

**L'EXPRESSION DE LA PROTEINE HER2/neu  
DANS LES TUMEURS UROTHELIALES DE LA VESSIE  
A propos d'une série de 34 cas**

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

*Mme Siham SHYEN*

*Née le 24 Mars 1985 à Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Médecine

**MOTS CLES:** Carcinome urothéliale – Vessie – HER2/neu - Immunohistochimie.

*JURY*

**Mr. M. ABBAR**

Professeur d'Urologie

**PRESIDENT**

**Mr. A. AL BOUZIDI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**RAPPORTEUR**

**Mr. A. AMEUR**

Professeur d'Urologie

**Mme. S. TELLAL**

Professeur Agrégé de Biochimie

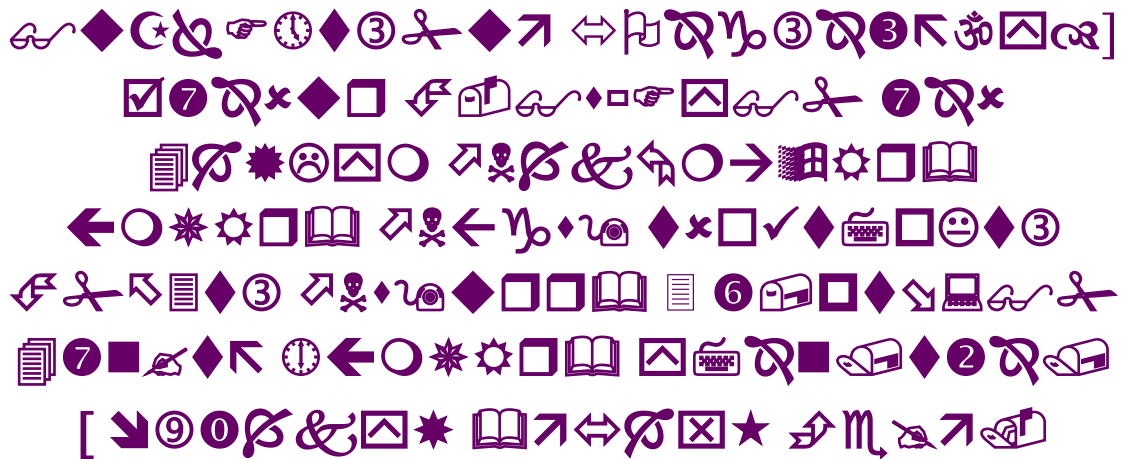
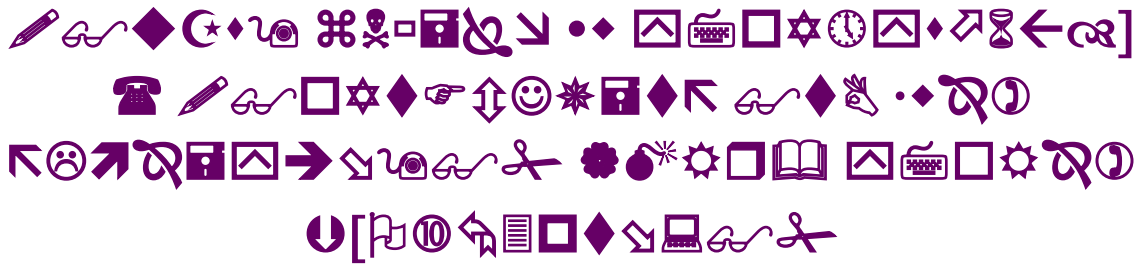
**JUGES**

Her&

وصلی اللہ علی سیدنا محمد

وعلی آلہ وصحبہ وسلم

الحمد لله رب العالمين





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida

Parasitologie  
Hématologie  
Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed  
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek

Cardiologie  
Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima

Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam  
14. Pr. MESBAHI Redouane

Neurochirurgie  
Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

15. Pr. BENOMAR Said\*  
16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid  
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed  
18. Pr. HAMMANI Ahmed\*  
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih  
20. Pr. SBIHI Ahmed  
21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

22. Pr. ABROUQ Ali\*  
23. Pr. BENOMAR M'hammed  
24. Pr. BENSOUA Mohamed  
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif  
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim  
27. Pr. JIDAL Bouchaib\*  
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

**Novembre 1983**

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*  
30. Pr. BALAFREJ Amina  
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad  
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia  
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

**Décembre 1984**

34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*  
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil  
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
38. Pr. NAJI M'Barek \*  
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

40. Pr. BENJELLOUN Halima  
41. Pr. BENSALD Younes

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale

42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
 43. Pr. IHRAI Hssain \*  
 44. Pr. IRAQI Ghali  
 45. Pr. KZADRI Mohamed

Neurologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali  
 47. Pr. AMMAR Fanid  
 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria  
 49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq  
 50. Pr. EL HAITEM Naïma  
 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*  
 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh  
 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
 54. Pr. LACHKAR Hassan  
 55. Pr. OHAYON Victor\*  
 56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
 Pathologie Chirurgicale  
 Gastro-Entérologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Cardiologie  
 Chimie-Toxicologie Expertise  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gastro-Entérologie  
 Médecine Interne  
 Médecine Interne  
 Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib  
 58. Pr. DAFIRI Rachida  
 59. Pr. FAIK Mohamed  
 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine  
 61. Pr. HERMAS Mohamed  
 62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
 Radiologie  
 Urologie  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia  
 64. Pr. ACHOUR Ahmed\*  
 65. Pr. ADNAOUI Mohamed  
 66. Pr. AOUNI Mohamed  
 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*  
 68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*  
 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
 70. Pr. CHAD Bouziane  
 71. Pr. CHKOFF Rachid  
 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH Pédiatrique  
 73. Pr. HACHIM Mohammed\*  
 74. Pr. HACHIMI Mohamed  
 75. Pr. KHARBACH Aïcha  
 76. Pr. MANSOURI Fatima  
 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
 78. Pr. SEDRATI Omar\*  
 79. Pr. TAZI Saoud Anas  
 80. Pr. TERHZAZ Abdellah\*

Cardiologie  
 Chirurgicale  
 Médecine Interne  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pathologie Chirurgicale  
 Pathologie Chirurgicale  
 Pédiatrique  
 Médecine-Interne  
 Urologie  
 Gynécologie -Obstétrique  
 Anatomie-Pathologique  
 Neurologie  
 Dermatologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
 82. Pr. ATMANI Mohamed\*  
 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa

Anatomie-Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie

85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif  
 88. Pr. BENSOUDA Yahia  
 89. Pr. BERRAHO Amina  
 90. Pr. BEZZAD Rachid  
 91. Pr. CHABRAOUI Layachi  
 92. Pr. CHANA El Houssaine\*  
 93. Pr. CHERRAH Yahia  
 94. Pr. CHOKAIRI Omar  
 95. Pr. FAJRI Ahmed\*  
 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
 97. Pr. KHATTAB Mohamed  
 98. Pr. NEJMI Maati  
 99. Pr. OUAALINE Mohammed\*  
 100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida  
 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Chirurgie Générale  
 Pharmacie galénique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Biochimie et Chimie  
 Ophtalmologie  
 Pharmacologie  
 Histologie Embryologie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
 103. Pr. BENOUDA Amina  
 104. Pr. BENSOUDA Adil  
 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
 107. Pr. CHAKIR Nouredine  
 108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
 109. Pr. DAOUDI Rajae  
 110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
 113. Pr. FELLAT Rokaya  
 114. Pr. GHAFIR Driss\*  
 115. Pr. JIDDANE Mohamed  
 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
 117. Pr. TAGHY Ahmed  
 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie

#### Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
 120. Pr. AL BAROUDI Saad  
 121. Pr. ARJI Moha\*  
 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
 124. Pr. BENJELLOUN Samir  
 125. Pr. BENRAIS Nozha  
 126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
 127. Pr. CAOUI Malika  
 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
 130. Pr. EL AOUAD Rajae  
 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
 132. Pr. EL HASSANI My Rachid

Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Générale  
 Biophysique  
 Pédiatrie  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métabolique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Radiologie

133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
 136. Pr. ESSAKALI Malika  
 137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
 138. Pr. HADRI Larbi\*  
 139. Pr. HDA Ali\*  
 140. Pr. HASSAM Badredine  
 141. Pr. IFRINE Lahssan  
 142. Pr. JELTHI Ahmed  
 143. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid\*  
 146. Pr. OULBACHA Said  
 147. Pr. RHRAB Brahim  
 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima  
 149. Pr. SLAOUI Anas

Médecine Interne  
 Chirurgie Cardio- Vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Neurologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire

#### Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed\*  
 151. Pr. ABDELHAK M'barek  
 152. Pr. BELAIDI Halima  
 153. Pr. BARHMI Rida Slimane  
 154. Pr. BENTAHILA Abdelali  
 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 157. Pr. CHAMI Ilham  
 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 159. Pr. EL ABBADI Najia  
 160. Pr. HANINE Ahmed\*  
 161. Pr. JALIL Abdelouahed  
 162. Pr. LAKHDAR Amina  
 163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Neurologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Gynécologie -Obstétrique  
 Traumatologie -Orthopédie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Neurochirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie

#### Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane  
 165. Pr. AMRAOUI Mohamed  
 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
 167. Pr. BARGACH Samir  
 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria  
 169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane\*  
 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha  
 171. Pr. CHAARI Jilali\*  
 172. Pr. DIMOU M'barek\*  
 173. Pr. DRISSE KAMILI Mohammed Nordine\*  
 174. Pr. EL MESNAOUI Abbas  
 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
 176. Pr. FERHATI Driss  
 177. Pr. HASSOUNI Fadil  
 178. Pr. HDA Abdelhamid\*  
 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Cardiologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie

182. Pr. BENOMAR ALI  
 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
 184. Pr. ER RIHANI Hassan  
 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
 186. Pr. KABBAJ Najat  
 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)  
 188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Neurologie  
 Chirurgie Générale  
 Oncologie Médicale  
 Néphrologie  
 Radiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique

#### Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya\*  
 190. Pr. BELKACEM Rachid  
 191. Pr. BELMAHI Amin  
 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
 195. Pr. GAMRA Lamiae  
 196. Pr. GAOUZI Ahmed  
 197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
 200. Pr. MOULINE Soumaya  
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrie  
 Chirurgie réparatrice et plastique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Parasitologie  
 Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumo-phtisiologie  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Néphrologie  
 Cardiologie

#### Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
 205. Pr. BEN AMAR Abdeselem  
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
 207. Pr. BIROUK Nazha  
 208. Pr. BOULAICH Mohamed  
 209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
 210. Pr. DERRAZ Said  
 211. Pr. ERREMI Naima  
 212. Pr. FELLAT Nadia  
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
 214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
 215. Pr. KADDOURI Nouredine  
 216. Pr. KANOUNI NAWAL  
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
 220. Pr. NAZZI M'barek\*  
 221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
 222. Pr. SAFI Lahcen\*  
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Neurologie  
 O.R.L.  
 Radiologie  
 Neurochirurgie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Physiologie  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Neurologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
 226. Pr. KHATOURI Ali\*  
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
 Cardiologie  
 Anatomie Pathologique



### Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna  
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie

### Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed\*  
241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
245. Pr. CHAOUI Zineb  
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
251. Pr. GHANNAM Rachid  
252. Pr. HAMMANI Lahcen  
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
257. Pr. TACHINANTE Rajae  
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia  
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
262. Pr. BENAMR Said  
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
266. Pr. CHERTI Mohammed  
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
268. Pr. EL HASSANI Amine  
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
270. Pr. EL KHADER Khalid  
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
273. Pr. HSSAIDA Rachid\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation

274. Pr. MANSOURI Aziz  
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Génétique  
Réanimation Médicale

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Décembre 2001**

279. Pr. ABABOU Adil  
280. Pr. AOUAD Aicha  
281. Pr. BALKHI Hicham\*  
282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
284. Pr. BENAMAR Loubna  
285. Pr. BENAMOR Jouda  
286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
287. Pr. BENNANI Rajae  
288. Pr. BENOUACHANE Thami  
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
290. Pr. BERRADA Rachid  
291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
295. Pr. CHAT Latifa  
296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
297. Pr. DAALI Mustapha\*  
298. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
300. Pr. EL HIJRI Ahmed  
301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
302. Pr. EL MADHI Tarik  
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
306. Pr. ETTAIR Said  
307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
308. Pr. GOURINDA Hassan  
309. Pr. HRORA Abdelmalek  
310. Pr. KABBAJ Saad  
311. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
313. Pr. LEKEHAL Brahim  
314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
315. Pr. MEDARHRI Jalil  
316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
317. Pr. MOHSINE Raouf  
318. Pr. NABIL Samira  
319. Pr. NOUINI Yassine  
320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
321. Pr. SABBAH Farid  
322. Pr. SEFIANI Yasser

Anesthésie-Réanimation  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique

323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Pédiatrie  
Urologie

**Décembre 2002**

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
327. Pr. AMRI Rachida  
328. Pr. AOURARH Aziz\*  
329. Pr. BAMOU Youssef \*  
330. Pr. BELGHITI Laila  
331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
332. Pr. BENBOUZZA Karima  
333. Pr. BENZEKRI Laila  
334. Pr. BENZOUBEIR Nadia\*  
335. Pr. BERADY Samy\*  
336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya  
338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
347. Pr. HADDOUR Leila  
348. Pr. HAJJI Zakia  
349. Pr. IKEN Ali  
350. Pr. ISMAEL Farid  
351. Pr. JAAFAR Abdeloïhab\*  
352. Pr. KRIOULE Yamina  
353. Pr. LAGHMARI Mina  
354. Pr. MABROUK Hfid\*  
355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
359. Pr. OUIJILAL Abdelilah  
360. Pr. RACHID Khalid \*  
361. Pr. RAISS Mohamed  
362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
363. Pr. RHOU Hakima  
364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
365. Pr. SIAH Samir \*  
366. Pr. THIMOU Amal  
367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Gynécologie Obstétrique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Rhumatologie  
Dermatologie  
Gastro – Enterologie  
Médecine Interne  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Gynécologie Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Néphrologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

**Janvier 2004**

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
370. Pr. AMRANI Mariam

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique

371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia  
 378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 379. Pr. EL HANCI Zaki  
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 382. Pr. HACHI Hafid  
 383. Pr. JABOURIK Fatima  
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 385. Pr. KHABOUZE Samira  
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 388. Pr. MOUGHIL Said  
 389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 390. Pr. SAADI Nozha  
 391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
 392. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 393. Pr. TIJAMI Fouad  
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

#### **Janvier 2005**

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 398. Pr. ALLALI fadoua  
 399. Pr. AMAR Yamama  
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
 402. Pr. BAHIRI Rachid  
 403. Pr. BARAKAT Amina  
 404. Pr. BENHALIMA Hanane  
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
 406. Pr. BENYASS Aatif  
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 408. Pr. BOUKALATA Salwa  
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
 412. Pr. HAJJI Leila  
 413. Pr. HESSISSEN Leila  
 414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
 415. Pr. KARIM Abdelouahed  
 416. Pr. KENDOSSI Mohamed\*  
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
 419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
 420. Pr. RAGALA Abdelhak

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio Vasculaire  
 Parasitologie  
 Rgumatologie  
 Gynécologie Obstétrique

421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
 422. Pr. SBIHI Souad  
 423. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam  
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Anatomie Pathologique  
 Histo Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

**Avril 2006**

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 426. Pr. AFIFI Yasser  
 427. Pr. AKJOUJ Said\*  
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 430. Pr. BENCHEIKH Razika  
 431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 436. Pr. DOGHMI Nawal  
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 438. Pr. FELLAT Ibtezzam  
 439. Pr. FAROUDY Mamoun  
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*  
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 444. Pr. JROUNDI Laila  
 445. Pr. KARMOUNI Tariq  
 446. Pr. KILI Amina  
 447. Pr. KISRA Hassan  
 448. Pr. KISRA Mounir  
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 451. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 452. Pr. NAZIH Naoual  
 453. Pr; OUANASS Abderrazzak  
 454. Pr. SAFI Soumaya\*  
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 456. Pr. SEFIANI Sana  
 457. Pr. SOUALHI Mouna  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima  
 2. Pr. ALAOUI KATIM  
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
 4. Pr. ANSAR M'hammed  
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed  
 7. Pr. DRAOUI Mustapha

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique

- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida\*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Chimie Organique  
Biochimie  
Biochimie  
Pharmacognosie  
Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*



*Dédicaces*



*A mes chers affectueux parents*

*ABBESS SHYEN et SEMLANI LALA MALIKA*

*Aux deux êtres qui m'ont prodiguée tant d'amour, d'affection et de bonheur, qui ont fait tant de sacrifice pour mon éducation, mes études et mon bien être, qui m'ont comblé par leur soutien et leur générosité durant toute mon existence et qui continuent toujours à m'entourer de leur ample affection.*

*Vos sacrifices et votre dévouement sans limites furent pour moi un constant encouragement.*

*Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance que je porte pour vous et toutes les encres du monde ne me suffisent pour vous exprimer mon immense gratitude.*

*Seul dieu tout puissant pourra vous récompenser. Mon plus vif espoir est de vous voir à mes cotés le plus longtemps possible.*

*Que ce modeste travail puisse être le résultat de vos efforts et de vos sacrifices et un début de mes récompenses envers vous.*

*Puisse dieu vous protéger et vous accorder une bonne santé et une longue vie.*





*A mes chers beaux parents*

*ABEDLKADER EJJAKI et ZAHRA ABDOUN*

*Vos encouragements, vos conseils, votre soutien et votre présence à mes côtés m'ont toujours apporté confiance et réconfort.*

*Vous êtes pour moi un modèle de droiture et de loyauté.*

*Je ne saurais exprimer ma reconnaissance et ma gratitude envers vous.*

*Puisse ce travail être le témoignage de ma profonde affection.*

*Que dieu vous protège, vous comble de bonheur, de santé et de longue vie.*



*A Mon Adorable et tendre Mari l'architecte*

*HICHAM EJJAKI*

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profonds envers toi.*

*Tes sacrifices, ton soutien, ta gentillesse sans égale, ton profond attachement, ton aide et tes conseils m'ont encouragé et m'ont permis de réussir mon travail.*

*Que ce travail soit témoin de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

*Que dieu te protège et te comble de bonheur, de santé et de succès.*



*A mes chers frère et sœur  
AMINE et ASMÆ SHYEN*

*L'amour que je porte pour vous est sans égal.*

*Votre aide, vos encouragements et vos sacrifices m'ont été d'un grand soutien.*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de mon adoration, de l'affection et des sentiments de fraternité qui nous unissent.*

*Mille merci pour tout !*

*Que dieu vous protège, vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre vie et vous aide dans la réalisation de vos projets.*

*Je vous aime beaucoup.*

*A mes adorables  
SELMA HAMDIOUI et LAÏLA EJJAKI*

*Vos encouragements et votre soutien m'ont souvent été d'une grande aide.*

*Votre sympathie et gentillesse m'ont toujours apporté un grand réconfort.*

*Je vous dédie ce travail en vous souhaitant tout le bonheur du monde.*



*A mon cher cousin*  
**HAMZA ABOURAFIQ**

*Je te dédie ce travail en te souhaitant une vie pleine de succès, de réussite et de bonheur.*

*A ma très chère grande mère*  
**lala GHITA**

*Tu m'as toujours comblé avec ta tendresse, ton affection et tes prières.*

*Avec tout l'amour et le respect que je te dois, je te dédie ce travail.*

*Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*



## *A toute ma famille et celle de mon mari*

*Votre énorme tendresse et votre profonde affection me touche beaucoup. Ainsi, aucune dédicace ne pourrait exprimer ma grande reconnaissance et ma haute considération envers vous.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma grande adoration et ma profonde gratitude.*

*Je vous dédie ce travail en vous souhaitant l'accomplissement de tous vos désirs.*

## *A mes chères amies*

*Que ce travail puisse être l'expression de mon affection et de mon respect.*





# *Remerciements*



*A mon Maître et Président de thèse*

*Monsieur le Professeur MOHAMMED ABBAR*

*Professeur d'urologie*

*Permettez-moi, cher maître, de vous exprimer mes sincères remerciements avec de meilleurs vœux de prospérité et de bonheur. C'est un grand honneur que vous nous faite en acceptant de présider le jury de ma thèse avec plaisir et sans conditions et c'est une gratitude indéniable.*

*Nous vous remercions pour l'aide constante et efficace que nous avons trouvé en vous.*

*Vous qualités humaines et professionnelles seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre métier.*

*Votre bienveillance, votre sérieux, votre modestie, votre attitude pertinente et votre compétence ont semé sur mon chemin, en préparant ma thèse, béatitude et confiance.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude et respect et notre sincère estime.*

*A mon Maître et Rapporteur de thèse*

*Monsieur le Professeur ABDERRAHMANE AL BOUZIDI*

*Professeur d'anatomie pathologique*

*Cher maître, qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail, qui grâce à votre esprit didactique et rigoureux et vos conseils précieux a pu être mené à bien.*

*Vous étiez toujours accueillant et animé de vivacité, de bonté, d'altruisme et de générosité. Vous m'avez toujours reçu avec grand plaisir.*

*Grâce à vos conseils, à votre abnégation, à votre honnêteté, à votre conscience professionnelle et votre savoir-faire, j'ai préparé ma thèse à bon escient et à l'aise.*

*Permettez-moi donc de vous formuler ma gratitude indéniable en vous remerciant infiniment.*

*Je vous prie, Monsieur, de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.*



*A mon Maître et Juge de thèse*  
*Monsieur le Professeur AHMED AMEUR*  
*Professeur d'urologie*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de prendre part au jugement de notre travail, nous vous en sommes infiniment reconnaissants.*

*Nous tenons à vous exprimer notre vive gratitude et notre profonde estime en reconnaissance de la bienveillante attention que vous nous avez accordé tout au long de ce travail.*

*Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie et la simplicité de votre contact ont toujours été d'un grand apport.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre admiration pour vos hautes qualités morales, humaines et professionnelles.*

*A mon Maître et Juge de thèse*  
*Madame le Professeur SAÏDA TELLAL*  
*Professeur agrégé de biochimie*

*Cher Maître, nous vous remercions vivement de nous fait l'honneur de prendre part au jugement de notre travail. Ce geste encourageant m'a facilité la tâche et m'a donné plus d'ardeur et de confiance.*

*Nous avons été touchés par votre bienveillance, votre gentillesse, votre modestie et la cordialité de votre accueil.*

*Veillez trouvez ici, l'expression de notre grande gratitude, vive reconnaissance et notre haute considération.*

*A madame le docteur HAFSA CHAHDI*

*Service d'anatomie pathologique*

*Vous n'avez épargné aucun effort pour me soutenir tout au long de ce travail, vous m'avez beaucoup aidé à son élaboration par vos précieux conseils et vous avez veillé soigneusement à chaque étape de sa réalisation.*

*L'amabilité, la gentillesse, la sympathie et la modestie émanant de votre personne m'ont particulièrement touché.*

*Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude et vive reconnaissance.*

*Au docteur KARIM SBAI IDRISSE*  
*Laboratoire de Médecine sociale et santé publique,*  
*Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Nous sommes très reconnaissants de l'aide que vous nous avez apportée en réalisant l'analyse statistique des résultats de notre travail.*

*Qu'il soit permis ici de vous exprimer notre vif et sincère remerciement.*

*A toute l'équipe du service d'urologie  
et celle du service d'anatomie pathologique  
de L'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat*

*Nous vous remercions vivement pour votre générosité, votre  
accueil et votre simplicité.*

*Nous avons été touchés sincèrement par votre bienveillance et  
vos qualités humaines.*

*C'est pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration et  
notre respectueuse considération.*



*Sommaire*



<b>I. INTRODUCTION</b> .....	1
<b>II. Rappels</b> .....	4
A- Classification en stade des tumeurs de la vessie.....	5
B- Classification en grade des tumeurs de la vessie .....	7
C- Évolution des tumeurs urothéliales de la vessie.....	7
D- Gène et protéine her2/neu .....	9
<b>III. MATERIEL ET METHODES</b> .....	14
<b>IV. RESULTATS</b> .....	32
<b>V. DISCUSSION</b> .....	40
<b>VI. CONCLUSION</b> .....	52
<b>VII. RESUMES</b> .....	54
<b>VIII. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	58



# *Liste des abréviations*





<b>pT</b>	: Pathology tumour
<b>pTNM</b>	: Pathology tumour node metastasis
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>FISH</b>	: Hybridation in situ par fluorescence
<b>CISH</b>	: Chromogénic in situ hybridization
<b>G</b>	: Grade
<b>FIG</b>	: Figure
<b>CIS</b>	: Carcinome in situ
<b>PCR</b>	: Polymerase chaine reaction
<b>HER2</b>	: Humain epidermal growth factor receptor 2
<b>AFAQAP</b>	: Association francaise pour l'assurance qualité en anatomie pathologique
<b>FDA</b>	: Food and drug administration
<b>GEFPICS</b>	: Groupe d'étude sur les facteurs pronostiques en immunohistochimie dans les cancers du sein
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de santé
<b>HMIM V</b>	: l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V



# *Introduction*



Les tumeurs de la vessie représentent le 4ème cancer chez l'homme et le 8ème chez la femme [1].

En 2000, l'incidence mondiale du cancer de la vessie (regroupant les tumeurs superficielles et infiltrantes) a été estimée à 336 000 cas, la mortalité par cancer de vessie à 132 000 cas et la prévalence, tous sexes confondus, à 1 million [1]. En France, les tumeurs de la vessie représentent avec près de 15 000 nouveaux cas par an, et 3,5 % des décès par cancer (7/100 000 habitants), tout sexe confondu, la deuxième pathologie tumorale urologique, après le cancer de la prostate.

Au moment de leur découverte, environ 75% des tumeurs urothéliales sont diagnostiquées à un stade superficiel (respectant le muscle) et donc a priori curable [2]. 20% de ces tumeurs sont diagnostiquées au stade d'infiltration du muscle et 5% au stade métastatique [2].

Après résection trans-urétrale éventuellement associée à un traitement adjuvant (immunothérapie ou chimiothérapie endovésicale), l'évolution naturelle des lésions superficielles est caractérisée par leur aptitude à la récurrence et à la progression. Les tumeurs de bas grade récidivent généralement sur le même mode et progressent peu, alors que les tumeurs de haut grade vont récidiver plus précocement et surtout progresser [1].

Bien que l'on dispose de critères anatomocliniques standardisés, les données histologiques se révèlent malheureusement insuffisantes pour évaluer le risque de récurrence ou de progression chez un patient donné. De ce fait de nouveaux marqueurs sont nécessaires pour prédire le pronostic.

Grâce au progrès de la biologie moléculaire et de la génétique, il est actuellement possible d'identifier les anomalies moléculaires impliquées dans les phénomènes de la carcinogénèse tumorale vésicale [1].

L'amélioration de la compréhension de la biologie moléculaire des tumeurs de la vessie a permis de définir les différentes voies de signalisation, impliquées à la fois dans la cancérogenèse, mais aussi dans la progression tumorale et d'isoler, dans ces voies, certaines molécules-clés servant à la fois de marqueurs pronostiques mais aussi de cibles thérapeutiques potentielles.

*Epidermal growth fibroblast receptor* (EGFR) (HER-1) et HER-2/neu sont les récepteurs aux facteurs de croissance les plus étudiés dans les tumeurs de la vessie (TV) [3]. Ils font partie d'une famille des protéines transmembranaires à activité tyrosine kinase comprenant quatre membres: EGFR, c-erbB2 ou HER2/neu, ErbB3 et erbB4. Évaluée par méthode immunohistochimique, l'expression de la protéine HER2 serait corrélée au stade et à la différenciation tumorale [1]. Notre étude s'inscrit dans ce cadre.



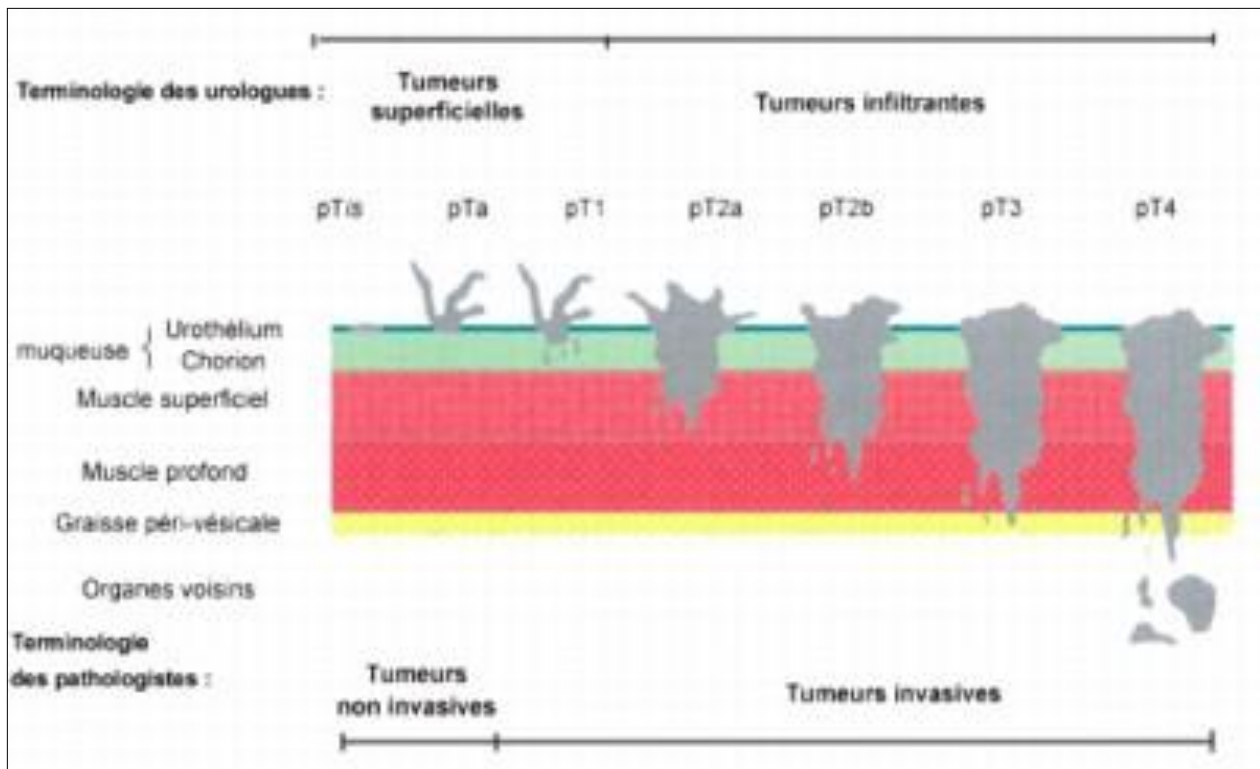
# *Rappels*



## **A.CLASSIFICATION EN STADE DES TUMEURS DE LA VESSIE (Fig n°1):**

Le terme de tumeur superficielle de la vessie est un terme clinique qui regroupe les tumeurs n'infiltrant pas le plan musculaire, c'est-à-dire les tumeurs ne franchissant pas la basale (pTa) et les tumeurs infiltrant le chorion (pT1) superficiel (pT1a) ou profond (pT1b), quelque soit leur grade [1]. Le carcinome in situ (CIS) est inclus dans les tumeurs superficielles de la vessie.

Les tumeurs infiltrantes regroupant, celles qui envahissent le muscle (pT2), partie superficielle (pT2a) ou profonde (pT2b), celles qui envahissent la graisse périvésicale (pT3), envahissement microscopique (pT3a), envahissement extravésical macroscopique (pT3b), et enfin tumeurs avec infiltration des structures périvésicales (pT4).



**Fig n°1:** Représentation schématique des stades pT, selon la classification pTNM (OMS 2004)

## **B. CLASSIFICATION EN GRADE DES TUMEURS DE LA VESSIE :**

Le grade représente le degré de différenciation de la tumeur. La classification de l'OMS 1973 est utilisée comme référence [1]. Elle distingue trois grades :

**Grade 1 :** Epaisseur augmentée de l'urothélium associée à une augmentation discrète de la taille des noyaux. Les mitoses sont rares et souvent en situation basale.

**Grade 2 :** Atypies plus franches au sein de l'urothélium, mitoses plus diffuses dans les différentes couches mais l'urothélium conserve un aspect organisé.

**Grade 3 :** Désorganisation architecturale évidente avec atypies cytologiques marquées et mitoses nombreuses, présentes à tous les niveaux.

## **C. ÉVOLUTION DES TUMEURS DE LA VESSIE (Tableau n°I) :**

L'évolution naturelle – en l'absence de traitement en plus de la résection- des tumeurs superficielles de la vessie montre, quelque soit leur grade, que 50 à 80 % des cas vont récidiver, et 5 à 30 % vont progresser en infiltrant le muscle et devenir alors potentiellement métastatiques et létales pour le malade [1]. Les papillomes ont le risque le plus faible de récurrence [1]. Les tumeurs urothéliales de bas grade (G1, Tumeur de faible potentiel de malignité : LMPT) ont un risque de récurrence de près de 35% et un taux de progression de 2,1 % [1], les



tumeurs de grade intermédiaire G2 récidivent dans 70 % des cas et progressent dans 12 % des cas [1]. En l'absence de traitement adjuvant (immuno ou chimiothérapie endovésicale) les carcinomes de haut grade (G3 et CIS) ont une évolution totalement différente avec une récurrence dans 23 à 74 % des cas selon les séries et une progression avec une mortalité de près de 65 % [1]. La taille initiale de la tumeur (> 5 cm), la multifocalité et l'association à du CIS sont également des facteurs de récurrence et de progression [1].

**Tableau n°I : Évolution des tumeurs de vessie [1].**

<b>Grade</b>	<b>Récurrence</b>	<b>Progression</b>	<b>Mortalité spécifique</b>
G1	15 à 60%	5 à 10%	1 à 15%
G2	60 %	15 à 20%	20%
G3	60 à 80%	20 à 35%	10%

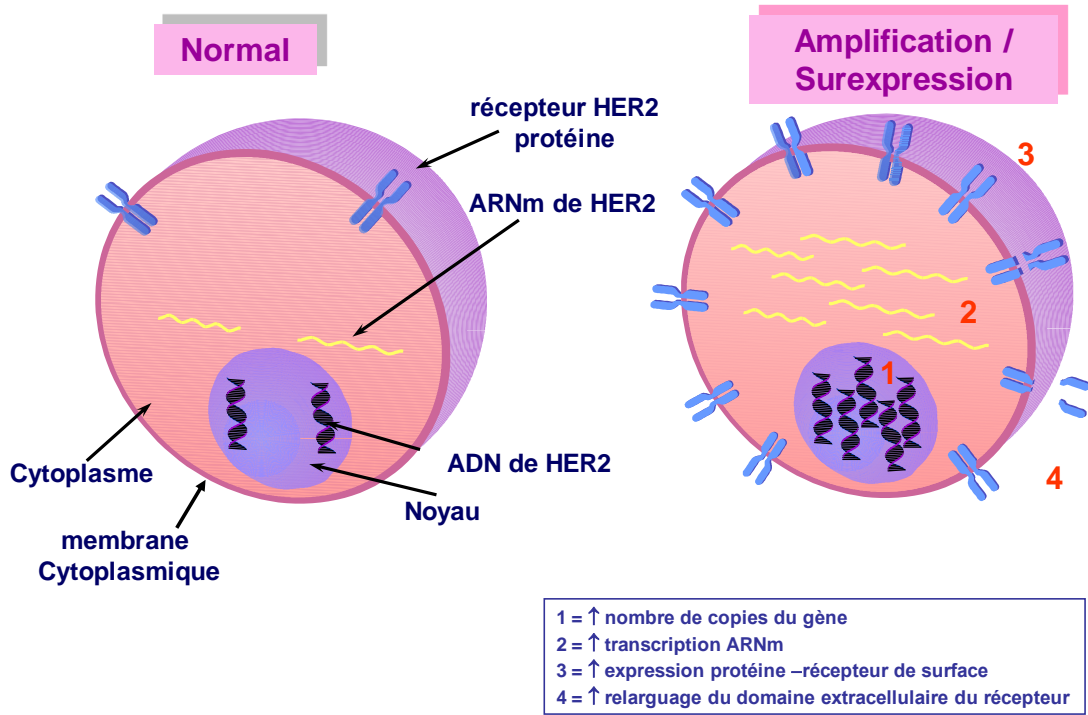
## **D. GENE ET PROTEINE HER2 :**

Le gène qui code pour la protéine HER2 est un proto-oncogène appelé c-erbB2 ou HER2neu. Il est situé sur le chromosome 17q21. Il code pour la protéine HER2 de 185 KDa. Il existe deux copies du gène par cellule mais son expression est variable d'un tissu à l'autre. Aucun ligand n'a encore été identifié pour HER2.

HER2 existe sous forme d'hétérodimères avec un autre membre de la famille des récepteurs erbb tyrosine kinase. Cette dimérisation nécessite l'action d'un ligand spécifique. Ainsi l'action de l'EGF conduira à la formation d'un hétérodimère HER1/HER2. La liaison des neurégulines spécifiques de HER3 et 4 formera des dimères HER3/HER2 ou HER4/HER2.

Ces dimères présentent une grande affinité au ligand dont le monomère autre que HER2 est spécifique. Cette liaison entraîne une émission très forte de signaux dans la cellule.

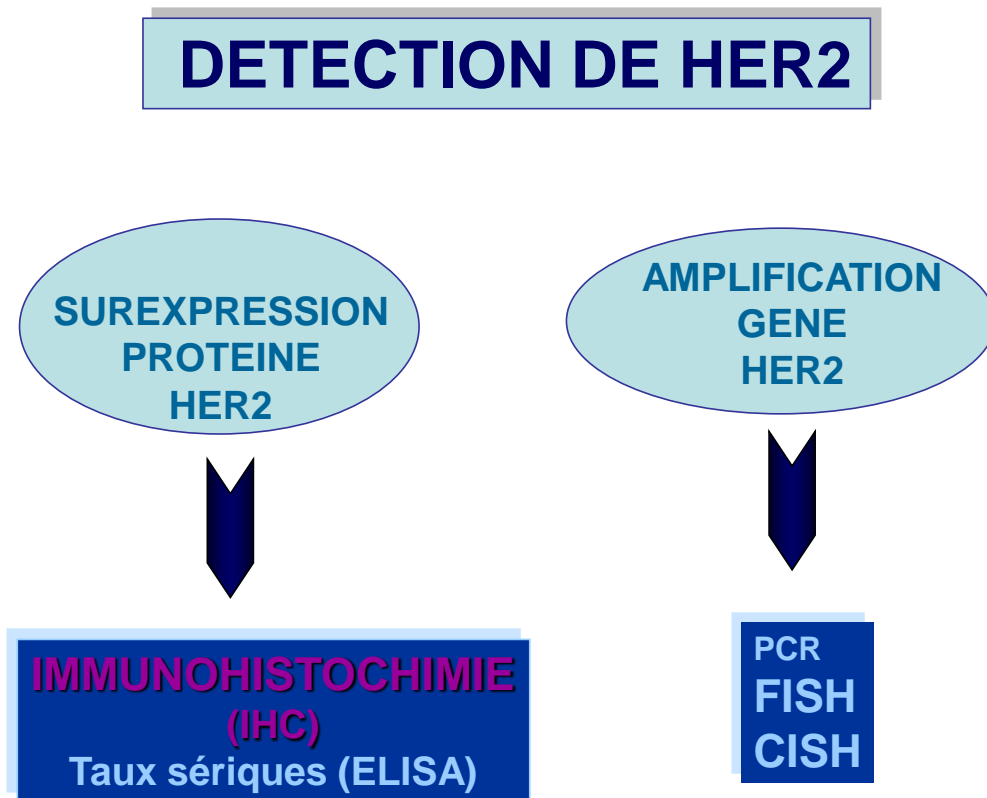
HER2 se comporte comme un amplificateur des signaux de croissance cellulaire des récepteurs erbb. On comprend ainsi mieux son rôle dans la cancérogenèse par un mécanisme d'amplification de la croissance cellulaire (fig n.2) [4].



**Fig n°2** : Indicateurs d'une surproduction de HER2

HER2 /neu est une protéine d'actualité, qui est la cible thérapeutique d'un anticorps monoclonal humanisé, le Trastuzumab (Herceptin®) utilisé dans le traitement des cancers du sein métastasés.

La détection de la surexpression de HER2 fait appel en routine à l'immunohistochimie (IHC) et la détection de l'amplification de HER2 fait appel à des méthodes de biologie moléculaire dont le chef de fil est l'hybridation in situ par fluorescence (FISH) qui permettent l'orientation thérapeutique (fig n°3).



**Fig n°3** : Détection de l'HER2

Nous nous proposons d'analyser le statut de la protéine HER2 par technique immunohistochimique en considérant une série prospective de 34 cas de carcinomes urothéliaux superficiels et infiltrants de la vessie, colligés au service d'anatomie pathologique et d'urologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat durant la période janvier 2007-décembre 2007, sur lesquels une étude immuno-histochimique à l'aide de l'anticorps anti-Her2 a été effectuée.

Le but de l'étude est de comparer la surexpression de l'Her2/neu avec le grade et le stade histologique, et d'évaluer l'incidence de la surexpression de l'HER2/neu sur le pronostic des tumeurs de la vessie, ainsi que le rôle de la détection de cette surexpression dans la sélection des patients candidats à une chimiothérapie au Trastuzumab (Herceptin®).



## *Materiel et méthodes*



## **A. MATERIEL :**

Les cas nous ont été adressés du service d'urologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.

Ce matériel consiste en 34 cas de tumeur urothéliale de la vessie diagnostiqués entre Janvier 2007 et Décembre 2007, correspondant soit à des résections endoscopiques des tumeurs vésicales, soit à des pièces de cystéctomie.

Une étude IHC a été réalisée sur ces 34 cas de tumeur urothéliale de la vessie : la recherche de la surexpression de la protéine HER2 par immunohistochimie avec mise en évidence de la protéine à l'aide d'un anticorps spécifique anti-HER2 (Herceptest, Dako, approuvé FDA).

## **B. METHODES :**

Pour ces 34 cas une fiche d'exploitation a été établie, elle comporte les données suivantes:

- ❖ Le sexe
- ❖ L'âge au diagnostic ;
- ❖ Le grade: classification OMS 1973.
- ❖ Le stade (pTNM OMS 2004)
- ❖ La présence de métastases ganglionnaires ;
- ❖ Le statut HER2/neu.



## **1. Technique standard:**

### **La fixation :**

- Le prélèvement devrait être immergé dans le fixateur pas plus de 30 min après l'intervention chirurgicale (afin d'éviter la dégradation des antigènes ou des artéfacts dus au séchage).
- Fixateur utilisé: le formol tamponné à 10 %.
- Le rapport (en volume) tissu/fixateur est d'au moins 1/10.
- Temps de fixation 6 à 24 h.

L'inclusion s'est faite en paraffine: blocs de 10/10/4mm après coloration standard (Hematoxyline Eosine), l'analyse au microscope optique permet de sélectionner le bloque qui doit subir l'immunomarquage. On choisit la zone la plus indifférenciée où il y'a le plus de mitoses.

## **2. Protocole de la Technique IHC : Herceptest de DAKO**

### **2-a) Matériel :**

Contenu du kit : Matériaux et réactifs fournis (kit) :(tableau n°II)

**Tableau n°II:** contenu du Kit

<b>Description</b>	<b>Conditionnement</b>
Agent bloquant des peroxydases endogènes (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 0 à 3%)	2 x 11 ml
Anticorps anti HER2	1 x 12 ml
Contrôle négatif (Ig G1 de souris)	1 x 12 ml
Réactif de visualisation, conjugué peroxydase	2 x 11 ml
Tampon de dilution pour DAB+	15 x 11 ml
Chromogène DAB+ liquide	3 x 3 ml
Tampon de lavage (TBS Tweené, x10)	2 x 1 ml
Solution de démasquage (x10)	1 x 1 ml
Lames de contrôle (2 lignées HT-29 et CAMA-1)	3 x 5

➤ **Matériaux utilisés**

- Hydroxyde d'ammonium à 15mol/l dilué à 37 mol/l
- Coloration de contraste: Hématoxyline. (Dako code S3309)
- Lamelles
- Eau distillée ou déionisée (Eau de lavage)
- Four de séchage, capable de maintenir une température de 60 °C ou moins.
- Ethanol, absolu et à 95
- Microscope optique (grossissement 4-40X)
- Milieu de montage, Dako Faramount, code S3025 ou Glycergel, code C0563
- Tissus Positifs et Négatifs pour utiliser comme contrôle du procédé.
- Lames, SuperFrost Plus, ou enduite avec poly-L-lysine, ou Dako Silanized Slides, (code S3003)

➤ **Conservation**

- Stocker entre 2 et 8 °C.

➤ **Préparation des réactifs**

- Tampon de lavage

A diluer au 1/10 en eau distillée

La solution ainsi reconstituée est stable un mois à + 4 °C

- Solution de démasquage

A diluer au 1/10 en eau distillée

La solution ainsi reconstituée est stable un mois à + 4 °C

- Solution de DAB+

Transférer 1 ml de tampon de dilution dans un tube

Ajouter 1 goutte de DAB+ concentrée.

Agiter.

- Lames de contrôle

Chaque lame de contrôle contient trois lignées cellulaires

**2-b) Procédure de la technique d'immunohistochimie du laboratoire:**

➤ **Précautions :**

Tous les réactifs sont équilibrés à température ambiante (20-25 °C) avant l'immunomarquage. De même, toutes les incubations sont effectuées à température ambiante.

Ne pas laisser sécher les coupes de tissu, car une fois sèches, les coupes de tissu peuvent présenter des colorations non spécifiques importantes.

Si la procédure de marquage doit être interrompue, les lames peuvent être conservées dans un bain de tampon après l'incubation avec l'anticorps primaire jusqu'à une heure à température ambiante (20-25 °C) sans que cela affecte les résultats de la performance du marquage.

➤ **Procédures :**

✧ *Section des tissus*

- Epaisseur de la coupe 4-5 mm (l'intensité de marquage augmente/diminue si des coupes plus épaisses/plus fines sont utilisées).
- Monter sur lames prétraitées et sécher une nuit (12 à 18 h) à 37-40 °c.
- 2 lames par patient sont nécessaires : (1x Her2, 1x contrôle négatif).

✧ *Déparaffinage :*

Placer les lames sur une plaque à 55 °c pendant 15-30 min (la paraffine fond).

Les lames de tissu doivent être déparaffinées afin d'éliminer le médium couvrant et elles doivent être réhydratées. Eviter toute élimination incomplète de la paraffine : les résidus de médium couvrant conduisent à des colorations non spécifiques importantes. Cette étape doit être menée à température ambiante (20-25 °C) (tableau n° III).

1. Placer les lames dans un bain de xylène et laisser incuber pendant 5 (±1) minutes. Changer le bain et répéter l'opération une fois.

2. Eliminer l'excès de liquide en tapotant et placer les lames dans de l'éthanol absolu pendant 3 ( $\pm 1$ ) minutes. Changer le bain et répéter l'opération une fois.

3. Eliminer l'excès de liquide en tapotant et placer les lames dans l'éthanol à 95% pendant 3 ( $\pm 1$ ) minutes. Changer le bain et répéter l'opération une fois.

4. Eliminer l'excès de liquide en tapotant et placer les lames dans l'eau distillée ou dé ionisée pendant 30 secondes minimum.

**Tableau n° III** : Déparaffinage et réhydratation

Xylène	2 x 5 min
Alcool 100 %	2 x 3 min
Alcool 90 %	2 x 3 min
Alcool 70 %	2 x 3 min
Eau distillée	5 min

✧ *Etapes de pré-traitement : Démasquage antigénique à la chaleur :*

Commencer la procédure d'immunomarquage comme Etape 1, démasquage de l'épitope (tableau n° IV).

- Démasquage à la chaleur obligatoire
- Bain –marie
- Réservoirs Dako ou en métal ou en verre type Pyrex.
- Solution de démasquage : solution fournie dans le kit Herceptest.

- Température : 95-99 °c
- Contrôle de la température : grâce à un thermomètre calibré
- Temps : 40 min
- Refroidissement : 20 min

**Tableau n° IV : Démasquage antigénique**

– Immerger les lames dans la solution de démasquage préalablement chauffée à 98 °C au bain marie	40 min
– Sortir le bac et le laisser refroidir sur la paillasse	20 min
– Rinçage en eau distillée	5 min

✧ ***Immunomarquage :***

Réaliser selon les étapes suivantes :

- 1) Agent bloquant : Peroxydase(5min)
- 2) Ac primaires : (30min)
- 3) Ac secondaire : (30min)
- 4) Chromogène : (1goutte chromogène +1cc DAB substrate).(10 min)
- 5) Rincer la lame en Eau de robinet+Eau distulé.

✧ ***Faire une contre coloration légère avec l'hématoxyline aqueuse***

✧ ***Déshydrater, sécher et monter en utilisant des réactifs propres.***

## **2. Interprétation du Marquage**

L'interprétation de l'immuno marquage est validée par deux pathologistes expérimentés (à l'aide d'un microscope bi-tête). Chacun des deux pathologistes propose un score. En cas de concordance, le score proposé est retenu. En cas de discordance, une discussion a lieu aboutissant à un consensus sur un score qui sera alors retenu.

Ainsi, pour la détermination de l'expression de la protéine HER2, seules les caractéristiques et l'intensité de la coloration de la membrane sont pris en compte en utilisant l'échelle présentée sur le tableau n°V.

L'évaluation des lames est faite sous microscope optique. Pour l'évaluation de la coloration et des intensités immunocytochimiques, un grossissement de 10x convient.

L'utilisation d'un objectif avec un grossissement de 20-40 x est utile pour la confirmation des intensités.

La coloration cytoplasmique doit être considérée comme non spécifique et ne peut être incluse dans l'évaluation de l'intensité de la coloration membranaire(21).

Afin d'aider à la distinction des colorations 0, 1+, 2+ et 3+ on s'est rapporté à "Atlas for Interpretation of HercepTest™ Staining" de Dako pour des images représentatives des intensités de coloration utilisées pour scorer l'herceptest dans le cancer du sein .

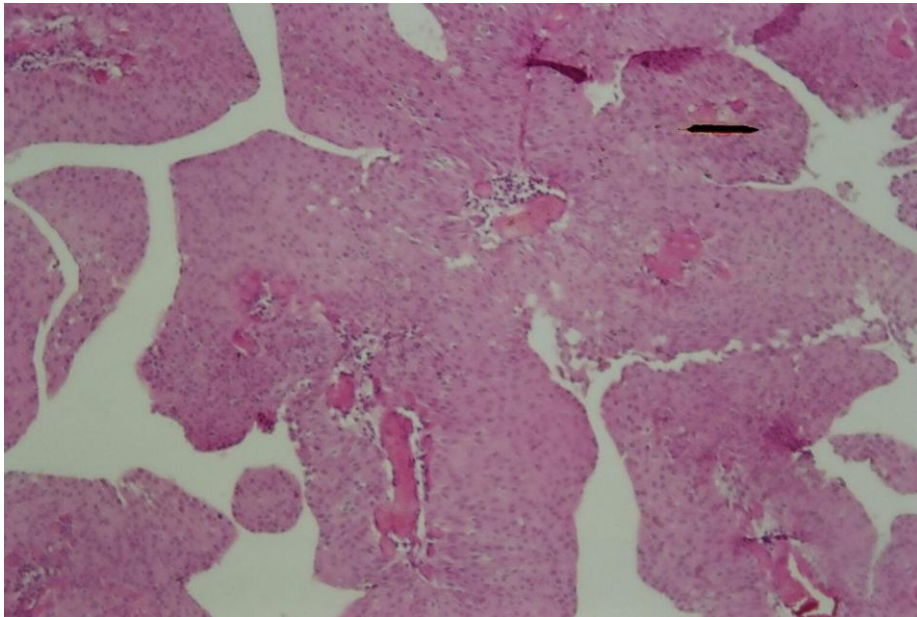
Les résultats obtenus sont classés comme négatifs (score 0 et 1+), faiblement positifs (score 2+) et fortement positifs (score 3+) (tableau n °V).



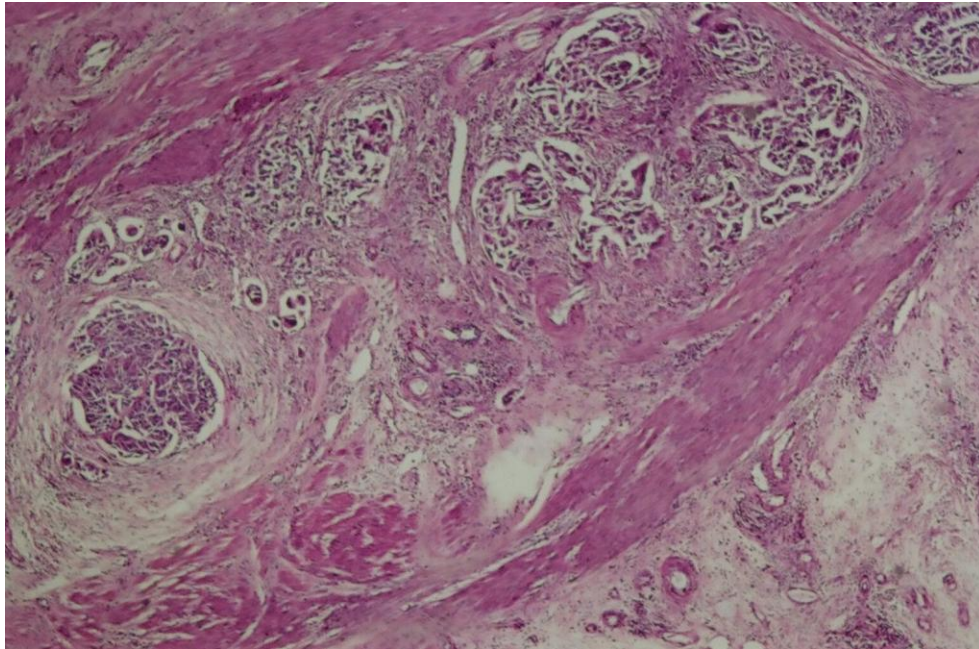
Les figures (n°4, 5, 6, 7, 8 et 9) de certains cas de notre série illustrent ces degrés d'expression de la protéine HER2

**Tableau n° V : intensité et motifs de la coloration**

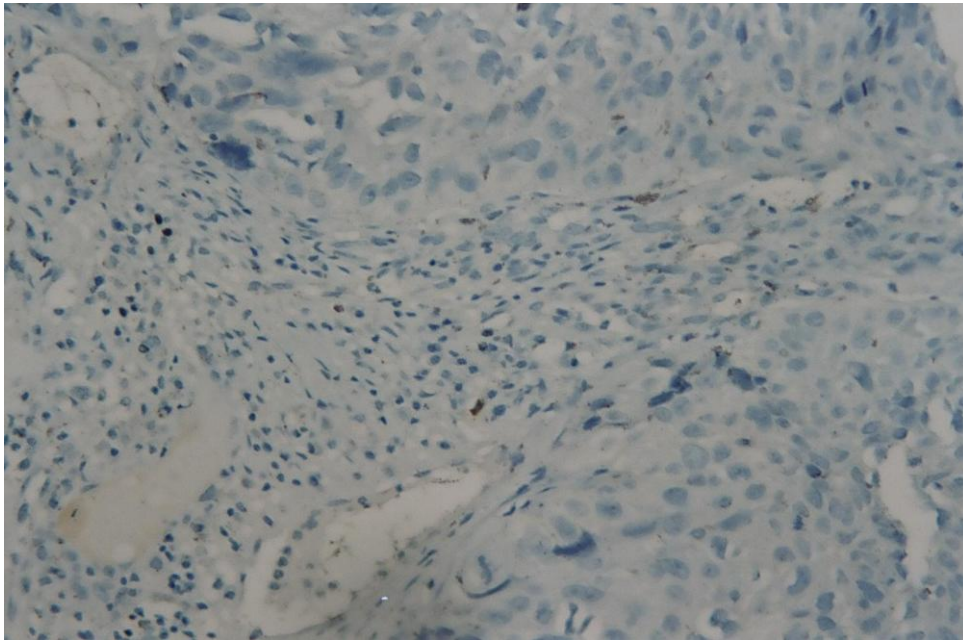
<b>Motif de la coloration</b>	<b>Intensité (Rapporter au médecin traitant)</b>	<b>Evaluation de la Surexpression de Protéine HER2. (Rapporter au médecin traitant)</b>
Aucune coloration observée ou coloration membranaire dans moins de 10% des cellules tuméreuses	0	Négatif
Coloration faible/à peine perceptible de la membrane dans plus de 10% des cellules tuméreuses Cellules colorées uniquement sur une partie de leur membrane	1+	Négatif
Coloration membranaire faible ou modérée et complète observée dans plus de 10% des cellules tuméreuses	2+	Faiblement positif
Coloration membranaire forte et complète observée dans plus de 30% des cellules tuméreuses	3+	Fortement positif



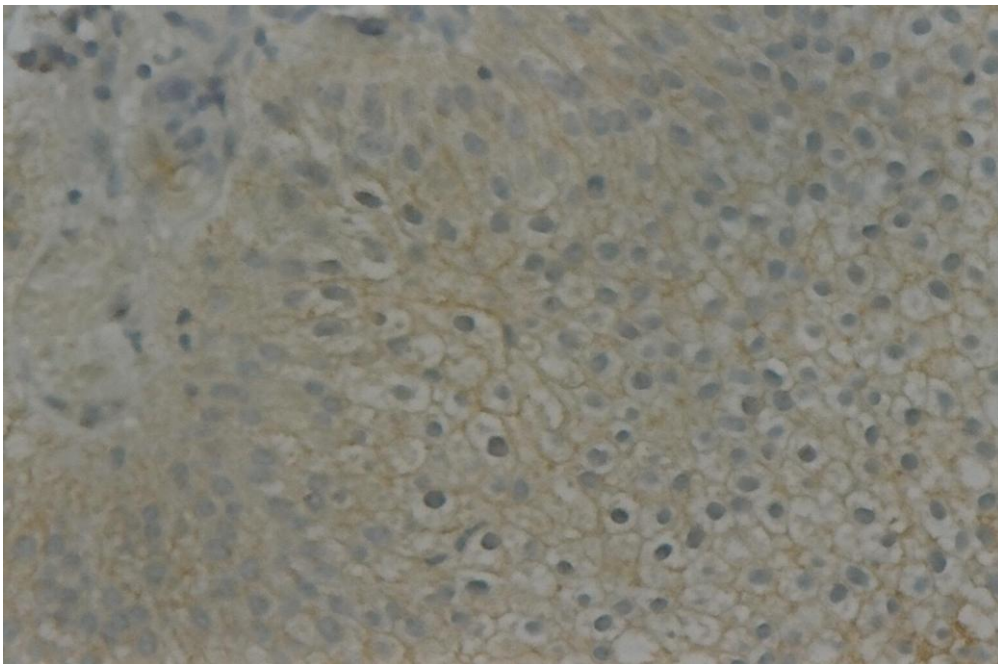
**Fig. n°4** : Carcinome urothélial papillaire de grade 2 (HE,Gx25)



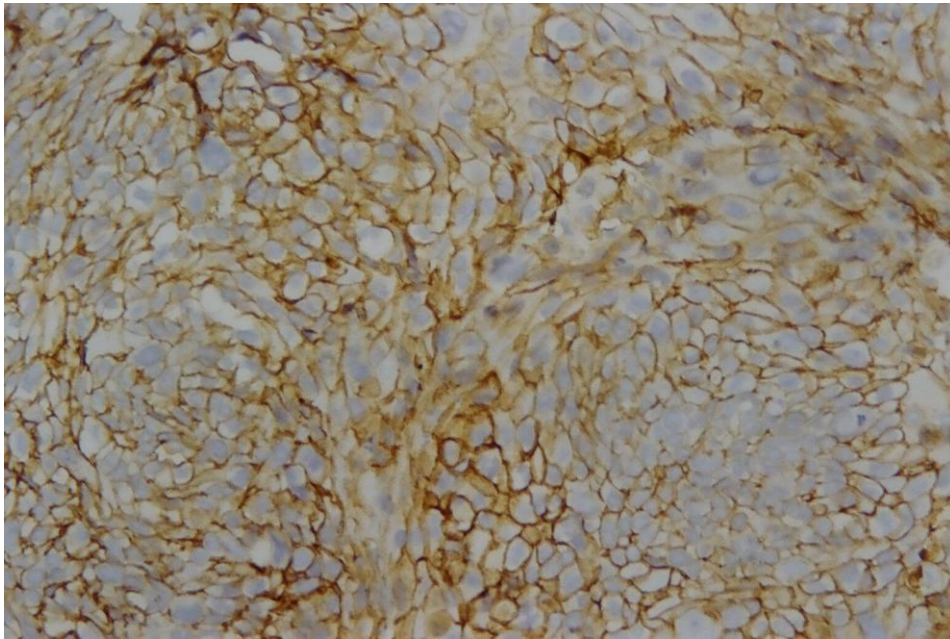
**Fig n° 5 :** Infiltration du muscle vésical par un carcinome urothélial (HE,Gx25)



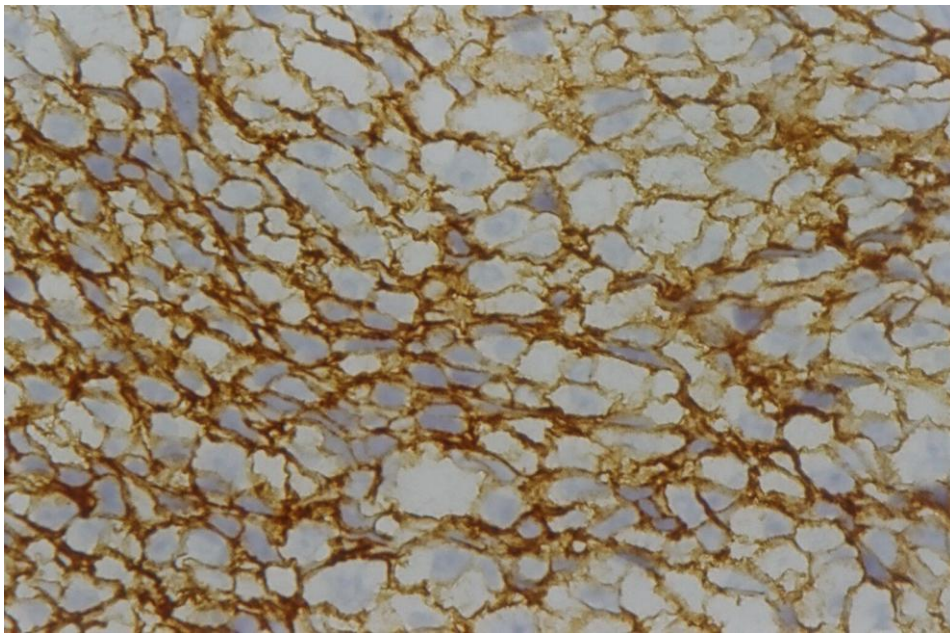
**Fig n° 6 :** Score 0 : aucune coloration observée de la membrane (Gx100)



**Fig n° 7 :** Score 1 : coloration faible à peine perceptible de la membrane (Gx100).



**Fig n°8** : Score 2 : coloration membranaire modérée et complète (Gx400)



**Fig. n°9** : Score 3 : coloration membranaire forte et complète (G x400).

Pour chaque opération d'immunomarquage, les lames doivent être examinées en suivant l'ordre présenté dans le tableau VI afin de déterminer la validité de chaque opération et permettre une évaluation semi-quantitative de l'intensité de la coloration des échantillons de tissu.

**Tableau n° VI : Ordre d'évaluation des lames**

Ordre de Lecture des Lames	Rationale
1. Lames de contrôle contenant les trois lignées cellulaires	<p>La présence d'une coloration membranaire (circonférence) marron dans la Lignée de Contrôle Cellulaire 3+ SK-BR3, unecirconférence partielle marron dans la Lignée de Contrôle Cellulaire 1+ MDA-175 et l'absence de coloration dans Lignée de Contrôle Cellulaire 0 MDA-231 indique un dosage valide.</p> <p>Une coloration membranaire ponctuée et discontinue est présente dans une quantité petite à modérée de cellules dans la Lignée de Contrôle Cellulaire 1+ MDA-175. Dans cette lignée cellulaire on peut également observer une immunocoloration en point dans la région de Golgi du cytoplasme.</p> <p>La présence d'une coloration marron dans la Lignée de Contrôle Cellulaire 0 MDA-231 (négative pour la coloration de la protéine HER2) indique qu'il s'est produit une coloration non spécifique pendant le dosage. Les résultats des dosages peuvent être invalidés par la surcoloration.</p>
2. Lame de Tissu de Contrôle Positif	<p>On doit observer la présence d'une coloration membranaire marron. La coloration du cytoplasme et des tissus négatifs ne doit pas excéder 1+.</p>
3. Lame de Tissu de Contrôle Négatif	<p>L'<b>ABSENCE</b> de coloration spécifique dans la Lame de Tissu de Contrôle Négatif confirme le manque de réactivité croisée du kit avec les cellules/composants cellulaires. Si cette coloration spécifique de la membrane a lieu dans la Lame de Tissu de Contrôle Négatif, les résultats des échantillons du patients doivent être considérés comme invalides.</p>
4. Lame de tissu du patient colorée avec le Réactif de Contrôle Négatif.	<p>L'absence de coloration membranaire spécifique vérifie le marquage spécifique de l'antigène cible par l'anticorps primaire.</p> <p>D'autres colorations marron ou des ombrages ayant lieu dans le cytoplasme des échantillons traités avec le Réactif de Contrôle Négatif, comme les tissus conjonctifs, les leucocytes, les érythrocytes et les tissus nécrotiques, doivent être considérés comme non spécifiques et doivent être rapportées dans la section commentaire de la fiche technique.</p>
5. Lame de tissu du patient colorée avec le l'anticorps primaire.	<p>Lorsque la surexpression de la protéine HER2 est détectée dans l'échantillon, elle apparaît comme une circonférence marron localisée dans la membrane cellulaire des cellules tuméreuses traitées à l'anticorps primaire.</p>





## *Résultats*



## **1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES :**

Ces données étaient disponibles pour les 34 patients.

### **A. Age :**

L'âge médian au moment du diagnostic est de 60 ans (intervalle de 31 à 82 ans).

### **B. Sexe :**

Trente deux des patients étaient de sexe masculin (94%) et deux de sexe féminin (6%).

## **2. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES**

D'un point de vue technique l'expression de la protéine HER2/neu est très hétérogène sur les lames rendant son interprétation difficile.

### **A. Le grade :(tableau n° VII)**

Sur les 34 cas : 6 sont de grade G1, 16 cas sont de grade G2 et 12 sont de grade G3.

**Tableau n° VII :** Grading des 34 cas de tumeurs urothéliales de la vessie

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>
Nombre de cas	6	16	12
Pourcentage : %	17 %	47 %	35 %

**B. Le stade (tableau n° VIII) :**

Sur les 34 cas de carcinome de type urothélial, 23 sont des tumeurs superficielles (67%).

**Tableau n° VIII :** Stadification des 34 cas de tumeurs urothéliales de la vessie

	<b>pTa</b>	<b>pT1</b>	<b>pT2</b>	<b>pT3</b>	<b>pT4</b>
Nombre de cas	14	9	7	2	2
Pourcentage	41%	26%	20%	5,8%	5,8%

**C. Métastases ganglionnaires :**

Sur les 34 cas, 3 patients ont eu des métastases ganglionnaires (8,8%).

**D. Expression de l'HER2 (tableau n° IX) :**

**Tableau n° IX :** Expression de la protéine HER2

	<b>Score 0</b>	<b>Score 1</b>	<b>Score 2</b>	<b>Score 3</b>
Nombre de cas	14	5	5	10
Pourcentage %	41%	14,7%	14,7%	29%

### 3. CORRELATIONS :

La corrélation entre le statut HER/neu et les autres facteurs pronostiques classiques a été effectuée en utilisant le test statistique de la loi de  $\chi^2$  de Pearson dont les résultats sont interprétés de la façon suivante :

-5% > P-value  $\geq$  1% test significatif rejet 5%; acceptable à 1%

-1% > P-value  $\geq$  1% test très significatif

-1% > P-value test hautement significatif

#### A. Corrélation HER2/stade pTNM

➤ Stade pTa : 14 cas (tableau n° X)

**Tableau n° X:** Corrélation de l'expression de l'HER2 avec le stade pTa

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
<b>Nombre de cas</b>	6	1	3	4
<b>Pourcentage%</b>	42,8%	7%	21,4%	28,5%

➤ Stade pT1 : 9 cas (tableau n° XI)

**Tableau n° XI:** Corrélation de l'expression de l'HER2 avec le stade pT1

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
<b>Nombre de cas</b>	4	2	2	1
<b>Pourcentage%</b>	44,4%	22,2%	22,2%	11,1%

➤ Stade pT2 : 7 cas (tableau n° XII)

**Tableau n° XII:** Corrélation de l'expression de l'HER2 avec le stade pT2

	<b>Score 0</b>	<b>Score 1</b>	<b>Score 2</b>	<b>Score 3</b>
<b>Nombre de cas</b>	2	0	0	5
<b>Pourcentage%</b>	28,5%	0%	0%	71,4%

➤ Stade pT3 : 2 cas (tableau n° XIII)

**Tableau n° XIII:** Corrélation de l'expression de l'HER2 avec le stade pT3

	<b>Score 0</b>	<b>Score 1</b>	<b>Score 2</b>	<b>Score 3</b>
<b>Nombre de cas</b>	1	1	0	0
<b>Pourcentage%</b>	50%	50%	0%	0%

➤ Stade pT4 : 2 cas (tableau n° XIV)

**Tableau n° XIV:** Corrélation de l'expression de l'HER2 avec le stade pT4

	<b>Score 0</b>	<b>Score 1</b>	<b>Score 2</b>	<b>Score 3</b>
<b>Nombre de cas</b>	1	1	0	0
<b>Pourcentage%</b>	50%	50%	0%	0%

➤ **Tableau croisé Score HER 2 \* Stade pTNM**

Score HER 2	Stade pTNM		Total
	Tumeurs superficielles pTa, pT1	Tumeurs infiltrantes pT2, pT3, pT4	
SCORE 0	10	4	14
SCORE 1	3	2	5
SCORE 2	5	0	5
SCORE 3	5	5	10
<b>Total</b>	23	11	34

**P-value calculée est de 0,2**

**B. Corrélation HER2/statut ganglionnaire : 3 cas (tableau n° XV)**

**Tableau n° XV:** Corrélation de l'expression de l'HER2 avec le statut ganglionnaire

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
<b>Nombre de cas</b>	1	1	0	1
<b>Pourcentage%</b>	33,3%	33,3%	0%	33,3%

**Remarque :** Le test de pearson ne peut pas être effectué car le nombre de cas est limité

Dans notre série la surexpression de cette protéine ne corrélait ni au stade ni au statut ganglionnaire.

### C. Corrélation HER2/Grade OMS(1973)

➤ Grade 1 : 6 cas (tableau n° XVI)

Tableau n° XVI: Corrélation de l'expression de l'HER2 avec le grade G1

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
<b>Nombre de cas</b>	3	1	1	1
<b>Pourcentage%</b>	50%	16,6%	16,6%	16,6%

➤ Grade2 : 16 cas (tableau n° XVII)

Tableau n° XVII: Corrélation de l'expression de l'HER2 avec le grade G2

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
<b>Nombre de cas</b>	5	2	4	5
<b>Pourcentage%</b>	31,25%	12,5%	25%%	31,25%

➤ **Grade 3 : 12 cas (tableau n° XVIII)**

**Tableau n° XVIII:** Corrélation de l'expression de l'HER2 avec le grade G3

	<b>Score 0</b>	<b>Score 1</b>	<b>Score 2</b>	<b>Score 3</b>
<b>Nombre de cas</b>	6	2	0	4
<b>Pourcentage%</b>	50%	16,6%	0%%	33,3%

➤ **Tableau croisé Score HER 2 \* Grade**

<b>Score HER 2</b>	<b>Grade</b>			<b>Total</b>
	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	
SCORE 0	3	6	5	14
SCORE 1	1	2	2	5
SCORE 2	1	3	1	5
SCORE 3	1	5	4	10
<b>Total</b>	6	16	12	34

**P-value calculée est de 0,9**

**Remarque :** Nous n'avons pas pu réaliser le test d'hybridation in situ par fluorescence (FISH) pour les cas scorés +2, du fait d'un défaut de financement.





## *Discussion*



Le cancer de la vessie représente le 2<sup>ème</sup> cancer des tumeurs des voies génito-urinaires. Dans 90% des cas il s'agit d'un carcinome urothélial, dans 5% des cas d'un carcinome épidermoïde, dans 2% des cas d'un adénocarcinome et dans moins de 1% de carcinome à petites cellules [5,7].

Concernant notre série, l'âge moyen était de 60 ans (les extrêmes étaient 31ans et 82 ans), l'homme était touché dans 94% des cas. Ces résultats concordent bien avec les données de la littérature qui montrent une nette prédominance masculine qui est décrite, et l'âge moyen est de 68 ans [5,7].

Sur les 34 cas de notre série, 23 cas de tumeurs étaient superficielles (67%) dont 41% étaient stade pTa, 26 % étaient stade pT1, et 11 cas de tumeurs étaient infiltrantes (32,35%) dont 20 % stade pT2, 5,8% stade pT3, 5,8% étaient stade pT4 et enfin 3 cas étaient au stade de métastases ganglionnaires (8,8%).

Dans la littérature, 75% des tumeurs sont superficielles (pTis, pTa, pT1), 20% avec infiltration du muscle (pT2), et 5% sont au stade métastatique [6,5,2]. Une fois le muscle infiltré, le pronostic devient mauvais, avec une survie moyenne à 5 ans de 60% et de 20 à 30% au stade de métastases [5].

## **A. POURCENTAGE DE LA SUREXPRESSON DE LA PROTEINE HER2/NEU DANS LES TUMEURS DE LA VESSIE :**

Les traitements spécifiques ciblant les oncogènes exprimés dans les cellules cancéreuses tiennent actuellement la vedette. La première étude concernant la surexpression de la protéine HER2/neu (Humain Epidermal Growth Factor receptor 2) dans le cancer de la vessie remonte à il ya 14 ans avec tentative de détermination du rôle de cet oncogène dans la progression tumorale [6].

Dans la littérature, plus de quarante études se sont intéressées à l'étude du statut HER2/ neu dans les carcinomes urothéliaux de la vessie. Son expression dans les tumeurs de la vessie varie entre 2 et 81 % des cas et son rôle pronostic reste très débattu [6,8].

Concernant notre série l'expression de la protéine HER2 a été observée chez 15 patients (44,11%), dont 5 cas sont scorés à 2 et 10 cas scorés à 3.

Dans une revue récente de la littérature [16], les amplifications géniques, et les surexpressions de la protéine HER2 étaient notées, selon les séries, comme variant de 2 à 74% en fonction de la technique utilisée.

Pour l'étude de l'HER2 en immuno-histochimie l'interprétation des résultats doit tenir compte de la différence qui existe entre positivité simple (autour de 70% [16]) et intensité du marquage. Celle-ci, semi-quantitative, est exprimée le plus souvent en nulle, faible (+), modérée (++) ou forte (+++). Les intensités modérées ou fortes rapportées varient de 28 % [16] à 44,5 % [10].

Actuellement, et depuis la validation de l'Herceptest™ pour la prescription de l'Herceptine dans le cancer du sein métastatique, la lecture de l'immuno marquage anti-HER2 est devenue beaucoup plus standardisée [9]. L'Herceptin® n'est prescrit qu'en cas de marquage (score 3) dans le cancer du sein. Dans les cas où l'IHC est douteuse (score 2+) le niveau d'expression du récepteur est vérifié par les techniques de la biologie moléculaire (FISH, CISH) dans la mesure où les surexpressions protéiques sont dues à des amplifications géniques.

En fait, l'hétérogénéité des tumeurs et les différences d'évaluation des méthodes de diagnostic utilisées (IHC, FISH...) expliquent probablement l'extrême variabilité des résultats des mesures de son expression. Il faut dire que le succès du Trastuzumab (Herceptin®), dans des tumeurs non urologiques a conduit à regarder de près cette classe thérapeutique. En effet, cet anticorps s'est imposé dans le cancer du sein métastasé pour les tumeurs surexprimant HER-2 avec des résultats supérieurs à toutes les autres chimiothérapies. Les résultats de ces études dans les tumeurs urothéliales, quoique indicatives sont discordants. La plupart ont utilisé l'IHC mais n'ont pas contrôlé l'impact des conditions qui ont précédé l'analyse IHC, ces conditions englobaient la qualité des prélèvements, la durée et le type de fixation, le type de l'anticorps (monoclonal, versus polyclonal), des possibles réactions croisées des anticorps avec d'autres épitopes, de la variabilité interobservateur dans la lecture des lames et la plus grande difficulté est l'application d'un système de score objectif des lames [11,12].

Ainsi, Hauser et coll. [6] ont rapporté une surexpression de HER2/neu dans le cancer de la vessie, mais les résultats varient entre 2% et 74% concernant la surexpression de cette protéine, est de 4 à 59% concernant l'amplification du gène de l'HER2. Ces variations ont été expliquées à des techniques diagnostiques différentes, concernant le stade tumoral, les conditions et les moyens d'étude et à la non standardisation des techniques des laboratoires[6].

Le GEFPICS (groupe d'étude sur les facteurs pronostiques en immunohistochimie dans les cancers du sein) a conduit des études de calibration de l'IHC par rapport à la FISH. Il a mené une étude de reproductibilité interobservateur des immunomarquages ambigus (2+), enfin il a produit de tissus microarrays de contrôle. Néanmoins des taux de discordances interobservateurs persistent, de l'ordre de 20 %, dans les cas 2+. On peut penser que si de tels taux sont présents parmi des centres ultra-spécialisés en pathologie mammaire, produisant un volume moyen de 500 tests par an, des variations au moins aussi importantes se verraient parmi les structures ayant souvent un volume annuel de tests plus faibles mais évaluant plus de 70 % des tumeurs mammaires en France [13]. Par conséquent, comme pour le cancer du sein, la recherche de l'expression de l'HER2, avant d'être intégrée dans la prise en charge thérapeutique des patients devra, être correctement encadrée [1].

À titre d'exemple en 2005, 78 structures de pathologie (publiques et privées) ont participé au test AFAQAP sur l'HER2. L'AFAQAP avait fait le choix de réaliser ce test sur des coupes de tumeurs mammaires, ce qui rend la préparation et la correction du test plus longue et difficile qu'un test sur lignées

cellulaires mais qui permet de se rapprocher des conditions de la « vraie vie ». En outre, il avait été demandé aux participants d'envoyer des lames « maison », à savoir émanant de leur structure, représentatives de niveaux d'expression 2+ et 3+. Ce test a montré une concordance de 80-92 % pour le score 0, et de 80-82 % pour le niveau 3+. Par contre, une discordance plus forte était observée pour les scores 1+ et 2+ [13].

C'est pour cette raison que l'introduction systématique de témoins positifs est indispensable pour l'analyse immunohistochimique de HER2. Certains auteurs préconisent d'utiliser des préparations cellulaires obtenues à partir de lignées dont le statut de HER2 est connu et déterminé par la FISH. Ainsi, dans un souci de standardisation de l'IHC ; il semble préférable d'utiliser des coupes tissulaires préparées comme les échantillons tumoraux à analyser et dont le statut HER2 aura été préalablement déterminé ou des cas connus pour présenter une forte surexpression de HER2 : maladie de Paget du mamelon, carcinomes canauxaires in situ de haut grade de type comédocarcinome.

## **B. CORRELATION DE L'EXPRESSION DE LA PROTEINE HER2 AVEC LE STADE ET LE GRADE :**

Dans le cancer de la vessie les facteurs classiques de mauvais pronostic incluent : le haut grade histologique, l'infiltration du muscle, et les métastases ganglionnaires.

Dans notre série, durant la même période nous avons découvert que sur 34 dossiers de cancer de vessie analysés, 15 cas (44,11% des cas) surexprimaient l'HER2/neu (score3), dont 7 cas (46,6%) de stade pTa, 3 cas de stade pT1 (20%), et 5cas (33,3%) de stade pT2.

Un cas avec métastases ganglionnaires était HER2/neu score 3+.

Concernant le grade, parmi les 15 cas surexprimant la protéine HER2/neu : 2 cas (13,3%) étaient de grade 1, 9 cas (60%) étaient de grade 2 et 4 cas de grade 3 (26,6%).

Dans la série de Habuchi et coll. l'HER2/neu est hyper exprimé dans 4 à 10 % des tumeurs superficielles (pTa-pT1) de bas grade [16], et dans 10 à 70 % des tumeurs de haut grade et de stade avancé [in 1]. La corrélation au grade et au stade est variable, tantôt présente, tantôt absente [in 1]. Bien que Jimenez *et al.* [in 1] n'aient pas montré de corrélation avec la survie, l'hyper expression de HER2/neu apparaît fortement liée au grade et est en analyse multi factorielle un facteur indépendant de survie pour Krüger *et al.* [in 1].

Statistiquement, dans l'étude de Coogan et coll. [12] on a trouvé une différence significative dans la surexpression de la protéine HER2/neu dans le carcinome à cellules transitionnelles de grade 3 comparé au grade 1 et 2, et dans les cancers à cellules transitionnelles infiltrantes (pT2 ou pT3) comparés au stade superficiel (pTis, pTa, pT1). La surexpression est plus répandue dans le haut grade et le stade infiltrant [12]. Contrairement à notre étude la surexpression de cette protéine ne corrélait pas au stade d'infiltration de la paroi de la vessie.

Une autre étude a été faite par Khaled et al. [14], objectivant une surexpression seulement dans 10 à 28 % des cancers de la vessie. Ces auteurs ont conclu qu'il n'y a pas de corrélation significative entre l'expression de la protéine HER2 d'une part et entre le grade et le stade d'autre part. Dans cette étude, des fréquences élevées de l'immunopositivité de l'HER2 (39% à 65%) ont été rapportées dans les cancers urothéliaux indépendamment du stade et du grade tumoraux, mais étaient attachées à une mauvaise tournure évolutive [14].



## **C. CORRELATION FISH/IHC :**

Dans notre série nous n'avons pas pu réaliser la FISH, suite à un défaut de financement.

Dans le cancer du sein plusieurs études comparatives, entre la détermination de la surexpression de l'HER2/neu par IHC et le nombre de copies de gène observées à l'utilisation de la FISH ont été réalisées. Ces études suggèrent que seulement la forte surexpression de l'HER2/neu est étroitement liée à l'amplification du gène et qui doit donc être prise en considération pour sélectionner les patients bénéficiant du traitement utilisant le trastuzumab.

Une comparaison entre la FISH et l'IHC dans le carcinome urothélial de la vessie, a été étudiée dans plusieurs travaux. Sauter et al. ont comparé le statut HER2/neu évalué en utilisant l'IHC avec un anticorps polyclonal A485 (DAKO, dilution 1/100) et la FISH chez 141 patients ayant un carcinome urothélial dans une population non sélectionnée. Pour ces patients 43% montrent une surexpression HER2/neu, alors que le gène n'est amplifié que dans 7% de ces mêmes tumeurs (10 tumeurs sur 141). Tous les cas avec amplification montrent une surexpression de l'HER2/neu, alors que cette dernière est présente sans amplification du gène dans 51 tumeurs. Pour les auteurs, cette dissociation entre l'amplification et la surexpression suggère l'existence de plusieurs mécanismes responsables de la surexpression de cette protéine (mutation, translocation, surrégulation de la transcription) [15]. Dans cette étude seulement le pourcentage des cellules tumorales positives a été pris en compte et l'intensité n'a pas été considérée [15].

Kruger et al. ont observé que dans 203 carcinomes urothéliaux infiltrants, 37% des tumeurs surexprimaient l'HER2/neu à l'IHC, alors que seul 5% de ces tumeurs ont une amplification du gène [15].

Ainsi plusieurs auteurs ont proposé une standardisation et calibrage de la technique IHC sur la FISH. Cette idée d'adaptation a été empreintée des techniques utilisées dans le cancer du sein calibrées sur la FISH.

Dans les tumeurs urothéliales, le mécanisme principal de la surexpression protéique ne semble pas être l'amplification génique. Les cas d'amplification génique ne représentent pas plus de 10% des cas de surexpression protéique [9], semblant suggérer une régulation transcriptionnelle.

Une autre méthode visant à déterminer le statut HER2 d'un patient est donc nécessaire avant l'administration de trastuzumab pour les cas douteux ou intermédiaires en IHC. Il pourrait s'agir d'une méthode de quantification précise et reproductible de l'ARNm comme la RT-PCR quantitative en temps réel.

Selon Hauser-Kronberger et al. la FISH est une méthode de référence standard et courante pour évaluer l'amplification du gène HER2 dans les tissus et a été approuvée être sûre et reproductible pendant des années [6].

La CISH (chromogenic in situ hybridization) permet d'utiliser un microscope à lumière. Elle est de plus en plus utilisée par plusieurs pathologistes [6], et pourrait être une méthode alternative sûre par rapport à la FISH pour diagnostiquer l'amplification de l'oncogène HER2, non seulement pour les prélèvements du sein mais aussi pour le cancer de la vessie [6].

## **D.SUREXPRESSION DE L'HER2 ET PRONOSTIC DES TUMEURS DE LA VESSIE :**

Au terme d'impact sur la survie, les résultats des études sont contradictoires. Pour certains auteurs, la surexpression de l'HER2 n'apporte pas d'informations pronostiques sur la survie [17]. Au contraire, Ravery et Kruger en étudiant respectivement les pièces de cystectomie pour des tumeurs infiltrantes de 43 et 203 patients [38, 39] retrouvent que la surexpression de l'HER2 est un facteur pronostique indépendant de survie spécifique en analyse multivariée [38, 39]. Au contraire pour Gandour, étudiant 39 tumeurs localement avancées dans le cadre de deux protocoles de chimiothérapies à base de paclitaxel, la surexpression de l'HER2 paraît paradoxalement comme un facteur de bon pronostic de survie [29].

Dans le cas de tumeurs superficielles, la surexpression de l'HER2 apparaît comme un facteur pronostique de récurrence et de progression pour certains auteurs [17] et pas pour d'autres, qui ont conclu que la détermination de l'HER2/neu par IHC en matière de cancer de vessie n'ajoute pas d'informations additionnelles sur le pronostic, pas plus que le grade et le stade tumoral [16].

Concernant notre série, nous nous disposons pas d'un recul suffisant pour apprécier l'incidence de l'expression de l'HER2/neu sur la survie.

## **E. THERAPEUTIQUE CIBLEE ANTI HER2 NEU DANS LES TUMEURS DE LA VESSIE :**

L'HER2/neu est une protéine d'actualité, qui est la cible thérapeutique d'un anticorps monoclonal humanisé, le Trastuzumab (Herceptin®) utilisé dans le traitement des cancers du sein métastasés. Des protocoles analogues à ceux développés dans les cancers du sein voient actuellement le jour en pathologie tumorale vésicale. Ils associent le trastuzumab avec le paclitaxel, la gemcitabine et le carboplatine chez des patients métastatiques [1]. Les résultats préliminaires montrent une augmentation de la survie chez les patients métastatiques exprimant l'HER2 et traités par Paclitaxel [1]. Récemment, Su *et al.* [1] ont rapporté que l'hyper expression de l'HER2 permettrait de sensibiliser les cellules urothéliales à l'action des isoflavones de soja impliquées dans le traitement *in vivo* des tumeurs de vessie. Ces résultats prometteurs méritent d'être validés et comme pour le cancer du sein, la recherche de l'expression de l'HER2, avant d'être intégrée dans la prise en charge thérapeutique des patients devra, être correctement encadrée [1].

Concernant notre série deux malades au stade avancé de la maladie (HER2 score 3) ont bénéficié d'un traitement par l'Herceptin® avec une assez bonne évolution (jugement de nos urologues) , car le décès n'est survenu que 12 mois après le début du traitement.



# *Conclusion*



L'étude de l'hyperexpression de l'HER2 dans le cancer de la vessie est très complexe par rapport au sein. Cette expression est très hétérogène d'une étude à l'autre.

L'introduction de deux méthodes FISH (Inform®, Pathvysion®), et deux méthodes IHC (Herceptest®, Pathway™) par Food and Drug Administration a aidé à la standardisation de ces méthodes [6] dans le cancer du sein. Toutefois la question concernant quelle méthode sera performante pour évaluer le statut HER2 dans le cancer de vessie dans la pratique, reste un grand débat et une issue controversée dans le contexte du traitement par l'Herceptine®.

Seul 7% présentant une surexpression de la protéine HER2 montrent une amplification du gène, d'où le caractère limite de l'IHC par rapport au sein.

Notre étude corrobore les données de la littérature, malgré l'absence de l'étude de la biologie moléculaire. Elle a mis en évidence l'absence de corrélation entre l'expression de l'HER2 et les critères anatomopathologiques classiques (à savoir le grade et le stade).

Des progrès restent encore à réaliser en matière de cancer vésical, dans l'approche de la qualité des tests, mais aussi dans leur évaluation et leur prise en charge financière.

Il est clair que chaque pathologiste impliqué doit s'inscrire dans une démarche d'assurance qualité interne et externe avec calibration de sa technique IHC à l'aide de contrôles de qualité externes et internes permanents.



## *Résumés*

## **Résumé**

**Thèse n°181 :** L'expression de la protéine HER2/neu dans les tumeurs urothéliales de la vessie. A propos d'une série de 34 cas.

**Auteur :** SIHAM SHYEN

**Mots clés :** Carcinome urothéliale –Vessie –HER2/ neu -Immunohistochimie

**Introduction** : Les tumeurs de la vessie représentent le deuxième cancer de l'appareil urinaire chez l'homme. Le but de notre étude est de comparer l'expression de l'HER2 / neu dans les tumeurs urothéliales avec les facteurs histopronostiques classiques : le stade et le grade.

**Matériel et méthodes** : C'est une étude prospective de 34 cas de carcinomes urothéliaux superficiels et infiltrants de la vessie, colligés au service d'urologie à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, durant la période janvier 2007 et décembre 2007, sur lesquels une étude immunohistochimique à l'aide de l'anticorps anti HER2/ neu a été effectuée au laboratoire d'anatomie- pathologique.

**Résultats** : L'âge moyen était de 60ans, l'homme était touché dans 94% des cas. Sur les 34 cas de notre série la surexpression de l'HER2/ neu a été observée chez 15 patients (44.11%) dont 7 cas (46.6%) étaient stade PTa, 3cas (20%) stade PT1 et 5cas (33.3%) au stade PT2. Concernant le grade, parmi les 15 cas surexprimant l'HER2, 2cas (13.3%) étaient de grade 1, 9cas (60%) étaient de grade 2 et 4 cas (26.6%) de grade 3. Un seul cas avec des métastases ganglionnaire était HER2 score3.

**Discussion** : Cette étude a mis en évidence l'hétérogénéité de l'expression de la protéine HER2/neu à l'étude immunohistochimique, avec l'absence de corrélation entre l'expression de cette protéine et les critères histopronostiques classiques

**Conclusion** : La question concernant quelle méthode est performante pour évaluer le statut HER2 et son incidence sur le pronostic, reste un grand débat et un sujet de recherche.



## **Abstract**

Thesis n° 181\_: The expression of HER2/neu Protein in urothelial tumours of the bladder. About a series of 34 cases.

Author: **SIHAM SHYEN**

Key words: Urothelial carcinoma- bladder- HER2/neu-immunohistochemical

### **Introduction :**

Bladder tumours are the second most common cancer of the urinary tract in man. The aim of our study is to compare the expression of the HER2/neu protein in urothelial tumours with classic histoprognostic factors: the stage and the grade.

### **Material and methods:**

It's a prospective study of 34 cases of superficial urothelial carcinomas and invasive bladder, collected in the urology department in military instruction hospital Mohammed V in Rabat, during the period january 2007 and december 2007, on which an immunohistochemical study using anti HER2/neu antibody was performed in the laboratory of pathology.

### **Resultat:**

The median age is 60 years, and the man was affected in 94% of cases. In the 34 cases of our series overexpression of the HER2 /neu was observed in 15 patients(44.11% ) including 7cases (46.6%) were stage PTa, 3 cases (20%) at stage PT1, 5 cases(33.3% ) at stage PT2. About the grade, among 15 cases overexpressing HER2/neu, 2 cases (13.3%) were grade 1, 9 cases (60%) at grade2 and 4 cases (26.6%) at grade3. One case with lymph node metastases were HER2 score3.

### **Discussion:**

This study has highlighted the heterogeneity of the expression of HER2/neu protein in the immunohistochemical study, with no correlation between the expression of this protein and the conventional prognostic factors.

### **Conclusion:**

The question as to which method is efficient for assessing HER2/neu status and its impact on prognosis remains, a great debate and a subject research.

## ملخص

العنوان: تعبير البروتين HER 2/ neu في الأورام أوروتليالية للمثانة. بصدد سلسلة من 34 حالة.  
من طرف : سهام اسحيين

الكلمات الأساسية: الورم الأوروتليالي - المثانة - HER 2/ neu - دراسة مناعية  
مقدمة :

تمثل الأورام السرطانية للمثانة ثاني أورام الجهاز البولي الأكثر انتشارا عند الرجل.  
لهذه الدراسة هدف البحث عن العلاقة ما بين تعبير البروتين HER 2/ neu وعوامل التكهن  
التقليدية: المرحلة والدرجة.

### المواد والطرق:

تعد هذه الدراسة، دراسة مستقبلية ل 34 حالة من الأورام السطحية والمخترة لعضلة المثانة، إذ تم  
جمع المعطيات بقسم جراحة المسالك البولية بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط، وذلك ما بين  
يناير 2007 وديجنبر 2007، حيث أقيمت دراسة عن طريق الأسلوب المناعي على هذه الحالات، باستعمال  
الجسم المضاد لـ HER 2/ neu بمختبر مصلحة علم التشريح المرضي.

### النتائج:

كان معدل أعمال المرضي هو 60 سنة، ولقد لاحظنا ارتفاع نسبة سرطان المثانة لدى الذكور  
بمعدل %94. أثناء دراستنا لمعطيات 34 حالة، تم ملاحظة تعبير ل HER 2/ neu عند 15 مريضا  
(44.11%)، منهم 7 حالات (46.6%) كانوا في مرحلة PTa، و 3 حالات (20%) كانوا PT1 و 5 حالات  
(33.3%) في مرحلة PT2.

أما في ما يخص الدرجة، ظهر تعبير HER 2/neu عند حالتين (13.3%) من الدرجة 1 و 9 حالات  
(60%) من الدرجة 2 و 4 حالات (26.6%) من الدرجة 3. وقد سجل معدل 3 HER 2/neu عند مريض  
وحيد  
في مرحلة الانبثاث للمفاوي.

### مناقشة:

لقد بينت الدراسة عن عدم تجانس تعابير البروتين HER 2/ neu عن طريق الدراسة المناعية،  
وعن انعدام العلاقة ما بين تعبير هذا البروتين والعوامل التكهنية.

### خاتمة:

إن الطريقة الأنسب لمعاينة تعبير HER 2/ neu ومساعدته لنا في التنبؤ لتطور الورم، لازالت سؤالا  
مطروحا بحاجة إلى مجموعة من الدراسات المستقبلية.



# *Bibliographie*



- [1] **V. MOLINIE, E. LONGCHAMPT, D.OUAZANA, T. LEBRET.**  
Tumeurs de vessie et marqueurs moléculaires. Annales de pathologie. 2003 ;23 : 306-31.
- [2] **P. MHAWECH-FAUCEGLIA, R. T. CHENEY, J.**  
Schwaller. Genetic Alterations in Urothelial Bladder Carcinoma. CANCER. 2006 ; 10: 1205-1216.
- [3] **H. WALLERAND, G. ROBERT, J.-C. BERNHARD, A. RAVAUD, J.-M. FERRIEREA.**  
Les thérapeutiques ciblées du cancer de vessie localement avancé et/ou métastatique. Progrès en urologie .2008; 18: 407—417.
- [4] **PIERRE-JEAN LAMY. HER- ET TRASTUZUMAB :**  
un nouveau paradigme biologique et thérapeutique dans le cancer du sein. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique. 2002 ;26: 46-50.
- [5] **V. LORUSSO & N. SILVESTRIS.**  
Systemic chemotherapy for patients with advanced and metastatic bladder cancer: current status and future directions. Annals of Oncology 2005; 16: iv85–iv89.
- [6] **C. HAUSER-KRONBERGER, K. PEHAM, J. GRALL, W. RAUSCH, G. HUTAREW AND O. DIETZE.**  
Novel Approach of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Detection in Noninvasive and Invasive Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. J UROL. 2006; 175:105-110.

- [7] **D. S KAUFMAN, W. U SHIPLEY, A.S**  
Feldman. Bladder cancer. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online, 2009 ;10: 60491-8.
- [8] **T. LEBRET, A. MÉJEAN.**  
Cancer urothéliaux métastatiques : le futur et les perspectives. Progrès en Urologie. 2008: 7:S277–S284.
- [9] **DELPHINE AMSELLEM-OUAZANA.**  
Thérapeutiques ciblées anti-ErbB et tumeurs urothéliales. Progrès en Urologie. 2005; 15: 1229-1235.
- [10] **TRULS GARDMARK, KENNETH WESTER,**  
Manuel de La Torre. Analysis of HER2 expression in primary urinary bladder carcinoma and correspondig metastases. BJU International 2005; 95: 982-986.
- [11] **MAHA H.A HUSSAIN, GARYR. MACVICAR, DANIEL P. PETRYLAK, RODNEYL. DUNN. TRASTUZUMAB, PACLITAXEL, CARBOPLATIN, AND GEMCITABINE**  
In Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor-2/*neu*–Positive Urothelial Carcinoma: Results of a Multicenter Phase II National Cancer Institute Trial. Journal of clinical oncology. 2007; 25, Number 16.
- [12] **CHRISTOPHER L. COOGAN, CARLOS R. ESTRADA, SHIV KAPUR, AND KENNETH J. BLOOM.**  
HER-2/*neu* protein overexpression and gene amplification in human transitional cell carcinoma of the bladder. urology 2004 ; 63 : 786-790.

[13] **PENAULT-LLORCA F.**

Détermination sur lame du statut d'HER2 : bilan en France. *Annales de pathologie* 2007; 27: 1S64- 1S68.

[14] **KHALED M. BADR, MD, J. D. L. NOLEN, MD, PHD, MSPH, PATRICIA B. DEROSE, MT, AND CYNTHIA COHEN.**

Muscle Invasive Schistosomal Squamous Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: Frequency and Prognostic Significance of p53, BCL-2, HER2/neu, and Proliferation (MIB-1). *HUMAN PATHOLOGY* . 2004; 35: 184-189.

[15] **G. DE PINIEUX, D.COLIN, A.VINCENT-SALOMON, ME. COUTURIER.**

Confrontation of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization for the assessment of HER-2/neu (c-erbB-2) status in urothelial carcinoma. *Virchows Arch* .2004; 444:415–419.

[16] **T.HABUCHI, M. MARBERGER, M. J.**

Prognostic markers for bladder cancer: international consensus panel on bladder tumor markers. *urology* . 2005; 66 : 64–74.

[17] **M.DAHAN MICKAEL.**

Intérêt pronostique de p53, p21, p27, cycline E, Ki67, EGFR, cerbB2, et E-cadhérine : à propos de 53 tumeurs infiltrantes de la vessie. Thèse de doctorat en médecine, Université Rene Descartes (Paris V) année 2006.

[18] **DAVIDJ. VAUGHN.**

Moving Forward in Advanced Bladder Cancer. *Journal of clinical oncology*. 2007; 25 : 151-159.

[19] **XIAOYAN WANG, MD, PHD,\* GREGORY T. MACLENNAN, MD,W ANTONIO LOPEZ-BELTRAN, MD.**

Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder Histogenesis, Genetics, Diagnosis, Biomarkers, Treatment, and Prognosis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007;15:8–18.

[20] **MGALLUCI; FGUADANI; RMARZANO ET ALL.**

Status of the p53, p16, RB1, and HER2 genes and chromosomes 379 and 17 in advanced bladder cancer: correlation with adjacent mucosa and pathological parameters. *J.clinpath* 2007: 367-371.

[21] **M. SALZBERG, M.BORNER, J. ALEXANDRE BAUER, R. MORANT.**

Trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2 overexpressing metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: report on 7 patients. *European journal of cancer* 2006;42: 2660-2661.

[22] **K. GISELLE CHEE, A. CAMBIO AND PRIMO N. LARA JR.**

Recent developments in advanced urothelial cancer. *Curr Opin Urol* 2005; 15:342–349.

[23] **S. EISSA, HEBA S. ALI, A.H. AL TONSI, A. ZAGLOL, OMAR EL AHMADY.**

HER2/neu expression in bladder cancer: relationship to cell cycle kinetics. *Clinical Biochemistry*. 2005; 38: 142– 148.

[24] **H. NASSAR, MD.**

Carcinomas with Micropapillary Morphology: Clinical Significance and Current Concepts. *Adv Anat Pathol* 2004;11:297–303.

[25] **B.DUGGAN, K.WILLIAMSON.**

Molecular markers for predicting recurrence, progression and outcomes of bladder cancer (do the poster boys need new posters?). *Current Opinion in Urology* 2004, 14:277–286.

[26] **Z. LATIF, A.D. WATTERS, I. DUNN, K. GRIGOR.**

HER2/neu gene amplification and protein overexpression in G3 pT2 transitional cell carcinoma of the bladder: a role for anti- HER2 therapy?. *European Journal of Cancer* 2004: 40; 56-63.

[27] **M.GAINET, E. GUARDIOLA, A.DUFRESNE, X. PIVOT.**

Les récepteurs à Epidermal Growth Factor (REGF), une nouvelle cible thérapeutique. *Cancer/ Radiothérapie*. 2003 : 7 ; 195-199.

[28] **K. WESTER, A.SJOSTROM, MANUEL DE LA TORRE, JORGEN CARLSSON AND PER-UNO MALMSTROM.**

HER-2—A Possible Target for Therapy of Metastatic Urinary Bladder Carcinoma. *Acta Oncologica* 2002 ;41: 282–288.

[29] **R. GANDOUR-EDWARDS, PRIMO N. LARA, JR., ANN K. FOLKINS, JANINE M. LASALLE.**

Does HER2/neu Expression Provide Prognostic Information in Patients with Advanced Urothelial Carcinoma?. *CANCER* .2002; 95: 1009- 1015.



[30] **RAFAEL E. JIMENEZ, MAHA HUSSAIN.**

Her-2/neu Overexpression in Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Prognostic Significance and Comparative Analysis in Primary and Metastatic Tumors. *Clinical Cancer Research* August 2001; 7: 2440–2447.

[31] **ULF LONN, SIGRID LONN, URBAN NYL&N, STEN FRIBERG, AND BJORN STENKVIS.**

Gene Amplification Detected in Carcinoma Cells from Human Urinary Bladder Washings by the Polymerase Chain Reaction Method. *CANCER* . 2003; 71: 3605-3610.

[32] **A KEBORG, 2 ATUL K. TANDON, HELGI SIGURDSSON, GARY M. CLARK, MARTEN PERNO, SUZANNE A.**

HER-2/neu Amplification Predicts Poor Survival in Node-positive Breast Cancer. *CANCER RESEARCH*. 1990; 50: 4332-4337.

[33] **YUH-SHYAN TSAI, AI-LI SHIAU, YU-FON CHEN, HSIN-TZU TSAI, HWEI-LING LEE.**

Enhancement of antitumor immune response by targeted interleukin-12 electrogene transfer through antiHER2 single-chain antibody in a murine bladder tumor model. *Vaccine* 2009 ; 27 : 5383-5392.

[34] **J. BELLMUNT, S. ALBIOL, C. SUÁREZ, J. ALBANELL.**

Optimizing therapeutic strategies in advanced bladder cancer: Update on chemotherapy and the role of targeted agents. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009; 69: 211–222.

**[35] PETER A. HUMPHREY, MD, PHD.**

Urinary Bladder Pathology 2004: An Update. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2004; 8: 380-389.

**[36] M.SAYED ALY, H.MOSTAFA KHALED.**

Detection of C-erb B2 gene amplification in bilharzial associated bladder cancer using fluorescence in situ hybridization. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2004; 22: 448–452.

**[37] L.CHRISTIE, S. FLEMING.**

Pathology of tumours of the urinary tract. *Renal and urology: Surgery*. 2008; 26: 4.

**[38] V.RAVERY, D.GRIGNON, D. CHOPIN.**

Evaluation of epidermal growth factor receptor, transforming growth factor alpha, epidermal growth factor and c-erbB2 in the progression of invasive bladder cancer. *Urol. Res*. 1997; 25: 9-17.

**[39] S. KRUGER, G. WEITSCH, A. BOHL.**

Overexpression of c-erbB2 oncoprotein in muscle-invasive bladder carcinoma: relationship with gene amplification clinicopathological parameters and prognostic outcome. *Int. J. Oncol*. 2002; 21: 981-87.

# Serment

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

تعبير البروتين **HER2/neu** في الأورام  
الأورثليالية للمثانة  
بصدد سلسلة من 34 حالة

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

السيدة: سهام اسحين

المزادة في 24 مارس 1985 بالرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

– دراسة مناعية. **HER2/neu** الكلمات الأساسية: الورم الأورثليالي – المثانة –

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس

السيد: محمد عيار

أستاذ في المسالك البولية

السيد: عبد الرحمن البوزيدي

مشرف

أستاذ في التشريح المرضي

السيد: أحمد عامر

أستاذ في المسالك البولية

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

أعضاء

}