

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABBES LAGHROUR
KHENCHELA

FACULTE DES SCIENCES DE LA
NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MOLECULAIRE ET
CELLULAIRE



جامعة عباس لغرور خنشلة

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الخلوية
والجزئية

Mémoire

Pour obtenir le diplôme de MASTER ACADEMIQUE

FILIERE : Sciences biologiques

OPTION : Génétique

Thème

**Etude rétrospective sur la relation
entre le cancer de la vessie et le
polymorphisme du gène NAT2**

Présenté par :

Boutighane Nada

Devant le jury :

Dr. SEBIHI FZ (MCA)

Présidente

U.A.L.K

Pr. BENDJEMANA K (Pr)

Encadreur

U.A.L.K

Dr. DEROUCHE F(MCB)

Examinatrice

U.A.L.K

Année universitaire : 2023 – 2024



Remerciements

Il ne me reste qu'à rendre grâce à Dieu, une grâce abondante, excellente et bénie, pour l'immensité de sa puissance. Louange à Dieu jusqu'à ce que la louange atteigne son apogée, tant qu'il nous a accordé la force et la patience pour accomplir ce noble cheminement.

Avec toute ma gratitude et ma considération à mon encadreur, Pr. Bendjemana K qui a toujours été à mes côtés et ne m'a jamais rien refusé. Notre relation n'était pas celle d'une enseignante et d'une étudiante, mais plutôt celle d'une mère et de sa fille. Je lui suis profondément reconnaissante pour tout ce qu'elle m'a apporté tout au long de ma recherche. Je prie pour que chaque lettre qu'elle a écrite soit une clé pour le paradis.

Au vénérable jury, Dr Derouiche F et Dr Sebihi FZ, je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour l'honneur que vous me faite en acceptant d'examiner ma recherche. Votre expertise et votre regard critique sera d'une grande valeur. Je vous remercie sincèrement pour le temps et l'attention que vous avez consacrés à mon travail.

Enfin, je Souhaite exprimer ma profonde gratitude à tous ceux qui ont contribué, de quelque manière que ce soit, à la réalisation de ce travail.



Dédicace

A ALLAH

Grâce à la grâce de Dieu, j'ai achevé mon parcours universitaire avec brio et distinction. Louange à Dieu toujours et à jamais.

Maman,

Mes mots ne peuvent exprimer la profondeur de ma gratitude envers toi. Tu as toujours été mon pilier de force, mon guide et mon inspiration. Tu as été ma main droite avec laquelle j'ai écrit, mes yeux avec lesquels j'ai vu, et la voix encourageante qui a toujours résonné dans mes oreilles. Tes conseils ont été la lumière qui a éclairé mon chemin, et ton amour inconditionnel m'a donné la force de persévérer.

Merci d'être ma mère, la plus belle et la plus aimante du monde. Merci d'avoir été ma source d'inspiration pour ce travail de recherche. Je te suis éternellement reconnaissante de tout ce que tu as fait pour moi.

Avec tout mon amour.

À mon père bien-aimé,

Tu as toujours été mon roc, mon soutien indéfectible dans la vie et dans mon parcours pour réaliser mon rêve. Ta présence constante à mes côtés a été une source de motivation inestimable. Merci pour ton encouragement sans faille, tes mots bienveillants et ton optimisme contagieux. Tu as toujours cru en moi, même lorsque je doutais de moi-même.

**Les mots ne suffiront jamais pour exprimer ma gratitude envers toi.
Tu es un père extraordinaire, et je suis immensément reconnaissante
de tout ce que tu as fait pour moi.**

Avec tout mon amour

À mes frères et sœurs bien-aimés,

****Je vous exprime ma profonde gratitude et mon amour immense pour le grand soutien que vous m'avez apporté tout au long de ma vie. Vous êtes mes piliers de force, mes sources d'inspiration et mes plus précieux trésors.**

****À ma sœur aînée Hanane, merci pour tes encouragements constants qui m'ont poussé à réaliser mes objectifs. Tu as toujours été une source de motivation et de sagesse pour moi.**

****À mon frère aîné Badro, merci d'avoir été bien plus qu'un frère, mais aussi un ami et un confident. Ta générosité et ton soutien indéfectible m'ont permis de surmonter de nombreux obstacles.**

****À ma sœur et deuxième mère Basma aux Émirats, merci pour ton amour inconditionnel et ta présence constante malgré ton éloignement. Ta force d'âme m'a inspirée et m'a donné la force de persévérer.**

****À mon frère adoré Bilal en France, merci d'avoir toujours été mon protecteur et mon confident. Tes conseils avisés et ton soutien indéfectible m'ont permis de naviguer dans les moments difficiles**

****Je tiens également à remercier mes tantes bien-aimées, Samia, Rania et Dhikra, ainsi que leurs filles. Vous avez toujours été là pour moi**

****Enfin, je ne saurais oublier mon oncle bien-aimé, M. Bouguera, un véritable éducateur qui a marqué la vie de nombreuses générations. Merci pour votre sagesse, et votre exemple à suivre.**

À mon cher ami,

****Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour ton amitié profonde et ton soutien constant tout au long de mon parcours. Tu as été un véritable compagnon de route, toujours présent pour me remonter le moral et m'encourager à ne jamais abandonner.**

****Je suis infiniment reconnaissant d'avoir un ami comme toi. Tu es une source de joie, de motivation et d'inspiration dans ma vie. Merci d'être toujours là pour moi, même dans les moments difficiles.**

****Tu es un ami précieux et je chéris notre amitié plus que tout. Merci d'être mon confident, mon complice et mon soutien.**

Avec toute mon affection et ma reconnaissance

Résumé :

Les polymorphismes génétiques portés par certains gènes dont les gènes codant pour les enzymes de détoxification sont de plus en plus impliqués dans la susceptibilité individuelle à certain cancer tel que le cancer de la vessie. Parmi ces gènes, les N-Acétyl transférase 2 (NAT2) de la phase II de détoxification, ont fait l'objet de plusieurs études à la recherche de l'association entre ces polymorphismes et le cancer de la vessie.

Notre travail vise à démontrer la relation entre le phénotype acétyleur lent NAT2 et le cancer de la vessie à travers une méta-analyse.

Vingt-deux études cas-témoins ont été sélectionnées à la suite d'une consultation des bases de données électroniques. Ces études ont concerné différentes populations et ont regroupé 5421 cas et 6406 témoins. Les données sur les génotypes NAT2 et phénotype d'acétyleur lent des patients atteints de cancer de la vessie et des témoins sains ont été extraites des articles cités.

Des analyses par groupe ethnique ont également été réalisées. L'analyse globale a révélé une association entre l'acétylation lente de la NAT2 et le risque au cancer de la vessie pour la majorité des publications. Les analyses par groupe ethnique ont montré que ce risque est différent d'une population à une autre et semble être plus élevé chez les Caucasiens et les Africains (OR = 1,18, IC à 95 % = 1,06-1,32, $p = 0,01$ et OR = 1,50, IC à 95 % = 1,16-1,94, $p = 0,01$, respectivement).

Mots clés : Cancer de la vessie, N-acétyltransférase 2, Polymorphismes,).

Abstract

Abstract:

Genetic polymorphisms carried by certain genes, including those coding for detoxification enzymes, are increasingly implicated in individual susceptibility to certain cancers such as bladder cancer. Among these genes, the N-Acetyltransferases 2 (NAT2) of phase II detoxification have been the subject of several studies searching for an association between these polymorphisms and bladder cancer.

Our study aimed to demonstrate the relationship between the slow NAT2 acetylator phenotype and bladder cancer through a meta-analysis.

Twenty-two case-control studies were selected following a consultation of electronic databases. These studies involved different populations and included 5421 cases and 6406 controls. Data on NAT2 genotypes and slow acetylator phenotype of bladder cancer patients and healthy controls were extracted from the cited articles. Analyses by ethnic group were also performed.

The overall analysis revealed an association between slow NAT2 acetylation and bladder cancer risk for the majority of publications. Analyses by ethnic group showed that this risk is different from one population to another and appears to be higher in Caucasians and Africans (OR = 1.18, 95% CI = 1.06-1.32, $p = 0.01$ and OR = 1.50, 95% CI = 1.16-1.94, $p = 0.01$, respectively).

Keywords: Bladder cancer, N-acetyltransferase 2, Polymorphisms

الملخص:

تشارك تعدد الأشكال الجينية التي تحملها جينات معينة ، بما في ذلك الجينات التي تشفر إنزيمات إزالة السموم ، بشكل متزايد في قابلية الفرد للإصابة ببعض أنواع السرطان مثل سرطان المثانة. من بين هذه الجينات ، كان-N Acetyltransferases 2 (NAT2) من المرحلة الثانية لإزالة السموم ، موضوع العديد من الدراسات بحثًا عن العلاقة بين هذه الأشكال المتعددة وسرطان المثانة. يهدف عملنا إلى إظهار العلاقة بين النمط الظاهري البطيء NAT2 وسرطان المثانة من خلال التحليل التلوي. واختيرت اثنتان وعشرون دراسة حالة وشواهد بعد البحث في قواعد البيانات الإلكترونية. شملت هذه الدراسات مجموعات سكانية مختلفة وشملت 5421 حالة و 6406 ضابطة. تم استخراج البيانات المتعلقة بالأنماط الجينية NAT2 والنمط الظاهري البطيء للأسيثيل للمرضى المصابين بسرطان المثانة والضوابط الصحية من المقالات المذكورة. التحليلات حسب المجموعة العرقية أيضا. وأجريت أيضا تحليلات حسب المجموعة العرقية. كشف التحليل العام عن وجود ارتباط بين أسئلة NAT2 البطيئة وخطر الإصابة بسرطان المثانة لغالبية المنشورات. أظهرت التحليلات حسب المجموعة العرقية أن هذا الخطر يختلف من سكان إلى آخر ويبدو أنه أعلى بين القوقازيين والأفارقة (OR = 1.18 ، CI = 1.06-1.32%95 ، p = 0.01 ، OR = 1.50 ، CI = 1.16-1.94 ، p = 0.01

الكلمات المفتاحية: تعدد الأشكال ،N-acetyltransferase 2سرطان المثانة

Sommaire

Sommaire

Remerciements	II
Résumé :	VI
Abstract:	VII
:الملخص	VIII
Sommaire	IX
Liste des abréviations.....	XII
Liste des figures	XIV
Liste des tableaux.....	XV
Introduction.....	1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : cancer de la vessie

1-Définition du cancer de la vessie :	5
2-Anatomie et histologie de la vessie :	5
2.1. Une muqueuse vésicale :	6
2.2. Une musculature (détrusor)	6
2.3. Une adventice et une séreuse	6
3-Les symptômes du cancer de la vessie :	6
4- Epidémiologie :	7
4.1. Dans le monde :	7
4.2. En Algérie :	7
5- Les facteurs de risques du cancer de la vessie :	8
5.1. Facteurs Virales:	8
5.2. Le Tabac:	8
5.3. Facteurs nutritionnels :	9
5.4. Facteurs d'expositions professionnels:	9

Sommaire

5.5. Antécédents pathologiques :	9
5.6. Les facteurs génétiques :	9
6- Les Bases moléculaires du cancer de la vessie :	10
6.1 Les oncogènes :	10
6.2. Les gènes suppresseurs de tumeurs :	11
7- Classification du cancer de la vessie :	12
7.1. Classification histologique :	12
7.2. Classification clinico-pathologique:	13
8- Le diagnostic du cancer de la vessie :	16
8.1 L'examen clinique :	16
8.2 L'examen par imagerie :	16
8.3. L'examen cystoscopique:	17
8.4. L'examen biologique:	17
9) Traitement des tumeurs de la vessie :	17
9.1 Traitement chirurgical radical par Cystectomie :	17
9.2 Traitement non chirurgical:	18

Chapitre II : Les enzymes de détoxification

1- Les voies de biotransformation des xénobiotiques	20
Les réactions de phase I :	20
Les réactions de phase II :	20
2- Les transférases	21
2.1. La glutathion s-transférases (GST) :	21
2.2. Les N-acétyl transférases	21

PARTIE PRATIQUE

MATERIEL ET METHODES

1- La stratégie de la recherche :	29
---	----

Sommaire

2-Critères d'inclusion et d'exclusion:.....	29
3-Extraction des données:.....	30
4-Analyse statistique.....	30

Résultats et discussion

I- Analyse des résultats en fonction du profil d'acétyleur lent :.....	36
II- analyse des résultats en fonction de la valeur de l'Odds ration.....	36
III-Analyse des résultats en fonctions de la distribution ethniques.....	37
Conclusion et perspective :.....	41
Références Bibliographiques.....	43

Liste des Abreviations

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

BCG: Bacille Calmette Guérin

BaP :benzo(a)pyrène

CAC: Centre AntiCancer

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

CDKN1A: Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1A

CDKN2A: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A

CDKN2B:Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2B

CPC :Cancers à petites cellules

CCT :Carcinomeurothéliale ou à cellules transitionnelles

CYP450: Cytochrome P450.

ECBU: Examen Cytobactériologique des urines

EGF:Epidermal Growth Factor

EGFR: Epidermal Growth Factor

FGFR3: Fibroblast Growth Factor Receptor 3

GST:Glutathions S-Transférases

HPA : Hydrocarbures aromatiques polycycliques

H-ras:Harvey Rat Sarcoma

HPV16 :virus du papillome humain de type 16

IC:Intervalle de Confiance

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

K-ras: Kirsten rat sarcoma viral

Liste des Abreviations

OMS :Organisation Mondiale de la Santé

NAT:N-Acétyl Transférases

P53:Protéine 53

pRB :Protéine du rtinoblastome

PTEN :Phosphatase and TENSin homolog

pRB :Protéine du rétinoblastome

p16 :Tumor protein of 16 kilo Dalton

RB :Retinoblastome

RTUV : Résection transurétrale de la vessie

TERT : Télomérase reverse-transcriptase.

TGFa:Transforming Growth Factor alpha

TNM: Tumor Node Metastase

TP53: Tumorprotein53.

TSC1 :Tuberoussclerosis gène 1

TVNIM : Tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle

TVIM : Tumeur de vessie infiltrant le muscle

UIV : Urographie intraveineuse

Uro-TDM : L'urographie tomodensitométrique

Liste des Figures

Liste des figures

Figure 1: Schéma du système urinaire	5
Figure 2: Anatomie de la vessie	6
Figure 3: Évolution des taux d'incidence et de mortalité standardisés sur la population mondiale (pour 100 000) du cancer de la vessie, par sexe entre 1987 et 2019.....	8
Figure 4 : Classification des tumeurs de la vessie	15
Figure 5: Représentation schématique du métabolisme des xénobiotiques.....	20
Figure 6: Réaction de N-acétylation des xénobiotiques par les NAT.....	22
Figure 7: localisations et structure du gène NAT2	24

Liste des Tableaux

Liste des tableaux

Tableau 1 : classification TNM	14
Tableau 2: Principaux allèles du gène NAT2 humain	25
Tableau 3: Principales caractéristiques des 22 études cas-témoins incluses dans cette méta-analyse.....	33
Tableau 4: tableau des principales caractéristiques des 22 études selon les groupes ethniques	38

Introduction

Introduction

Introduction

Le cancer est un groupe hétérogène de maladies associées à une croissance anormale de cellules qui présentent une dérégulation des processus de prolifération et de mort cellulaires. Plus de 1000 sous-types de cancers sont connus chez l'humain, parmi eux le cancer de la vessie.

Par leur fréquence, les tumeurs de la vessie occupent la deuxième place dans les tumeurs malignes urologiques après le cancer de la prostate selon la littérature mondiale. La plupart d'entre elles sont malignes et représentent 3 à 4 pour 100 de l'ensemble des cancers. Il occupe le 9^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde et le 13^{ème} en termes de mortalité. Il touche les hommes plus que les femmes et à un âge supérieur à 60ans.

Ces tumeurs sont réparties en deux groupes, les tumeurs superficielles, et les tumeurs infiltrantes qui envahissent le muscle vésical.

Certains facteurs environnementaux et facteurs liés au mode de vie augmentent le risque de ce cancer. Le tabagisme est considéré comme un facteur de risque majeur. L'exposition professionnelle à certains produits chimiques toxiques tels que les amines aromatiques a aussi été reconnu comme un facteur risque.

Tous ces produits exogènes vont être pris en charge par l'organisme pour une détoxification par l'intermédiaire d'un groupe enzymatique dit « les enzymes de détoxification ». Ces enzymes agissent au niveau de deux phases différentes, chacune est catalysée par un groupe enzymatique précis. Les enzymes du cytochrome P450 (CYP450) pour la phase I et les transférases (glutathion S-transférases GST et les N-acétyl transférases NAT) en phase II.

L'enzyme N- acétyl transférase 2 qui détoxifie préférentiellement les hydrocarbures aromatiques polycycliques et autres cancérigènes présents dans la fumée de cigarette est codée par un gène très polymorphe. Ces polymorphismes permettent de définir les profils ou phénotype acétyleurs lent ou rapide des individus qui sont souvent associés à une variabilité interindividuelle en relation avec la susceptibilité au cancer dont le cancer de la vessie.

Effectivement, plusieurs études ont rapporté une corrélation positive entre l'état d'acétylation lente et le cancer de la vessie.

Introduction

OBJECTIF DU TRAVAIL :

Dans ce contexte, notre travail vise à réaliser une étude rétrospective par la comparaison de plusieurs études portant sur le même axe de recherche pour démontrer la relation entre le polymorphisme des NAT2 et essentiellement le profil d'acétyleur lent et la susceptibilité d'apparition du cancer de la vessie.

Partie Bibliographique

Chapitre I: *La vessie*

1-Définition du cancer de la vessie :

Le cancer de la vessie est dans la plupart des cas, la croissance incontrôlée des cellules qui tapissent la paroi interne de la vessie, appelée "muqueuse urothéliale".Elles se multiplient très rapidement, de manière désordonnée, et forment progressivement une tumeur maligne(1).

2-Anatomie et histologie de la vessie :

La vessie est un organe du système urinaire, situé au niveau du bassin. Elle est considérée comme un réservoir naturel qui reçoit, des deux uretères, les urines excrétées par le rein. Elle comprend deux parties : Une partie supérieure appelée "**dôme vésical**" et une partie inférieure appelée "**col vésical**" (2)

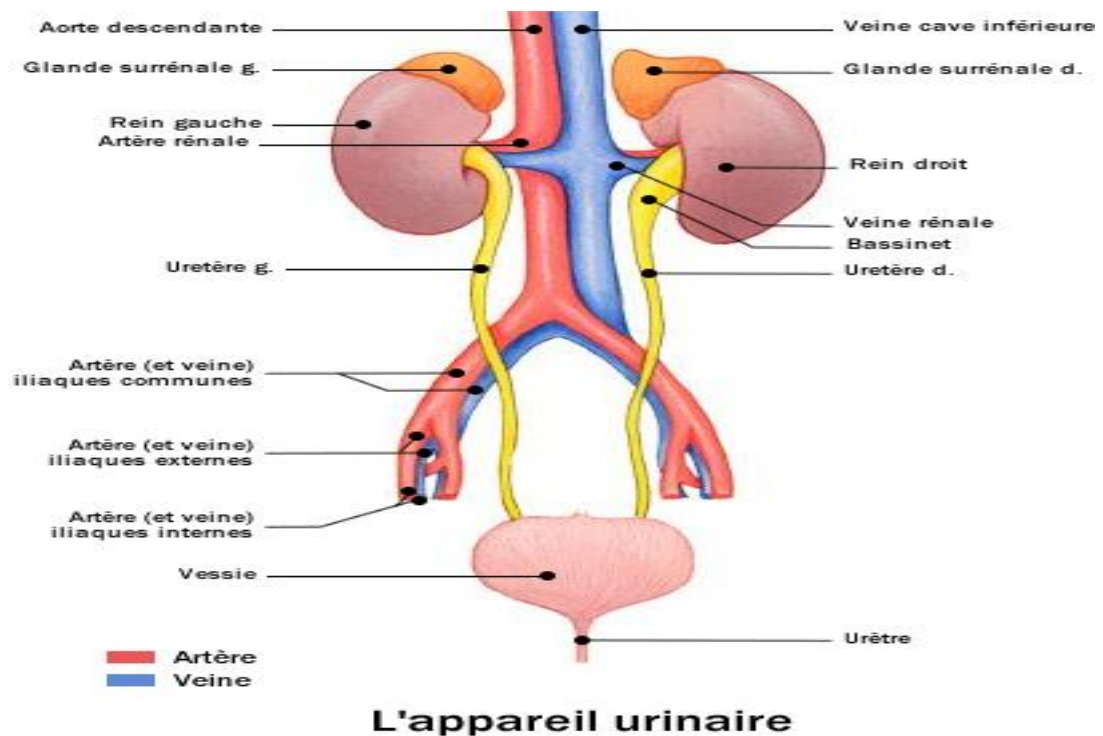


Figure 1: Schéma du système urinaire (3)

Il s'agit d'un organe musculaire creux extensible, tapissée de muqueuse, pouvant se dilaté et contenir environ un demi-litre d'urine(500 ml d'urine) (4)

Sa position dans le bas ventre est différente en fonction du sexe, Chez l'homme, elle repose sur la prostate, en avant et au-dessus du rectum et de la vésicule séminale. Chez la femme, elle est placée en avant de l'utérus et du vagin (5).

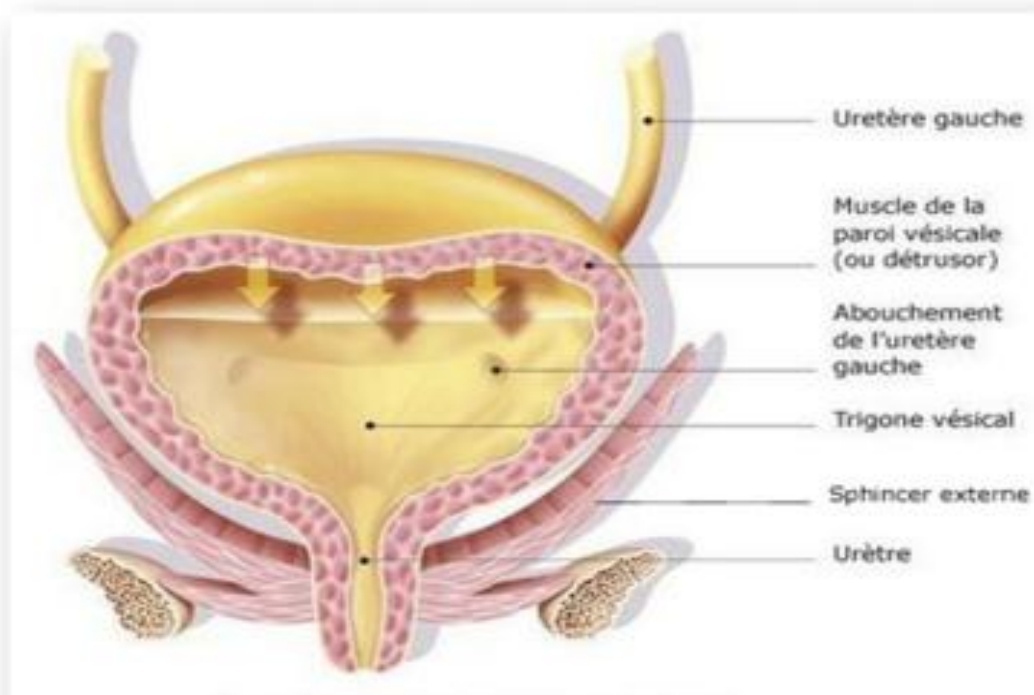


Figure 2: Anatomie de la vessie (6)

Histologiquement, la paroi de la vessie est composée de trois tuniques :

2.1. Une muqueuse vésicale : faite d'un épithélium stratifié pavimenteux appelé urothélium et d'un chorion constitué de tissu conjonctif dense riche en fibres élastiques. Ce revêtement interne tolère de grandes distensions et supporte la toxicité de l'urine.

2.2. Une musculuse (détrusor): Ce sont deux couches longitudinale et circulaire de faisceaux musculaires lisses entrecroisés. Elles permettent à la vessie de se dilater et de se contracter.

2.3. Une adventice et une séreuse : L'adventice est la couche la plus externe de la paroi vésicale, elle correspond au tissu adipeux tapissé d'un revêtement mésothélial au niveau du dôme et de la face postérieure de la vessie. Tandis que la séreuse est une couche de tissu conjonctif plus dense qui recouvre la vessie sur toute sa surface, sauf sur sa face supérieure(5).

3-Les symptômes du cancer de la vessie :

Les symptômes du cancer de la vessie sont assez silencieux, mais le symptôme évoquant le plus souvent ce cancer est la présence de sang dans les urines appelée hématurie.

D'autre part, plusieurs autres troubles urinaires peuvent apparaître comme des besoins urgents d'uriner, une pollakiurie (mictions anormalement fréquentes), des brûlures et douleurs en urinant et des douleurs au bas du ventre et du dos.

La présence d'infections urinaires à répétition peut aussi être un signe d'alerte en particuliers chez les hommes (7).

4- Epidémiologie :

4.1. Dans le monde :

Le cancer de la vessie est le neuvième cancer le plus fréquent dans le monde et le 13ème en termes de mortalité liée au cancer. L'incidence annuelle est de 10,1 cas pour 100 000 hommes et 2,5 cas pour 100 000 femmes (8).

Ces vingt dernières années, l'incidence de la maladie est en nette augmentation chez l'homme. Ceci serait dû à certains facteurs tels que le tabagisme et l'exposition à des polluants industriels.

L'âge moyen des malades est de 65 ans. Il touche 4 hommes pour 1 femme, mais cet aux évolue au fur et à mesure que l'impact du tabagisme chez la femme se fait sentir.

Ces tumeurs sont à l'origine de 2 % des décès par cancer, surtout chez l'homme. Il est fréquent en Europe, en Amérique du Nord et dans l'Afrique du Nord et de l'Ouest (8)

4.2. En Algérie :

Le cancer de la vessie est le quatrième cancer le plus fréquent, avec une incidence de 223,3 nouveaux cas pour 100 000 hommes et 191,3 nouveaux cas pour 100 000 femmes en 2018. Il est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, avec un ratio de 1,2. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans, mais il peut survenir à tout âge. (9)

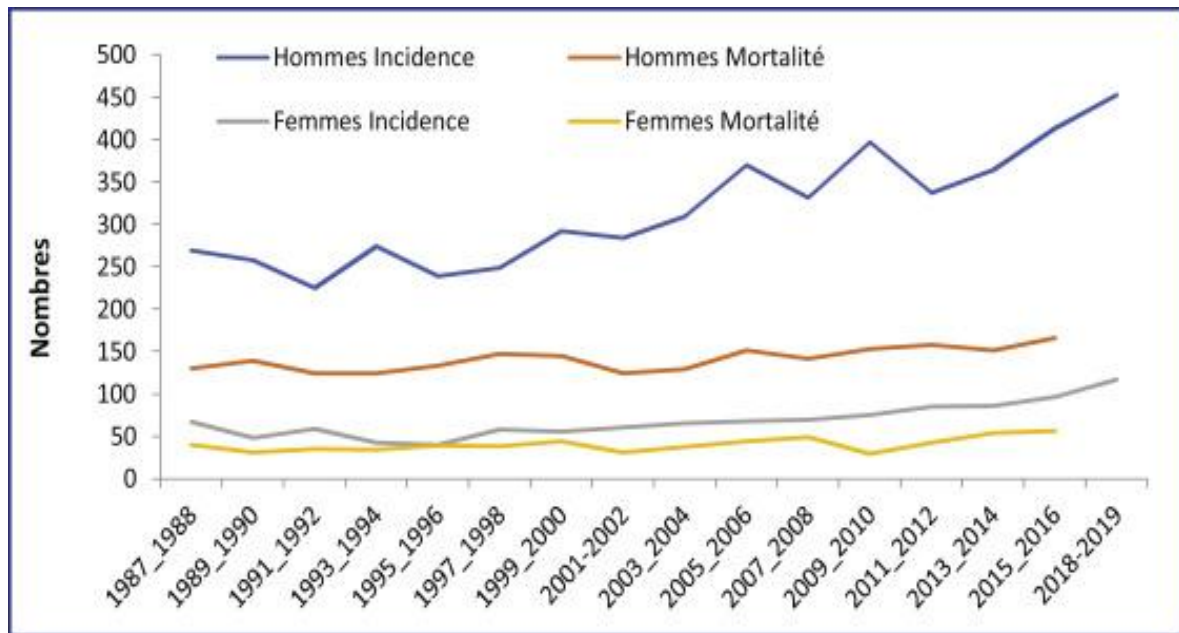


Figure 3: Évolution des taux d'incidence et de mortalité standardisés sur la population mondiale (pour 100 000) du cancer de la vessie, par sexe entre 1987 et 2019(10)

5- Les facteurs de risques du cancer de la vessie :

Plusieurs facteurs étiologiques interviennent dans l'apparition du cancer de la vessie.

5.1. Facteurs Virales: Certaines études sur le cancer de la vessie ont montré une association entre la survenue de ce cancer et l'infection par le Papillomavirus (HPV16, HPV45, HPV56, HPV6b) ou le CMV/HHV5(HPV) dans environ 8 % des cas(11).

5.2. Le Tabac: La fumée du tabac est composée de plus de 4 000 produits chimiques, présents sous forme de particules ou de gaz. Parmi ces produits chimiques, certains ont été identifiés comme promoteurs du cancer de la vessie, notamment le benzo(a)pyrène (BaP) et l'arsenic. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le tabac comme cancérigène du groupe 1, ce qui signifie qu'il s'agit d'une cause confirmée de cancer chez l'homme, qu'il soit consommé sous forme de cigarette ou sous toute autre forme (cigare, pipe, chicha...). En 1985, les experts du CIRC ont reconnu le lien entre la consommation de tabac et le cancer de la vessie.

Selon une enquête menée aux États-Unis, les effets néfastes du tabagisme sur le risque de développer un cancer de la vessie sont en augmentation. Entre 2002 et 2004, il a été constaté que les fumeurs présentaient un risque 5,5 fois plus élevé de cancer de la vessie que les non-fumeurs, contre 4,2 fois dans les années 1998-2001 et 2,9 fois dans les années 1994-

1998. Plus une personne fume, plus elle a commencé jeune, et plus le risque d'avoir un cancer augmente(12).

5.3. Facteurs nutritionnels :

La consommation de légumes en relation avec le risque de cancer de la vessie a été examinée dans une étude récente qui regroupe les données individuelles de 13 études de cohorte, comprenant 3203 cas parmi un total de 555 685 participants. Après ajustement de l'âge, du sexe, du tabagisme, de l'apport énergétique et de l'origine ethnique, ces chercheurs ont observé qu'une consommation plus importante de légumes non amyliacés (ne contenant pas d'amidon) était associée à une réduction du risque de cancer de la vessie chez les femmes. Aucune association n'a été observée chez les hommes (12).

D'autre part, les édulcorants artificiels comme l'aspartame, L'acide aristolochique présent dans certains aliments notamment des herbes chinoises amaigrissantes ont aussi été évoqués comme facteurs de risques du cancer vésical.

Concernant la consommation de café, de thé et d'alcool, les résultats de la littérature semblent être controversés (12).

5.4. Facteurs d'expositions professionnels:

Parmi les facteurs qui peuvent augmenter le risque d'apparition du cancer de la vessie c'est l'exposition prolongé et régulière aux produits chimiques de certaines industries telles que les colorants industriels, les agents de blanchiment, les solvants et les pesticides (13)

5.5. Antécédents pathologiques :

Certaines maladies comme la bilharziose, les infections parasitaires, peuvent augmenter le risque du cancer de la vessie. De même que les infections urinaires (cystites) répétées et insuffisamment soignées peuvent également augmenter ce risque(14).

5.6. Les facteurs génétiques :

Un certain nombre d'altérations génétiques ont été retrouvées en rapport avec les tumeurs de vessie. Parmi celles-ci, les altérations affectant le gène suppresseur de tumeur p53 et les altérations du chromosome 9, sont les plus fréquemment retrouvées et apparaissent fortement impliqués dans la carcinogénèse vésicale (11).

Plusieurs études ont montrées que certains polymorphismes génétiques de gènes intervenant dans l'expression d'enzymes impliquées dans diverses voies métaboliques

comme le métabolisme des folates, le métabolisme des xénobiotiques et les voies de réparation de l'ADN pourraient être associées à l'apparition du cancer de la vessie (14).

D'autre part, les personnes qui présentent certaines anomalies congénitales rares ou certain syndrome comme le syndrome de lynch (cancer colorectal familial) augmenteraient le risque de présenter un cancer de la vessie (14).

6-Les Bases moléculaires du cancer de la vessie :

Parmi les causes qui aident le déclenchement d'un cancer de la vessie la perturbation de l'équilibre entre l'effet activateur de la division cellulaire, prolifération et différenciation et l'effet inhibiteur de la division par l'apoptose. On distingue deux classes différentes de gènes impliqués dans l'oncogenèse:

➤ **Les proto-oncogènes** : qui sont des gènes qui jouent un rôle crucial dans la croissance et la division cellulaires normales. Cependant, des mutations dans ces gènes peuvent les transformer en **oncogènes**, qui peuvent à leur tour provoquer un cancer(15).

➤ **Les gènes suppresseurs de tumeurs**: ce sont des gènes qui constituent un système de surveillance et de contrôle qui s'oppose à la croissance cellulaire irrégulière. Ils agissent comme des freins empêchant les cellules de se diviser de manière incontrôlée. Si ces freins sont défectueux, les cellules peuvent se diviser de manière anarchique, ce qui peut conduire au développement d'un cancer(15).

6.1 Les oncogènes :

Il y a de nombreux oncogènes qui interviennent dans l'apparition des tumeurs de la vessie par leurs implications dans les voies de signalisation clés de la carcinogenèse.

a) **FGFR3** : (*fibroblast growth factor receptor 3*) :

Il s'agit de récepteurs appartenant à une famille de récepteurs à activité tyrosine kinase codés par 4 gènes différents FGFR1 à FGFR-4. Ils sont inactifs sous forme de monomère. L'interaction avec le ligand conduit à la dimérisation du récepteur et à la transphosphorylation des domaines kinases. Le récepteur activé devient capable de lier et de phosphoryler des protéines effectrices déclenchant ainsi dans la cellule différentes cascades de signalisation, pouvant être impliquées dans les phases initiatrice tumorale et non pas dans la progression(16). Le gène FGFR3 est situé sur le chromosome 4p16.3 et composé de 19 exons.

Il s'agit d'un oncogène majeur des tumeurs de la vessie, impliqué dans 88% dans les carcinomes Ta et 20 % dans les différents autres stades(16).

Le gène codant pour ce récepteur peut être touché par plusieurs mutations dont des mutations ponctuelles affectant le plus souvent les acides aminés dans les domaines extracellulaires ou transmembranaires du gène FGFR3. Les substitutions de glycine en arginine (G372R, G374R) et de lysine en méthionine (K650M) sont les plus courantes. Des mutations d'insertion/délétion peuvent aussi être présentes et provoquer des décalages de cadre et générer des protéines tronquées ou fusionnées avec d'autres protéines(16).

b) Epidermal Growth Factor EGFR :

Le récepteur du facteur de croissance de l'épiderme est une protéine transmembranaire à activité tyrosine kinase dont le gène est localisé sur 7p12.3 et composé de 28 exons Il joue un rôle important dans la prolifération, la survie, la migration et la différenciation cellulaires. Cependant, il peut également être impliqué dans le développement et la croissance de nombreux types de cellules tumorales humaines. Des études faites sur des tissus tumoraux des patients atteints de cancer de la vessie, ont montré qu'il y aurait un rapport entre la surexpression de l'EGFR ainsi que l'EGFR associé à ses ligands et la progression tumorale vésicale (17)

c) **Le gène KRAS :** Le gène KRAS, cloné en 1982, est situé sur le bras court du chromosome 12 (12p12.1). C'est un oncogène similaire du gène transformant isolé à partir du virus *Kirsten Rat Sarcoma*, d'où l'acronyme KRAS. Il code pour une protéine de 21 kD localisée sur la face interne de la membrane plasmique et possède une activité de GTPase Cette protéine est une composante essentielle de la cascade de transduction du signal en aval du récepteur membranaire du facteur épidermique de croissance, EGFR. L'oncogène KRAS joue un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire. La stimulation du récepteur EGFR active les cellules tumorales et augmente leur potentiel métastatique(18).

6.2. Les gènes suppresseurs de tumeurs :

Contrairement aux proto-oncogènes qui activent la carcinogénèse, les tumeurs prolifèrent par l'inactivation de gènes suppresseurs. Il existe plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs tel que les gènes RB1, CDKN2A et PTEN. Cependant, le meilleur exemple de régulation tumorale négative est le gène p53.

a) **Gène TP53 :** Ce gène est situé sur le bras court du chromosome 17 et code pour la protéine p53. Elle est le véritable gardien de l'homéostasie. C'est un facteur de transcription

dont la protéine a pour effet de bloquer la phase G1 du cycle cellulaire et d'activer l'apoptose en cas de mutation. L'inactivation du gène p53 est souvent due à des mutations faux-sens localisées dans le domaine de liaison à l'ADN. Les mutations de la p53 sont retrouvées dans les cancers de la vessie les plus agressives et les moins contrôlables(19).

b) Le gène RB1 : c'est un gène situé sur le chromosome 13, 13q14.2 et code pour une phosphoprotéine nucléaire(pRB) ayant un effet négative sur le cycle cellulaire. l'inactivation bi-allélique du gène RB1 en raison de mutations peut être la cause du développement du rétinoblastome (RB) ainsi que d'autres cancers tel que le cancer de la vessie dans environ 30 % des cas (20).

c) Le gène CDKN2A : souvent appelé p16 ou INK4a/ARF. Il est situé dans la région chromosomique 9p21.3 et code pour deux protéines suppressives de tumeur distinctes, p16INK4a et p14ARF, toutes deux impliquées dans la régulation du cycle cellulaire. Il a été identifié comme un gène de susceptibilité majeur pour le mélanome, et son inactivation par des délétions homozygotes a été retrouvé dans une variété de tumeurs primaires humaines telles que le carcinome de la vessie et des cellules rénales et cela dans 15 % des cas (20).

7- Classification du cancer de la vessie :

Il existe plusieurs types de classification du cancer de la vessie.

7.1. Classification histologique : Elle est basée sur le type de cellule à partir duquel le cancer se développe (21)

a) Carcinome urothéliale ou à cellules transitionnelles (CCT):

Ce type de cancer est le plus courant, représentant environ 90 % de tous les cancers de la vessie. Il se développe à partir des cellules urothéliales au niveau de la muqueuse et reste assez souvent superficiel. Cependant, il arrive que la tumeur s'infiltré dans des couches plus profondes et devient invasif.

b) Carcinome à cellules squameuses :

Il s'agit d'un carcinome rare, présent dans seulement 2 à 6 % des cancers de la vessie.

c) Adénocarcinome :

Ce type de cancer est moins courant, représentant environ 2% de tous les cancers de la vessie. Il se développe à partir des glandes de la vessie et cellules non-urothéliales.

d) Carcinome à petites cellules :

Moins de 1 % des cancers de la vessie sont des carcinomes à petites cellules. Ils commencent dans des cellules nerveuses appelées cellules neuroendocrines. Ces cancers se développent souvent rapidement et doivent généralement être traités par une chimiothérapie (21)

7.2. Classification clinico-pathologique:

La classification clinico-pathologique du cancer de la vessie joue un rôle crucial dans la prise en charge des patients. Elle regroupe le stade et le grade de la tumeur permettant ainsi un bon diagnostic et le choix thérapeutique.

a) Le stade : il s'agit d'une description à partir des caractéristiques TNM, attribuées au cancer pour l'extension tumoral et l'infiltration. Elle est établie par un système de classification internationale de l'American Joint Committee on Cancer. La lettre **T** décrit la taille de la tumeur et l'extension de la lésion. La lettre **N** indique l'atteinte ganglionnaire et la lettre **M** indique la présence de métastases. Ce système TNM se subdivise en deux, soit clinique pré-thérapeutique (avant le traitement), et est désigné par cTNM (c pour l'aspect à l'examen clinique). Soit post-chirurgical désigné par pTNM (p correspond à l'aspect au microscope de la pièce opératoire) (22).

Tableau 1 : Classification TNM (23)

T	Tumeur primitive
T0	Absence de tumeur primitive
Ta	Carcinome papillaire superficiel (respectant la membrane basale)
Cis	Carcinome in situ (plan, respectant la membrane basale)
T1	Carcinome envahissant le chorion sous-muqueux
T2	Carcinome envahissant le muscle
T2a	Carcinome envahissant la partie superficielle du détrusor (moitié interne)
T2b	Carcinome envahissant le muscle profond (moitié externe)
T3	Carcinome envahissant la graisse périvésicale
T3a	Envahissement microscopique
T3b	Envahissement macroscopique
T4	Carcinome envahissant une structure périvésicale
T4a	Prostate, utérus ou vagin
T4b	Paroi abdominale ou pelvienne
N	Ganglions régionaux
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1	Ganglion unique < 2 cm
N2	Ganglion unique de 2 à 5 cm ou ganglions multiples, tous < 5 cm
N3	Ganglion(s) > 5 cm
M	Métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance

Cette description TNM donne naissance à des stades évolutifs dénommés par un chiffre romain allant de I à IV, du stade I, le moins avancé, au stade IV, le plus avancé. Le stade 0 correspond aux cancers in situ Et elle est directement lié à la classification TVNIM / TVIM comme le montre **la figure 04**.

la classification des tumeurs de la vessie

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

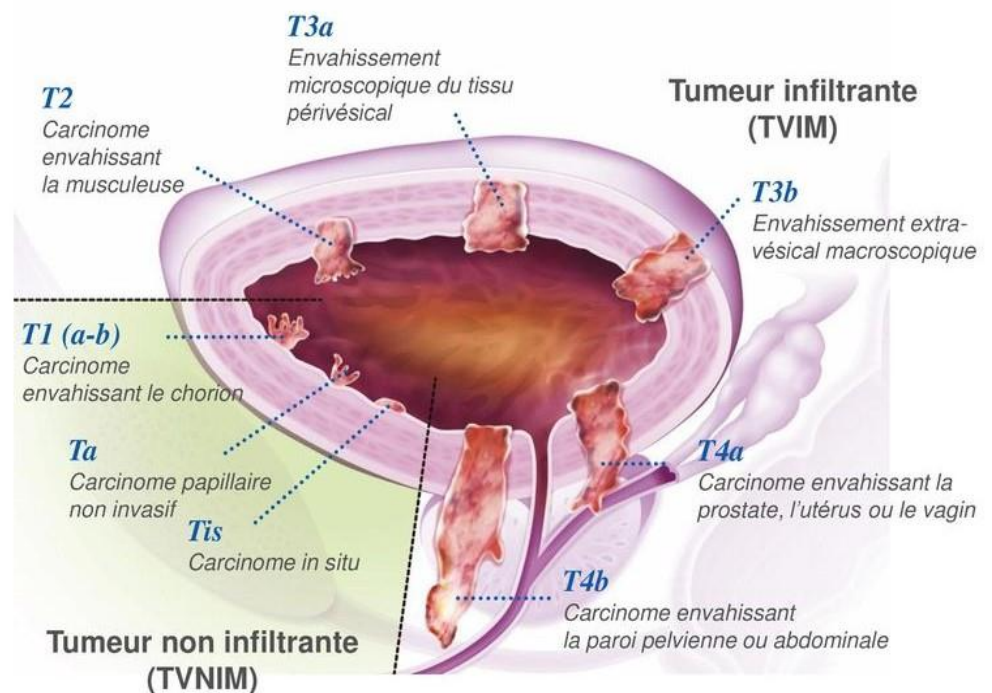


Figure 4 : Classification des tumeurs de la vessie(24)

b) Le grade cellulaire :

Le grade cellulaire du cancer de la vessie est un élément important pour la prise en charge des patients. Il permet d'évaluer l'agressivité du cancer et de prédire son comportement clinique en se basant sur le degré de différenciation cellulaire. Il est déterminé par l'examen microscopique de la tumeur Trois grades sont définis (24):

- **Grade 1 (bien différencié):** Les cellules tumorales ressemblent aux cellules normales de la vessie. Elles sont bien organisées et ont un faible risque de se propager.
- **Grade 2 (modérément différencié):** Les cellules tumorales sont légèrement différentes des cellules normales de la vessie. Elles sont moins bien organisées et ont un risque plus élevé de se propager.
- **Grade 3 (mal différencié):** Les cellules tumorales sont très différentes des cellules normales de la vessie. Elles sont mal organisées et ont un risque élevé de se propager.

Ces grades permettent de distinguer les tumeurs en carcinome de bas grade et carcinome de haut grade.

8-Le diagnostic du cancer de la vessie :

Le diagnostic se fait à la suite de symptômes cliniques révélateurs. Un interrogatoire est alors effectué pour cerner les facteurs de risques et orienter le patient vers l'examen clinique

8.1 L'examen clinique : Il doit être systématique et complet par palpation sus pubienne et touchers pelviens afin de déterminer la présence ou non de masse hypogastrique qui correspond à une tumeur (25).

8.2 L'examen par imagerie :

a) Echographie : Il s'agit d'un examen de la vessie par des ultrasons dans le but de détecter l'existence d'une anomalie (25)

b) L'urographie intraveineuse (UIV) : C'est un test d'imagerie qui utilise les rayons X pour visualiser les voies urinaires, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre. Un produit de contraste s'accumule dans l'urine, permettant de visualiser les voies urinaires sur une radiographie. L'UIV peut diagnostiquer une tumeur, mais aussi des calculs rénaux et d'autres maladies des voies urinaires

c) L'urographie tomographique (TDM) : Technique d'imagerie utilisée pour explorer les voies urinaires, fournissant des informations précises sur la taille, l'emplacement exact et la forme de la tumeur, ce qui peut être utile pour déterminer le stade du cancer et élaborer un plan de traitement approprié. Cette technique peut aussi évaluer la propagation de

la tumeur, spécifiquement aux ganglions lymphatiques voisins ou à d'autres organes voisins (25).

d) L'imagerie par résonance magnétique (L'IRM) : Technique d'imagerie médicale qui utilise les champs magnétiques les plus couramment utilisés pour diagnostiquer et surveiller le cancer de la vessie et permet de fournir une vue très précise des tissus mous de la vessie et des organes environnants, ce qui est essentiel pour détecter les tumeurs et évaluer leur expansion. L'IRM peut aussi évaluer la réponse au traitement en mesurant la taille et la forme des tumeurs au fil du temps (25).

8.3.L'examen cystoscopique: Test diagnostique de référence pour la détection du cancer de la vessie. Un système optique fin et souple est introduit à l'intérieur de la vessie pour repérer et observer les éventuelles anomalies cancéreuses. Elle fournit des informations sur la localisation, l'aspect, la taille et le nombre de tumeurs Elle est systématiquement réalisée parallèlement à la cytologie urinaire dans les cas de suspicion de cancer (25)

8.4. L'examen biologique:

a) La cytologie urinaire: c'est un outil simple, rapide et peu coûteux qui permet de détecter la présence de cellules tumorales de haut grade dans les urines avec une très grande sensibilité par l'observation microscopique du sédiment urinaire(26).

b) L'ECBU (Examen Cytobactériologique des urines) : L'ECBU consiste à analyser au microscope un échantillon d'urine préalablement prélevé sur le patient. Ce test peut identifier les bactéries pouvant causer une infection urinaire et une hématurie(27)

c) Dosage des marqueurs tumoraux: Les marqueurs tumoraux sont des substances qui peuvent être présentes en quantités plus élevées dans le sang ou l'urine des patients atteints de cancer. Il peut s'agir de protéines, d'enzymes, d'hormones ou de fragments d'ADN conçus pour identifier les personnes présentant un risque élevé de développer un cancer de la vessie. Ces marqueurs permettent de diagnostiquer le cancer de la vessie et de surveiller la progression du cancer et sa récurrence(28).

9) Traitement des tumeurs de la vessie :

9.1 Traitement chirurgical radical par Cystectomie :

Elle consiste à retirer la vessie, en partie (cystectomie partielle) quand les lésions qui se développent sur le dôme de la vessie (29), ou en totalité (cystectomie radicale) quand les

tumeurs vésicales sont invasives d'origine musculaire. Elle comprend l'ablation de la vessie, des vésicules séminales et la graisse pré vésicale et de la couverture péritonéale(30).

9.2 Traitement non chirurgical:

a. Chimiothérapie : par utilisation de médicaments pour tuer les cellules cancéreuses. Elle peut être administrée par voie intraveineuse ou orale(30)

b. Radiothérapie: La radiothérapie seule n'est pas considérée comme efficace. Elle peut être envisagée chez les patients qui présentent des contre-indications à la chirurgie ou qui refusent d'autres thérapies pour préserver le réservoir vésical (30)

c. Immunothérapie par BCG : L'idée du BCG intraveineux a été explorée en 1970 lorsque Morales et al ont signalé pour la première fois l'utilisation du BCG dans le traitement du cancer superficiel de la vessie. Depuis, de nombreuses études ont soutenu l'idée d'utiliser le BCG par voie intraveineuse. L'efficacité du BCG réside non seulement dans la réduction de la récurrence des tumeurs, mais également dans la prévention de la progression de l'invasion musculaire. En plus de son rôle d'agent immun prophylactique, le BCG a également montré une efficacité de 50 à 60 % contre de petites tumeurs résiduelle et une réponse complétée à 70% pour le carcinome in situ(31)

Chapitre II:
Les enzymes
de détoxification

1-Les voies de biotransformation des xénobiotiques

Les xénobiotiques sont des substances chimiques étrangères à l'organisme. Elles peuvent être naturelles ou synthétiques. Ils peuvent être présents dans l'environnement, dans les aliments ou dans les médicaments. Ces xénobiotiques sont hydrophobes et difficiles à éliminer et en s'accumulant dans le corps humain peuvent provoquer une toxicité. L'organisme a alors développé un certain nombre de mécanismes pour les éliminer. Ces mécanismes sont appelés les voies de biotransformation qui passent essentiellement par deux phases réactionnelles(32):

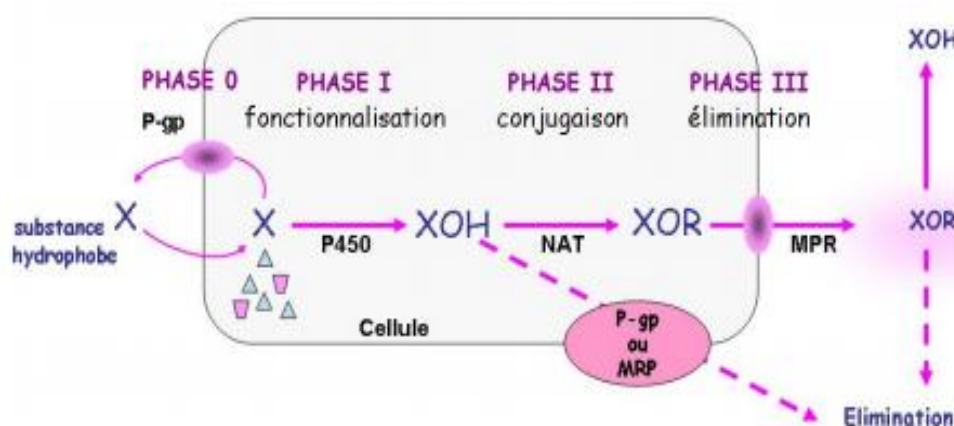


Figure 5: Représentation schématique du métabolisme des xénobiotiques

X : xénobiotique hydrophobe ; **XOH** : métabolite plus polaire du xénobiotique ; **XOR** : xénobiotique conjugué ; **P450** : Cytochrome P450 ; **NAT** : N-acétyltransférase ; **MRP** : Multi Drug Resistance Proteins ; **P-gp** : P-glycoprotéines (33)

Les réactions de phase I : La plupart des réactions de phase I sont catalysées par les isoenzymes du cytochrome P450. La fonction principale des isoenzymes est de catalyser les réactions de mono-oxygénation induisant un groupement polaire en utilisant l'oxygène de l'air, et cela pour obtenir un produit avec une forte polarité et plus hydrophile.

Après le processus métabolique de la première étape, certains substrats peuvent être conjugués à des composés endogènes, subissant ainsi une réaction de phase II(34)

Les réactions de phase II : Les réactions de phase II sont principalement catalysées par les transférases et sont définies par la liaison du médicament ou de ses métabolites ou les

groupements polaires de la phase I au substrat endogène. Ces réactions augmentent le plus souvent l'hydro solubilité du substrat et aboutissent en général à des composés biologiquement inactifs(34)

2-Les transférases

Il existe différents types de transférases classées selon le type de composé endogène utilisé, et le type de substrat conjugué. Par exemple, la glutathion-S-transférase utilise le glutathion comme composé endogène pour conjuguer principalement les époxydes et les dérivés nitrés. Alors que la N-acétyltransférase utilise l'Acétyle Coenzyme A pour conjuguer plusieurs composés.

2.1. La glutathion s-transférases (GST) :

La famille des Glutathion- S-Transférase (GSTs) sont donc des enzymes qui catalysent des réactions de conjugaison avec plusieurs composés endogènes et exogènes jouant un rôle clé dans la détoxification. Ils sont responsables du métabolisme de plusieurs composés cancérigènes tels que les époxydes et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (composants cancérigènes du tabac, benzo[a]pyrène), par leur conjugaison avec le glutathion réduit (35)

Les GST humaine sont réparties selon leurs propriétés structurales et biochimiques en 5 groupes différents par leurs gènes, leurs localisations et la nature de leurs substrats (GSTA, GSTT, GSTM, GSTK, GSTP). Plusieurs de ces gènes présentent des polymorphismes accompagnés de changements dans les activités enzymatiques pouvant être associé au développement et la progression de différents cancers(36)

2.2.Les N-acétyl transférases

Il s'agit d'enzyme cytosolique de phase II responsable de la biotransformation de divers composés arylamines, aryl-hydrazines et aryl-hydroxylamines. Leur découverte est attribuée à Margaret Bodansky en 1952, qui avait constaté que le tissu hépatique humain pouvait acétyler la p-aminobezoïque (PABA), un précurseur de l'acide folique en utilisant un groupe enzymatique les N-acétyl transférases(37)

Cependant, la découverte du polymorphisme d'acétylation s'est faite en 1954, suite aux différences de réponse observées chez les patients tuberculeux traités à l'isoniazide(38).L'administration de ce traitement permet d'observer des variations du temps de son élimination sous forme de dérivés conjugués inactifs chez les patients. Cela a permis

de classer les malades selon leur profil d'acétylation en acétyleurs rapides (AR) avec une activité enzymatique normale, acétyleurs lents (AL) avec une activité enzymatique diminuée, et les acétyleurs intermédiaires (AI)(39)

a-Fonction des N-ACETYL TRANSFERASES :

Les N-acétyl transférases (NATs) ont pour rôle de catalyser le transfert d'un groupe acétylé issu de l'acétylcoenzyme A sur l'azote du groupement amine primaire (-NH₂) ou hydrazine (-NH-NH₂) d'une molécule aromatique ou arylamine receveuse. La substance formée est une arylamide(40).

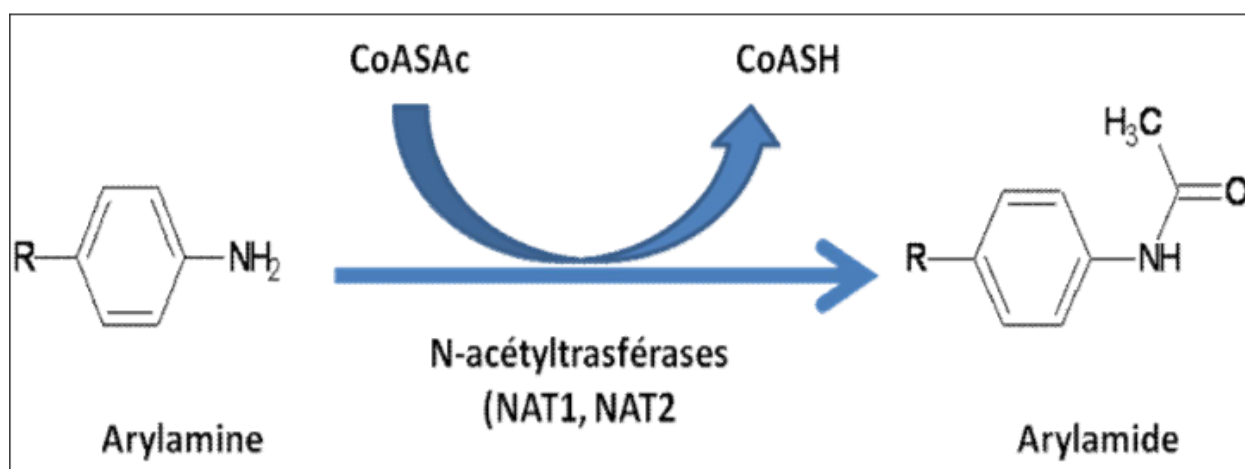


Figure 6: Réaction de N-acétylation des xénobiotiques par les NAT

En plus des réactions de N-acétylation, les NATs peuvent catalyser la O-acétylation de substrats aromatiques N-hydroxylés, ainsi que la N-, O-trans acétylation intramoléculaire de composés N-hydroxylés et N-acétylés. La N-acétylation est considérée comme exerçant une détoxification relative des arylamines, puisque cette réaction les rend moins actives, alors que la O-acétylation serait plutôt activatrice (41).

b- Les gènes codant pour les N-ACETYL TRANSFERASE :

De longues recherches ont permis d'identifier plusieurs gènes codant pour les N-Acétyl transférases (NAT) NAT1, NAT2, NAT3 et NAT4, dont les plus importants sont NAT1, NAT2.

- **NAT1** : localisé sur le chromosome 8p22, et est principalement exprimé dans le foie et dans de nombreux tissus extra hépatiques, les reins, les poumons et les cellules sanguines. Il joue un rôle crucial dans le métabolisme de divers composés, y compris les médicaments, les toxines et les substances endogènes. (42)

- **NAT2** : situé à proximité de NAT1 sur le chromosome 8p22, et s'exprime principalement dans le foie et les intestins. Il est important pour le métabolisme des médicaments et des amines aromatiques, et des hydrazines et des substances cancérigènes (43)

- **NAT3** : localisé sur le chromosome 22q11.23, et s'exprime principalement dans le cerveau et le système nerveux central. Sa fonction exacte n'est pas encore entièrement comprise, mais on pense qu'elle joue un rôle dans le métabolisme de certains neurotransmetteurs.

- **NAT4** : également localisé sur le chromosome 8p22, et code pour une enzyme inactive chez l'humain en raison de mutations génétiques. On pense qu'il a joué un rôle ancestral dans le métabolisme des composés chez les premiers hominidés.

La variabilité génétique au sein de ces gènes peut affecter l'activité des enzymes, ce qui peut avoir un impact sur le métabolisme des médicaments et la susceptibilité aux maladies (43)

Le gène NAT1 a une taille de 33kDa et le gène NAT2, à une taille de 31kDa, avec deux exons dont seul l'exon 2 de 870pb est codant. Ces deux gènes partagent 87% d'homologie nucléotidique dans la région codante qui se traduit par 81% d'homologie au niveau de la séquence des acides aminés(43).

L'expression des gènes NAT1 et NAT2 donne naissance à deux protéines fonctionnelles de 290 acides aminés (aa) différentes entre elles, que par 55 acides aminés au niveau de la région C terminale(44)

c- Le polymorphisme génétique des N-acétyl transférases

L'analyse et la caractérisation des gènes NAT1 et NAT2 a permis de mieux comprendre leur structure et leur régulation et a révélé l'existence de polymorphismes génétiques dans ces gènes. Le séquençage de la région du bras court du chromosome 8, a confirmé l'existence de plusieurs mutations ponctuelles pour chacun des gènes, donnant naissance aux différentes formes alléliques. Ce polymorphisme peut affecter l'activité enzymatique et influencer la réponse aux médicaments et aux substances toxiques (44)

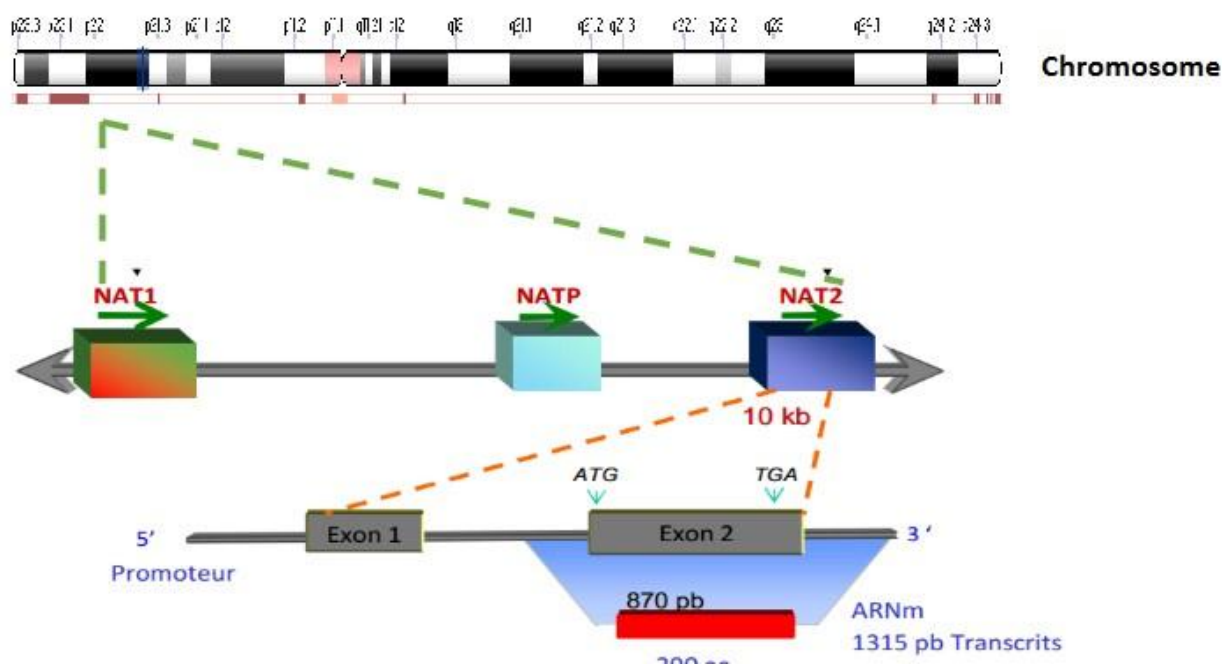


Figure 7: localisations et structure du gène NAT2 (rant et al.,1983 ;Blum et al.,1990)

Nous allons particulièrement nous intéressé au polymorphisme du gène NAT2 qui a fait l'objet de notre travail de recherche.

Le polymorphisme d'acétylation NAT2 est important en pharmacologie clinique et en toxicologie grâce à son rôle principal dans l'activation et/ou la désactivation d'un nombre important et diversifié d'amines, d'hydrazines aromatiques, et les médicaments utilisés en médecine clinique(39)

Le gène NAT2 est hautement polymorphe, avec divers polymorphismes mono-nucléotidiques (SNP) identifiés, et qui sont responsables des phénotypes d'acétylations observés. La plupart des variantes NAT2 portent des substitutions nucléotidiques (mutation faux-sens) qui diminuent l'expression des gènes, l'activité enzymatique ou la stabilité enzymatique, ce qui affecte les fonctions N - ou O – acétylation.

Neuf substitutions nucléotidiques ponctuelles ont été identifiées dans la séquence codante NAT2. Sept d'entre elles sont des transitions entrainant chacune une substitution d'acide aminé et huit altèrent au moins un site de restriction. Quinze allèles sont actuellement connus (tableau 02), parmi lesquels treize allèles majeurs, rencontrés à des fréquences significatives dans plusieurs populations. Chacun de ces treize allèles a été corrélé à une activité de N-acétylation, deux variant rares restent à activité inconnues. L'allèle NAT2*4 est considéré comme l'allèle de référence ou l'allèle sauvage en l'absence de toute mutation

ponctuelle Toutes les autres formes diffèrent de l'allèle de référence par une, ou plusieurs substitutions nucléotidiques(45)

Ces mutations peuvent avoir des conséquences différentes, puisqu'elles peuvent être silencieuses ou peuvent altérer la séquence en acide aminé entraînant une modification du statut d'acétylation par modification du niveau d'activité de l'enzyme, par une variation quantitative ou qualitative par variation d'affinité au substrat. Il y aura donc des acétyleurs rapides (RAs), intermédiaires (IA) et des acétyleurs lents (SA) (45)

Les individus homozygotes pour l'allèle lent ou double hétérozygotes pour les allèles lents, sont considérés comme acétyleurs lent avec une activité enzymatique diminuée. Les individus homozygotes pour l'allèle rapide sont considérés comme acétyleurs rapide, alors que les individus hétérozygotes possédant un allèle lent et un allèle rapide sont considérés comme acétyleurs intermédiaire (45)

Tableau 2: Principaux allèles du gène NAT2 humain(45)

Polymorphisme	Position nucléotidique polymorphe (SNP)	Acides aminés Changés	Activité enzymatique
	191 282 341 434 481 590 803 845 857		
NAT2*4	G C T A C G A A G		Accélérée
NAT2*5B	C T	Ile114Thr	Diminuée
NAT2*5B	C T G		Diminuée
NAT2*5C	C G		Diminuée
NAT2*6A	T A	Arg197Gln	Diminuée
NAT2*6B	A		Diminuée
NAT2*6C	T A G		Diminuée
NAT2*7A	A	Lys268Arg	Diminuée
NAT2*7B	T A		Diminuée
NAT2*12A	G	Lys268Arg	Accélérée

NAT2*12B	T	G	Accélérée
NAT2*13	T		Accélérée
NAT2*14A	A	Arg64Gln	Diminuée
NAT2*14B	A T		Diminuée
NAT2*17		C	Gln145Pro
NAT2*18		C	Lys282Thr

d-Association entre le polymorphisme du gène NAT2 et le cancer:

L'association entre le type d'acétylation et le risque d'autres maladies a été approfondie. Il est largement reconnu aujourd'hui que la susceptibilité individuelle aux maladies auto-immune, aux maladies neuro-dégénératives, cardiovasculaires et en particulier les cancers dépend de divers facteurs génétiques et environnementaux, ce qui semble jouer un rôle crucial dans l'augmentation du risque de développer plusieurs maladies en plus des cancers (46)

Le polymorphisme des enzymes du métabolisme des xénobiotiques influence la susceptibilité individuelle aux carcinogènes chimiques.

L'environnement est principalement affecté par l'exposition à des polluants, des produits chimiques industriels ou autres éléments nuisibles, les voies de bio transformation par l'intermédiaire des enzymes de détoxification en général et par les NATs en particulier vont se charger des réactions métaboliques, pour former des métabolites faciles à éliminer. Cependant il arrive que ces enzymes mènent à la bio-activation de composés potentiellement nocifs (47)

Il arrive qu'après la phase I du métabolisme et à la suite de l'action des enzymes spécifiques de cette phase, ou alors à l'issue de la phase II de détoxification, si les métabolites sont insuffisamment éliminés, il se forme des métabolites fonctionnalisés doués d'une forte réactivité chimique. Ces métabolites réactifs, sont capables de se fixer de façon covalente et stable sur les acides nucléiques (ADN), en formant des adduits (adduits pour addition de produits). Ces adduits, s'ils ne sont pas éliminés ou alors produits seront mutagène et puis cancérigène. Puisque les mutations somatiques et l'instabilité génomique formées pourra initier la production de tumeurs cancéreuse (48)

De nombreux facteurs autres que le polymorphisme des enzymes de détoxification (phase I et phase II) sont également susceptibles de jouer un rôle dans la modulation du risque au cancer, tels que l'exposition aux carcinogènes qui pourront provoquer des tumeurs dans des tissus excrétoires loin du site d'administration, le type et la durée de l'exposition, les facteurs de susceptibilité toxico-dynamique et le patrimoine génétique ainsi que l'état clinique de l'individu (48)

e- Association entre les N-acétyl transférases 2 et le Cancer de la vessie :

Depuis que les arylamines ont été reconnues comme des composés responsables de la forte incidence du cancer de la vessie chez les travailleurs de l'industrie des colorants (49), l'implication du polymorphisme des NAT2 dans la carcinogenèse de la vessie a été très étudiée. Dans les années 1980, plusieurs études ont montré que le risque accru du cancer de la vessie était plus élevé chez les acétyleurs lents (50). Cependant cette association n'est pas spécifique qu'aux employés dans le domaine de l'industrie des colorants, mais d'autres profils étaient aussi concernées tel que les fumeurs. L'histoire du tabagisme, le profil d'acétylation des NAT2 et le risque du cancer de la vessie ont aussi été examinés dans différentes ethnies (51)

De plus, d'autres études ont pu montrer l'association entre la consommation d'alcool, les individus ayant le profil d'acétyleurs lents et le risque au cancer de la vessie (52), puisque le risque de développer le cancer de la vessie chez les alcoolo-dépendants est de trois fois plus important en raison de cette combinaison (53).

Le risque de survenue du cancer de la vessie pourrait être lié aux différences de vitesse de métabolisation des arylamines et des amines hétérocycliques chez les acétyleurs lents et les acétyleurs rapides. Chez les acétyleurs lents, les métabolites N-hydroxy-arylamines sont plus formés dans le foie que chez les acétyleurs rapides et ceci suite à la compétition entre la voie de la NAT2 et celle des enzymes du cytochrome P450. Les N-hydroxyarylamines seront ensuite transportées vers la vessie, soit sous forme de glucurono-conjuguée, soit librement. Les ions arylazonium (ions aryl-nitreniums) pourraient former des adduits à l'ADN dans la vessie (54).

Matériel et Méthodes

1-La stratégie de la recherche :

Une recherche bibliographique approfondie a été effectuée à l'aide de la base de données et moteurs de recherche scientifique tel que PubMed, Google scholar, Science Research et researchgate pour identifier des études établis entre 2000 et 2020, contenant des informations sur le statut d'acétylation du gène NAT2 chez les patients atteints d'un cancer de la vessie et les individus sains, et cela sur des populations d'origine différentes.

Les mots-clés utilisés pour cette recherche comprenaient "N-acétyltransférase (NAT2) et cancer de la vessie.

Nous nous sommes essentiellement intéressés aux publications potentiellement associées à notre thème de recherche, en vérifiant leurs titres et résumés, puis une lecture plus approfondi des publications les plus pertinentes. Un examen des listes bibliographiques des articles sélectionnés a également été effectué.

2-Critères d'inclusion et d'exclusion:

Critères d'inclusion:

- **Type d'étude:** Études cas-témoins explorant le rôle du statut d'acétylation NAT2 dans le risque au cancer de la vessie.
- **Population d'étude:**
 - **Groupe cas:** ce sont les patients diagnostiqués cliniquement avec un cancer de la vessie.
 - **Groupe témoin:** ce sont les individus sains, d'âge et de sexe similaires à la population de malade, sans antécédents de cancer.
- **Présentation des résultats:** Rapports de cotes ou odds ratio (OR) avec intervalles de confiance (IC) à 95% disponibles.
- **Données génotypage:** Informations sur le statut d'acétylation NAT2 (acétylation lente ou rapide) des patients et des témoins disponibles pour pouvoir les extraire et les utiliser dans nos résultats.

Critères d'exclusion:

Les méta-analyses portant un critère d'exclusion ont été exclues de notre étude.

- **Absence de groupe témoin:** Études sans groupe témoin comparatif.
- **Absence de données sur le statut d'acétylation NAT2:** Études ne rapportant pas le statut d'acétylation NAT2 des participants ou avec des données incomplètes.

- **Types d'articles:** les documents de conférence ou de synthèse narrative, les chapitres de livres et les documents de commentaires.

3-Extraction des données:

Pour chaque étude incluse dans l'analyse, les informations suivantes ont été extraites:

- **Auteur principal:** Nom du premier auteur de l'étude.
- **Année de publication**
- **Conception de l'étude:** Type d'étude, soit cas-témoins ou étude de cohorte.
- **Groupe ethnique:** Caractéristiques ethniques et pays d'origine des participants à l'étude.
- **Gène:** Gène spécifique étudié dans le cadre de l'analyse, à savoir NAT2.
- **Polymorphisme:** Polymorphisme génétique du gène NAT2 examiné dans l'étude.
- **Phénotype:** Phénotype d'intérêt, dans ce cas précis, malades ayant le cancer de la vessie et les témoins, ainsi que le statut acétyleur lent et rapide.
- **Répartition des génotypes:** Nombre de participants dans chaque groupe de génotype considéré pour les cas et les contrôles.
- **Technique de génotypage:** Méthode utilisée pour déterminer les génotypes des participants.
- **Mesure des effets:** Estimation de l'association entre le polymorphisme génétique et le risque au cancer de la vessie, exprimée sous forme de calcul de l'odds ratio [OR] avec son intervalle de confiance (IC) à 95%.
- **Variables d'ajustement:** Variables prises en compte lors de l'analyse statistique pour contrôler les facteurs confondants potentiels.

4-Analyse statistique

Les études incluses dans la méta-analyse ont révélé une association significative entre le risque de cancer de la vessie et le statut d'acétylation lente du gène NAT2. Cette association a été évaluée pour chaque étude en utilisant des mesures d'effet, à savoir les rapports de cotes (OR) accompagnés de leurs intervalles de confiance (IC) à 95%.

Afin de visualiser l'impact de la taille de l'échantillon sur les résultats, les valeurs d'OR ont été extraites à partir des études sélectionnées. L'analyse statistique de ces travaux a été réalisée pour la plupart à l'aide du logiciel Stata version 6.0, en particulier du module META (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Résultats et Discussion

Résultats et Discussion

Dans le but d'éclaircir la relation entre le phénotype lent de la N-acétyl transférase 2 (NAT2) et le risque au cancer de la vessie au sein de diverses populations ethniques, plusieurs études concernant l'association entre NAT2 et le cancer de la vessie ont été identifiées. Le tableau I récapitule 22 études cas-témoins retenus pour établir notre étude comparative. Toutes ces études se sont penchées sur l'impact de la NAT2 sur le risque au cancer de la vessie (Ribouh-Arras et al., 2019 (55) ; Nasr et al., 2017 (56) ; Krech et al., 2017(57) ; Ebbinghaus et al., 2017 (58); Lukas et al., 2017 (59); Quan et al., 2016 (60); Hosen et al., 2015 (61); Pesch et al., 2013 (62) ; Cui et al., 2013(63) ; Klimčáková et al 2011 (64); Tao et al., 2011 (65); Tao et al., 2012 (66); Rouissi et al., 2009 (67) ; Ouerhani et al., 2009 (68); Lin et al., 2009 (69); Covolo et al., 2008 (70) ; Carreón et al., 2006 (71); McGrath et al., 2006 (72); El Desoky et al., 2005 (73) ; Mittal et al., 2004 (74); Gago-Dominguez et al., 2003 (75); Cascorbi et al., 2001(76)).

Dix-neuf études se sont basées sur l'étude des génotypes de NAT2, tandis que trois études n'utilisent que le phénotype (lent et rapide). De plus certaines études se sont également intéressées à l'influence de certains facteurs tels que le tabagisme et les expositions professionnelles.

Résultats et Discussion

Tableau 3: Principales caractéristiques des 22 études cas-témoins incluses dans cette méta-analyse

Nom d'auteur principal et l'année	Groupe ethnique	Nombre de cas	Nombre de témoins	OR/IC à 95%	P valeur	Technique de génotypage	Acétylation %			
							Cas		Témoins	
							Lent	Rapide	Lent	Rapide
ASMA RIBOUH-ARRAS 2019 (55)	Algérien	175	189	2.45 (1.41-4.35)	0.05	PCR/Séquençage	150 (85.71)	25 (14.29)	134 (70.90)	55 (29.10)
Rami Nasr 2017 (56)	Liban	115	306	1,157(0.738-1.815)	0.30	PCR-RFLP	76 (66.10)	41 (28.70)	192 (62.70)	114 (37.2)
Eugen Krech 2017 (57)	Allemagne	206	207	1.34 (0.85-2.10)	0.20	PCR-RFLP	127 (62)	119 (58)	79 (38)	87 (42)
Dörte Ebbinghaus 2017 (58)	Hongrie	182	78	1.01 (0.55-1.85)	0.98	PCR/Séquençage	116 (64)	65 (36)	44 (59)	30 (41)
Cordula Lukas 2017 (59)	Allemagne	143	337	0.93 (0.58-1.50)	0.77	PCR	76 (54)	65 (46)	194 (58)	141 (42)
Lei Quan 2016 (60)	Chine	494	507	1.5 (1.10-2.06)	0.00005	/	77 (15.58)	401 (81.16)	78 (15.38)	395 (77.88)
Md. Bayejid HOSEN 2014 (61)	Bangladesh	102	140	4.45(2.26-8.77)	0.05	PCR-RFLP	37 (36.3)	65 (63.7)	15 (10.7)	125 (89.3)

Résultats et Discussion

BeatePesch 2013 (8)	Caucasien	607	695	1.02(0.81-1.29)	0.05	PCR/Séquençage	389 (64.1)	218 (35.9)	445 (64)	250 (36)
XiaoyiCui 2012(61)	Japon	282	257	3.41 (1.68-6.87)	0.05	PCR-RFLP	36 (12.8)	12 (4.7)	123 (43.6)	245 (95.3)
Lucia Klimcáková 2011 (62)	Slovaque	90	274	1.90 (1.15-3.16)	0.02	PCR-RFLP	61 (67.78)	29 (32.22)	144 (52.55)	130 (47.45)

Résultats et Discussion

Li Tao 2011(65)	Shanghai	514	519	1.40 (1.05- 1.88)	0.023	/	137 (26.39)	382 (73.60)	105 (20.42)	409 (79.57)
Li Tao 2010(66)	Shanghai	195	261	3.22 (1.06- 9.84)	0.01	/	38 (22)	135 (78)	39 (18)	178 (82)
Kamel Rouissi 2009(67)	Tunisie	125	125	1.39 (0.82 - 2.37)	0.01	PCR-RFLP	45 (36)	80 (64)	36 (28.8)	89 (71.2)
Ouerthani, S 2009(68)	Tunisie	90	110	1.36 (0.75- 2.44)	0.19	PCR-RFLP	34 (37.77)	56 (62.22)	34 (30.90)	76 (69.09)
Jie Lin 2009(69)	Texas	884	878	1.42 (1.08- 1.86)	0.01	SDS standard/méthode de la protéinase K	281 (62.17)	171 (37.83)	264 (52.38)	240 (47.62)
LoredanaCovolo 2008(70)	Italie	197	211	1.61 (1.12- 2.28)	/	PCR-RFLP	120 (60.91)	77 (39.09)	110 (52.13)	101 (47.87)
Tania Carreón 2006(71)	Chine	68	107	0.3 (0.1- 1.0)	0.36	PCR-RFLP	6 (8.82)	62 (91.18)	25 (23.15)	83 (76.85)
Monica McGrath 2006(72)	Etat unis	217	527	1.76 (0.88 -3.52)	0.15	PCRTaqMan	148 (81.10)	20 (11.90)	327 (75.35)	107 (24.65)
El Desoky 2005(73)	Egypte	55	61	1.4 (1.2- 1.6)	0.05	PCR	43 (78.20)	41 (67.20)	12 (21.80)	20 (32.8)
RAMA D. MITTAL 2004(74)	Inde	101	110	1.18 (0.69 - 2.03)	0.583	PCR-RFLP	51 (50.5)	50 (49.5)	59 (53.64)	51 (45.36)
Manuela Gago- Dominguez 2003(75)	Los Angeles	159	164	2.9 (1.2- 7.5)	0.008	PCR multiplex	33 (50.77)	32 (49.23)	13 (44.83)	16 (55.17)
IngolfCascorbi 2001(76)	Caucasien	425	343	5.96 (2.96 -12.0)	< 0.0001	PCR-RFLP	229 (66)	118 (34)	172 (59.52)	117 (40.48)
Total :		5421 (100)	6406 (100)				2310 (50.52)	2262 (49.47)	2644 (46.36)	3059 (53.63)

Résultats et Discussion

Notre analyse a inclus un total de 11827 sujets, répartis en 5421 patients atteints de tumeurs vésicales, confirmés histologiquement, de stades et de grades de sévérité variés, ainsi que 6406 témoins, comprenant des individus présumés sains ou des patients hospitalisés diagnostiqués avec d'autres pathologies autres que des tumeurs vésicales. Les sujets sont des deux sexes, d'âge variable et venant d'origines ethniques différentes puisque 10 études ont porté sur la population caucasienne, 8 sur la population asiatique et 4 sur la population africaine.

I- Analyse des résultats en fonction du profil d'acétyleur lent :

L'analyse des résultats montre que les acétyleurs lents, associé à une activité enzymatique diminué, porteurs des génotypes homozygotes ou double hétérozygotes pour les allèles NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7 et NAT2*14 était retrouvé, chez 2310/4572 Malades avec une fréquence moyenne de 50.52% par rapport à 2644/3059 témoins correspondant à 46.36%, sur l'ensemble des 22 études considérées, cette différence est significative ($p < 0,05$).

Cette fréquence présente d'importante variation ethnique Mais quel que soit l'étude choisi, et le groupe ethnique pris en considération, les acétyleurs lents sont toujours plus élevé chez le groupe de malades par rapport au groupe de témoin. Le pourcentage le plus élevé du phénotype acétyleur lent (85.71%) a été retrouvés dans la population de malades algérienne.

II- analyse des résultats en fonction de la valeur de l'Odds ration

Les ORs pour le cancer de la vessie associé aux acétyleurs lents sont aussi présentés dans le tableau 1.

Une association significative pour la majorité des études entre le phénotype lent de la NAT2 et le risque au cancer de la vessie dans tous les groupes ethniques, avec des odds ratio (OR) allant de **1.01(0.55-1.85)** à **5.96(2.96-12.0)**. Cette association était particulièrement forte dans les populations caucasienne et asiatique Ces résultats suggèrent donc que le profil acétyleur lent pourrait jouer un rôle crucial dans la susceptibilité au cancer de la vessie.

Effectivement, Ces variations génétiques et polymorphique ont été impliquées dans l'apparition de plusieurs cancers, dont le cancer de la vessie (77). L'enzyme N-acétyl transférase 2 (NAT2) participe au métabolisme de divers agents cancérigènes. La capacité réduite des acétyleurs lents à détoxifier les carcinogènes, notamment ceux contenus dans le tabac, les expose à un risque plus élevé de développer un cancer de la vessie par

Résultats et Discussion

augmentation de l'accumulation de métabolites nocifs pouvant endommager l'ADN et favoriser la tumorigenèse par risques de mutations au niveau des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs (77, 74). Ces mêmes observations ont été faites dans plusieurs autres méta-analyses (78, 79, 80, 81).

III-Analyse des résultats en fonctions de la distribution ethniques

Nos 22 études ont été regroupées selon trois groupes ethniques : population caucasienne, population nord-africaine et la population asiatique (tableau 2).

L'analyse plus approfondie de ce tableau a permis de révéler une distribution hétérogène du phénotype NAT2 (lent et rapide) au sein des populations ethniques étudiées. Dans les populations témoins, la prévalence du phénotype lent était la plus élevée chez les Caucasiens (55,38%), suivie des Africains (44,53%) et des Asiatiques (28,81%).

En effet, la différence de distribution du phénotype acétyleur lent entre les multiples populations a déjà été décrite. Cependant la majorité des études montrent que la population d'Afrique du Nord compte parmi la plus riche en acétyleurs lents, alors que les populations caucasiennes comptent des proportions en moyenne équivalentes d'acétyleurs rapides et d'acétyleurs lents. Les Chinois et les asiatiques en général sont essentiellement acétyleurs rapides, avec seulement 10 à 20% d'acétyleurs lents (77, 82, 83). Dans notre étude, les populations africaines ne sont pas majoritaires et les données de ces populations étaient assez limitées.

Résultats et Discussion

Tableau 4: tableau des principales caractéristiques des 22 études selon les groupes ethniques

Groupe ethnique	Nombre de cas	Nombre de témoins	Acétylation (%)				OR/ IC95%
			Cas		Témoins		
			lent	Rap	lent	Rap	
Caucasien	3110 (57.36)	3386(52.80)	1580 (60.43)	914 (37.35)	1792 (55.38)	1219 (39.90)	1.18 (1.06-1.32)
Nord Africain	445(8.20)	485 (7.57)	272 (61.12)	202 (45.39)	216 (44.53)	240 (49.48)	1.5 (1.16-1.94)
Asiatique	1871 (35.42)	2207 (35.39)	458 (24.47)	1146 (61.25)	636 (28.81)	1600 (72.49)	1.01 (0.88-1.16)
Total	5421 (100)	6412 (100)	2310 (42.61)	2262 (41.72)	2644 (41.27)	3059 (47.75)	1.18(1.09-1.28)

La distribution du phénotype est aussi différente d'une population à une autre concernant les malades, avec 61.12% dans la population nord- africaine par rapport à 24.47% dans la population asiatique.

Concernant la valeur du OR, nos résultats montrent que les trois populations montrent une association entre le phénotype lent NAT2 et le risque de cancer de la vessie.

Dans la population africaine c'est la population algérienne qui montre la plus forte association, avec un OR= (OR= 2,45 ; 95%IC= [1,41-4,35], cette valeur est moins importante dans la population tunisienne et égyptienne. Ces mêmes auteurs ont rapporté que les génotypes NAT2*5/5 et NAT2*5/6 sont les plus caractéristiques du phénotype acétyleur lent, l'allèle NAT2*7 est assez rare et l'allèle NAT2*14 est assez présent par rapport aux autres populations ethniques (**55, 67, 68, 73**).

Dans le groupe ethnique asiatique, toutes les études ont montré une association entre l'acétylation lente du NAT2 et la carcinogénèse vésicale. Le travail de Hosen et al. (2014) au Bangladesh (**61**) montre un OR = 4,74 ; 95%IC= [2,42-9,27].Seule l'étude de Carreon et al. (2006) (**71**) a rapporté que l'acétylation lente ne serait pas associé à la susceptibilité

Résultats et Discussion

d'apparition du cancer de la vessie (OR = 0,32 ; 95%IC= [0,12-0,83]). En effet, ces auteurs ont cherché l'association entre l'acétylation lente du NAT2 et la carcinogénèse vésicale chez des travailleurs ayant été exposé au benzidine dans leur secteur professionnel. Pour la benzidine, qui est une diarylamine, la N-acétylation n'est pas un mécanisme de détoxification. Cette substance est le plus souvent prise en charge dans le foie par glucuronidation hépatique et excrétées dans la lumière de la vessie sous forme de glucuronides.

Par conséquent l'acétylation lente devient dans ce cas un facteur protecteur du cancer vésical induit par benzidine (71).

Dans le groupe ethnique caucasien, La plupart des études ont montré l'association entre l'acétylation lente du NAT2 et le cancer vésicale avec des OR variables allant de OR= 1,01; 95%IC= [0.55-1.85] en Hongrie (58), jusqu'à OR= 5.96; 95%IC= [2.96-12] (76). Seule l'étude menée en Allemagne (59) montre une absence d'association entre le statut d'acétylation NAT2 et le risque du cancer vésical, ceci pourrait être dû à la différence non significative de distribution du phénotype d'acétylation entre la population témoin et malades (59).

Par ailleurs, et si l'on tient compte des résultats de l'ensemble des études décrites pour chaque population ethnique étudiée, le risque du phénotype d'acétylation NAT2 semble être plus accru pour la population africaine (OR = 1,5 ; IC à 95 % = 1,16-1,94), suivi par la population caucasienne (OR= 1,18 ; 95%IC= [1,06-1,32]. Ce résultat est conforme aux méta-analyses précédentes (78, 80, 84)

L'influence de la consommation de tabac et d'alcool, la variation en fonction de l'âge et du sexe n'a pas pu être vérifiée dans notre étude de comparaison, en raison du manque de renseignements dans les articles sélectionnés.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspective :

Notre méta-analyse regroupant 22 études cas-témoins, apporte une analyse approfondie porté sur l'impact du phénotype lent du gène de détoxification de la phase II, NAT2, et sa relation avec le cancer de la vessie.

Nos résultats montrent une association reliant le polymorphisme NAT2, en particulier le phénotype acétyleur lent, à un risque accru au cancer de la vessie dans diverses populations ethniques. Cette association est particulièrement forte chez les Caucasiens et les Africains, tandis que les résultats chez les Asiatiques, rest en tmoins concluants.

Ce phénotype est le résultat de mutations faux-sens qui entraînent une forte réduction de l'activité de la protéine NAT2 conduisant à un défaut de détoxification des substances carcinogènes, créant un effet génotoxique, favorisant la tumorigénèse.

Cette méta-analyse ouvre la voie à de nouvelles recherches pour une meilleure compréhension du rôle du polymorphisme NAT2 dans le développement du cancer de la vessie et développer ainsi, des approches et stratégies de prévention ciblées et thérapeutiques plus personnalisées. L'intégration du génotypage NAT2 dans les pratiques cliniques pourrait contribuer à améliorer la prise en charge des patients à risque et à réduire l'impact global du cancer de la vessie. Pour cela il serait intéressant de prévoir dans nos perspectives :

- Elargir cette étude a d'autre population, essentiellement à la population africaine, car les effectifs disponibles concernant ce groupe ethnique étaient beaucoup plus bas que pour les autres groupes (caucasiens et asiatiques)
- Identifier les formes alléliques de NAT2 les plus représentés dans chaque groupe ethnique et qui seraient le plus en relation avec l'apparition du cancer de la vessie.
- Examiner l'impact conjoint des polymorphismes NAT2 avec d'autres facteurs de risque, tels que le tabagisme et l'exposition professionnelle.
- Examiner l'effet combiné du gène NAT2 et d'autres gènes de détoxification (GST, CYP450)
- Déterminer l'utilité du profil acétylateur NAT2 pour l'optimisation des traitements du cancer de la vessie

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

1. <https://www.netdoctor.co.uk/conditions/cancer/a10301/bladder-cancer/>
2. Schünke M, Schlute E, Schumacher U. Atlas d'anatomie. Tome 2 : cou et organes internes. (Ed) Maloine. France. 2007
3. <https://anatomiehumaine.wordpress.com/systeme-urinaire-2/>
4. Rouviere H, Delmas A. Anatomie humaine descriptive topographique et Fonctionnelle. Tome 2 : Tronc. (Ed) Masson 14^{ème}. 2001 : 542-553
5. Molinie V. Embryologie et histologie normale de la vessie. Pathologies des voies urinaires excrétrices, Editions ELSEVIER-MASSON (2008), P (33-40).
6. <https://www.chudequebec.ca/patient/maladies-soins-et-services/traitements-et-examens/traitements/resection-transuretrale-de-tumeur-de-vessie-rtutv.aspx>
7. Chan E., Ng, C., Hou S., Yip, S., Using urine microscopy and cytology for early detection of bladder cancer in male patients with lower urinary tract symptoms. *nephrology*, 2011. 43, 289-294
8. [https://urologie-davody.fr/cancer-vessie/epidemiologie/statistiques-concernant-cancer-de-vessie/Le cancer de la vessie dans le Nord et de l'Ouest](https://urologie-davody.fr/cancer-vessie/epidemiologie/statistiques-concernant-cancer-de-vessie/Le%20cancer%20de%20la%20vessie%20dans%20le%20Nord%20et%20de%20l'Ouest)
9. Institut national de santé publique (INSP). (2019). Registre des tumeurs d'Alger, 2018. Alger, Algérie : INSP
10. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1166708723001677>
11. <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/rein-et-voies-urinaires/cancer-vessie/facteurs-de-risque/les-facteurs-environnementaux.html>
12. <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-de-la-vessie>
13. Hery M. Cancer de la vessie et risques professionnels. (Ed) EDP sciences. Paris. 2009 :346.
14. Cancer Research UK. (2010, June 23). Bladder cancer risks and causes. (Reviewed Édition). Birmingham, UK: Cancer Research UK
15. Chopin D., Cappellen D., Radvanyi F., Gattegno B. Association française d'urologie en ligne. (Le 06/01/2002) Disponible sur : <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-17> (Consulté le : 05/01/2024).
16. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000; 103 : 211–25.
17. Zhengjun Kang, Yuhui Li, Yang Yu, ZhanGu. Research progress on bladder cancer molecular genetics. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2014; 10(2): 89-92.

Références Bibliographiques

18. Lièvre A, Laurent-Puig P. Mise au point : La voie de signalisation RAS/MAPK RAS/MAPK signaling pathway. *Cancéro dig.* 2010; 2(1) : 38-42.
19. Salinas-Sánchez AS, Lorenzo-Romero J M, Giménez-Bachs S, Sánchez F, M.J. Donate-Moreno, Rubio-Del-Campo A. Implications of p53 gene mutations on patient survival in transitional cell carcinoma of the bladder: a long-term study. *UrolOncol*, 26 (6) (2008), pp. 620-626.
20. Gui Y, Guo G, Huang Y, Hu H *et al.* Frequent mutations of Chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet* 2011, 43: 875-878
21. Irani J. Epidemiology of bladder cancer. *journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie.* 2003;13(5 Suppl 2):1207-8.
22. Bahriasediki I. Recherche de biomarqueurs pronostiques dans le cancer de la vessie dans la population Tunisienne..2016. Tunis
23. Brierley JD, Wittekind C (Eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn.2017.
24. <https://urologie-davody.fr/cancer-vessie/le-diagnostic/stadification-cancer-de-vessie/>
25. Rischmann P. Diagnostic des tumeurs de la vessie. *la revue du praticien* 2002, 52. R 2-35.
26. Defilippo N., Fortunato R. P., MellinzH.z: Intraveinuousurography: important adjuvant for diagnosis of lbladder tiumor.Br. J. Urol. 1984: 502-505.
27. [https://www.biron.com/fr/glossaire/La cytologie des urines \(cytologie, analyse d'urine de routine\).](https://www.biron.com/fr/glossaire/La%20cytologie%20des%20urines%20(cytologie,%20analyse%20d'urine%20de%20routine).)
28. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/partie-b-chapitre-vi-marqueurs-moleculaires-du-cancer-infiltrant-de-la-vessie>
29. Pfister C, Roupret M, Neuzillet Y. Recommendations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Bladder carcinoma. *Progré en Urologie.Elsevier Masson.* 2013 ;2 :105-125
30. Boyle H, Fléchon A , Droz JP. Cancer de la vessie /uretère ; therapeutique du cancer. (Ed) springer verlag. France.2011: 485-486
31. Alexandroff, A.B., Jackson, A.M., O'Donnell, M.A., James, K.J.T.L., 1999. BCG immunotherapy of bladder cancer
32. Dunod. Toxicologie fondamentale et appliquée 2016 page 34
33. [https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2019/Enzymes du métabolisme %20et du transport des%20C3%A9nootiques.pdf](https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2019/Enzymes%20du%20métabolisme%20et%20du%20transport%20des%20C3%A9nootiques.pdf)

Références Bibliographiques

34. Guengerich FP. Human cytochrome P-450 enzymes. *LifeSci*. 1992 50(20):1471-1478.
35. Strange R., Spiteri M., Ramachandran S., Fryer A. Glutathione-S-transferase family of enzymes *MutatRes. Journal of biological chemistry*. 2001; 482: 21–26
36. Sau A, Tregno, F, Valentino F, Federici, G., Caccuri, A. Glutathionetransferases and development of new principles to overcome drug resistance. *Journal of biophysics*. 2010; 500,116-122
37. Bodansky, M. The acetylation of p-aminobenzoic acid by human liver tissue. *The journal of Biological Chemistry*. 1952, 195, 445-454.
38. Hughes, H. B., Biehl, J. P., Jones, A. P., & Schmidt, L. H. (1954). Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheralneuritis. *American review of tuberculosis*, 70(2), 266-273.
39. Weber, W. W. (1987). *The acetylator genes and drug response*. Oxford University Press, USA.
40. Grant DM. Molecular genetics of the N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics*. 1993; 3: 45-50
41. Hein DW, Rustan TD, Doll MA, Bucher KD, Ferguson RJ, Feng Y, Furman EJ, Gray K. Acetyltransferases and susceptibility to chemicals. *ToxicolLett*. 1992; 64-65: 123–130
42. Spielberg SP. N-Acetyltransferases: Pharmacogenetics and clinical consequences of polymorphic drug metabolism. *J PharmacokinBiopharm* 1996. 24:509-520
43. Grant, D. M., Hughes, N. C., Janezic, S. A., Goodfellow, G. H., Chen, H. J., Gaedigk, A., Yu, V. L., & Grewal, R. Human acetyltransferase polymorphisms. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1997. 376(1-2), 61-70.
44. Woo WL, Chern T, Lau Y, Lai M, McBride, & V.M. Dixit Isolation and Characterization of a cDNA Encoding Human Arylamine N-Acetyltransferase. *The Journal of Biological Chemistry* 1990. Pages: 17202-17208
45. Vatsis KP, Martell K, Weber W. Diverse point mutations in the human gene for polymorphic NAT. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 88: 6333- 6337
46. Gawronska-Szklarz B, Luszawska-Kutrzeba T, Czaja-Bulsa G, Kurzawski G. Relationship between acetylation polymorphism and risk of atopic diseases. *Clin Pharmacol Ther*. 1999; 65: 562-569

Références Bibliographiques

47. Mohrenweiser HW. Genetic variation and exposure related risk estimation: will toxicology enter a new era? DNA repair and cancer as a paradigm. *Toxicol Pathol.* 2004; 32(Suppl. 1): 136-145
48. Sim E, Stanley LA, Risch A, Thygesen P. Xenogenetics in multifactorial disease susceptibility. *Trends Genet.* 1995; 11: 509-512
49. Weisburger JH. A perspective on the history and significance of carcinogenic and mutagenic N-substituted aryl compounds in human health. *Mutat Res.* 1997; 376: 261-266
50. Vineis P, Marinelli D, Autrup, H, Brockmöller J, Cascorbi I, Daly AK, Golka K, Okkels H, Risch A, Rothman N, Sim E, Taioli E. Current smoking, occupation, N-acetyltransferase-2 and bladder cancer: a pooled analysis of genotype-based studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2001; 10: 1249-1252
51. Taylor JA, Umbach DM, Stephens E, Castranio T, Paulson D, Robertson C, Mohler JL, Bell DA. The role of N-acetylation polymorphisms in smoking-associated bladder cancer: evidence of a gene-gene-exposure three-way interaction. *Cancer Res.* 1998; 58: 3603-3610
52. Lu CM, Chung MC, Huang CH, Ko YC. Interaction effect in bladder cancer between N-acetyltransferase 2 genotype and alcohol drinking. *Urol Int.* 2005; 75(4): 360-364
53. Sanderson S, Salanti G, Higgins J. Joint effects of the N-acetyltransferase 1 and 2 (NAT1 and NAT2) genes and smoking on bladder carcinogenesis: a literature-based systematic HuGE review and evidence synthesis. *Am J Epidemiol.* 2007; 166(7): 741-51
54. Bock KW. Metabolic polymorphisms affecting activation of toxic and mutagenic arylamines. *Trends Pharmacol Sci.* 1992; 13(6): 223-226
55. Ribouh-Arras A, Sbahi N., El Euch, H., Ben Younes, A., Bahloul, A., & Abid, A. (2019). Association between GSTP1, GSTM1, GSTT1, NAT2 and MTHFR polymorphisms and bladder cancer susceptibility in a Tunisian population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2019, 20(11), 3265-3272. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5356879/>
56. Nasr-Esfahani M., Hashemi, M., Ghadimi, R., & Sadighzadeh, M. The association between NAT2 polymorphisms and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2017, 21(1), 7-18. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037811192030593X>

Références Bibliographiques

57. EugenKrechH., Hutter S., Bouchardy, C., Wiklund, F., Stromberg, K., Mannermaa, A., Becher H. (2017). NAT2 acetylation phenotype and bladder cancer risk: results from the Scandinavian Bladder Cancer Case-Control Study. *International Journal of Cancer*, 2017.140(2), 382-390. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10761999/>
58. Ebbinghaus M., Li J., Brockmöller B., Ingelsson, E., Kellenhoff, A., Evans, A., ...&Hrafnsson, N. (2017). Variation in NQO1, GSTM1, GSTT1 and NAT2 and bladder cancer risk: pooled analysis of individual patient data from 18 studies. *International Journal of Cancer* 2017.141(1), 109-121. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1459966/>
59. Lukas, J., Janout, V., Soucek, P., Svoboda, P., Michalik, J., &Rösel, P. Polymorphisms of NQO1, GSTP1, GSTM1, GSTT1, and NAT2 genes and bladder cancer risk in the Czech Republic. *Neoplasma* 2017, 64(4), 523-530. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15122594/>
60. Quan W., Hu, J. J., Xu, J., Gu, H. F., Jin, Y., & Liu, Z. P. NAT2 polymorphisms and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Oncology Letters*, 2016.12(3), 1803-1808. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037811192030593X>
61. Hosen J., Khan, N., Islam, M. S., Morshed, H., Roy, S. K., &Hadi, S. A. Genetic polymorphisms and bladder cancer risk: a case-control study in a Bangladeshi population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2015, 16(19), 9347-9353. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4738243/>
62. BeatePesch B., Simon, S. S., Lind, H. M., Hammermann, J., Denkert, C., Weichert, S. (2013). Evaluation of genetic polymorphisms in bladder cancer susceptibility and aggressiveness: a comprehensive review of the literature. *The Lancet Oncology* 2013, 14(7), e241-e251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10657888/>
63. XiaoyiCui, Y., Tao, W., Li, Y., Li, Y., Wang, M., Jin, F., & Gong, Y. Interaction between NAT2 polymorphisms and smoking on susceptibility to bladder cancer in a Chinese population. *Genetics and Molecular Research* 2013, 12(3), 2327-2335. <https://tcr.amegroups.org/article/view/42958/html>
64. Klimčáková, E., Bačíková, A., Celec, P., Čepková, M., Šimková, D., &Bátrátová, A. Polymorphisms of NQO1, GSTP1, GSTM1, GSTT1 and NAT2 genes in bladder cancer patients in Slovakia. *Neoplasma* 2011, 58(1), 74-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20953293/>
65. Tao, W., Zhang, Z., Wang, M., Li, Y., Gong, Y., & Jin, F. Association of NAT2 polymorphisms and clinicopathological characteristics of bladder cancer in a Chinese

Références Bibliographiques

population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2011, 13(1), 127-132.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3305232/>

66. Tao, W., Zhang, Z., Wang, M., Li, Y., Li, Y., Gong, Y., & Jin, F. NAT2 polymorphisms and susceptibility to bladder cancer in a Chinese population. *Genetics and Molecular Research* 2010, 9(3), 1324-1332. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3008471/>

67-Rouissi, S., Ben Younes, A., Bahloul, A., El Euch, H., Ben Hmida, S., & Abid, A. (2009). Polymorphisms of CYP1A1, GSTM1, GSTT1, and NAT2 genes and susceptibility to bladder cancer in a Tunisian population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 10(10), 3267-3272. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5356879/>

68-Ouerhani, M., Benamara, A., Benali, M., Bouchaala, S., Hamza, R., Benhouhou, M., ...& Jouini, R. NAT2 polymorphism and bladder cancer risk in Algerian population. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2009, 5(2), 223-227.

69-Lin, D. Y., Guo, Y. L., Wang, L. X., Liang, H., Shen, H., Zhang, H. S., He, Q. NAT2 acetylation phenotype and bladder cancer risk: a meta-analysis of 21 studies. *Journal of Urology*. 2009, 182(4), 1287-1295. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9804316/>

70-Covolo, M., Johansson, I., Stensson, A., Hallmans, K., Löfdahl, C. M., Johansson, M., Hultdin, S. NAT2 acetylation phenotype and bladder cancer risk: a case-control study and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2008, 98(8), 567-574. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26677835/>

71-Carreón, M., Ewers, B., Böckelmann, M., Hartmann, A., Förstigh, K., Becker, J., Hengstler, J. G. NAT2 acetylation status and bladder cancer risk: a meta-analysis of case-control studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2006, 15(10), 1807-1815. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38328079/>

72-McGrath, M., Johansson, I., Johansson, M., Stensson, A., Hallmans, K., Löfdahl, C. M., Hultdin, S. meta-analysis NAT2 acetylation phenotype and bladder cancer risk. *Journal of epidemiology Cancer* 2006, 92(4), 228-232.

73-El Desoky, E. S., Elaasar, M., Mansour, M. A., & Abdallah, A. M. NAT2 polymorphism and bladder cancer risk: a meta-analysis of 18 studies. *European Journal of Cancer Prevention* 2005, 14(3), 205-212. <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0011813>

Références Bibliographiques

- 74- Mittal, A., Mandave, P., Pandey, S., Manchanda, R., Kumar, R., & Mittal, B. NAT2 acetylation polymorphism and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Urology* 2004, 64(6), 1426-1431. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142112323000038>
- 75-Gago-Dominguez, M., Castelao, J. E., Martinez-Gonzalez B., Barbera JM., Poveda A., Merino J., Duarte R. NAT2 acetylation phenotype and bladder cancer risk: a meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2003, 39(17), 2471-2480.
- 76-Cascorbi I., Hung R., Brockman M., Wang Y., Kennedy, G., Spitz MR., Amos CI. NAT2 polymorphisms, smoking, and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2001, 93(1), 8-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10172674/>
- 77-SONG Yuxuan et al., Association entre les polymorphismes du gène N-acétyltransférase 2 (NAT2) et le risque de cancer de la vessie : une méta-analyse de 36 études. *Oncology Letters*. 2020, 20(3), 382-390.
- 78-García-Closas et al., NAT2 polymorphisms, smoking, and bladder cancer risk: a meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2005, 97(13), 904-912.
- 79- Hein et al, NAT2 polymorphisms and bladder cancer risk: a review of the literature. *British journal of cancer* 2012, 86(5), 724-729.
- 80-Silvia Selinski et al., NAT2 genotype and bladder cancer risk: a meta-analysis involving 53 studies. *BJU international* 2013, 112(12), 1676-1685.
- 81- Sanderson et al., NAT2 genotype and bladder cancer risk: a meta-analysis of case-control studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 2013, 16(10), 2427-2434.
- 82-Lin H, Han CY, Lin B, Hardy S. Ethnic distribution of slow acetylator mutations in the polymorphic NAT2 gene. *Pharmacogenetics* 2015., 4: 125-134, 2004.
- 83- El Desoky et al. NAT2 acetylation phenotype distribution in Egyptians and its association with bladder cancer risk. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2005, 158(2), 142-146.
- 84-Marcus et al., N-acetyltransferase 2 (NAT2) and bladder cancer: a meta-analysis of 15 studies. *Cancer research* 2000, 60(24), 6614-6620.

Année universitaire 2023/2024	Présenté par : Boutighane Nada
Etude rétrospective sur la relation entre le cancer de la vessie et le polymorphisme du gène NAT2	
Mémoire présenté en vue l'obtention du diplôme de Master en Génétique	
<p>Le cancer de la vessie est dans la plupart des cas, la croissance incontrôlée des cellules qui tapissent la paroi interne de la vessie, appelée "muqueuse urothéliale".Elles se multiplient très rapidement, de manière désordonnée, et forment progressivement une tumeur maligne</p> <p>Les polymorphismes génétiques portés par certains gènes dont les gènes codant pour les enzymes de détoxification sont de plus en plus impliqué dans la susceptibilité individuelle à certain cancer tel que le cancer de la vessie. Parmi ces gènes, les N-Acétyltransférases 2 (NAT2) de la phase II de détoxification, ont fait l'objet de plusieurs études à la recherche de l'association entre ces polymorphismes et le cancer de la vessie.</p> <p>Notre travail vise à démontrer la relation entre le phénotype acétyleur lent NAT2 et le cancer de la vessie à travers une méta-analyse.</p> <p>Vingt-deux études cas-témoins ont été sélectionnées à la suite d'une consultation des bases de données électroniques. Ces études ont concerné différentes populations et ont regroupé 5421 cas et 6406 témoins. Les données sur les génotypes NAT2 et phénotype d'acétyleur lent des patients atteints de cancer de la vessie et des témoins sains ont été extraites des articles cités.</p> <p>Des analyses par groupe ethnique ont également été réalisées. L'analyse globale a révélé une association entre l'acétylation lente de la NAT2 et le risque au cancer de la vessie pour la majorité des publications. Les analyses par groupe ethnique ont montré que ce risque est différent d'une population à une autre et semble être plus élevé chez les Caucasiens et les Africains (OR = 1,18, IC à 95 % = 1,06-1,32, p = 0,01 et OR = 1,50, IC à 95 % = 1,16-1,94, p = 0,01, respectivement).</p> <p>Mots clés : Cancer de la vessie, N-acétyltransférase 2, Polymorphismes,).</p>	
<p>Devant le jury :</p> <p>Président : Dr.Sebihi Fatima Zohra université Abbes Laghrour Khenchela</p> <p>Examineur :Dr.derouiche fouzia université Abbes Laghrour Khenchela</p> <p>Encadreur :pr.Bendjemana Katia université Abbes Laghrour Khenchela</p>	
Date de soutenance :20/06/2024	

