pT2	61	60.40
pT3	15	53.60
pT4	46	83.60
Total	122	66.30

On constate dans cette analyse que la relation entre le stade (à partir de pT2 et plus) et la présence de la mutation du gène P53 est statistiquement significative avec un $P_{\text{value}} = 0.03$.

Parmi les 184 patients qui présentent une TVIM, 122 patients expriment l'Ac anti P53, soit un taux de 66.30 %.

2.4. Corrélation entre le grade et la mutation du gène P53 :

Tableau XX : Corrélation entre le grade (OMS 2022) et la mutation du gène P53 dans le CaU de la vessie infiltrant le muscle, laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques EHS Daksi. Constantine (2015-2020)

Grade (OMS 2022)	Présence de la mutation du gène P53	
	Effectif	Pourcentage %
Bas grade	00	00
Haut grade	122	66.7

La relation entre le grade (OMS 2022) et la présence de la mutation du gène P53 est statistiquement non significative avec un $P_{\text{value}} = 0.50$, car notre étude n'a concerné que les TVIM qui sont de haut grade.

1. LIMITES DE L'ETUDE :

Le but de notre travail vise à mettre l'accent sur les facteurs histopronostiques déterminants dans la survie des patients, atteints de CaU de la vessie et sur la place de la biologie moléculaire définit ici par l'étude IHC de la mutation du gène P53 comme valeur prédictive de l'évolution et du pronostic de ces tumeurs.

Durant le déroulement de notre étude nous avons rencontré certaines contraintes :

- Tant sur le plan épidémiologique du fait de la diminution du recrutement des prélèvements à cause de la pandémie COVID19, durant l'année 2020, affectant la survie globale des malades.
- Que sur le plan technique, par :
 - L'impossibilité de la réalisation de la technique directe de l'étude de la mutation du gène P53 par PCR au niveau national et international dans un but de renforcer les résultats obtenus par technique indirecte (IHC).
 - Les difficultés de recueil des données et un manque de renseignements à partir des fiches techniques d'anatomopathologie, des dossiers des malades archivés concernant l'étude rétrospective, ce qui nous a motivé à réaliser une fiche technique adaptée aussi bien au clinicien qu'au pathologiste.
 - L'absence des coordonnées des malades a rendu le suivi de leur évolution difficile à apprécier.

2. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

2.1. Epidémiologie du CaU de la vessie :

La répartition géographique du cancer de la vessie dans le monde est très inégale.

Aux Etats Unis, Siegel, RL et coll. [163] ont enregistré 81400 nouveaux cas de cancer de la vessie durant l'année 2020 (9^{ème} cancer le plus fréquent) avec 17980 cas de décès, l'âge moyen est de 62.5 ± 6.5 ans, avec une nette prédominance masculine occupant la 4^{ème} place après le cancer de la prostate, le poumon et le colon-rectum ; le sex ratio est de 3,2/1.

En France, Rouprêt et coll. [56] ont rapporté, selon les données de l'institut de veille sanitaire, 13074 nouveaux cas de cancer de la vessie, avec 5335 décès durant l'année 2018.

Il occupe la 4^{ème} place en incidence et 7^{ème} rang des décès, tous cancers confondus, l'âge moyen est de 60.84 ± 6.8 ans, avec une nette prédominance masculine et un sex ratio de 4/1.

En Tunisie, selon les données du GLOBOCAN [164], le cancer de la vessie occupe la 4^{ème} place des cancers enregistrés durant l’année 2020, avec 1406 nouveaux cas (7.2 % de tous les cancers) et 822 cas de décès (6.9 %). L’âge moyen de survenue est de 64.20 ± 2.4 ans, il est également plus fréquent chez l’homme, et occupe la 2^{ème} place (2734 nouveaux cas) après le cancer du poumon, avec un sex ratio de 6,9/1 [165].

Le registre du cancer de la wilaya d’Alger a enregistré durant l’année 2019, selon Hammouda et coll. [166] 423 nouveaux cas de cancer de la vessie, avec une incidence brute de 22,3 cas/100000 habitants, la prédominance masculine est marquée avec un sex ratio de 7.4 /1, l’âge moyen est de 70,5 ± 5,5 ans.

Dans notre série, le laboratoire d’anatomie et de cytologie pathologiques EHS- Daksi Constantine a reçu 801 prélèvements pour CaU de la vessie.

L’âge moyen de survenue est de 63.86 ans, avec des extrêmes de 22 et de 90 ans et écart type de 11,45. Une nette prédominance masculine est notée avec un sex ratio de 7.9 /1 ; concordant ainsi avec les données des différentes études.

Tableau XXI : Tableau comparatif de la répartition des carcinomes urothéliaux selon l’âge et le sexe dans les différentes études

Etude	Moyenne d’âge	Sexe prédominant	Sex Ratio
Siegel [163] (USA)	62.50 ± 6.5 ans	Homme	3.2/1
Rouprêt [56] (France)	60.86 ± 6.8 ans	Homme	4.0/1
Globocan/ Tunisie [164]	64,20 ± 2,4 ans	Homme	6.9/1
Hammouda [166] (Alger)	70,50 ± 5,5 ans	Homme	7.4 /1
Notre série	63,86 ± 5.5 ans	Homme	7.9/1

2.2. Les facteurs de risque : Le tabagisme :

Les facteurs de risque sont importants à considérer dans la carcinogenèse urothéliale [41].

Hormis la notion de tabagisme, beaucoup de facteurs de risque n'ont pas été mis en évidence dans notre étude vu le manque de renseignements anamnestiques.

Dans la série d'étude de Polesel. J et coll [167] en Italie, concernant 537 patients atteints d'un cancer de la vessie, 87.4 % des cas étaient des fumeurs.

Au Japan, dans la cohorte de Yoneda. K et coll. [168] portant sur 216 patients, 59.70 % sont des fumeurs

Au Maroc, Hibaoui [169] rapporte dans son étude sur 345 patients un taux de 67.25 %, alors que Benbahria. S [170] en Tunisie compte un taux de 80.34 % d'intoxication tabagique sur les 117 patients étudiés.

Sayoud. R en Algérie [171], rapporte dans sa série, sur 77 patients, une fréquence de 74 %.

Les résultats de notre cohorte concordent avec les conclusions des différentes études et montrent que 76,7 % de la population était tabagique, tabagisme principalement actif.

Il est à noter que le manque de renseignements anamnestiques quant aux nombres d'années de tabagisme et le nombre de paquets de cigarette consommés par année n'a pas permis une bonne évaluation du risque.

Tableau XXII : Tableau comparatif de la fréquence de l'intoxication tabagique dans les études et les thèses publiées.

Etudes	Intoxication Tabagique (%)
Polesel. J (Italie) [167]	87.40
Yoneda. K (Japan) [168]	59.70
Hibaoui. A (Maroc) [169]	67.25
Benbahria. S (Tunisie) [170]	80.34
Sayoud. R (Algérie) [171]	74.00
Notre étude	76.70

3. DIAGNOSTIC

3.1. Manifestations cliniques :

L'hématurie macroscopique est le signe clinique révélateur le plus fréquent, son importance est indépendante du stade et du grade tumoral. Toute hématurie impose la recherche d'une tumeur de vessie.

Une étude faite aux USA par Ryan. W et coll. [172] sur 340 patients, montre que l'hématurie est retrouvée chez 85 % des patients.

Dans une autre étude menée par Marcq. G et coll [173] en France, l'hématurie était retrouvée dans 81.5% des cas.

Bolega. E [174] au Mali, rapporte dans sa série portant sur 102 patients, un taux de 59.80% d'hématurie.

Hibaoui. A [169] et Sayoud. R [171] ont retrouvé dans leurs cohortes des taux respectifs de 95.70 % et de 100%.

Les résultats de notre étude sont similaires à ceux de Sayoud. R [171], l'hématurie est le signe révélateur chez 100% des patients.

Tableau XXIII : Tableau comparatif de la fréquence de l'hématurie lors de la découverte des tumeurs vésicales selon les études et les thèses publiées

Etudes	Hématurie (%)
Marcq. G [173] (France)	81.50
Bolega. E [174] (Mali)	59.80
Ryan. W [172] (USA)	85.00
Hibaoui. A [169] (Maroc)	95.70
Sayoud. R [171] (Algérie)	100
Notre étude	100

D'autres signes cliniques ont été également observés :

– Des troubles du bas appareil tel que la dysurie, la pollakiurie et les brûlures mictionnelles, observés chez 17% des cas dans l'étude de Ziani. I [175] au Maroc, 4,1% des patients dans l'étude de Ryan. W et coll. [172] et 47% dans la série de Hibaoui. A [169].

Dans notre série, ils sont présents dans 3% des cas.

– Des douleurs pelviennes, des signes en rapport avec l'obstruction du haut appareil urinaire sont retrouvés dans 12% dans notre étude et 14,3% dans l'étude de Sayoud. R [171].

Lors de l'examen clinique, les touchers pelviens permettent d'apprécier le degré d'extension locale en cas de TVIM [56].

3.2. Examens para cliniques :

3.2.1. Bilan biologique :

– ECBU : qui doit être demandé avant toute exploration endoscopique.

– NFS : à la recherche d'une anémie.

– Bilan rénal (urée/ créatinine sanguine, clearance de la créatinine) : systématique vu le retentissement que peut avoir une tumeur de vessie sur le haut appareil urinaire. Cet examen est indispensable en vue d'injecter un produit de contraste dans le cadre d'un uro- scanner pour le bilan d'extension.

– Cytologie urinaire : c'est un examen de routine, surtout dans le cadre du suivi des tumeurs de vessie. Elle a une sensibilité élevée pour la détection des cellules tumorales de haut grade dans plus de 90% surtout pour le CIS et une sensibilité faible pour la détection des cellules tumorales de bas grade [176].

Dans notre étude, la cytologie urinaire a été essentiellement réalisée pour le suivi des malades en post-résection et porteurs de tumeurs de haut grade.

– Bilan pré opératoire et consultation d'anesthésie.

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique pré opératoire.

3.2.2. Échographie de l'appareil urinaire :

L'échographie est réalisée dans le cadre d'un bilan d'hématurie, elle présente une sensibilité de 63 % et une spécificité de 99 % pour la détection des tumeurs urothéliales vésicales [177].

Ses performances dépendent du morphotype du patient, de l'état de la réplétion vésicale et de l'expérience de l'opérateur.

Cependant, une échographie normale ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'une tumeur vésicale et incite à compléter le bilan par une cystoscopie [178].

Les tumeurs vésicales peuvent avoir un aspect bourgeonnant saillant dans la lumière vésicale d'échogénicité moyenne ou sous forme d'un épaissement pariétal témoignant parfois du caractère infiltrant de la tumeur.

Dans notre cohorte, l'échographie est réalisée chez tous les patients :

- L'examen était sans anomalie dans 5.39 % des cas
- L'aspect bourgeonnant était retrouvé chez 81.26% des patients
- L'épaississement pariétal dans 13.35 % des cas.
- L'hydronéphrose dans 12% des cas.

Bekki. N et coll [179] en Algérie décrit dans son étude, chez 101 patients :

- Un aspect bourgeonnant et pédiculé dans 95.05% des cas.
- Un épaissement pariétal dans 4.95 % des cas.

Ziani. I [175] rapporte dans sa cohorte un taux de :

- 78.33% d'aspect bourgeonnant,
- 16.66% sous forme d'un épaissement pariétal.
- 23.33% de cas d'hydronéphrose.

Dans 5%, l'examen était sans particularité.



Figure 79 : Aspect échographique d'une tumeur vésicale bourgeonnante (flèche). (Source : Archive du service d'urologie EHS Daksi. Constantine).

3.2.3. La cystoscopie :

La cystoscopie a un but diagnostique et thérapeutique, puisqu'elle permet la résection de la tumeur. [56]

Le diagnostic du CaU dépend de l'analyse histologique de la totalité de la lésion réséquée.

La cartographie des lésions est essentielle, elle précise le nombre des tumeurs, leur topographie par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile) [180] [181].

L'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue par hexaminolévulinate ou de l'imagerie en bandes spectrales étroites (Narrow-Band Imaging) lors de la cystoscopie diagnostique améliore significativement la détection de lésions tumorales (pTa, pT1) et plus particulièrement du CIS [56] [181] [182].

Dans notre étude, 100% des patients ont bénéficié d'une cystoscopie en lumière blanche avec RTUV diagnostique et thérapeutique, complétée ou non par un geste chirurgical ultérieur. Le manque de renseignements cliniques ne nous a pas permis d'apprécier les caractères morphologiques (aspect tumoral, multi focalité) des tumeurs.

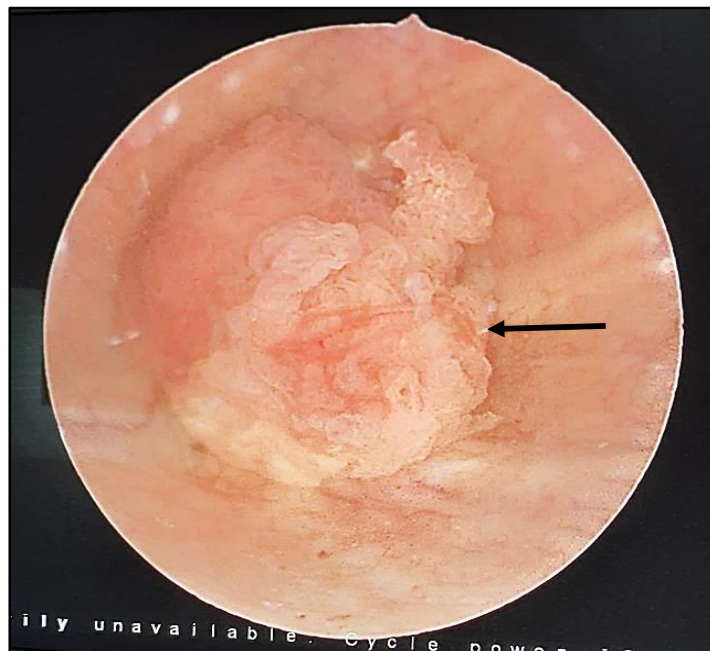


Figure 80 : Aspect endoscopique d'une tumeur de vessie bourgeonnante (flèche) à la lumière blanche. (Source : Benmessaoud. A. Bloc opératoire du service d'urologie. EHS Daksi. Constantine.)

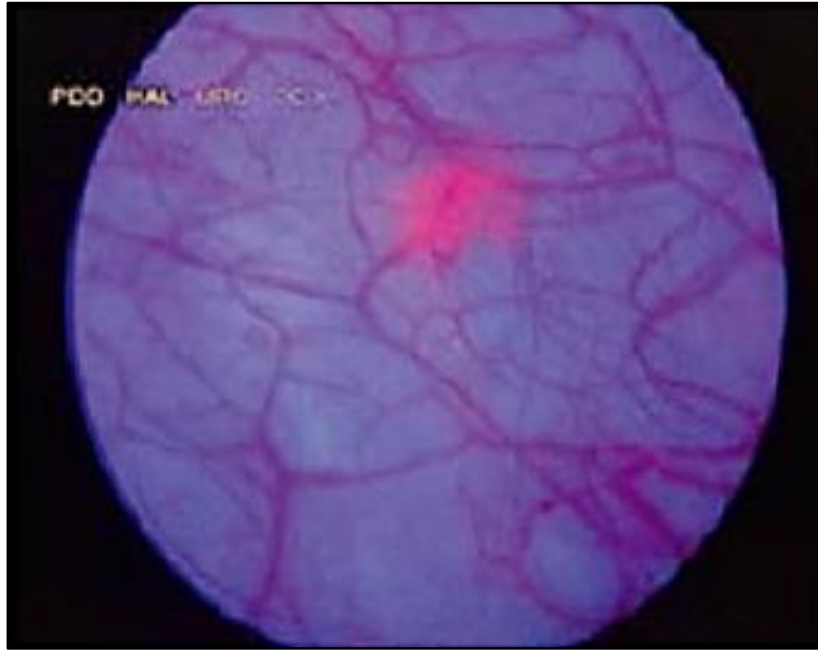


Figure 81 : Aspect endoscopique d'un carcinome in situ lors d'une cystoscopie de fluorescence (selon Martin. F et coll. [182])

3.2.4. L'Uro- scanner couplé/ Non au scanner thoracique :

L'uro-TDM objective les mêmes aspects radiologiques des lésions tumorales décrites à l'examen échographique (l'aspect bourgeonnant, l'épaississement pariétal) et permet la stadification locale (T) en recherchant une atteinte de la graisse périvésicale et/ou des organes adjacents, son efficacité peut atteindre jusqu'à 92 % [56] [183] [184].

L'analyse du statut ganglionnaire (N) repose sur des critères morphologiques, notamment des petits axes ganglionnaires avec une sensibilité et une spécificité respective entre 30 et 53 % et entre 68 et 100 %, mais ne permet pas le diagnostic des micro-métastases [185].

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'un uro scanner, couplé parfois au scanner thoracique pour le bilan d'extension loco régional et à distance en cas de TVIM.

- L'infiltration de la graisse périvésicale était retrouvé dans 61.90 % des TVIM.
- L'atteinte ganglionnaire a été décrite chez 38.09 % des patients.

Dans l'étude de Tritschler. S et coll. [186] en Allemagne, portant sur 276 patients, la densification de la graisse périvésicale était retrouvée dans 51.45%, et l'atteinte ganglionnaire était détectée dans 26.08 % des cas.

Au Royaume- Uni, Goodfellow. H et coll. [187] rapportent un taux de 29.18 % de densification de la graisse périvésicale et 39.91 % d'atteinte ganglionnaire, dans une série de 233 patients.

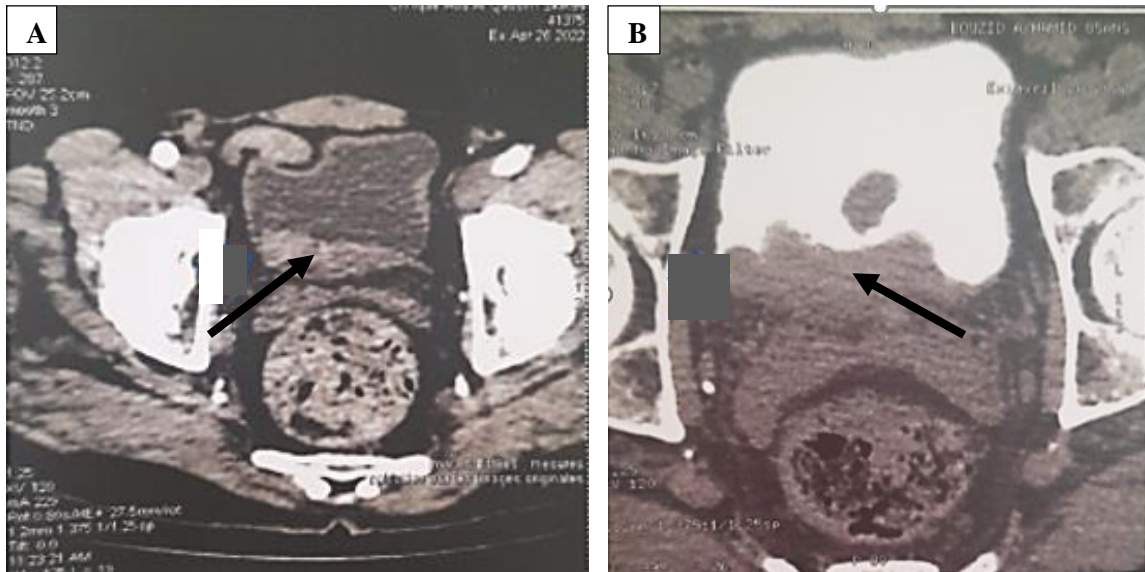


Figure 82 : Images scanographiques sans injection (A) et avec injection de produit de contraste (B) d'une tumeur vésicale bourgeonnante à point de départ postérieur (flèches) (source : Archive du service d'urologie EHS Daksi Constantine).

3.2.5. Examens optionnels :

3.2.5.1. IRM pelvienne multiparamétrique :

L'IRM permet d'étudier l'appareil urinaire et constitue une alternative en cas de contre-indication au scanner avec injection de produit de contraste iodé.

Elle peut s'envisager en première intention ou en complément du scanner, en cas de lésion volumineuse pour améliorer le bilan d'extension locale et ganglionnaire, si cela ne retarde pas la prise en charge thérapeutique [56] [188].

L'intérêt particulier de l'uro IRM réside dans la contribution des séquences d'imageries fonctionnelles de diffusions qui améliorent les performances de l'examen.

La sensibilité et la spécificité de l'examen est respectivement de 95% et 85% [189] [190].

Dans notre étude, 09% des patients ont bénéficié d'une IRM montrant les mêmes aspects décrit au scanner.



Figure 83 : (A+B) Coupes IRM pelvienne d'une grosse tumeur vésicale, à point de départ postérieur et étendu au col vésical (flèches). (Source : Archive du service d'urologie EHS Daksi Constantine).

3.2.5.2. Scintigraphie osseuse :

La recherche de localisation secondaire osseuse n'est pas systématique, elle est indiquée en cas de présence de signes cliniques d'appels [56] [191].

3.3. L'étude anatomopathologique :

3.3.1. Le compte rendu anatomopathologique :

Le diagnostic d'une tumeur vésicale impose l'examen de la totalité des copeaux de résection. Les éléments suivants doivent figurer dans le compte-rendu anatomopathologique [192] :

- Macroscopie : matériel adressé, description, taille et poids de la tumeur
- Histologie : type histologique, stade, grade, présence de la musculature, le sous type histologique, la présence de CIS, l'envahissement lympho-vasculaire, la nécrose tumorale, les lésions associées (lésions planes, inflammatoires).

Le grade et le stade tumoral sont les deux critères histopronostiques fondamentaux dans la prise en charge ultérieure [56].

3.3.2. Etude macroscopique :

Les données de la macroscopie sont fournies par l'urologue au cours de la cystoscopie ou par le pathologiste sur les pièces opératoires.

Selon Miyamoto. H et coll. [100], dans 75 à 85% des cas, les tumeurs vésicales se présentent sous une forme exophytique, en touffes papillaires plus ou moins nombreuses tapissant parfois toute la muqueuse, réalisant un aspect de papillomatose, plus ou moins compactes.

Rarement, il s'agit de tumeurs bourgeonnantes, solides ou ulcéreuses avec un cratère plus ou moins large, bordé d'une muqueuse plane ou boursouflée. Ces tumeurs sont habituellement très infiltrantes.

Selon Bensaci. S et coll. [193], les tumeurs vésicales se présentent dans 65 à 70% des cas sous forme papillaire (infiltrant ou non le chorion), uniques ou multiples et se caractérisent par leur tendance à récidiver et à progresser.

Dans 30% des cas, elles sont d'emblée invasives succédant souvent à des lésions planes de CIS, passées inaperçues.

Dans notre étude, 85% des tumeurs vésicales reçues sur pièces de cystectomies ont un aspect papillaire exophytique, blanchâtre et friable.

Le caractère uni ou multi focal n'a pas pu être apprécié sur les copeaux de RTUV du fait de l'absence de renseignements suffisants.

3.3.3. Etude microscopique :

Aux pays- bas, Witjes. JA et coll. [194], rapportent qu'environ 90% des tumeurs vésicales sont des carcinomes urothéliaux ou « urothelial transitional cell carcinoma ».

Dans l'étude de Minato. A et coll. [195] au Japon, portant sur 172 patients atteints de tumeurs vésicales infiltrant le muscle, le CaU représente 87.20 % des cas et 88.96% dans la série d'étude de Hibaoui. A [169].

En algérie, Salah. R et coll. [40] ont rapporté une fréquence de 95.23%, leurs résultats se rapprochent de ceux de Sayoud. R [171] avec un taux de 98.7%.

Les résultats de notre cohorte concordent avec ceux des différentes études ; en effet, le CaU représente 94,4%.

Le CaU est constitué exclusivement de cellules urothéliales, organisées souvent en papilles ou agencées en travées, en lobules ou en massifs infiltrants, centrées par un axe fibro-vasculaire, plus ou moins inflammatoire [56].

Tableau XXIV : Tableau comparatif de la fréquence du carcinome urothélial de la vessie selon les études et les thèses publiées

Études	Fréquence du CaU de la vessie (%)
Hibaoui. A [169] (Maroc)	88.96
Witjes. JA [194] (Pays- bas)	90.00
Minato. A [195] (Japan)	87.20
Salah. R [40] (Algérie)	95.23
Sayoud. R [171] (Algérie)	98.70
Notre étude	94.40

3.3.3.1. Grade histologique (OMS 2022) :

Comme en 2016, la classification OMS 2022 continue de recommander l'application de la classification des grades en haut/ bas grade, proposée pour la première fois par l'ISUP en 1997 [101] [104] [192], en raison de ses avantages :

- Terminologie et définitions uniformes basées sur le niveau d'anomalies cytologiques et architecturales et l'établissement de critères détaillés pour différentes conditions néoplasiques.
- Élimination de l'ambiguïté dans les catégories de diagnostic dans le système de l'OMS de 1973 (Grade 1–2, Grade 2–3).

Une étude analytique menée en République Tchèque par Soukup. V et coll. [196], basée sur 20 séries publiées regroupant 4505 patients atteints de tumeurs de vessie, concernant le grade histologique des CaU et la reproductibilité de la classification OMS 2016, a démontré que 57.48% des CaU sont de haut grade et 42.47% sont de bas grade.

Benbahria. S [170] a rapporté dans sa série une fréquence de 55.14 % pour le CaU de haut grade et 44.86% pour le bas grade. Ziani. I [175] confirme ces résultats dans son étude, avec une fréquence du CaU de haut grade de 69.5% et du CaU de bas grade de 30.5 %.

En Turquie, Ozcan C et coll. [197] ont rapporté un taux de 66.43% de CaU de haut grade et 33.57% de bas grade dans leur série de 363 patients.

Les résultats de notre série d'étude sont similaires à ceux de Ozcan. C et coll [197] et se rapprochent de celles des autres études, en effet, le CaU de haut grade est le plus fréquent avec 66.4%, alors que le CaU de bas grade ne représente que 33.6%.

Tableau XXV : Tableau comparatif de la répartition du grade histologique selon les études et thèses publiées

Etudes	CaU de haut grade (%)	CaU de bas grade (%)
Soukup. V [195] (R. Tchèque)	57.48	42.47
Benbahria. S [170] (Tunisie)	55.14	44.86
Ozcan. C [197] (Turquie)	66.43	33.57
Ziani. I [175] (Maroc)	69.50	30.50
Notre étude	66.40	33.60

3.3.3.2. Les sous types histologiques :

Lorsque le grade tumoral est élevé, les CaU de la vessie présentent des différenciations divergentes, avec des aspects morphologiques reproduisant des phénotypes appartenant à d'autres types de tumeurs.

Depuis la classification OMS 2016, toujours d'actualité en 2022, on insiste clairement sur la nécessité de savoir reconnaître ces sous types histologiques prédictifs d'agressivité tumorale [101] [104]. Certains sont connus pour être hautement agressifs comme les sous types plasmocytoïde, micro- papillaire, sarcomatoïde et le CaU indifférencié et ne répondent pas à la chimiothérapie à base de Cisplatine, d'autres entités restent peu connues et encore sous-diagnostiquées.

Tableau XXVI : Tableau comparatif de la répartition des sous types histologiques du CaU de la vessie selon les études publiées.

Etudes / Sous type	Kucuk. U [198]	Minato A [195]	Pereira JN [199]	Xylinas. E [200]	Komina. S [201]	Notre étude %
Epidermoïde	30.95%	16.7%	16.02%	11.4%	15.13%	08.61
Glandulaire	1.19%	4.7%	2.8%	3.8%	0.54%	01.87
Micro papillaire	1.19%	4%	5.52%	1.7%	1.08%	02.62
Micro kystique	—	—	0.5%	—	—	00.49
Nested	—	—	3.9%	—	0.54%	00.37
Plasmocytoïde	—	0.6%	1.7%	00.40%	00.54%	01.24
Sarcomatoïde	08.33%	02.00%	02.20%	02.00%	—	00.87
A cellules claires	01.19%	—	—	—	—	00.24
Trophoblastiques	—	00.60%	—	—	—	00.12
Lympho-épithélioma like	01.19%	02.00%	—	—	00.54%	00
Indifférencié	—	—	0.5%	—	00.54%	00.24
A cellules géantes	—	00.60%	—	02.00%	00.54%	00
Riche en lipides	—	—	—	—	—	00

On remarque que la fréquence du sous type histologique épidermoïde reste la plus élevée concordant ainsi avec les différentes études sus citées, néanmoins, notre pourcentage reste bas probablement dû à la non inclusion totale des copeaux de RTUV en cas de tumeur volumineuse.

3.3.3.3. Le stade tumoral (pTNM 2017) :

Dans les tumeurs de la vessie, le stade tumoral est déterminé par :

- Le degré d'infiltration de la tumeur dans la paroi vésicale
- L'extension de la tumeur en dehors de la vessie : l'atteinte ganglionnaire et l'envahissement des autres organes à distance.

Plusieurs modifications et clarifications critiques sont apportées dans la 8^{ème} édition de l'AJCC (2016) par rapport à la 7^{ème} édition (2009), les changements les plus évidents concernent :

- L'atteinte ganglionnaire N : l'atteinte des ganglions lymphatiques péri vésicaux est désormais classée en N1 ;
- Les métastases M : M1 est subdivisé en M1a (atteinte des ganglions au-delà de la chaîne iliaque primitive) et M1b (métastase des organes à distance) [56].

Cependant les deux éditions s'accordent sur le fait que les tumeurs vésicales sont classées en deux groupes :

- Les tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle (TVNIM), de stade pTis, pTa, pT1.
- Les tumeurs vésicales infiltrant le muscle (TVIM), de stade pT2 et plus.

En Suisse, selon Loïc. J [20], 80% des CaU de la vessie n'infiltrant pas le muscle, les 20% restants sont diagnostiqués à un stade plus agressif, avec infiltration du muscle vésical.

Les résultats de l'étude de Errehan. M et coll. [202] au Maroc sont presque similaires, avec 81.48% de CaU non infiltrant le muscle et 18.52% de CaU infiltrant le muscle.

Dans l'étude de Seo M. et coll. [203] aux USA, les CaU non infiltrant le muscle représentent 73.20% alors que CaU infiltrant le muscle ne représentent que 26.80%.

En Algérie, Ibrir. M [204] rapporte dans sa série des résultats similaires, 73.29% des CaU sont non infiltrants le muscle et 26.71% sont infiltrants.

Selon Anbari. S [205] au Maroc, la fréquence des CaU non infiltrant le muscle est estimée à 60.80 % contre 39.20 % pour les CaU infiltrants.

Les résultats de notre série d'étude concordent avec celles de la littérature, avec 77.90% de CaU non infiltrants le muscle et seulement 19.35% de CaU infiltrant le muscle.

Tableau XXVII : Tableau comparatif de la répartition du stade tumoral selon les études et les thèses publiées

Etudes	TVNIM (%)	TVIM (%)
Loïc. J [20] (Suisse)	80.00	20.00
Errehan [202] (Maroc)	81.48	18.52
Seo. M et coll [203] (USA)	73.20	26.80
Anbari [205] (Maroc)	60.80	39.20
Ibrir.M [204] (Algérie)	73.20	26.71
Notre étude	77.90	19.35

3.3.3.4. Le statut ganglionnaire :

L'envahissement ganglionnaire apparaît comme un facteur de mauvais pronostic, tous stades confondus, la présence de métastases ganglionnaires fait passer le taux de survie globale à 5 ans de 75% à 22%, mais il n'existe pas de recommandations strictes quant à l'indication du curage ganglionnaire et son extension [206].

Ziani. I [175] a enregistré 24% de cas de métastases ganglionnaires dans son étude, son constat est proche des résultats rapportés par l'étude de Werntz. RP et coll aux USA [206] avec 25% des cas, Gakis. G et coll, en Allemagne [207], avec 26.5% et Soave. A et coll. [208] avec 26.7% de cas d'envahissements ganglionnaires.

Dans notre cohorte, l'atteinte ganglionnaire qui est retrouvée dans 27.90% des cas, est similaire aux résultats de l'étude de Hinata. N et coll. [209] au Japon avec 27.7%, et concorde avec les résultats de la littérature.

Tableau XXVIII : Tableau comparatif de la répartition des métastases ganglionnaires selon les études et thèses publiées

Etudes	Métastases ganglionnaires (%)
Ziani. I [175] (Maroc)	24.00
Werntz. RP [206] (USA)	25.00
Gakis. G [207] (Allemagne)	26.50
Soave. A [208] (Allemagne)	26.70
Hinata. N [209] (Japan)	27.70
Notre étude	27.90

3.3.3.5. Emboles vasculaires tumoraux (EVT) :

Les emboles vasculaires tumoraux sont un préalable à l'extension ganglionnaire du CaU de la vessie. Leur existence aggrave le pronostic, mais elle n'est pas un paramètre statistiquement indépendant [206].

On remarque dans notre série d'étude que la fréquence des EVT dans le CaU, qui est de 24.72%, se rapproche des différentes études rapportées, dont celle de Dohn. LH et coll [210] avec 23.5 % et Gandaglia. G et coll [211] avec 23.2 % des cas.

Yoneda.K. et coll. [168] rapportent un taux de 22.7% des cas dans leurs série d'étude.

Les résultats de l'étude de Moschini. M et coll [212] avec 24.9%, sont similaires aux résultats rapportés par Ziani. I [175] au Maroc dont les emboles sont retrouvés dans 24 % des cas.

Tableau XXIX : Tableau comparatif de la répartition des emboles vasculaires selon les études et thèse publiées

Etude	Emboles vasculaires tumoraux (%)
Yoneda. K et coll [168] (Japan)	22.70
Ziani. I [175] (Maroc)	24.00
Moschini. M, et coll [212] (Italie)	24.90
Gandaglia. G, et coll [211] (Belgique)	23.20
Dohn. LH, et coll [210] (Danemark)	23.50
Notre étude	24.72

3.3.3.6. Association à des lésions de CIS :

La présence d'un CIS est un facteur de mauvais pronostic des tumeurs de vessie et est incriminé dans les récurrences et la progression tumorale.

Dans notre cohorte, la fréquence des lésions de CIS associées au CaU est retrouvée dans 7.86% des cas.

En Turquie, Ozcan. C et coll. [197] rapportent un taux de 6.64%. Au Maroc, Hibaoui. A [169] a retrouvé dans son étude un taux de 7,39 % de CIS associé à un CaU sur pièces de cystectomies. Son constat est similaire aux résultats de l'études de Lotan. Y et coll. aux USA [213] avec 7,50% des cas.

Au Japan, Yoneda K et coll [168] quant à eux, rapportent 9.27% de lésions de CIS associées au CaU de la vessie dans leur série d'étude.

Tableau XXX : Tableau comparatif de la fréquence des lésions de CIS associées au CaU de la vessie selon les différentes études et thèses publiées

Etude	Lésion de CIS (%)
Hibaoui. A [169] (Maroc)	07,39
Yoneda. K et coll. [168] (Japan)	09.27
Lotan. Y et coll. [213] (USA)	07.50
Ozcan. C et coll. [197] (Turquie)	06.64
Notre étude	07.86

4. ETUDE DE LA MUTATION DU GENE P53 PAR TECHNIQUE D'IHC :

4.1. Détection de la mutation du gène P53 dans le CaU de la vessie infiltrant le muscle (T2 et plus) :

La mutation du gène P53 conduit à l'acquisition d'un phénotype tumoral agressif aboutissant à l'infiltration de la lame basale et l'apparition des métastases.

Malgré les limites de l'analyse IHC liées essentiellement aux variations de la technique, à l'utilisation d'anticorps divers, à l'hétérogénéité des prélèvements tumoraux étudiés et la non standardisation des valeurs utilisées pour définir le seuil de positivité, elle reste une méthode hautement sensible et spécifique permettant de corrélérer la surexpression de la protéine TP53 avec la mutation du gène P53 jusqu'à 84% des cas [143] [145] [214] et pour des raisons de coût et de simplicité, elle est particulièrement intéressante dans la recherche de la mutation de ce gène en routine.

Afin de mettre en évidence cette mutation, on a réalisé une étude IHC sur 184 prélèvements de tumeur vésicale classé T2 et plus en utilisant l'Ac. anti P53 (DO7) et on a considéré comme valeur seuil positive un marquage nucléaire $\geq 10\%$.

Notre étude a mis en évidence une surexpression nucléaire de la protéine TP53 dans 66.30 % des cas et une corrélation statistiquement significative avec le stade tumorale ($P_{\text{value}} < 1/1000$). Des études menées aux Pays Bas, par les équipes de Van Rhijn et coll. [215] et Mertens. LS et coll. [216] ont rapporté des résultats respectifs de 56% et de 68%.

Une autre étude faite en Irak par Al-Kashwan. TA et coll. [217] a compté un taux de 58.60 %. En Turquie, l'équipe de Yenyol et coll [218] a réalisé une étude à la recherche de cette mutation sur 48 patients et a retrouvé la surexpression dans 62% des cas.

Aux USA, de nombreuses études ont été réalisées par différentes équipes ; Lotan. Y et coll. [219] avec un taux 54 %, Shariat. SF et coll [220] dans 56.00% des cas, Moore LE et coll. [221] 52%, Karam. JA et coll. [222] 46.90 % et Chatterjee. SJ et coll. [223] avec un taux de 38 %.

Tableau XXXI : Tableau comparatif de l'expression de l'AC anti P53 par technique IHC selon les différentes études publiées.

Études	AC anti P53	Surexpression (%)
Van Rhijn [215] (Pays Bas)	DO7	56.00
Karam. JA [222] (USA)	DO7	46.90
Lotan. Y [219] (USA)	DO7	54.00
Al-Kashwan. T [217] (Irak)	DO7	58.60
Shariat. SF [220] (USA)	DO7	56.00
Chatterjee. SJ [223] (USA)	PAb1801	38.00
Moore. LE [221] (USA)	PAb1801	52.00
Yeniyol. C [218] (Turquie)	DO7	62.00
Mertens. LS [216] (Pays Bas)	DO7	68.00
Notre étude	DO7	66.30

4.2. Valeur prédictive évolutive de la mutation du gène P53 dans les CaU de la vessie :

L'étude de la mutation du gène P53 et de la protéine TP53 a fait l'objet de nombreux travaux qui ont pour but de faire valoir son impact sur l'évolution et la survie globale des malades atteints de CaU de la vessie et être ainsi un bio marqueur ayant une valeur prédictive évolutive et pronostique et ce malgré les résultats parfois contradictoires liés en majeure partie à la non standardisation des techniques utilisées [138].

De nombreux auteurs s'accordent sur le fait que la mutation du gène P53 ou la surexpression anormale de la protéine TP53 est d'autant plus fréquente qu'il s'agit de tumeur infiltrante et de haut grade, alors qu'elle est peu fréquente dans les tumeurs non infiltrant le muscle de bas grade ; cependant, lorsqu'elle est présente dans ces cas, elle est corrélée à une progression du stade et/ou du grade lors des récives et une diminution de la survie [138].

Nous nous sommes intéressés dans notre cohorte à une analyse IHC complémentaire portant sur la recherche de la valeur prédictive évolutive de la mutation du gène P53 sur les tumeurs vésicales non infiltrantes (pT1) ayant présenté des récurrences tumorales après RTUV sous forme de progression de stade et/ou de grade, l'effectif était de 46 prélèvements paraffinés, la durée moyenne des récurrences était de 26.5 mois sur un recul de 60 mois.

Nous avons constaté qu'il existe une surexpression nucléaire de la protéine TP53 dans les prélèvements de la première résection estimé à 86.95%, avec un taux de progression de 70% de ces tumeurs vers l'infiltration musculaire et/ ou l'évolution du grade.

Nos résultats concordent avec l'étude Liopis. J et coll [224] portant sur 207 patients atteints de tumeurs vésicales de stade pT1 avec un recul moyen de 60 mois. La mutation du gène P53 détectée par surexpression nucléaire lors de l'analyse IHC était estimée à 87.5%, avec un taux de progression de 92%.

Des résultats similaires ont été rapportés par Shariat. F et coll [225] sur 43 tumeurs de vessie de stade pT1 avec un recul moyen de 79 mois, montrant une surexpression de TP53 estimée à 72.2% avec un taux de progression de 70%, par rapport aux tumeurs sans mutation du gène, mettant ainsi en évidence l'importance de la mutation du gène P53 et sa protéine comme bio marqueur de progression tumorale.

En Italie, Casetta G et coll. [226] ont objectivé dans leur série portant sur 31 patients un taux de récurrence avec progression de 90.32% sur une période de 48 mois, la surexpression nucléaire de l'Ac anti P53 était de 53%.

Tableau XXXII : Tableau comparatif de la répartition des taux de mutation du gène P53 dans les récurrences tumorales du CaU de la vessie avec progression selon les études publiées

Etude	Taux de progression (%)	Surexpression P53+ (%)
Liopis. J [224] (Espagne)	92.00	87.50
Shariat. F [225] (USA)	70.00	72.20
Casetta G [226] (Italie)	90.32	53.00
Notre étude	70.00	86.95

Pour analyser l'impact de la mutation du gène P53 sur la survie globale, on a essayé d'évaluer dans notre étude **prospective** la survie des malades ayant bénéficié d'une cystectomie totale/ CPT pour carcinome infiltrant, avec un recul de 36 mois.

Sur les 38 patients présentant un CaU infiltrant ayant fait l'objet d'une recherche de la mutation du gène P53, 26 soit 68.42% ont exprimé une mutation du gène :

- Trois quart (75%) ont eu une évolution fatale.
- 15% ont évolué favorablement.
- 10% sont perdus de vue.

Schmitz-Dräger et coll. [227] ont réalisé une revue de la littérature reprenant 138 études, comprenant 3764 patients, dans un but d'analyser la valeur pronostique de la protéine TP53 par étude IHC dans le cancer de la vessie et ont rapporté que la mutation du gène était associée au mauvais pronostic dans 68% des cas.

De ce fait, l'étude du gène P53 et de la protéine TP53 comme biomarqueur apparaît particulièrement intéressante dans l'évaluation pronostique et évolutive des tumeurs vésicales, et ouvre la voie à la recherche d'autres marqueurs pour une meilleure prise en charge de cette pathologie.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES :

En Algérie, le cancer de la vessie fait partie des problèmes majeurs de sante publique. C'est la deuxième cause de mortalité chez l'homme après le cancer du poumon.

Malgré les multiples approches thérapeutiques développées pour combattre ce cancer, la fréquence des récurrences reste encore élevée, la progression de la maladie vers un stade plus agressif est probable et finit souvent par le décès du malade en raison de l'efficacité limitée des traitements.

Le pronostic des patients reste mauvais du fait de l'hétérogénéité des caractéristiques de cette maladie.

Le stade et le grade histologique ont un impact important sur le plan pronostique et thérapeutique surtout pour les tumeurs non infiltrant le muscle qui présentent un risque important de récurrence et de progression.

Il est donc urgent d'améliorer notre compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la cancérogenèse vésicale pour identifier les voies de signalisation distinctes impliquées dans genèse et la progression tumorale.

A travers notre étude, nous avons montré, en plus des facteurs histopronostiques, l'impact de la mutation du gène P53 comme facteur prédictif de mauvais pronostic et de progression tumorale dans les carcinomes urothéliaux, et son retentissement sur l'efficacité des schémas thérapeutiques proposés.

Dans notre cohorte, le cancer de la vessie est le 5ème cancer en Algérie, il est plus fréquent chez l'homme que chez la femme avec un sexe ratio de (7.9/1).

Le carcinome urothelial est le type histologique le plus fréquent (94.4%) et dont le facteur de risque principal est le tabac, retrouvé dans 76.70% des cas.

Sur le plan IHC, l'expression de la protéine TP53 dans les tumeurs infiltrantes est de 66.30% et dans les tumeurs non infiltrant le muscle, ayant récidivé après RTUV sous forme de progression de stade et /ou de grade, elle est de 86.95% avec un taux de progression de 70%, témoignant ainsi de l'existence de la mutation du gène P53 et son implication dans la progression tumorale.

L'analyse IHC a de nombreuses limitations inhérentes ; Les variations de la technique, l'utilisation d'anticorps divers, l'hétérogénéité des prélèvements tumoraux et la non standardisation des valeurs utilisées pour définir le seuil d'expression positif, contribuent toutes à une fiabilité relativement faible des résultats basés uniquement sur l'immunocoloration.

Néanmoins, une forte corrélation existe entre la mutation du gène P53 et la surexpression positive de la protéine nucléaire TP53 à l'IHC.

En général, la mutation du gène P53 et la surexpression de la protéine résultante observées lors de l'immunocoloration dans les tumeurs de vessie non infiltrant le muscle sont beaucoup moins fréquentes que dans les formes infiltrantes. Cependant, lorsqu'elles sont présentes, elles sont corrélées à une progression de la maladie tumorale en cas de récurrence et au mauvais pronostic. La biologie moléculaire, bien qu'elle reste une technique lourde, difficilement utilisable en routine, compléterait les données de l'IHC et s'avère très intéressante dans les cas de tumeurs infiltrantes présentant une surexpression hétérogène (entre 1 et 9%) et elle permet aussi l'élaboration de la classification histomoléculaire avec l'évaluation de son impact sur la prise en charge thérapeutique.

La prévention doit rester une préoccupation majeure pour réduire l'incidence de ce cancer et nous interpelle afin d'agir et d'utiliser tous les moyens classiques et modernes mis à notre disposition.

Elle repose essentiellement sur :

- La lutte contre le tabac : stopper l'intoxication tabagique est primordial et permet de réduire d'une façon significative l'apparition de la maladie et sa progression du fait de son implication directe dans la cancérogenèse
- Surveiller les travailleurs exposés aux agents cancérogènes pour la vessie.

Nos perspectives :

- Réaliser un dépistage ciblé dans la population à risque du cancer de la vessie du fait de l'exposition professionnelle antérieure. Il est recommandé de mettre les examens de dépistage 20 ans après le début de l'exposition au cancérogène vésical selon le protocole de surveillance médicale proposé (Annexe 2).
- Développer les techniques de dépistage tel que les techniques de biologie moléculaire, du codage génétique, des marqueurs tumoraux et la cytologie urinaire pour un dépistage précoce des sujets à risque
- Une consultation d'oncogénétique doit être proposée surtout chez les sujets jeunes malgré l'absence de syndromes familiaux dans ce contexte, car même en l'absence d'anomalies constitutionnelles identifiées, l'analyse des gènes de la tumeur peut permettre d'éclairer la situation génétique.
- Sensibiliser les médecins généralistes à explorer toute hématurie.

- Améliorer les fiches techniques et les enrichir de renseignements cliniques aussi bien pour l'urologue que pour l'anatomopathologiste.
- Assurer le suivi et l'évolution des malades afin de déterminer l'impact pronostique des différentes classifications histomoléculaires en concertation avec les chirurgiens.
- Consolider et élargir les réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) et ce pour un meilleur suivi des malades et pouvoir établir une confrontation anatomoclinique et radiologique.
- La standardisation d'une méthode IHC hautement sensible et spécifique, adoptée par tous, apparaît indispensable afin de déterminer avec certitude quelles sont les applications cliniques réelles de la détection des altérations du gène P53 dans les tumeurs vésicales, mais aussi thérapeutique et de surveillance des malades à haut risque.
- Nous recommandons l'inclusion du phénotype et le statut de mutation du gène P53 dans un panel comme biomarqueur prédictif de la progression tumorale et du pronostic du cancer de la vessie.
- Introduire, dans un avenir proche, de nouveaux panels de marqueurs par technique de biologie moléculaire à la recherche de modifications génomiques et épigénétiques pour une utilisation dans la pratique clinique afin d'améliorer la prise en charge et développer des traitements adaptés aux besoins des malades.

- [1]- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May; 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21660>
- [2]- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1; 136(5): E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25220842
- [3]- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *Cancer J Clin*2018; 68:7—30, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21442>
- [4]- international Agency for Research on Cancer, world health organisation, Algeria Source: Globocan 2020, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheets.pdf>.
- [5]- K. Reguieg, N. Boumansour, H. Boukhari, R. Tedjani, A. Bettayeb, A. Salah, A. Tenni, Z. Abdelaziz, I. Damouche, N. Midoun. Cancer de la vessie au niveau de l'établissement hospitalier et universitaire d'Oran, Algérie. Profil épidémiologique - 21/08/16. Doi : 10.1016/j.respe.2016.06.213. Service d'épidémiologie et de médecine préventive de l'établissement hospitalier et universitaire d'Oran, Algérie.
- [6] - M. Hamdi Cherif, L. Kara, S. Atoui, F. Boudefar, et groupe de chercheurs associés. Service d'épidémiologie et de médecine préventive de Sétif. Données épidémiologiques du cancer dans l'Est et le Sud-est Algérien, 2014-2017. *Algerian Journal of Health Sciences.* Vol. 2 Supplement 1 (2020) S13-S30. <https://www.atrss.dz/ajhs>.
- [7]- P. Colin et al, "Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract," *BJU Int.*, vol. 104, no. 10, pp. 1436–1440, Nov. 2009. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08838.x.
- [8]- S. Larré, P. Leon, A. El Bakri. Cancer de la vessie : diagnostic et principes de traitement, *EMC - Urologie 1*, Volume 9 > n°3 > juillet 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953\(16\)56049-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0953(16)56049-X)
- [9]- Pfister C, Roupret M, Wallerand H et al; Oncology Committee of the French Association of Urology; Recommendations onco-urology 2010: Urothelial tumors. *Prog Urol* 2010; 4:S255-74; DOI: 10.1016/S1166-7087(10)70043-9.

- [10]- Solsona E., et Al.: Feasibility of Transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long term follow up of a prospective study. *J. Urol.*, 1998 Jan., Vol.159, pp 644 – 652, [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)37612-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)37612-7)
- [11]- S. Culine. C. Pfister ., 2015: At the Dawn of a New Era in Urothelial Tumors? *Oncologie* (2015) 17:141-142 DOI 10.1007/s10269-015-2514-3.
- [12]- Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemeny L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M, Weider J. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005 Dec; 66 (6 Suppl 1): 4-34. doi: 10.1016/j.urology.2005.07.062. PMID: 16399414.
- [13] - Carlos Cordon- Cardo “Molecular alterations associated with bladder cancer initiation and progression” journal scandinave d’urologie et de néphrologie ; Pages 154-165 | Reçu le 24 avril 2008, publié en ligne : 31 mars 2010 ; <https://doi.org/10.1080/03008880802291915/>.
- [14] - P. Camparo. Taxonomie des carcinomes de la vessie : le tout moléculaire et le clinico-pathologique Centre de pathologie, Amiens. *Correspondances en Onco-Urologie - Vol. VII - n° 2 - avril-mai-juin 2016*.
- [15]- Shariat SF, Chade DC, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Isbarn H, Fradet Y, Bastian PJ, Nielsen ME, Capitanio U, Jeldres C, Montorsi F, Lerner SP, Sagalowsky AI, Cote RJ, Lotan Y. Combination of multiple molecular markers can improve prognostication in patients with locally advanced and lymph node positive bladder cancer. *J Urol*. 2010 Jan;183(1):68-75. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.115. PMID: 19913255. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.08.115>
- [16]- Ming Zhao, Xiang-Lei HE, Xiao-Dong Teng. Understanding the molecular pathogenesis and prognostics of bladder cancer: Department de pathologie, Zhejiang provincial people’s Hospital, Hangzhou 310014, Chine; Soumis le 28 avril 2015. Accepté pour publication le 19 janvier 2016. <https://doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.05>
- [17] - Sun M, Trinh QD. Diagnosis and staging of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Apr; 29(2):205-18, vii. doi: 10.1016/j.hoc.2014.10.013. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25836929.
- [18]- Gottfrid Sjödaahl, Martin Lauss, Kristina Lövgren, Gunilla Chebil, Sigurdur Gudjonsson, Srinivas Veerla, Oliver Patschan, Mattias Aine, Mårten Fernö, Markus Ringnér, Wiking Månsson, Fredrik Liedberg, David Lindgren and Mattias Höglund. A Molecular Taxonomy for Urothelial Carcinoma, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0077-T Published June2012. <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/18/12/3377.long>.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [19]- Kawauchi S, Sakai H, Ikemoto K, Eguchi S, Nakao M, Takihara H, Shimabukuro T, Furuya T, Oga A, Matsuyama H, Takahashi M, Sasaki K. 9p21 index as estimated by dual-color fluorescence in situ hybridization is useful to predict urothelial carcinoma recurrence in bladder washing cytology. *Hum Pathol.* 2009 Dec; 40(12): 1783-9. Doi : 10.1016/j.humpath.2009.06.011. Epub 2009 Sep 5. PMID : 19733894.
- [20] - Loïc Julita, Patrice Jichlinski; Ilaria Lucca ; Carcinome urothélial de la vessie et des voies urinaires hautes. Service d'Urologie, Centre universitaire hospitalier vaudois, Lausanne. *Forum Médical Suisse* 2017 ;17(35) :744–749.
- [21]- Fernandez-Marcos PJ, Serrano M, Maraver A. Bladder cancer and the Notch pathway. *Oncotarget* 2015 ; 6(3) :1346—7. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3183>
- [22] - Rampias T, Vgenopoulou P, Avgeris M, Polyzos A, Stravodimos K, Valavanis C, et al. A new tumor suppressor role for the Notch pathway in bladder cancer. *Nat Med* 2014;20(10):1199—205. Doi: 10.1038/nm.3678. Epub 2014 Sep 7. <https://sci-hub.se/10.1038/nm.3678>.
- [23]- D. Chopin - D. Cappellen- F. Fradvanyi - B. Gattegno. Chapitre III : Base fondamentales de la carcinogénèse urothéliale. *Progrès en Urologie* (2001), 11, N°5, 877-923
- [24]- Cordon-Cardo C, Reuter VE. Alterations of tumor suppressor genes in bladder cancer. *Semin Diagn Pathol.* 1997 May; 14(2):123-32. PMID: 9179973. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9179973/>
- [25]- Vet JA, Witjes JA, Marras SA, Hessels D, van der Poel HG, Debruyne FM, Schalken JA. Predictive value of p53 mutations analyzed in bladder washings for progression of high-risk superficial bladder cancer. *Clin Cancer Res.* 1996 Jun;2(6):1055-61. PMID: 9816267.
- [26]- Smith ND, Rubenstein JN, Eggener SE, Kozlowski JM. The P53 tumor suppressor gene and nuclear protein: basic science review and relevance in the management of bladder cancer. *J Urol.* 2003 Apr; 169(4):1219-28. doi: 10.1097/01.ju.0000056085.58221.80. PMID: 12629332.
- [27]- Zlotta AR, Noel JC, Fayt I, Drowart A, Van Vooren JP, Huygen K, Simon J, Schulman CC. Correlation and prognostic significance of p53, p21WAF1/CIP1 and Ki-67 expression in patients with superficial bladder tumors treated with bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy. *J Urol.* 1999 Mar;161(3):792-8. PMID: 10022686.
- [28]- Fleshner N, Kapusta L, Ezer D, Herschorn S, Klotz L. p53 nuclear accumulation is not associated with decreased disease-free survival in patients with node positive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2000 Oct;164(4):1177-82. PMID: 10992361.

- [29]- Netto GJ, Cheng L. Emerging critical role of molecular testing in diagnostic genitourinary pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Apr;136(4):372-90. doi: 10.5858/arpa.2011-0471-RA. PMID: 22458900; PMCID: PMC3449141.
- [30] - Nicolas Noel. Intérêt de l'étude des mutations des gènes p53 et FGFR3 dans les tumeurs de la vessie et le culot urinaire. *Médecine humaine et pathologie.* 2013. dumas-00910732.
- [31]- Neuzillet Y, Paoletti X, Ouerhani S, Mongiat-Artus P, Soliman H, de The H, Sibony M, Denoux Y, Molinie V, Herault A, Lepage ML, Maille P, Renou A, Vordos D, Abbou CC, Bakkar A, Asselain B, Kourda N, El Gaaied A, Leroy K, Laplanche A, Benhamou S, Lebret T, Allory Y, Radvanyi F. A meta-analysis of the relationship between FGFR3 and TP53 mutations in bladder cancer. *PLoS One.* 2012;7(12): e48993. Doi: 10.1371/journal.pone.0048993. Epub 2012 Dec 13. PMID: 23272046; PMCID: PMC3521761.
- [32] - Ogata DC, Marcondes CA, Tuon FF, Busato WF, Jr., Cavalli G, Czezko LE. Superficial papillary urothelial neoplasms of the bladder (PTA E PT1): correlation of expression of P53, KI-67 and CK20 with histologic grade, recurrence and tumor progression. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes.* 2012; 39(5):394-400.
- [33]- Uygun MC, Yaman I, Kutluay L, Altuğ U, Erol D. The relation between p53 overexpression and lymph node metastases in clinical stage t2 and t3a transitional cell bladder carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 1999 Sep ;18(3) :391-5. PMID : 10606186.
- [34] - Geraldine pignot ; Constance Le goux ; Ivan Bieche ; Altérations moléculaires au cours de la carcinogenèse urothéliale vésicale. Institut Paoli-Calmettes ; service de chirurgie urologique et service de génétique. France.Mars 2015 ; 102 ; 1020 ; 1035. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.10.004>
- [35] - Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjödaahl G, Robertson AG, Seiler R, Hoadley KA, Groeneveld CS, Al-Ahmadie H, Choi W, Castro MAA, Fontugne J, Eriksson P, Mo Q, Kardos J, Zlotta A, Hartmann A, Dinney CP, Bellmunt J, Powles T, Malats N, Chan KS, Kim WY, McConkey DJ, Black PC, Dyrskjøt L, Höglund M, Lerner SP, Real FX, Radvanyi F; Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2020 Apr;77(4):420-433. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.006. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31563503; PMCID: PMC7690647. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.006>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [36]- Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017; 171: 540—56. e25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.00772>
- [37]- Seiler R, Ashab HAD, Erho N, van Rhijn BWG, Winters B, Douglas J, Van Kessel KE, Fransen van de Putte EE, Sommerlad M, Wang NQ, Choerung V, Gibb EA, Palmer-Aronsten B, Lam LL, Buerki C, Davicioni E, Sjö Dahl G, Kardos J, Hoadley KA, Lerner SP, McConkey DJ, Choi W, Kim WY, Kiss B, Thalmann GN, Todenhöfer T, Crabb SJ, North S, Zwarthoff EC, Boormans JL, Wright J, Dall'Era M, van der Heijden MS, Black PC. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Urol.* 2017 Oct;72(4):544-554. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.030. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28390739. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.030>
- [38]- Sánchez-Carbayo M, Cordon-Cardó C. Molecular alterations associated with bladder cancer progression. *Semin Oncol.* 2007 Apr ;34(2) :75-84. Doi : 10.1053/j.seminoncol.2006.12.013. PMID :17382791. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2006.12.013>
- [39]- Serra C, Narbon S, Briones R. Is radical cystectomy justified in patients over 75 years old? *Actas Urol Esp* 2008 ;32 :288-96.
- [40] - Salah, R., Harir, N., Zeggai, S. et al. Cancers urologiques en Algérie : profil histopathologique à propos de 348 cas. *J. Afr. Cancer* (2015). 7 :126-131. Lavoisier SAS 2014. DOI 10.1007/s12558-014-0342-9. <https://doi.org/10.1007/s12558-014-0342-9>
- [41] - Stephane Bernardini. Facteurs de risque des tumeurs vésicales à l'exclusion des risques professionnelles. *Progrès en Urologie* (2003), 13, 1209-1214
- [42]- M. P. Zeegers, F. E. Tan, E. Dorant, and P. A. van Den Brandt, "The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies," *Cancer*, vol. 89, no. 3, pp. 630–639, Aug. 2000, doi: 10.1002/1097-0142(20000801)89:3<630::aid-cncr19>3.3.co;2-h.
- [43] - Brennan P, Bogillot O, Greiser E et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000; 86:289-94.
- [44]- R.W. Battarbee, Sir John Mason, I. Renberg and J.F. Tailing, *Royal Soc. Cancer: Causes, Occurrence and Control*. edited by L. Tomatis, WHO IARC Scientific Publications No. 100 1990, 352pp. Distributor, Oxford University Press.
- [45] - Pitard. A., Brennan. P, Clavel. J., Greiser. E., Lopez- Abente, Gchang Claude J, Wahrendorf. J, Serrac, Kogevinas M, Boffetta. P. Cigar pipe, and cigarette smoking and

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

bladder cancer risk in European men. *Cancer Causes Control*, 2001; 12 : 551-556. PMID: 11519763. DOI : 10.1023/a:1011291015233

[46] - Aveyard P, Adab P, Cheng KK et al. Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review. *BJU Int*. 2002 Aug;90(3):228-39. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02880.x.

[47]- Cohen SM, Johansson SL. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 1992 Aug; 19(3):421-8. PMID: 1636227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1636227>.

[48]- van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*. 2016 Jun;45(3):857-70. Doi: 10.1093/ije/dyw044. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27097748.

[49]- Pacchioni D, Martone T, Ghisolfi G, Bussolati G, Tizzani A, Casetta G, Vineis P. Tobacco smoke, recurrences, and p53/bcl-2 expression in bladder cancer. *Carcinogenesis*. 1997 Aug; 18(8):1659-61. doi: 10.1093/carcin/18.8.1659. PMID: 9276645

[50] - Curigliano G, Zhang YJ, Wang LY, Flamini G, Alcini A, Ratto C, Giustacchini M, Alcini E, Cittadini A, Santella RM. Immunohistochemical quantitation of 4-aminobiphenyl-DNA adducts and p53 nuclear overexpression in T1 bladder cancer of smokers and nonsmokers. *Carcinogenesis*. 1996 May;17(5):911-6. doi: 10.1093/carcin/17.5.911. PMID: 8640937.

[51]- LaRue H, Allard P, Simoneau M, Normand C, Pfister C, Moore L, Meyer F, Têtu B, Fradet Y. P53 point mutations in initial superficial bladder cancer occur only in tumors from current or recent cigarette smokers. *Carcinogenesis*. 2000 Jan;21(1):101-6. doi: 10.1093/carcin/21.1.101. PMID: 10607740.

[52]- G. M. Swaen, I. Kant, R. A. Goldbohm, M. P. Zeegers, and P. A. van den Brandt, "Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population-based case cohort study in the Netherlands," *Occup. Environ. Med.*, vol. 58, no. 9, pp. 590–596, Sep. 2001. doi: 10.1136/oem.58.9.590.

[53]- Vineis P, Pirastu R. Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997 May; 8(3):346-55. <http://doi.org/10.1023/a:1018453104303>. PMID: 9498898.

[54] - Mastrangelo. G., E. Fadda, et al.? Polycyclic aromatic hydrocarbons and cancer in man? *Environ Health Perspect*, 1996, 104(11) : 1166-70 ; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8959405>

- [55] - Catherine Hill, Françoise Doyon et Abdeddahir Mousannif, Maladies chroniques et traumatismes, Évolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006.
- [56] - Rouprêt M, Pignot G, Masson-Lecomte A, Compérat E, Audenet F, Roumiguié M, Houédé N, Larré S, Brunelle S, Xylinas E, Neuzillet Y, Méjean A. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : tumeurs de la vessie [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: bladder cancer]. *Prog Urol*. 2020 Nov;30(12S): S78-S135. French. Doi: 10.1016/S1166-7087(20)30751-X. PMID: 33349431. [https://doi.org/10.1016/S1166-7087\(20\)30751-X](https://doi.org/10.1016/S1166-7087(20)30751-X)
- [57]- Christian D. Fankhauser and Hugh Mostafid, Prevention of bladder cancer incidence and recurrence: nutrition and lifestyle. Department of Urology, University Hospital, University of Zurich, Zurich, Switzerland and Department of Urology, Royal Surrey County Hospital, Guildford, Surrey, UK. *Curr Opin Urol* 2017, 27:000–000. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000452.
- [58] - Pelucchi. C, Negri. E., Franceschi. S, Talamini. R., La Vecchiac. Alcohol drinking and bladder cancer. *J. Clin. Epidemiol*, 2002; 55 : 637-641.
- [59]- Grémy F, Momas I, Daures JP. Risk factors in bladder cancer. A case-control study in the department of Hérault, France. *Bull Acad Natl Med*. 1993 Jan; 177(1):47-60; discussion 60-2. French. PMID: 8319113
- [60]- Sala. M., Cordier. S., Chang- Claude. J., Donato. F, Escolar- Pujolar A, Fernandez. F, Kogevina. M. Coffee consumption and bladder cancer in non-smokers: a pooled analysis of case control studies in European countries. *Cancer Causes Control*, 2000; 11: 925-931. doi: 10.1023/a:1026524014954.
- [61]- Nagano. J, Kono. S, Preton D. L, Moriwaki. H, Sharp G.B, Koyamak, Mabuchi K. Bladder cancer incidence in relation to vegetable and fruit consumption: a prospective study of atomic-bomb survivors. *Int. J. Cancer*, 2000; 86: 132-138. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(20000401)86:1<132: aid-ijc21>3.0.co;2-m.
- [62]- Wakai. K, Takashi. M, Okamura. k, Yuba. H., Suzuki. K, Murase. T, Obatak, Itoh. H, Kato. T, Kobayashi. M, Sakata. T, Otani. T, Oshshima. S, Ohno. Y. Foods and nutrients in relation to bladder cancer risk: a case control study in Aichi Prefecture, Central Japan. *Nutr. Cancer*, 2000; 38: 13-22doi: 10.1207/S15327914NC381_3
- [63]- Cantor KP, Hoover R, Hartge P, Mason TJ, Silverman DT, Altman R, Austin DF, Child MA, Key CR, Marrett LD, et al. Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [64]- Villanueva C.M., Fernandez. F., Malats N, Grimalt J.O., Kogevinas M.: Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *Epidemiol. Community Health*, 2003 ; 57 : 166-173. doi: 10.1136/jech.57.3.166. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1732410/>.
- [65]- Christoforidou EP, Riza E, Kales SN, Hadjistavrou K, Stoltidi M, Kastania AN, Linos A. Bladder cancer and arsenic through drinking water: a systematic review of epidemiologic evidence. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2013; 48(14):1764-75. doi: 10.1080/10934529.2013.823329. PMID: 24007431.
- [66]- Chiou H.Y., Chiou S.T., Hsu Y.H., Chou Y. L., Tseng C.H, Weim. L., Chen C.J.: Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am. Epidemiol.*, 2001 ; 53: 411-418. PMID : 11226969 DOI: 10.1093/aje/153.5.411 .
- [67] - Liu Q, Liao B, Tian Y, Chen Y, Luo D, Lin Y, et al. Total fluid consumption and risk of bladder cancer: a meta-analysis with updated data. *Onco- target* 2017; 8: 5546777, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.18100>.
- [68]- El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer*. 1981 Dec 15;48(12):2643-8. Doi: 10.1002/1097-0142(19811215)48:12<2643::aid-cnrcr2820481216>3.0.co;2-c. PMID: 7306921.
- [69]- Berry A, Iriart X, Fillaux J, Magnaval JF. Schistosomose urogénitale et cancer [Urinary schistosomiasis and cancer]. *Bull Soc Pathol Exot*. 2017 Feb;110 (1):68-75. French. doi: 10.1007/s13149-017-0547-4. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28185084.
- [70]- Badawi AF. Molecular and genetic events in schistosomiasis-associated human bladder cancer: role of oncogenes and tumor suppressor genes. *Cancer Lett*. 1996 Aug 2;105(2):123-38. doi: 10.1016/0304-3835(96)04284-x. PMID: 8697435.
- [71]- Habuchi T, Takahashi R, Yamada H, Ogawa O, Kakehi Y, Ogura K, Hamazaki S, Toguchida J, Ishizaki K, Fujita J, et al. Influence of cigarette smoking and schistosomiasis on p53 gene mutation in urothelial cancer. *Cancer Res*. 1993 Aug 15;53(16):3795-9. PMID: 8339293.
- [72]- Khantor A.F., Hartge P.: Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 1984; 119 : 510-515. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113768
- [73] - Kaufman JM, Fam B, Jacobs SC et al. Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patients. *J Urol*, 1997; 118, 967-971

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [74]- Laskowski TZ, Scott FB. Cutaneous vesicostomy as means of urinary diversion: 3 years of experience. *J Urol* 1965; 94, 549-554.
- [75]- Widran J, Sanchez R, Gruhn J. Squamous metaplasia of the bladder: a study of 450 patients. *J Urol* 1974; 112, 479-485.
- [76]- Lopez Beltran A., Escudero A.L., Vicioso L., Munoz E., Carrasco J.C. Human papillomavirus DNA as a factor determining the survival of bladder cancer patients. *Br. J. Cancer*, 1996; 73: 124-127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074275/>
- [77]- Griffiths TR, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumours: II. Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer. *BJU Int.* 2000 Jan;85(2):211-7. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00465.x. PMID: 10671869.
- [78]- DE GAETANI C., FERRARI G., RIGHI E., BETTELLI S., MIGALDI M., FERRARI P., TRENTINI G.P.: Detection of human papillomavirus DNA in urinary bladder carcinoma by in situ hybridisation. *J. Clin. Pathol.* 1999 ; 52: 103-106.
- [79] - COULANGE C., DAVIN J.L. et le Comité de Cancérologie de l'AFU : Tumeurs urothéliales induites par chimiothérapie ou radiothérapie. *Progrès en Urologie*, 2002 ; 12 :510-515.
- [80] - KHAN, M. A., L. B. TRAVIS, et al. ? p53 mutations in cyclophosphamide-associated bladder cancer ? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,1998, 7(5): 397-403, <https://cebp.aacrjournals.org/content/7/5/397.long#>.
- [81]- Maier U, Ehrenböck PM, Hofbauer J. Late urological complications and malignancies after curative radiotherapy for gynecological carcinomas: a retrospective analysis of 10,709 patients. *J Urol.* 1997 Sep;158(3 Pt 1):814-7. doi: 10.1097/00005392-199709000-00033. PMID: 9258089.
- [82]- Sheaff M, Jenkins BJ. Squamous cell carcinoma of the bladder following radiotherapy for transitional cell carcinoma. *Br J Urol* 1994; 74, 131-132.
- [83]- Neugut AI, Ahsan H, Robinson E, Ennis RD. Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer.* 1997 Apr 15;79(8):1600-4. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970415)79:8<1600: aid-cncr24>3.0.co;2-0. PMID : 9118045.
- [84] - Eric Vendrely, Jean-Pierre Siffroi, Pierre Hadjiisky, Jean-Pierre Dadoune. Tome 2 : Histologie, Collection : De la biologie à la clinique, Date parution : 02/2007 (2ème édition)
- [85] - Billerey. C – Sibony. M ; Anatomie pathologique des tumeurs superficielles de la vessie ; A. Embryologie et histologie de la vessie ; *Progrès en Urologie* (2001), 11, N°5, 805-863

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [86]-Apodaca G. The uroepithelium: not just a passive barrier. *Traffic*. 2004 Mar;5(3):117-28. doi: 10.1046/j.1600-0854.2003.00156.x. PMID: 15086788.
- [87]- Dixon JS, Gosling JA. Histology and fine structure of the muscularis mucosae of the human urinary bladder. *J Anat*. 1983 Mar;136(Pt 2):265-71. PMID: 6682849; PMCID: PMC1170972
- [88]- Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014 Aug ;38(8) : e20-34. doi : 10.1097/PAS.0000000000000240. PMID : 25029121
- [89] - Coleman JF, Hansel DE. Utility of diagnostic and prognostic markers in urothelial carcinoma of the bladder. *Adv Anat Pathol*. 2009 Mar;16(2):67-78. doi: 10.1097/PAP.0b013e318199f89e. PMID: 19550368.
- [90] - Hodges KB, Lopez-Beltran A, Emerson RE, Montironi R, Cheng L. Clinical utility of immunohistochemistry in the diagnoses of urinary bladder neoplasia. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2010 Oct;18(5):401-10. doi: 10.1097/PAI.0b013e3181e04816. PMID: 20505509
- [91]- Smith SC, Mohanty SK, Kunju LP, Chang E, Chung F, Carvalho JC, Paner GP, Hansel DE, Luthringer DJ, de Peralta-Venturina MN, Amin MB. Uroplakin II outperforms uroplakin III in diagnostically challenging settings. *Histopathology*. 2014 Jul;65(1):132-8. doi: 10.1111/his.12360. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24382161. <https://doi.org/10.1111/his.12360>
- [92]- McKenney JK, Amin MB. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of urinary bladder neoplasms. *Semin Diagn Pathol*. 2005 Feb;22(1):69-87. Doi: 10.1053/j.semmp.2005.11.005. PMID: 16512600. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2005.11.005>
- [93]- Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, Herr HW, Inman BA, Kuban DA, Kuzel TM, Lele SM, Michalski J, Pagliaro LC, Pal SK, Patterson A, Plimack ER, Pohar KS, Porter MP, Richie JP, Sexton WJ, Shipley WU, Small EJ, Spiess PE, Trump DL, Wile G, Wilson TG, Dwyer M, Ho M; National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Apr 1;11(4):446-75. doi: 10.6004/jnccn.2013.0059. PMID: 23584347. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0059>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [94]- Kaubisch S, Lum BL, Reese J, Freiha F, Torti FM. Stage T1 bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J Urol* 1991;146(1):28-31, doi: 10.1016/s0022-5347(17)37706-6.
- [95]- Ooms EC, Anderson WA, Alons CL, Boon ME, Veldhuizen RW. Analysis of the performance of pathologists in the grading of bladder tumors. *Hum Pathol.* 1983 Feb;14(2):140-3. doi: 10.1016/s0046-8177(83)80242-1. PMID: 6832758
- [96]- Mostofi, Fathollah Keshvar, Sobin, Leslie H, Torloni, Humberto & World Health Organization. (1973) . Histological typing of urinary bladder tumours / F. K. Mostofi, in collaboration with L. H. Sobin, H. Torloni and pathologists in fourteen countries. World Health Organization. 1973. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41533>
- [97]- C. J. J. Davis, F. K. Mostofi, and I. A. Sesterhenn, *Histological Typing of Urinary Bladder Tumours*. Springer Science & Business Media, 1999.
- [98]- Epstein JI. The new World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) classification for TA, T1 bladder tumors: is it an improvement? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003 Aug;47(2):83-9. doi: 10.1016/s1040-8428(03)00073-8. PMID: 12900003.
- [99] - Karine Renaudin, Anne moreau, Françoise buzelin. Anatomie pathologique. Chapitre III. C. Anatomie pathologique des tumeurs épithéliales infiltrantes de vessie. Service d'Anatomie Pathologique A – Hôtel Dieu – CHU Nantes. *Progrès en Urologie* (2002), 12, N°5, 787-802; <https://www.urofrance.org/chapitre-iii-anatomie-pathologique-c-anatomie-pathologique-des-tumeurs>
- [100] - H. Miyamoto, J. S. Miller, D. A. Fajardo, T. K. Lee, G. J. Netto, and J. I. Epstein, "Non-invasive papillary urothelial neoplasms: the 2004 WHO/ISUP classification system," *Pathol. Int.*, vol. 60, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2010; <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02477.x>
- [101]- Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs- PART. B : Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016 Jul ;70(1) :106-119. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26996659. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>
- [102]- Rodolfo Montironi, Liang Cheng, Marina Scarpelli, Antonio Lopez-Beltran, *Pathology and Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital System: Clinical Implications of the 4th Edition of the WHO Classification and Beyond* *Eur Urol* 2016 Jul;70(1):120-123. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.011. Epub 2016 Mar 17

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [103]- Rice-Stitt T, Valencia-Guerrero A, Cornejo KM, Wu CL. Updates in Histologic Grading of Urologic Neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Mar;144(3):335-343. doi: 10.5858/arpa.2019-0551-RA. PMID: 32101058. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0551-RA>.
- [104]- Mohanty SK, Lobo A, Cheng L. The 2022 revision of the World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs: advances and challenges. *Hum Pathol.* 2022 Sep 6: S0046-8177(22)00224-6. doi: 10.1016/j.humpath.2022.08.006. Epub ahead of print. PMID: 36084769. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2022.08.006>
- [105]- Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Williamson SR, Kaimakliotis HZ, Cheng L. Staging of bladder cancer. *Histopathology.* 2019 Jan;74(1):112-134. doi: 10.1111/his.13734. PMID: 30565300
- [106]- Varinot J, Furudoï A, Roupret M, Compérat E. Update on molecular classifications and new histological classification of bladder cancer]. *Prog Urol.* 2016 Sep-Oct; 26 (11-12): 600-607. French. Doi: 10.1016/j.purol.2016.08.020. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27663304.
- [107]- Van Der Poel, H. G., Hessels, D., Van Leenders, G. J. L. H. Bussemakers, M. J. G., Schalken, J. A., Witjes, J. A. et al: Multifocal transitional cell cancer and p53 mutation analysis. *J Urol.* 1998 Jul;160(1):124-5. doi: 10.1097/00005392-199807000-00049. [https://sci-hub.se/10.1016/s0022-5347\(01\)63055-6](https://sci-hub.se/10.1016/s0022-5347(01)63055-6)
- [108]- Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Siva-chenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer genes. *Nature* 2013 ;499(7457) :214—8 Doi : 10.1038/nature12213. Epub 2013 Jun 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3919509/>
- [109]- Spruck CH, 3rd, Ohneseit PF, Gonzalez-Zulueta M, et al. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res.* 1994;54(3):784-8. Epub 1994/02/01
- [110]- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014 Mar 20; 507(7492):315-22. doi: 10.1038/nature12965. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24476821; PMCID: PMC3962515
- [111]- Bakkar AA, Wallerand H, Radvanyi F, Lahaye JB, Pissard S, Lecerf L, Kouyoumdjian JC, Abbou CC, Paireon JC, Jaurand MC, Thiery JP, Chopin DK, de Medina SG. FGFR3 and TP53 gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res.* 2003 Dec 1;63(23):8108-12. PMID: 14678961.

- [112]- Dinney CPN, McConkey DJ, Millikan RE, Wu X, Bar-Eli M, Adam L, et al. Focus on bladder cancer *Cancer Cell*. août 2004;6(2):111-6. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.08.002.
- [113]- M. A. Knowles and C. D. Hurst, "Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 15, no. 1, pp. 25–41, Jan. 2015. <https://dx.doi.org/10.1155%2F2016%2F8205836>
- [114]- Flippot R, Kone M, Magné N, Vignot S. FGF/FGFR signal-ling: Implication in oncogenesis and perspectives. *Bull Cancer (Paris)* 2015 ; 102 (6): 516—26; <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.04.010>
- [115] - N. Noël, J. Couteau, G. Maillet, F. Gobet, F. d'Aloisio, C. Minier, C. Pfister, Étude préliminaire des mutations des gènes p53 et FGFR3 sur le culot urinaire des tumeurs de la vessie Service d'urologie, CHU Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen, France. Doi: 10.1016/j.purol.2012.09.015
- [116]- Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. WHO Classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
- [117]- Eble, John N. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs; World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. Lyon: Oxford: IARC Press; Oxford University Press (distributeur); 2004
- [118]- Crawford L. The 53,000-dalton cellular protein and its role in transformation. *Int Rev Exp Pathol*. 1983; 25:1-50. PMID: 6321377, online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6321377/>.
- [119]- Finlay, C. A., Hinds, P. W. and Levine, A. J.: The p53 proto- oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell*, 57 : 1083, 1989 ; PMID : 2525423 : DOI : 10.1016/0092-8674(89)90045-7.
- [120] - Claude Caron, de Fromentel, Thierry Soussi, Pierre May. La protéine p53 : de la biologie moléculaire à la clinique, *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 352-8
- [121]- Isobe. M, Emanuel BS, Givol. D, Oren. M, Croce C.M. Localization of gene for human p53 tumour antigen to band 17p13. *Nature*, 1986, 320, 84-85. *J. Pathol.*, 1992, 172, 329-330
- [122]- Kawasaki. T, Tomita. Y, Watanabe. R, Tanikawa. T, Kumanishi. T., Sato. S. mRNA and protein expression of p53 mutations in human bladder cancer cell lines. *Cancer Letter*, 1994, 82, 113-121

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [123]- Cho YJ, Gorina S, Jeffrey PD, Pavletich, NP. Crystal structure of a p53 tumor suppressor DNA complex: understanding tumorigenic mutations. *Science* 1994 ; 265 : 346-55. PMID : 8023157, DOI : 10.1126/science.8023157.
- [124] - Dridi W, Krabchi K, Gadji M, Lavoie J, Bronsard M, Fetni R, Drouin R. Activité dominante négative des protéines p53 mutées [Dominant negative activity of mutated p53 proteins]. *Med Sci (Paris)*. 2006 Mar;22(3):301-7. French. doi: 10.1051/medsci/2006223301. PMID: 16527213. <https://doi.org/10.1051/medsci/2006223301>
- [125]- Chopin. D, Cappellen. D, Fradvanyi. F, Gattegno. B. Tumeurs Superficielles de la Vessie, *Prog Urol*, 2001, 11, 877-924. Online: <https://www.urologie-sante.fr/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-17#toc-7>. Date: 18/11/2020.
- [126]- Kastan M.B, Onyekwere. O, Sidransky D., Vogelstein B, Craig R.W. Participation of p53 protein in the cellular reponse to DNA damage. *Cancer Res.*, 1991, 51, 6304-6311. https://aacrjournals.org/cancerres/article/51/23_Part_1/6304/497277/Participation-of-p53-Protein-in-the-Cellular
- [127] - Matthieu Lacroix, Laetitia Karine Linares, et Laurent Le Cam ; Rôle du supprimeur de tumeurs p53 dans le contrôle du métabolisme ; Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, Inserm U896, Institut régional de lutte contre le cancer (ICM), université Montpellier 1, 208, rue des apothicaires, 34298 Montpellier Cedex, France. <https://doi.org/10.1051/medsci/20132912016>.
- [128] - Levine AJ. P53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*. 1997 Feb 7; 88(3):323-31. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81871-1. PMID: 9039259. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81871-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81871-1).
- [129]- Linke, S. P., Clarkin, K. C., DiLeonardo, A., Tsou, A. and Wahl, G. M.: A reversible, P53-dependent G0/G1 cell cycle arrest induced by ribonucleotide depletion in the absence of detectable DNA damage. *Genes Dev*, 10: 934, 1996; PMID: 8608941; DOI: 10.1101/gad.10.8.934.
- [130]- Schwartz D, Rotter V., p53-dependent cell cycle control: response to genotoxic stress, 1998, *Semin Cancer Biol.*;8(5):325-36. <https://doi.org/10.1006/scbi.1998.0095>.
- [131]- Amaral JD, Xavier JM, Steer CJ. The role of p53 in apoptosis. *Discov Med* 2010; 9(45):145-52. <https://www.discoverymedicine.com/Joana-D-Amaral/2010/02/20/the-role-of-p53-in-apoptosis>.
- [132]- Miyashita. T, Krajewski. S, Krajewska. M. Tumor suppressor gene p53 is a regulator of bcl-2 gene. *Oncogene*, 1994, 9, 1799-1805

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [133]- Tyner, S. D., Venkatachalam, S., Choi, J., Jones, S., Ghebranious, N., Igelmann, H. et al: p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature*, 415: 45, 2002 Jan 3; 415 (6867):45-53. doi: 10.1038/415045a.
- [134] - Carson DA, Lois A. Cancer progression and p53. *Lancet*. 1995 Oct 14 ;346(8981) :1009-11. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91693-8. PMID : 7475551.
- [135] - T. Soussi, K. Dehouche, C. Bérout : L'analyse des mutations du gène p53 dans les cancers humains : le lien entre l'épidémiologie et la carcinogénèse ; médecine/sciences 2000 ; 16 : 1387-96, Institut Curie, Laboratoire de géno- toxicologie des tumeurs, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France. Hôpital Necker- Enfants Malades, Inserm.
- [136]- Guidos, C. J., Williams, C. J., Grandal, I., Knowles, G., Huang, M. T. and Danska, J. S.: V (D) J recombination activates a p53-dependent DNA damage checkpoint in scid lymphocyte precursors. *Genes Dev*, 10: 2038, 1996; PMID: 8769647; DOI: 10.1101/gad.10.16.2038.
- [137]- Beroud C. and Soussi.T; P53 gene mutation: software and database. *Nucleic Acids Res*; 1998; 26: 200-4, <https://dx.doi.org/10.1093%2Fnar%2F26.1.200>,
- [138]- Bernardini. S, Eric Chabannes, Hugues Bittard. Utilité du p53 dans la prise en charge clinique des tumeurs vésicales. *Progrès en Urologie* (2001), 11, 201-208
- [139]- Vojtěšek B, Bártek J, Midgley CA, Lane DP. An immunochemical analysis of the human nuclear phosphor- protein p53. New monoclonal antibodies and epitope mapping using recombinant p53. *J Immunol Methods*. 1992 Jul 6; 151(1-2):237-44. doi: 10.1016/0022-1759(92)90122-a. PMID: 1378473.
- [140]- DeWolf, W. C.: p53: an important key to understanding urologic cancer. *AUA Update Series*, vol. XIV, p. 258, 1995.
- [141]- Greenblatt M.S., Bennett W.P., Hollstein M. and Harris C. C. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res*; 1994; 54: 4855-78, online: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/54/18/4855.long#>
- [142]- Warren W., Biggs P.J., el-Baz M., Ghoneim M.A., Stratton M.R. and Venitt S. Mutations in the p53 gene in schistosomal bladder cancer: a study of 92 tumours from Egyptian patients and a comparison between mutational spectra from schistosomal and non-schistosomal urothelial tumours. *Carcinogenesis*; 1995; 16: 1181-9, doi: 10.1093/carcin/16.5.1181
- [143]- Esrig D., Spruck C.H, Nichols P.W., Chaiwun B., Steven K., Groshen S., Chen S.C., Skinner D.G., Jones P.A. and Cote R.J. p53 nuclear protein accumulation correlates with

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- mutations in the p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer. *Am J Pathol*; 1993; 143: 1389-97. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1887166/>.
- [144]- Baas IO, Mulder JW, Offerhaus GJ, Vogelstein B, Hamilton SR. An evaluation of six antibodies for immunohistochemistry of mutant p53 gene product in archival colorectal neoplasms. *J Pathol*. 1994 Jan;172(1):5-12. doi: 10.1002/path.1711720104. PMID: 7931827. On line: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1711720104>
- [145]- Popov Z, Hoznek A, Colombel M, Bastuji-Garin S, Lefrere-Belda MA, Bellot J, Abboh CC, Mazerolles C, Chopin DK. The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*. 1997 Oct 15;80(8):1472-81. PMID: 9338472; online <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9338472/>
- [146] - Desgrandchamps F., Soussi. T. Sérologie p53 dans les tumeurs de vessie. *Prog. Urol.*, 1996, 6, 61-66
- [147] - Ishioka C, Frebourg T, Yan YX, Vidal M, Friend SH, Schmidt S, Iggo R. Screening patients for heterozygous p53 mutations using a functional assay in yeast. *Nat Genet*. 1993 Oct ;5(2) :124-9. doi: 10.1038/ng1093-124. PMID : 8252037
- [148] Mo Q, Nikolos F, Chen F, et al. Prognostic power of a tumor differentiation gene signature for bladder urothelial carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 448–59. doi: 10.1093/jnci/djx243. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx243>
- [149]- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, and al . Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1909-20. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26952546; PMCID: PMC5480242. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5480242/>.
- [150]- Sjö Dahl Gottfrid. Molecular Classification of Bladder Cancer. *Oncology*, Lund UNIVERSITY 2013. online: [https://portal.research.lu.se/portal/en/publications/molecular-classification-of-bladder-cancer\(c2613629-a69d-4511-9e02-1e0aee21f4f9\)/export.html](https://portal.research.lu.se/portal/en/publications/molecular-classification-of-bladder-cancer(c2613629-a69d-4511-9e02-1e0aee21f4f9)/export.html).
- [151]- Choi W, Porten S, Kim S, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer cell*. 2014;25(2):152-65. Epub 2014/02/1548, <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ccr.2014.01.009>.

- [152]- Biton A, Bernard-Pierrot I, Lou Y, et al. Independent component analysis uncovers the landscape of the bladder tumor transcriptome and reveals insights into luminal and basal subtypes. *Cell Rep* 2014; 9:1235–45. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.10.035>.
- [153]- Böck M, Hinley J, Schmitt C, Wahlicht T, Kramer S, Southgate J. Identification of ELF3 as an early transcriptional regulator of human urothelium. *Dev Biol* 2014; 386:321–30. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012160613006908?via%3Dihub>.
- [154]- Pawlik TM, Keyomarsi K. Role of cell cycle in mediating sensitivity to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:928–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.03.005>
- [155]- Kim J, Kwiatkowski D, McConkey DJ, et al. The Cancer Genome Atlas expression subtypes stratify response to checkpoint inhibition in advanced urothelial cancer and identify a subset of patients with high survival probability. *Eur Urol* 2019 ; 75 :961–4. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.017>
- [156] - HAS – Service des maladies chroniques et dispositifs d’accompagnement des malades INCa – Département des recommandations pour les professionnels de santé, Guide ALD 30 « Cancer de la vessie », Mai 2010
- [157] - Michault, D. Ambrosetti, N. Weingertner, P. Camparo, J.-P. Bellocq, J.-F. Michiels Cancer de la vessie—comptes rendus ACP des pièces d’exérèse pour carcinome invasif de vessie. Bilan d’une évaluation de l’AFAQAP sur 26 structures en 2011.
- [158] - V. Delmas, T. Leuret, E.-M. Comperat. Paris / Suresnes : Quoi de neuf en cysto-prostatectomie en anatomie, chirurgie, pathologie ? le point sur les limites anatomiques vésico- prostatiques.
- [159] - Sibony M, Molinie V, Mazerolles C, Vieillefond A. Les tumeurs urothéliales. Historique des classifications, lésions papillaires, planes et infiltrantes. *Pathologie des voies urinaires excrétrices* (2008), P (53 - 83)
- [160]- Esrig D, Elmajian D, Groshen S, Freeman JA, Stein JP, Chen SC, Nichols PW, Skinner DG, Jones PA, Cote RJ. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med*. 1994 Nov 10 ;331(19) :1259-64. doi: 10.1056/NEJM199411103311903. PMID: 7935683
- [161]- Porter PL, Gown AM, Kramp SG, Coltrera MD. Widespread p53 overexpression in human malignant tumors. An immunohistochemical study using methacarn-fixed, embedded tissue. *Am J Pathol*. 1992 Jan;140(1):145-53. PMID: 1731521; PMCID: PMC1886248. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1886248/>

- [162]- Hall PA, Lane DP. p53 in tumour pathology: can we trust immunohistochemistry? Revisited! *J Pathol.* 1994 Jan;172(1):1-4. doi: 10.1002/path.1711720103. PMID: 7931821. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1711720103>.
- [163]- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21590. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31912902
- [164]- international Agency for Research on Cancer, world health organisation, Tunisia Source: Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/788-tunisia-fact-sheets.pdf>
- [165]- Mansour Ben abdallah, Wided hazim Ben ayoub, Souad jouini, Mohamed hsairi, Noureddine Achour. *Registre Des Cancers Nord- Tunisie. Unité de Recherche en Epidémiologie des Cancers en Tunisie. Données 2004 – 2006*
- [166] - D. Hammouda, M. Yahiaoui, L. Boutekjiret, C. Kadri, N. Khida, R. Haddouche, M. Oukaci. *All. Registre des tumeurs d'Alger année 2019. Institut National de Santé Publique, Edition Janvier 2022.*
<https://www.insp.dz/images/PDF/Les%20registres/TumeursAlger/Registre-2019.pdf>
- [167]- Polesel J, Bosetti C, di Maso M, Montella M, Libra M, Garbeglio A, Zucchetto A, Turati F, Talamini R, La Vecchia C, Serraino D. Duration and intensity of tobacco smoking and the risk of papillary and non-papillary transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Causes Control.* 2014 Sep;25(9):1151-8. doi: 10.1007/s10552-014-0416-0. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24964779
- [168]- Yoneda K, Kamiya N, Utsumi T, Wakai K, Oka R, Endo T, Yano M, Hiruta N, Ichikawa T, Suzuki H. Impact of Lymphovascular Invasion on Prognosis in the Patients with Bladder Cancer-Comparison of Transurethral Resection and Radical Cystectomy. *Diagnostics (Basel).* 2021 Feb 4;11(2):244. doi: 10.3390/diagnostics11020244. PMID : 33557407; PMCID: PMC7915441.
- [169] - Hibaoui. A. les facteurs pronostiques des tumeurs infiltrantes de la vessie, étude rétrospective entre 2000 et 2015. Thèse de doctorat en science médicale. Faculté de médecine et de pharmacie- Rabat ; Maroc. 2017.
- [170] - Islem Benbahria sediki, Recherche de biomarqueurs pronostiques dans le cancer de la vessie dans la population Tunisienne. Thèse de doctorat de Biologie Cellulaire et Moléculaire et Sciences de la Santé. École doctorale de l'École Pratique des Hautes Études. Immunologie et Immunothérapie des cancers / EPHE : EA7269. Université de Tunis El Manar. Soutenue le 26/05/2016

- [171] - Sayoud. R. Traitement chirurgical radical de tumeurs de vessie infiltrant le muscle chez l'homme. Thèse de doctorat en sciences médicales. Faculté de médecine de constantine.2015.
- [172] - Ryan W. Dobbs, Lee A. Hugor, Louis M. Revenig, Usama Al-Qassab, John A. Petros, Chad W. Ritenour, Muta M. Issa, Daniel J. Canter. Incidence and Clinical Characteristics of Lower Urinary Tract Symptoms as a Presenting Symptom for Patients with Newly Diagnosed Bladder Cancer. Department of Urology, Atlanta Veterans' Affairs Medical Center and Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA. Vol. 40 (2): 198-203, March - April, 2014. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.02.09
- [173]- G. Marcq, J. Olivier, E. Xylinas, I. Ouzaid, C. Lebacle, A. Uzan, A. Schneider, F. Bardet, B. Pradère, S. Khadhour, K. Gallagher, K. Mackenzie, T. Shah, C. Gao, S. Moore, E. Zimmermann, E. Edison, M. Jefferies, A. Nambia, V. Kasivisvanathan. Étude de la détection des néoplasies urologiques chez les patients consultant pour suspicion de cancer du tractus urinaire : résultat d'IDENTIFY étude multicentrique prospective. 04/11/20. Doi : 10.1016/j.purol.2020.07.163.
- [174] - Bolega Eroumé Patrick Junior. Etude épidémiologique, clinique et anatomopathologique des tumeurs de la vessie dans le service d'Urologie du CHU du Point G. these pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine. 26/ 12/ 2019. <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/3732>
- [175] - Ziani Idriss. Profil évolutif et facteurs pronostiques des Tumeurs de vessie infiltrant le muscle vésical (TVIMV). Étude de cohorte retro-prospective d'une population de 300 patients du service d'urologie A-CHU de RABAT. Année 2020. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/18751>.
- [176]- Yafi FA, Brimo F, Auger M, Aprikian A, Tanguay S, Kassouf W. Is the performance of urinary cytology as high as reported historically? A contemporary analysis in detection and surveillance of bladder cancer. *Urol Onco* 2014;32(1):27. e1-27. e276.
- [177]- Datta SN, Allen GM, Evans R, Vaughton KC, Lucas MG. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria—a report of over 1000 cases. *Ann R Coll Surg Engl*2002 ;84 :203—5, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2503839>.
- [178] - Stéphane Oudard. Tumeurs de la vessie, Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-vessie/symptomes-et-diagnostic/le-diagnostic.html/>.
- [179] - Bekki. N, M. Medjamia, MJ. Yousfi, M. Lounici, SE. Belakehal Apport de la résection endoscopique trans-urétrale monobloc dans le traitement des carcinomes

urothéliaux de moins de 03 cm, non infiltrant le muscle vésical, à propos d'une série de 101 patients. *Revue Médicale de l'HMRUO*, Volume 8 N°3. <https://www.asjp.cerist.dz/en/downArticle/828/8/3/182693>

[180]- Kramer MW, Abdelkawi IF, Wolters M, Bach T, Gross AJ, Nagele U, et al. Current evidence for transurethral en bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2014; 23:206—13, <http://dx.doi.org/10.3109/13645706.2014.880065>.

[181] - Bai Y, Liu L, Yuan H, Li J, Tang Y, Pu C, et al. Safety and efficacy of transurethral laser therapy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2014; 12:301, <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-12-301>

[182] - F. Martin, J. Bacle, P. Bigot, E. Moubarak, C. Riderau-Zins, G. Latteux, D. Chautard, A.-R. Azzouzi, *Exploration endoscopique et radiologique du bas appareil urinaire*, 18-204-A-10, EMC Urologie, 2011 Elsevier Masson SAS

[183]- Husband JE, Olliff JF, Williams MP, Heron CW, Cherryman GR. Bladder cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology* 1989; 173:435—40, <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.173.2.2798874>.

[184]- Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: part 1, lower urinary tract. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:1481—7, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.08.1318>.

[185]- Baltaci S, Resorlu B, Yagci C, Turkolmez K, Gogus C, Beduk Y. Computerized tomography for detecting perivesical infiltration and lymph node metastasis in invasive bladder carcinoma. *Urol Int* 2008;81:399—402, <http://dx.doi.org/10.1159/000167836>.

[186]- Tritschler S, Mosler C, Straub J, Buchner A, Karl A, Graser A, Stief C, Tilki D. Staging of muscle-invasive bladder cancer: can computerized tomography help us to decide on local treatment? *World J Urol*. 2012 Dec;30(6):827-31. doi: 10.1007/s00345-011-0817-6. Epub 2011 Dec 25. PMID: 22198726.

[187]- Goodfellow H, Viney Z, Hughes P, Rankin S, Rottenberg G, Hughes S, Evison F, Dasgupta P, O'Brien T, Khan MS. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)-computed tomography (CT) in the staging of bladder cancer. *BJU Int*. 2014 Sep ;114(3) :389-95. doi: 10.1111/bju.12608. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24341486

[188]- Chakiba C, Cornelis F, Descat E, Gross-Goupil M, Sargos P, Roubaud G, et al. Dynamic contrast enhanced MRI-derived parameters are potential biomarkers of therapeutic response. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.02>.

- [189]- Rocco Papalia, Giuseppe Simone, Rosario Grasso, Raffaele Augelli, Eliodoro Faiella, Salvatore Guaglianone, Roberto Cazzato, Riccardo Del Vescovo. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients selected for radical cystectomy: detection rate of pelvic lymph node metastases. August 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10446.x>.
- [190]- Harriet C. Thoeny, Johannes M. Froehlich, Maria Trianta fyllou, Juerg Huesler, Lauren J. Bains, Peter Vermathen, Achim Fleischmann, Urs E. Studer. Metastases in Normal-sized Pelvic Lymph Nodes: Detection with Diffusion-weighted MR Imaging. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132921>.
- [191] M. Brændengen, M. Winderen, S.D. Fosså, Consultant. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.1996.08467.x>.
- [192] - Compérat EM, Burger M, Gontera. P, Mostafid UH, Palou J, Roupret M, et al. Grading of Urothelial Carcinoma and the new World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and male Genital organs 2016.
- [193] - S. Bensaci, K. Benabadou, M. Mezhoud, D. Abdellouche, R. Sayoud, T. Djelouat, Et al. Tumeurs urothéliales : point de vue du pathologiste. Service d'anatomie et de cytologie pathologiques. EHS DAKSI Constantine.
- [194] - Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, GakisG, Leuret T, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines Eur Urol 2014; 65:778—92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.046>.
- [195]- Minato A, Noguchi H, Moriya R, Higashijima K, Yamasaki G, Kimuro R, Hasegawa Y, Tomisaki I, Fujimoto N. Evaluation of the Extent of Variant Histology in Urothelial Carcinoma as a Predictive Marker of Clinical Outcomes After Radical Cystectomy. Cancer Diagn Progn. 2021 Jul 3;1(4):345-351. doi: 10.21873/cdp.10046. PMID: 35403142; PMCID: PMC8988952.
- [196]- Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Lam T, MacLennan S, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Rouprêt M, Shariat SF, Sylvester R, Yuan Y, Zigeuner R. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol. 2017 Nov;72(5):801-813. Doi: 10.1016/j.eururo.2017.04.015. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28457661.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [197]- Ozcan C, Telli O, Ozturk E, Suer E, Gokce MI, Gulpinar O, Oztuna D, Baltaci S, Gogus C. The prognostic significance of preoperative leukocytosis and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients who underwent radical cystectomy for bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2015 Nov-Dec;9(11-12):E789-94. doi: 10.5489/cuaj.3061. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26600886; PMCID: PMC4639429
- [198]- Kucuk U, Pala EE, Cakır E, Sezer O, Bayol U, Divrik RT, Cakmak O. Clinical, demographic and histopathological prognostic factors for urothelial carcinoma of the bladder. *Cent European J Urol.* 2015;68(1):30-6. doi: 10.5173/ceju.2015.01.465. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25914835; PMCID: PMC4408388.
- [199]- Pereira JN, Reis JD, Braga I, Freitas R, Moreira da Silva V, Magalhães S, Lobo F, Morais A. Variant histologies of urothelial carcinoma: Does it change the survival outcomes in patients managed with radical cystectomy? *Arch Ital Urol Androl.* 2022 Jun 29;94(2):138-143. doi: 10.4081/aiua.2022.2.138. PMID: 35775335.
- [200]- Xylinas E, Rink M, Robinson BD, Lotan Y, Babjuk M, Brisuda A, Green DA, Kluth LA, Pycha A, Fradet Y, Faison T, Lee RK, Karakiewicz PI, Zerbib M, Scherr DS, Shariat SF. Impact of histological variants on oncological outcomes of patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Eur J Cancer.* 2013 May;49(8):1889-97. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.001. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23466126.
- [201]- Komina S, Petrusevska G, Janevska V, Jovanovic R, Zdravkovski P, Saidi S, Zafirovska BI, Topuzovska S. Effect of bladder cancer variant histology on survival outcome in patients treated with radical cystectomy: A single-centre experience. *Urol Ann.* 2021 Jul-Sep;13(3):288-295. doi: 10.4103/UA.UA_95_20. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34421267; PMCID: PMC8343292.
- [202] - Errehan, M. Ncir, H. Lakmichi, Mohamed Dahami, Zakaria Moudouni, Saïd Sarf, I. Confrontation anatomo cytologique dans les carcinomes urothéliaux de la vessie. 2020/07/31. VL - 8. Doi: 10.21474/IJAR01/11417. *International Journal of Advanced Research.*
- [203]- Seo M, Langabeer Ii JR. Demographic and Survivorship Disparities in Non-muscle-invasive Bladder Cancer in the United States. *J Prev Med Public Health.* 2018 Sep;51(5):242-247. doi: 10.3961/jpmph.18.092. Epub 2018 Aug 23. PMID : 30286[6 ; PMCID : PMC6182276.
- [204] - Ibrir. M. Tumeurs urothéliales malignes de la vessie : profil épidémiologique, aspects morphologiques et problèmes diagnostique, thèse pour l'obtention de grade de docteur en sciences médicales, CHU BATNA

- [205] - Saad Anbari, Les tumeurs urothéliales : Aspects anatomopathologiques et facteurs pronostiques menée sur une durée de 10 ans au service d'anatomie pathologique et service d'urologie du CHU Mohammed VI de Marrakech. Thèse pour l'obtention de doctorat en sciences médicales. 2013.
- [206]- Werntz RP, Smith ZL, Packiam VT, Smith N, Steinberg GD. The Impact of Lympho-Vascular Invasion on Risk of Upstaging and Lymph Node Metastasis at the Time of Radical Cystectomy. *Eur Urol Focus*. 2020 Mar 15;6(2):292-297. doi: 10.1016/j.euf.2018.09.019. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30297221.
- [207]- Gakis. G, Rink. M, Fritsche. HM, et al. Prognostic significance of incidental Prostate cancer at radical cysto- prostatectomy for bladder cancer. *Urol. Int*. 2016; 97:42–8, <https://doi.org/10.1159/000443239>.
- [208]- Soave A, John. LM, Dahlem. R, et al. The impact of tumor diameter and tumor necrosis on oncologic outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Urology*. 2015; 86:92–8, <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.03.036>.
- [209]- Hinata. N, Miyake H, Miyazaki. A, et al. Performance status as a significant prognostic predictor in patients with urothelial carcinoma of the bladder who underwent radical cystectomy. *Int J. Urol* 2015; 22:742–6, <https://doi.org/10.1111/iju.12804>
- [210] - Dohn. LH, Illemann. M, Høyer-Hansen. G, et al. Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) expression is associated with T-stage and survival in urothelial carcinoma of the bladder e15-165.e24. *Urol. Oncol. Semin Orig. Investig* 2015; 33:165, <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.12.001>.
- [211] - Gandaglia. G, De Groote. R, Geurts. N, et al. Oncologic outcomes of robot-assisted radical cystectomy: results of a high-volume robotic center. *J. Endo. urol* 2016; 30:75–82, <https://doi.org/10.1089/end.2015.0482>.
- [212] - Moschini. M, Morlacco. A, Briganti. A, et al. Clinical lymphadenopathy in urothelial cancer: a trans Atlantic collaboration on performance of cross-sectional imaging and oncologic outcomes in patients treated with radical cystectomy without neoadjuvant chemotherapy. *Eur. Urol Focus* 2016, <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.005>.
- [213] - Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Rogers CG, Amiel G, Perotte P, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical

cystectomy. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 20;23(27):6533-9. doi: 10.1200/JCO.2005.05.516. Epub 2005 Aug 22. PMID: 16116151.

[214]- George B, Datar RH, Wu L, Cai J, Patten N, Beil SJ, Groshen S, Stein J, Skinner D, Jones PA, Cote RJ. p53 gene and protein status: the role of p53 alterations in predicting outcome in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 1;25(34):5352-8. doi: 10.1200/JCO.2006.10.4125. PMID: 18048815

[215]- Van Rhijn BW, van der Kwast TH, Vis AN, Kirkels WJ, Boevé ER, Jöbsis AC, Zwarthoff EC. FGFR3 and P53 characterize alternative genetic pathways in the pathogenesis of urothelial cell carcinoma. *Cancer Res.* 2004 Mar 15;64(6):1911-4. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-2421. PMID: 15026322. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-2421>.

[216]- Mertens LS, Claps F, Mayr R, Bostrom PJ, Shariat SF, Zwarthoff EC, Boormans JL, Abas C, van Leenders GJLH, Götz S, Hippe K, Bertz S, Neuzillet Y, Sanders J, Broeks A, Peters D, van der Heijden MS, Jewett MAS, Stöhr R, Zlotta AR, Eckstein M, Soorojebally Y, van der Schoot DKE, Wullich B, Burger M, Otto W, Radvanyi F, Sirab N, Pouessel D, van der Kwast TH, Hartmann A, Lotan Y, Allory Y, Zuiverloon TCM, van Rhijn BWG. Prognostic markers in invasive bladder cancer: FGFR3 mutation status versus P53 and KI-67 expression: a multi-center, multi-laboratory analysis in 1058 radical cystectomy patients. *Urol Oncol.* 2022 Mar;40(3): 110.e1-110.e9. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.10.010. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34906411

[217]- Al-Kashwan TA, Houshmand M, Al-Janabi A, Melconian AK, Al-Abbasi D, Al-Musawi MN, Rostami M, Yasseen AA. Specific-mutational patterns of p53 gene in bladder transitional cell carcinoma among a group of Iraqi patients exposed to war environmental hazards. *BMC Res Notes.* 2012 Aug 28;5:466. doi: 10.1186/1756-0500-5-466. PMID: 22929185; PMCID: PMC3439300. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-466>

[218] - Yenyol, C.Ö., Süelözgen, T., Vardar, E. et al. The relation of mutant p53 accumulation in transitional cell carcinoma of bladder with pathological stage, grade, recurrence and survival. *Int Urol Nephrol* 33, 473–478 (2001). Izmir Hospital Urology Department, Izmir, Turkey; <https://doi.org/10.1023/A:1019559121580>

[219]- Lotan Y, Bagrodia A, Passoni N, Rachakonda V, Kapur P, Arriaga Y, Bolenz C, Margulis V, Raj GV, Sagalowsky AI, Shariat SF. Prospective evaluation of a molecular marker panel for prediction of recurrence and cancer-specific survival after radical cystectomy. *Eur Urol.* 2013 Sep;64(3):465-71. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.043. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23571005. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.043>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [220]- Shariat SF, Tokunaga H, Zhou J, Kim J, Ayala GE, Benedict WF, Lerner SP. p53, p21, pRB, and p16 expression predict clinical outcome in cystectomy with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 15;22(6):1014-24. doi: 10.1200/JCO.2004.03.118. Epub 2004 Feb 23. PMID: 14981102.
- [221]- Moore LE, Smith AH, Eng C, DeVries S, Kalman D, Bhargava V, Chew K, Ferreccio C, Rey OA, Hopenhayn C, Biggs ML, Bates MN, Waldman FM. P53 alterations in bladder tumors from arsenic and tobacco exposed patients. *Carcinogenesis*. 2003 Nov;24(11):1785-91. doi: 10.1093/carcin/bgg136. Epub 2003 Aug 14. PMID: 12919957. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg136>.
- [222]- Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Roehrborn CG, Shariat SF. Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy. *Lancet Oncol*. 2007 Feb;8(2):128-36. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70002-5. PMID: 17267327.
- [223]- Chatterjee SJ, Datar R, Youssefzadeh D, George B, Goebell PJ, Stein JP, Young L, Shi SR, Gee C, Groshen S, Skinner DG, Cote RJ. Combined effects of p53, p21, and pRb expression in the progression of bladder transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 15;22(6):1007-13. doi: 10.1200/JCO.2004.05.174. Epub 2004 Feb 23. PMID: 14981105.
- [224]- Llopis J, Alcaraz A, Ribal MJ, Solé M, Ventura PJ, Barranco MA, Rodriguez A, Corral JM, Carretero P. p53 expression predicts progression and poor survival in T1 bladder tumours. *Eur Urol*. 2000 Jun;37(6):644-53. doi: 10.1159/000020232. PMID: 10828662
- [225]- Shariat SF, Weizer AZ, Green A, Laucirica R, Frolov A, Wheeler TM, Lerner SP. Prognostic value of P53 nuclear accumulation and histopathologic features in T1 transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology*. 2000 Nov 1;56(5):735-40. doi: 10.1016/s0090-4295(00)00756-1. PMID: 11068290.
- [226]- Casetta G, Gontero P, Russo R, Pacchioni D, Tizzani A. p53 expression compared with other prognostic factors in OMS Grade-I Stage-Ta transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 1997;32(2):229-36. PMID: 9286659
- [227]- Schmitz-Dräger BJ, Goebell PJ, Ebert T, Fradet Y. p53 immunohistochemistry as a prognostic marker in bladder cancer. Playground for urology scientists? *Eur Urol*. 2000 Dec ;38(6) :691-9; discussion 700. doi: 10.1159/000020364. PMID: 11111186.

ANNEXE 1

République Algérienne Démocratique et Populaire
Etablissement Hospitalier Spécialisé Urologie-Néphrologie et Transplantation Rénale.
DAKSI. Constantine
Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Fiche d'Anatomie Pathologique du Cancer de la vessie

CODE Patient : Date:

Nom:..... Date de naissance :/...../.....

Prénom:..... Sexe: Masculin Féminin

N° de téléphone :..... Adresse :.....

Profession :.....

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Tabagisme : Actif Passif absent

Antécédents du malade :.....

.....

Traitement :.....

Hématurie : Oui Non

Autres signes cliniques :.....

Antécédents de tumeur vésicale : Récidive : Oui Non

Traitement antérieur :

- BCG thérapie : Oui Non
- Chimiothérapie : Oui Non
- Radiothérapie : Oui Non :

PROTOCOLE OPERATOIRE :

- RTUV
- Cystectomie partielle
- Cystectomie simple
- Cystectomie Radicale (Femme)
- Cystoprostatectomie CPT (Homme)
- Diverticulectomie
- Résection Antérieure (Femme)
- Uretrectomie
- Lymphadenectomie
- Autres :.....

Nombre de foyers tumoraux :

- Uni focal
- Multi focal
- Ne peut être évalué

DIMENSION DE LA TUMEUR

- Ne peut être évaluée
- Aucune tumeur visible macroscopiquement
- Dimension maximale (Tumeur la plus grande) :mm
- Autres dimensions (les autres tumeurs) :mm

SIEGE DE LA TUMEUR :

- Indéterminé
- Trigone
- Paroi latérale droite
- Paroi latérale gauche
- Paroi antérieure
- Paroi postérieure
- Dôme
- Autres :

ETENDU MACROSCOPIQUE DE L'INVASION :

- Ne peut être évalué
- Tumeur non infiltrante visible
- Tumeur infiltrant la paroi vésicale
- Tumeur infiltrant le tissu péri vésical
- Atteinte de la surface vésicale

TYPE HISTOLOGIQUE DE LA TUMEUR :

- Carcinome Urothelial
- Carcinome Epidermoïde
- Adénocarcinome
- Tumeur de type mullerien :
 - Carcinome a cellules claires
 - Carcinome endométrioïde
- Tumeur Neuroendocrine :
 - Carcinome neuroendocrine a petites cellules
 - Carcinome neuroendocrine a grandes cellules
- Autres :

Sous-type/Variant Histologique (Carcinome Urothelial) :

- Non identifié
- Présent :
 - Epidermoïde
 - Glandulaire
 - Autres :
 - Micropapillaire
 - Sarcomatoïde
- Plasmocytoïde
- Indifférencié

PRESENCE DE LESION DE CIS : Oui Non

ETENDU MICROSCOPIQUE DE L'INVASION :

- Ne peut être évalué
- Absence de tumeur primitive
- Tumeur non infiltrante
- Tumeur infiltrant la lamina propria
- Tumeur infiltrant le muscle
- Tumeur infiltrant le tissu péri vésical : Microscopique Macroscopique

- Tumeur atteignant les structures adjacentes :
- Stroma prostatique
 - Vésicules séminales
 - Utérus
 - Vagin
 - Annexes
 - Paroi pelvienne
 - Paroi abdominale
 - Rectum
 - Autres :

INVASION LYMPHO VASCULAIRE : Oui Non

ETAT DES MARGES :

- Ne peut être évalué
- Non atteintes
- Atteintes

GRADE HISTOLOGIQUE :

- Carcinome urothelial :
 - Bas grade
 - Haut grade
 - Autre :
- Carcinome épidermoïde ou Adénocarcinome :
 - Gx : ne peut être évalué
 - G1 : bien différencié
 - G2 : modérément différencié
 - G3 : peu différencié
 - Autre :

STADE PATHOLOGIQUE (TNM de l'AJCC, 8^e édition) :

- m- Multiples tumeurs primitives
- r - récurrence
- y- post- traitement

Tumeur primitive :

- Tx la tumeur primitive ne peut être évalué
- T0 pas de tumeur primitive
- Ta carcinome papillaire non invasif
- Tis carcinome urothelial in situ « Tumeur plane »
- T1 tumeur infiltrant la lamina propria
- T2 tumeur infiltrant le muscle
 - T2a infiltrant la couche longitudinale interne
 - T2b infiltrant la couche longitudinale externe
- T3 Tumeur infiltrant les tissus mous péri vésicaux
 - T3a Tumeur infiltrant les tissus mous péri vésicaux microscopiquement
 - T3b Tumeur infiltrant les tissus mous péri vésicaux macroscopiquement
- T4 Tumeur extra vésicale infiltrant les structures adjacentes
 - T4a Tumeur extra vésicale infiltrant le stroma prostatique, l'utérus et le vagin
 - T4b Tumeur extra vésicale infiltrant la paroi pelvienne et la paroi abdominale

Ganglions métastatiques régionaux :

- Nx les ganglions ne peuvent être évalués
- N0 aucune métastase ganglionnaire
- N1 Métastase dans un seul ganglion lymphatique régional dans le petit bassin
- N2 Métastases dans plusieurs ganglions lymphatiques régionaux dans le petit bassin
- N3 Métastase ganglionnaire dans les ganglions iliaques communs.

Métastases a distance confirmer au niveau histologique :

- Non identifié
- Indéterminé
- Présentes (spécifié le site) :

ANNEXE 3

Etapes techniques de l'Immunohistochimie (IMMUNO-LEICA –BIOSYSTEM)

- 1- XYLENE (déparaffiner)
- 2- ALCOOL (déshydratation)
- 3- EAU COURANTE (réhydratation)
- 4- DEMASQUAGE
- 5- TIRER LES LAMES= LA SOLUTION DE DEMSQUAGE ET LAISSER
REFROIDIR A LA TEMPERATURE AMBIANTE
- 6- EAU DISTILLE (05 MIN)
- 7- SOLUTION DE LAVAGE (P-B-S) (05 MIN)
- 8- CERCLER LES COUPES AVEC LE DAKO PEN
- 9- EAU OXYGENEE (05–10 MIN)
- 10- LAVAGE (P-B-S)
- 11- APPLICATION DE PROTEINE BLOCK (05 MIN)
- 12- LAVAGE (P-B-S)
- 13- APPLICATION DE L'ANTICORPS PRIMAIRE (40 MIN)
- 14- LAVAGE (P-B-S) (05 MIN)
- 15- APPLICATION DE POST PRIMAIRE (30 MIN)
- 16- LAVAGE (P-B-S) NOUVEAU (05 MIN)
- 17- APPLICATION DE POLYMER (30 MIN)
- 18- LAVAGE (P-B-S) (05 MIN)
- 19- APPLICATION DE [D-A-B] CHROMOGENE (05 MIN)
- 20- LAVAGE AVEC L'EAU DISTILLEE
- 21- CONTRE COLOREE AVEC HEMATOXYLINE
- 22- LAVAGE AVEC EAU DE ROBINET
- 23- LAVAGE AVEC EAU DISTILLEE
- 24- MONTAGE

Annexe 2 : Stratégie de surveillances pour les professionnels à risque de tumeur vésicale (proposée par le comité de cancérologie de l'association française d'urologie)

Stratégie de surveillance médicale pour les sujets exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pour la vessie			
Niveau de risque de groupe professionnel	Groupe de travailleurs à risque TRÈS ÉLEVÉ (RR ou OR ou SMR > 5)* ou professions avec niveaux d'exposition élevés documentés	Groupe de travailleurs à risque ÉLEVÉ (2 < RR ou OR ou SMR ≤ 5)*	Groupe de travailleurs à risque MODÉRÉ (1 < RR ou OR ou SMR ≤ 2)*
Durée d'exposition	≥ 1 an	≥ 1 an	< 1 an
Surveillance	RECOMMANDÉE (dans tous les cas)	PROPOSÉE (au cas par cas)	NON RECOMMANDÉE (en l'état actuel des performances des tests disponibles)
Latence minimale après le début de l'exposition	20 ans		
Examens proposés en première intention et tous les 6 mois	Cytologie urinaire		

Résumé

Le cancer de la vessie est le 5^{ème} cancer en Algérie. Au moment du diagnostic, 80 % des cas sont des tumeurs non infiltrant le muscle (TVNIM) ; alors que 20% sont des tumeurs infiltrantes (TVIM).

Le principal facteur de risque est le tabac incriminé dans la carcinogenèse vésicale avec un risque relatif qui varie entre deux et quatre.

La mutation du gène P53 est retrouvée dans 40 à 72% des tumeurs infiltrantes de ce fait il semble être un événement clé dans la carcinogenèse urothéliale.

La nouvelle classification moléculaire des TVIM a été établie en 2019 et a permis de mettre en évidence des altérations moléculaires et histologiques spécifiques, dans un but de bénéficier d'approches thérapeutiques distinctes.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive sur les Carcinomes urothéliaux (CaU) qui s'étale sur une période de 6 ans, comportant une étude rétrospective sur 4ans (Janvier 2015-décembre 2018) et une étude prospective sur 2ans (Janvier 2019-décembre 2020) au niveau du service d'anatomie pathologique de l'EHS Daksi. Cette étude a pour objectifs principaux l'analyse des facteurs histopronostiques et la mutation du gène p53 dans ces tumeurs urothéliales infiltrantes.

Résultats :

On a diagnostiqué 801 cas de CaU de la vessie, l'âge moyen de survenue était de 63,56 ans avec un écart type de 11,45. 88.76 % des patients étaient de sexe masculin (7,9H/1F). Tous les CaU ont été reclassés selon la dernière classification histologique OMS 2022 faisant ressortir les facteurs histopronostiques, le grade et le stade tumoral.

Le grade tumoral dominant était le haut grade avec un taux de 66,4% des cas et le stade pT dominant était le pT1 avec un taux de 45,8%.

La mutation du gène P53 dans les tumeurs infiltrantes (T2 et plus) a été retrouvée dans 66.3% des cas. Cette dernière était retrouvée dans 86,95% dans les récurrences des tumeurs avec progression de stade et/ou de grade.

Conclusion :

Le cancer de la vessie reste un problème de santé publique. Les résultats de notre étude concordent avec ceux de la littérature. Le CaU reste le type histologique le plus fréquent. La mutation du gène p53 était retrouvée dans 66.3% des cas. Le but de notre étude est de pouvoir introduire de nouveaux panels de marqueurs surtout la P53 dans la prise en charge systématique des tumeurs de vessie et majorer son utilisation en pratique courante afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique.

Mots clés :

Carcinome urothélial, grade, stade, OMS 2022, gène P53, classification moléculaire.

Summary

Bladder cancer is the 5th cancer in Algeria. At the time of diagnosis, 80% of cases are non-muscle infiltrating tumors (NMITV); while 20% are muscle infiltrating tumors (MIVT).

The main risk factor is tobacco incriminated in bladder carcinogenesis with a relative risk which varies between two and four.

Mutation of the P53 gene is found in 40 to 72% of infiltrating tumors, so it seems to be a key event in urothelial carcinogenesis.

The new molecular classification of muscle-infiltrating urothelial carcinomas was established in 2019 and has made it possible to highlight specific molecular and histological alterations and thus with the aim of benefiting from distinct therapeutic approaches.

Material and methods:

This is a cross-sectional, descriptive study on urothelial carcinomas of the bladder which spans a period of 6 years, including a retrospective study over 4 years (January 2015-December 2018) and a prospective study over 2 years (January 2019-December 2020) at the level of the pathological anatomy department of the EHS Daksi, thus analyzing the histo-prognostic factors and the P53 gene mutation in infiltrating urothelial tumors.

Results:

We diagnosed 801 cases of urothelial carcinoma of the bladder, the average age of occurrence was 63.56, with a standard deviation of 11.45. 88.76% of the patients were male (7.9M/1F). The samples were reclassified according to the latest histological classification WHO 2022 highlighting the histoprognostic factors; tumor grade and stage.

The predominant tumor grade was high grade with a rate of 66.4% of cases and the pT stage was PT1 with a rate of 45.8% of cases.

The mutation of the P53 gene in infiltrating tumors (T2 and more) was found in 66.3% of cases and in recurrences of samples having presented stage and/or grade progressions with a rate of 86.95%.

Conclusion:

Bladder cancer remains a public health problem. The results of our study are consistent with the literature. Urothelial carcinoma remains the most frequent histological type. The P53 gene mutation was found in 66.3% of cases. The aim of our study is to be able to introduce new panels of markers, especially P53, in the management of bladder tumors and increase its use in current practice in order to improve the therapeutic management.

Key words: Urothelial carcinoma, Grade, Stage, WHO 2022, P53 Gene, molecular classification.

ملخص

سرطان المثانة هو خامس نوع من أنواع السرطان في الجزائر. في وقت التشخيص ، كانت 80٪ من الحالات عبارة عن أورام ارتشاحية غير عضلية (NMIVT) ؛ بينما 20٪ أورام ارتشاحية للعضلات (MIVT). عامل الخطر الرئيسي هو التبغ الذي يعتبر جريمة في تسرطن المثانة مع خطر نسبي يتراوح بين اثنين وأربعة. تم العثور على تحور الجين P53 في 40 إلى 72 ٪ من الأورام المتسللة ، لذلك يبدو أنه حدث رئيسي في تسرطن الظهارة البولية.

تم إنشاء التصنيف الجزيئي الجديد لسرطان الظهارة البولية المتسلل إلى العضلات في عام 2019 ، وقد أتاح تسليط الضوء على التعديلات الجزيئية والنسجية المحددة ، وبالتالي بهدف الاستفادة من الأساليب العلاجية المتميزة.

المواد والطرق:

هذه دراسة مقطعية وصفية حول سرطان الظهارة البولية للمثانة والتي تمتد على مدى 6 سنوات ، بما في ذلك دراسة بأثر رجعي على مدى 4 سنوات (يناير 2015 - ديسمبر 2018) ودراسة مستقبلية على مدى عامين (يناير 2019 - ديسمبر 2020) على مستوى قسم التشريح المرضي في EHS Daksi ، وبالتالي تحليل عوامل النذير النسجي وطفرة الجين P53 في تسلل أورام الظهارة البولية.

نتائج:

قمنا بتشخيص 801 حالة من حالات سرطان الظهارة البولية في المثانة ، وكان متوسط عمر حدوثها 63.56 ، مع انحراف معياري قدره 11.45.

كان 88.76٪ من المرضى ذكور (1F/7.9M) وتم إعادة تصنيف العينات حسب التصنيف النسجي الأخير OMS 2022 الذي سلط الضوء على عوامل النذير النسجي. درجة الورم والمرحلة. كانت درجة الورم السائد عالية الدرجة بنسبة 66.4٪ من الحالات والمرحلة pT السائدة كانت pT1 بنسبة 45.8٪ من الحالات.

تم العثور على طفرة الجين P53 في تسلل الأورام T2p (وأكثر) في 66.3٪ من الحالات وفي تكرار العينات التي قدمت مراحل و / أو تقدم تدريجي بمعدل 86.95٪.

استنتاج:

يظل سرطان المثانة مشكلة صحية عامة. نتائج دراستنا متوافقة مع الأدبيات. يظل سرطان الظهارة البولية هو النوع النسجي الأكثر شيوعاً. تم العثور على الطفرة الجينية P53 في 66.3٪ من الحالات. الهدف من دراستنا هو أن نكون قادرين على تقديم لوحات جديدة من الواسمات، وخاصة P53 ، في إدارة أورام المثانة وزيادة استخدامها في الممارسة الحالية من أجل تحسين الإدارة العلاجية.

الكلمات الدالة:

سرطان الظهارة البولية ، درجة الورم، المرحلة , OMS 2022 ,جين P53 ، التصنيف الجزيئي.

Résumé

Introduction :

Le cancer de la vessie est le 5ème cancer en Algérie. Le tabac incriminé dans la carcinogénèse vésicale est le principal facteur de risque. Au moment du diagnostic, 80 % des cas sont des TVNIM. La mutation du gène p53 est retrouvée dans 40 à 72% des tumeurs infiltrantes selon la dernière classification moléculaire 2019 des carcinomes urothéliaux infiltrant le muscle. L'objectif de notre étude est d'identifier les caractéristiques Anatomico-pathologiques et les facteurs histopronostiques du carcinome urothélial et d'évaluer la mutation du gène P53.

Méthodes :

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive des carcinomes urothéliaux de la vessie qui s'étale sur une période de 6 ans, comportant une étude rétrospective sur 4 ans (Janvier 2015-décembre 2018) et une étude prospective sur 2 ans (Janvier 2019-décembre 2020) au niveau du service d'Anatomie Pathologique de l'EHS Daksi. L'échantillon a été constitué de tous les prélèvements de la vessie reçus. Les critères de jugements étaient : les facteurs histopronostiques et la mise en évidence de la mutation du gène P53 par technique d'IHC.

Résultats :

On a diagnostiqué 801 cas de carcinome urothéliale de la vessie, l'âge moyen de survenu était de 63,56, dont 39,70 % de l'effectif sont entre 61 et 70 ans avec un écart type de 11,45.

88,76% des patients était de sexe masculin (7,9 H/1F). Le tabac été retrouvé dans 76,70 %.

L'hématurie était le principal signe révélateur dans 100% des cas et dans 81,27%, l'aspect bourgeonnant était décrit dans les examens échographiques et scanographiques.

Les prélèvements ont été reclassés selon la dernière classification histologique faisant ressortir les facteurs histopronostiques qui sont le grade et le stade (OMS 2022).

Les TVNIM était les plus fréquentes dans 77,90% des cas alors que les TVIM ne représentaient que 19,35%. Le grade tumoral dominant était le haut grade avec un taux de 66,4% des cas alors que le stade le plus retrouvé était le stade pT1 avec un taux de 45,80% des cas.

L'association du CaU à des lésions de CIS et d'embolies vasculaires était retrouvée respectivement dans 07,86 % et 24,72%.

Concernant le sous type histologiques, le sous type épidermoïde associé au CaU était le plus fréquent avec un taux de 08,61%.

La mutation du gène p53 dans les tumeurs infiltrantes (T2 et plus) a été retrouvée dans 66,30% des cas. Cette dernière était retrouvée dans 86,95% des cas dans les récurrences des tumeurs avec progression de stade et/ou de grade.

Conclusion :

Le cancer de la vessie reste un problème de santé publique. Les résultats de notre étude corroborent les données de la littérature. Le carcinome urothélial reste le type histologique le plus fréquent et dont la mutation du gène p53 été retrouvée dans 66,30%.

Le but de notre étude est d'améliorer la prise en charge de ces tumeurs et adapter une thérapeutique adéquate pour chaque malade.

Mots clés :

Carcinome urothélial, stade, grade, facteurs histopronostiques, gène P53, classification moléculaire