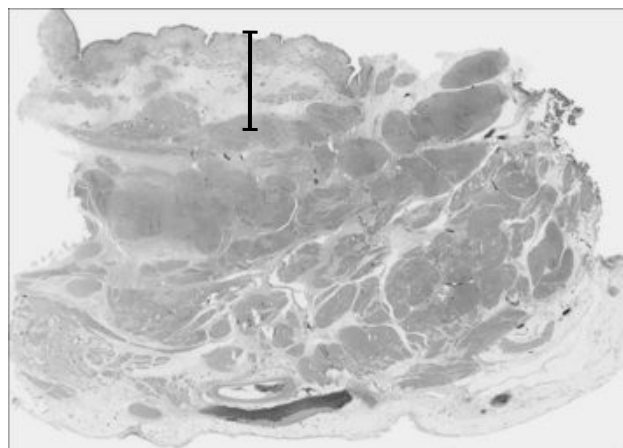


Le revêtement urothélial

Eva Compérat
La Pitié-Salpêtrière
Assistance Publique
Université Pierre et Marie Curie, Paris VI

De l'urothélium au détrusor

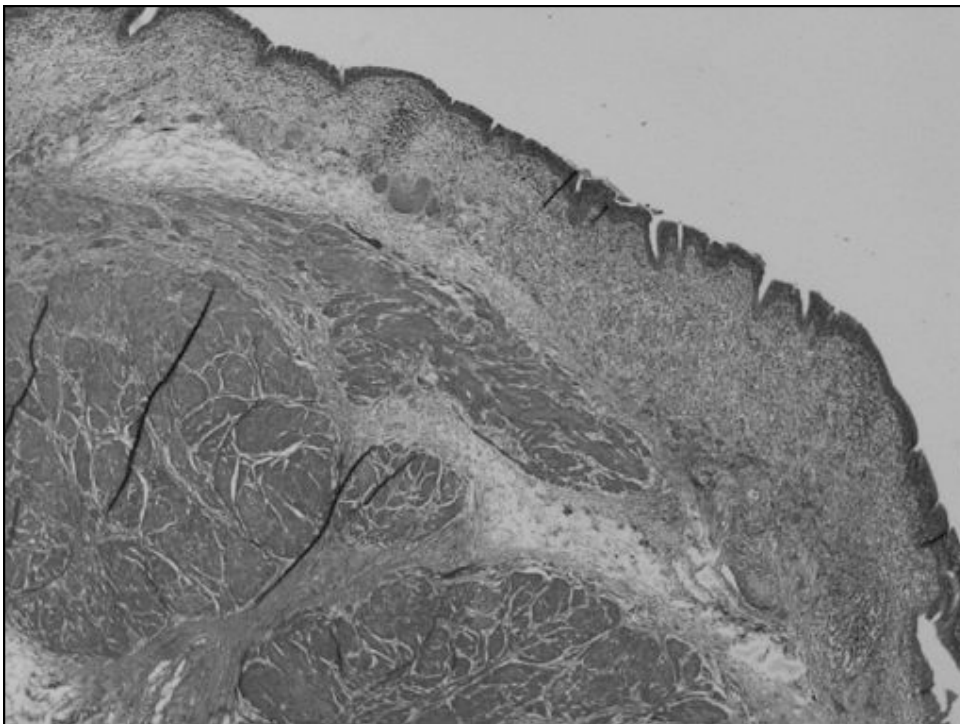


arbre urinaire et urothélium

-
-
-
-
-
-
-
-

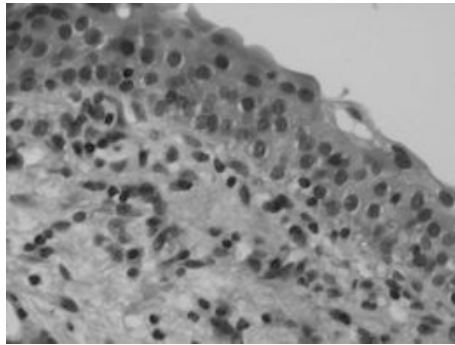
arbre urinaire et urothélium

-
-
-
-
-
-



paramètres histologiques

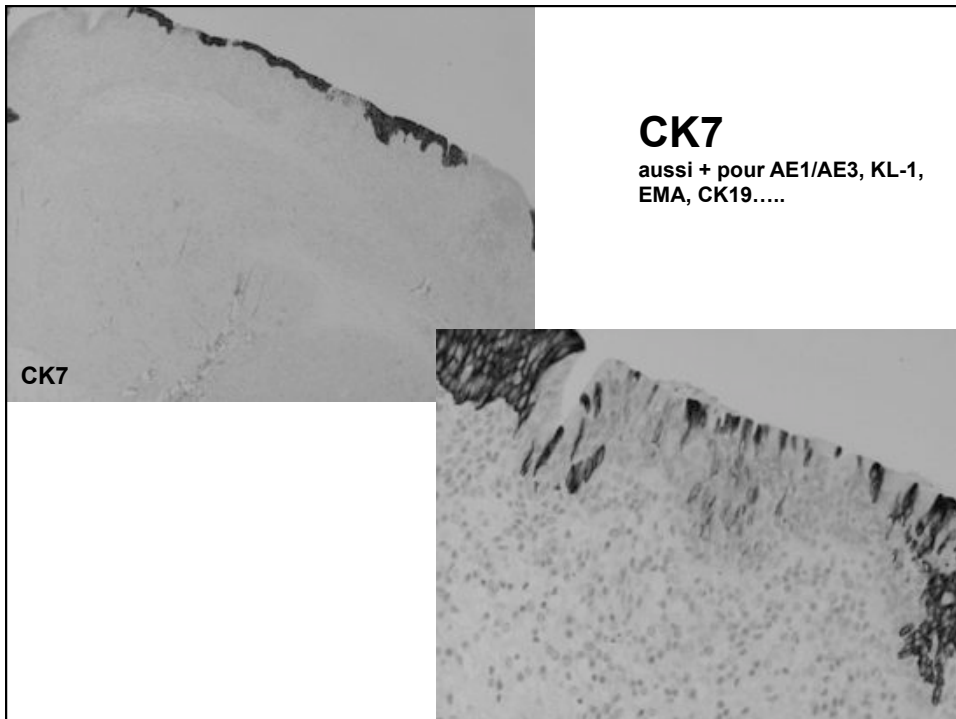
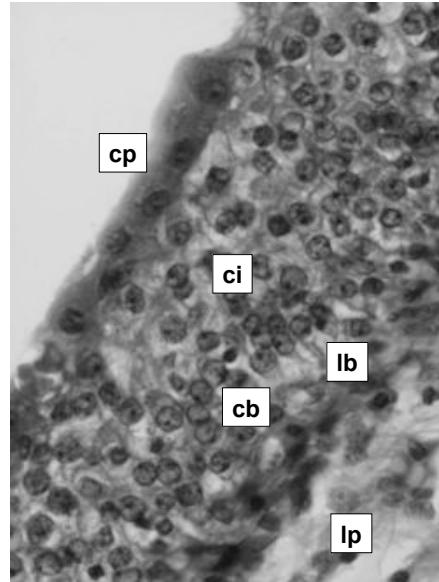
- -
 -
 -)



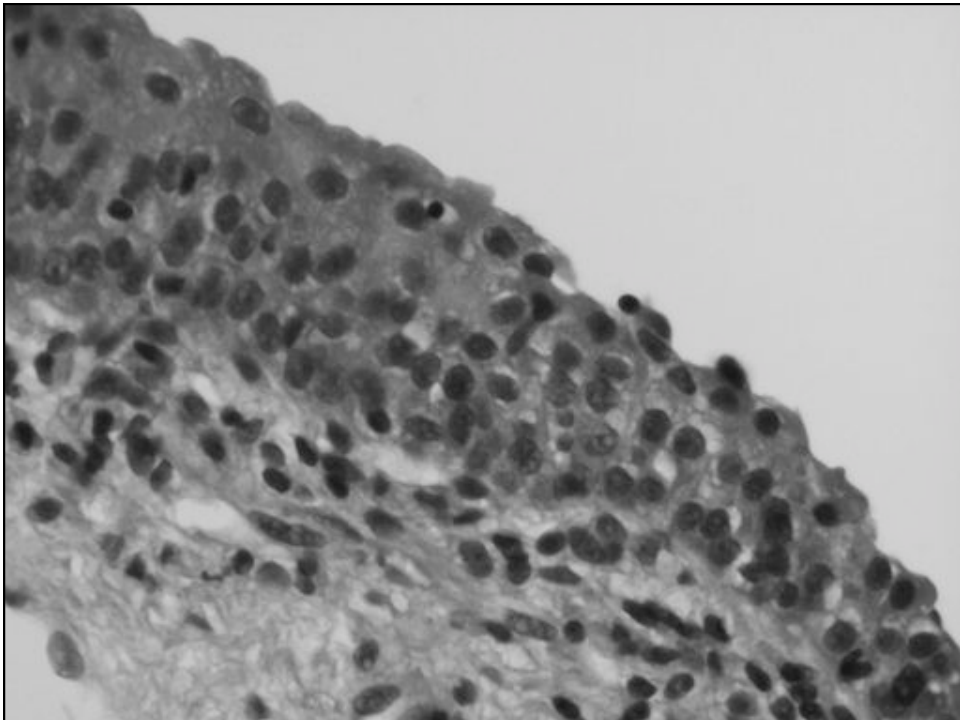
urothélium vésical

urothélium normal

-
-
-
-
-



cellules parapluies



cellule urothéliale

-
-
-
-

—

-
-
-
-

— exocytose, endocytose

cellules parapluie

-
-
-
-
-
-
-
-
-
-

-
-
-

Yu et al, Mol Biol Cell 2009

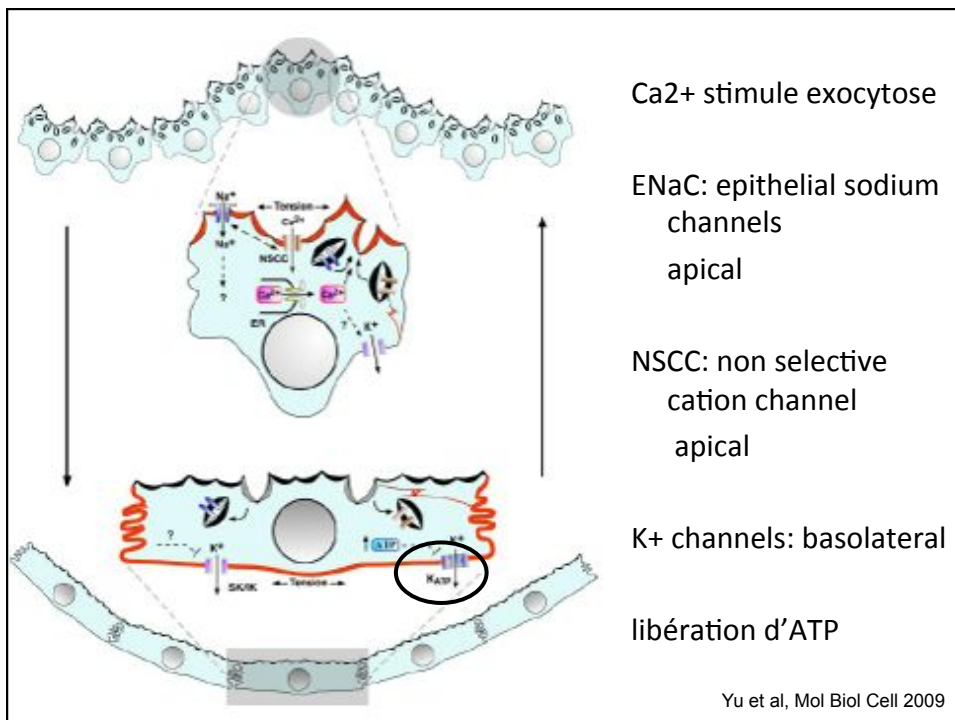
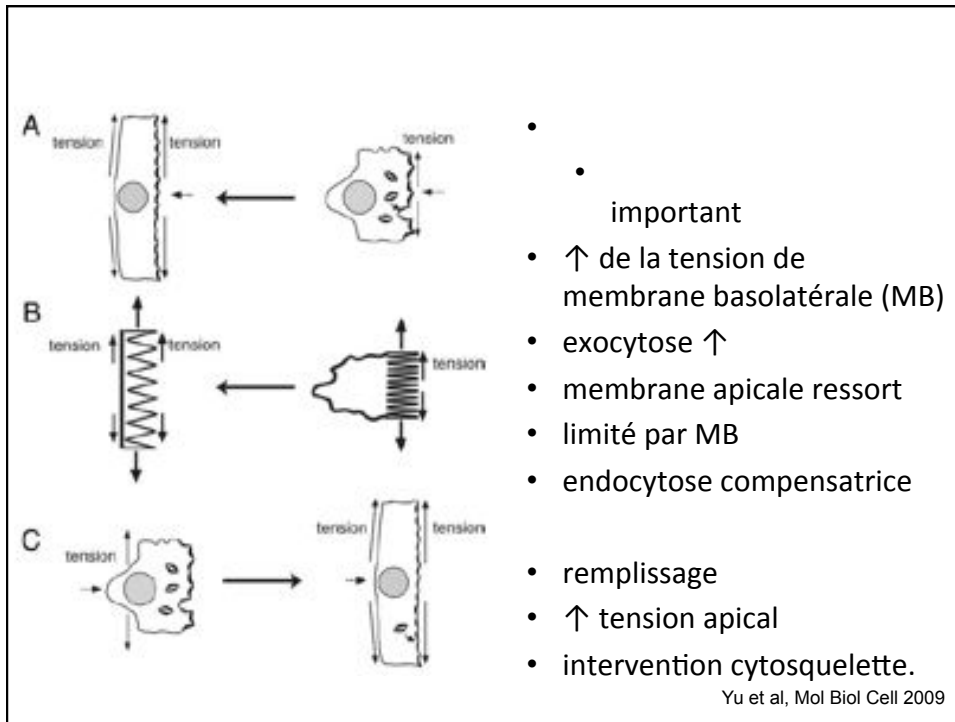
cellules parapluie

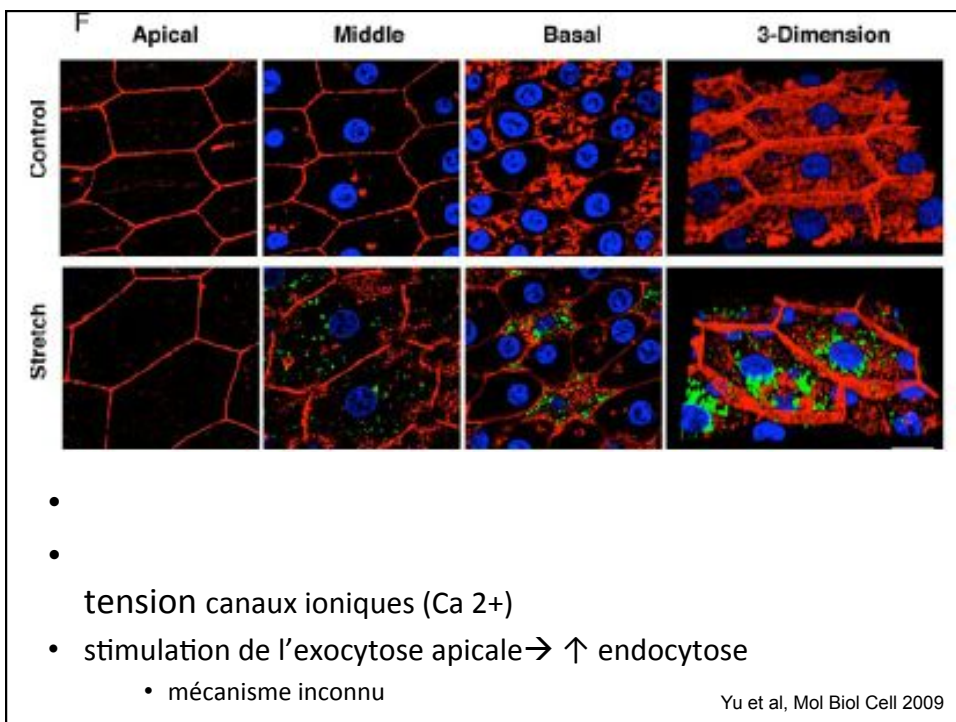
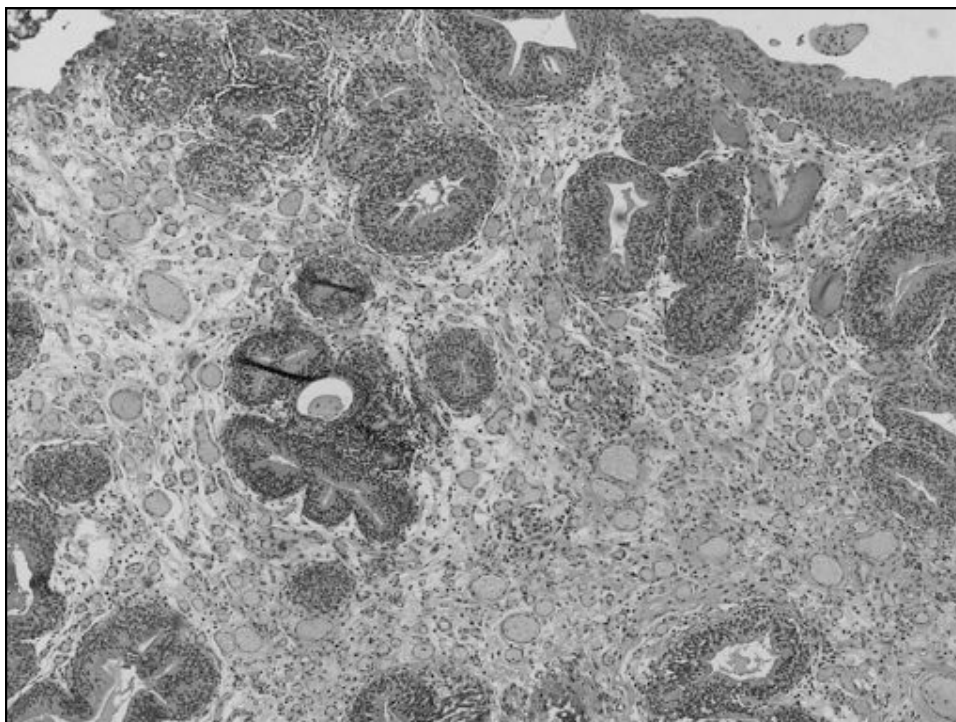
modification de surface 2 phases

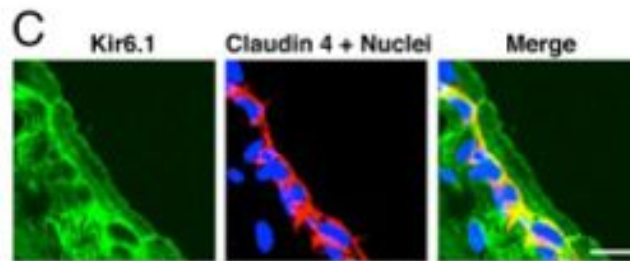
- précoce
 -
 -
 -
- tardive, dépend de T°
 -
 -
 -

exo-endocytose

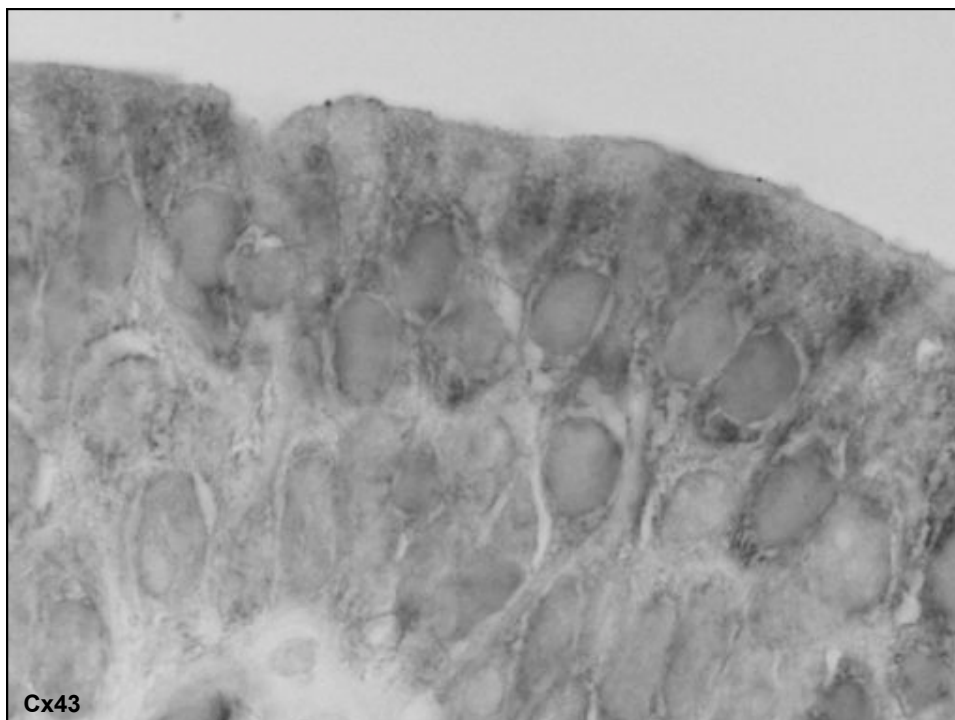
- ↑ de la tension apicale
 -
 -
 - surface apical (c parapluie)
 - ↑ endocytose → ↑ tension de la membrane latérale
 - canaux ENaC en surface
 - canaux K⁺ base de la cellule







the panel. (C) Frozen thin sections of rat bladder tissue were labeled with an antibody to the Kir6.1 subunit of K_{ATP} (green), claudin-4 (red) to label the basolateral membranes of the umbrella cells and plasma membranes of the underlying intermediate and basal cells and Topro-3 to label the cell nuclei (blue). A merged panel is shown at the right. Bar, 10 μ m. (D) The indicated K^+



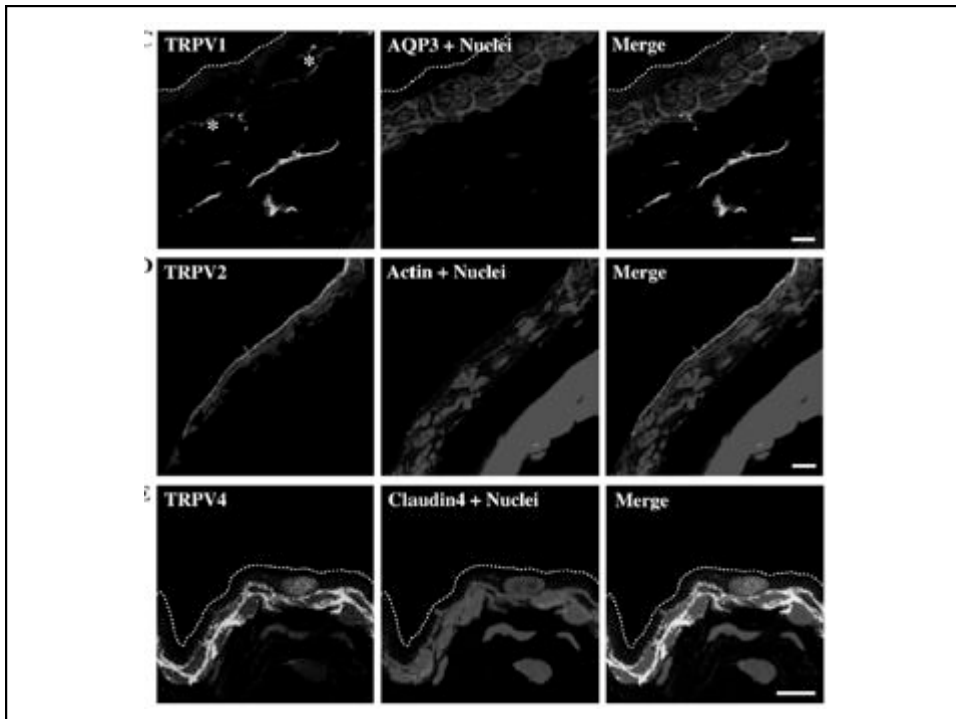
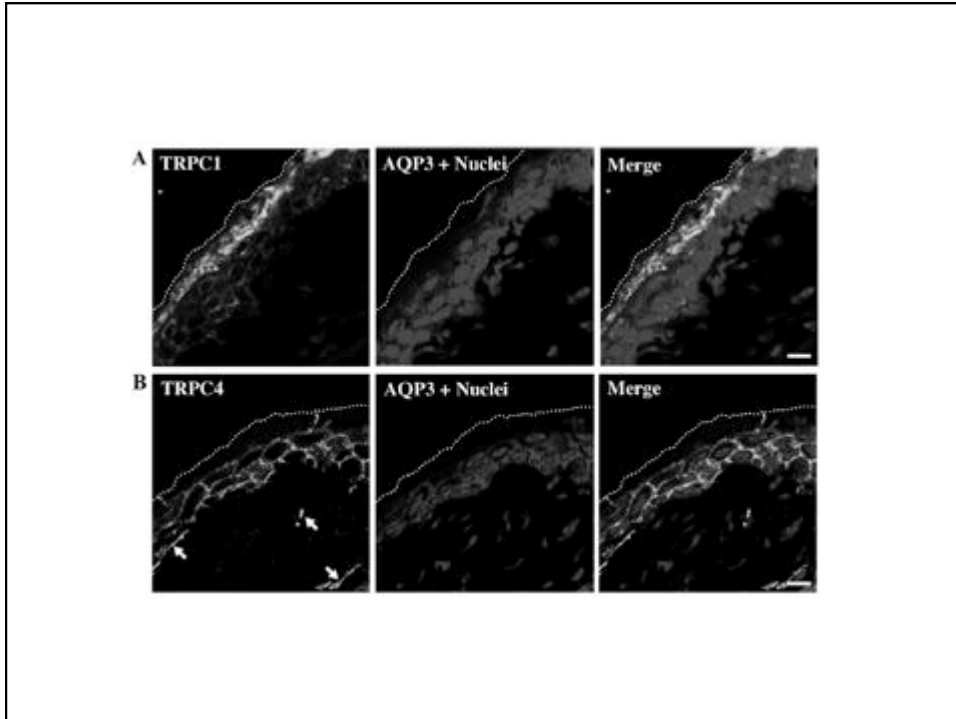
TRP channels

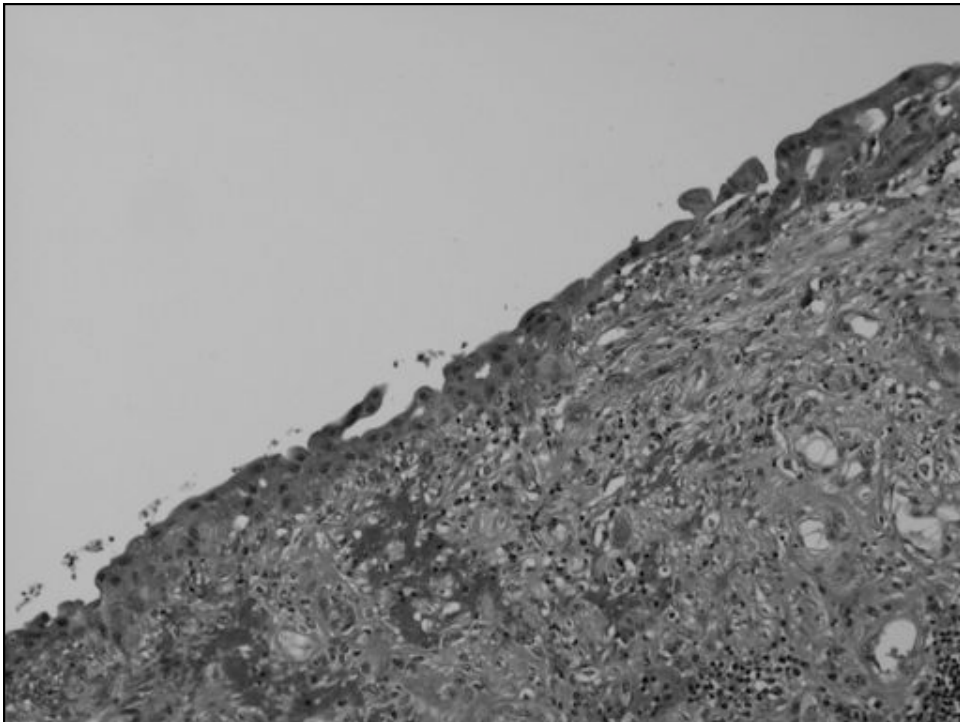
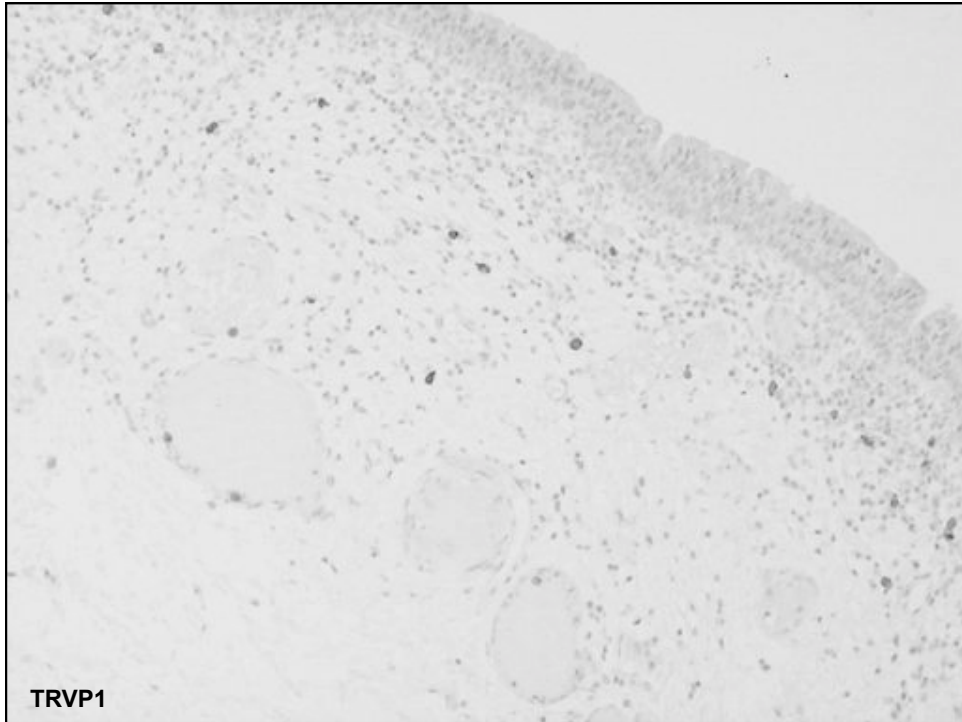
- joue rôle dans trafic membranaire
- TRP (transient receptor potential)
 - adaptent changement T°
 - osmolarité
 - stimuli mécaniques...
- exprimé dans urothelium
- connecté aux neurons afférents

TRVP 1-8

- -
 -
 -
 -
 -
- -
-

Birder et al, Am J Physiol Ren Phys 2005





infection de E.coli

- adhérence au c parapluies via uroplakines
- invasion de l'urothélium et la paroi vésicale
- colonies intracellulaires dans c parapluies
 - biofilm-like pods
 - une des raisons d'infections chroniques?

urothélium basal

cellules basales

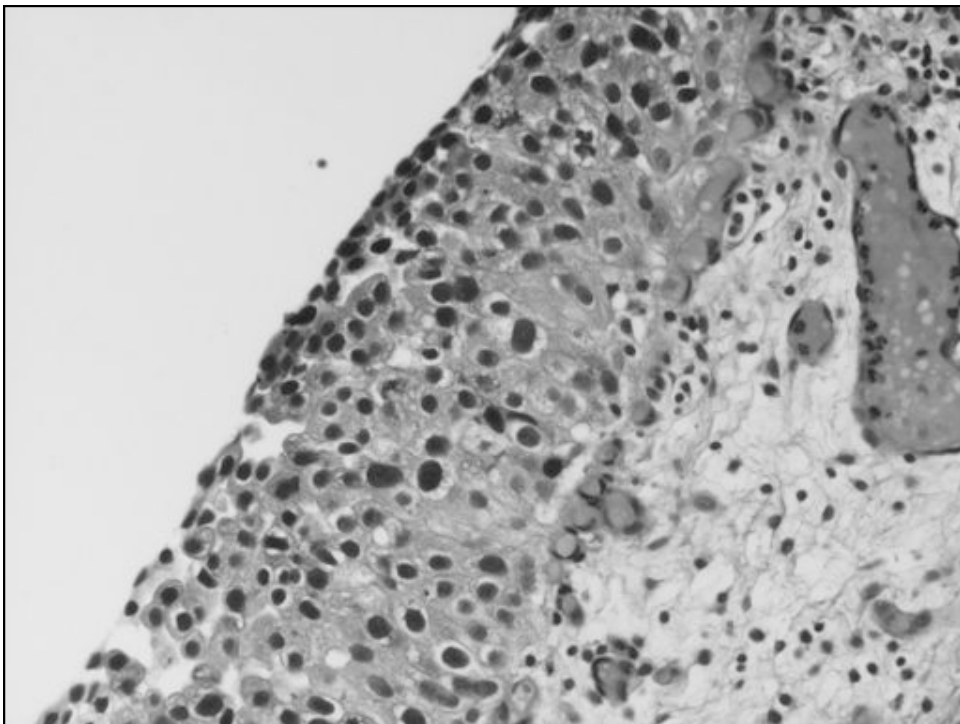
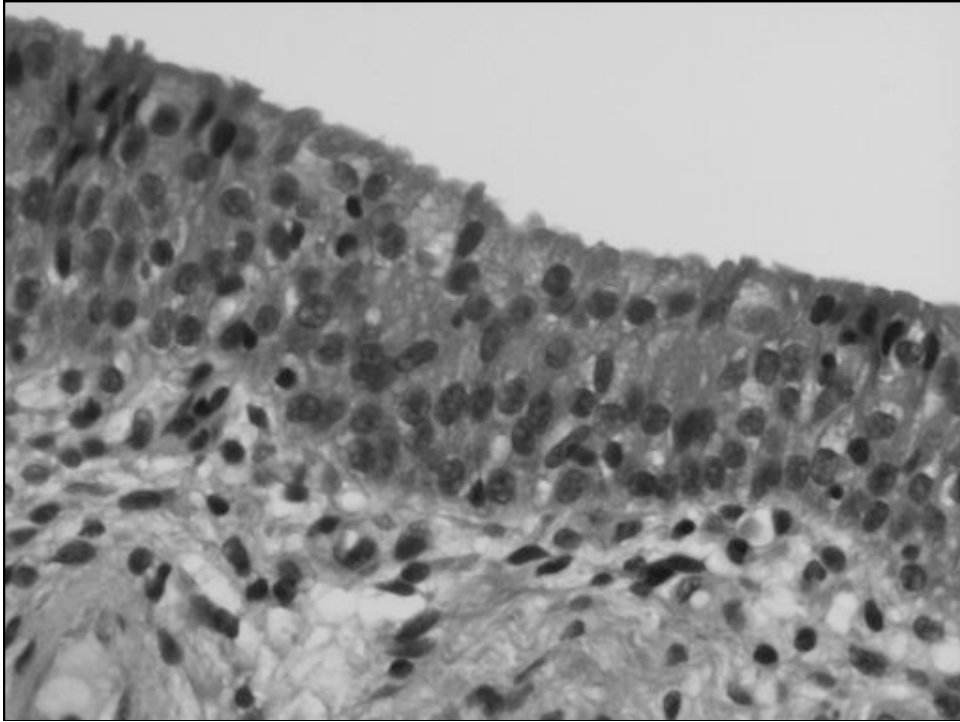
- précurseurs de toutes les cellules urothéliales
- taux de renouvellement lent
 - 3-6 mois
- en cas de cellules parapluies endommagés rétrocontrôle avec accélération du renouvellement
 - NGF
 - FGF

Comitee 3, 2005

entre cellules basales et lame basale

- sous cellules basales
 - vaisseaux
 - canaux lymphatiques
 - terminaisons nerveuses
 - fibres élastiques → lame basale

Epstein et al, 2004

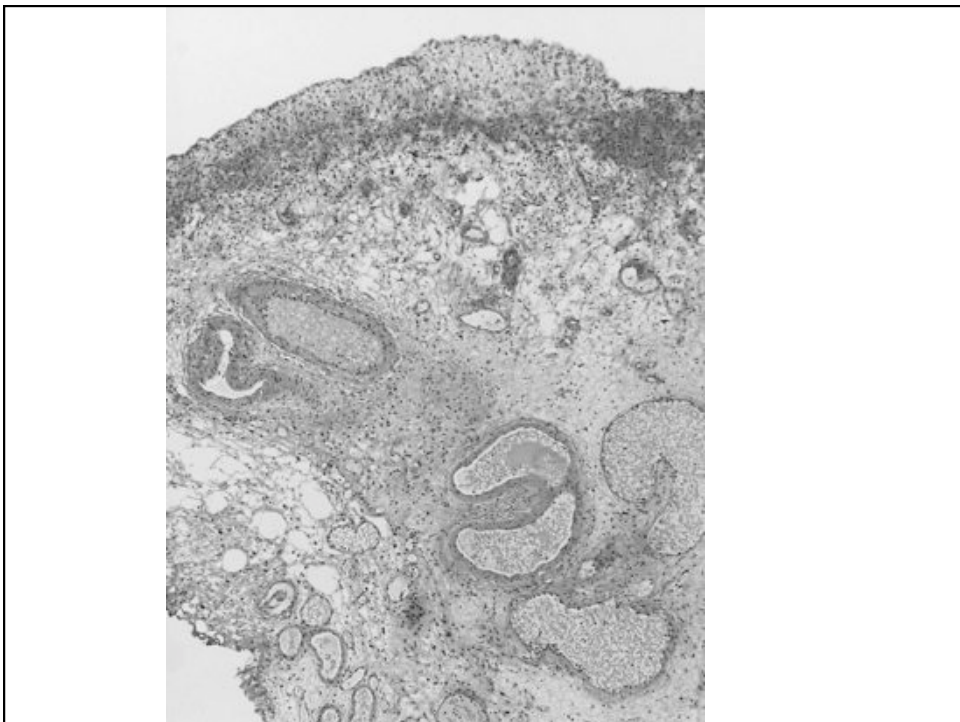
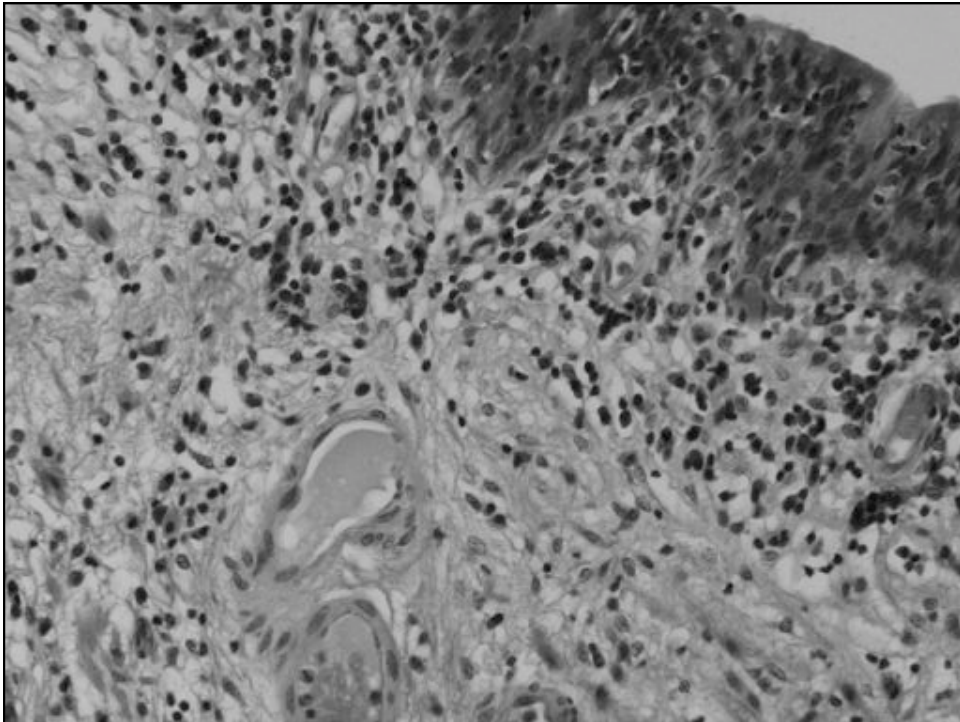


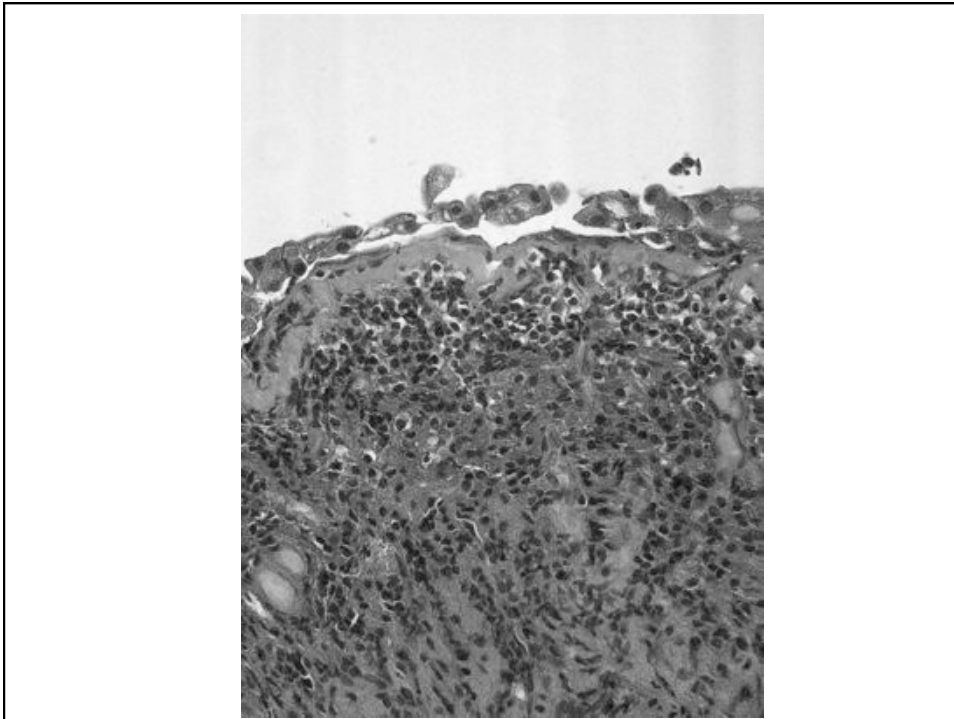
entre lame basale et muscularis mucosae

lamina propria

- lamina propria
 - tissu conjonctif qui varie d'épaisseur selon remplissage de la vessie
 - plus mince trigone et col vésical
 - faisceaux de muscle lisse en superficie
 - présence de tissu adipeux +/-

Epstein et al, 2004

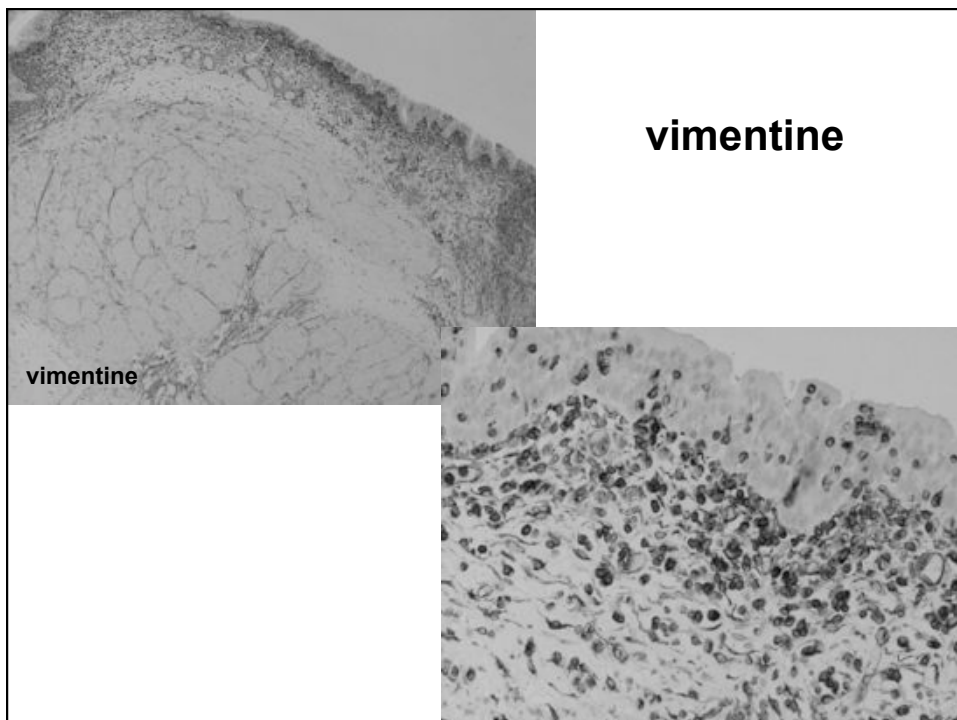
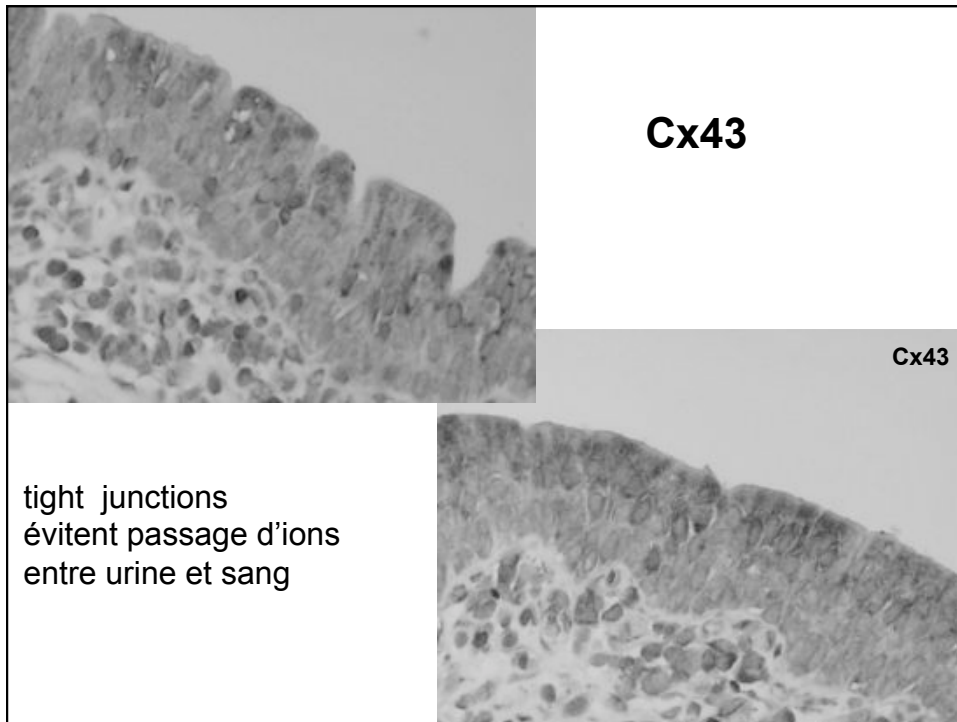


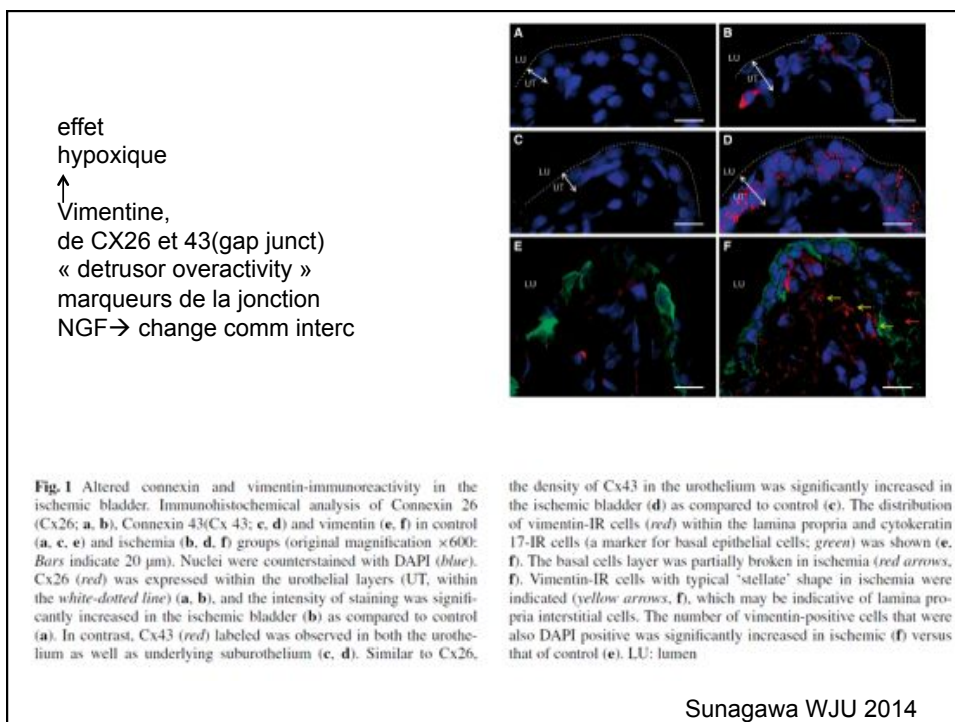
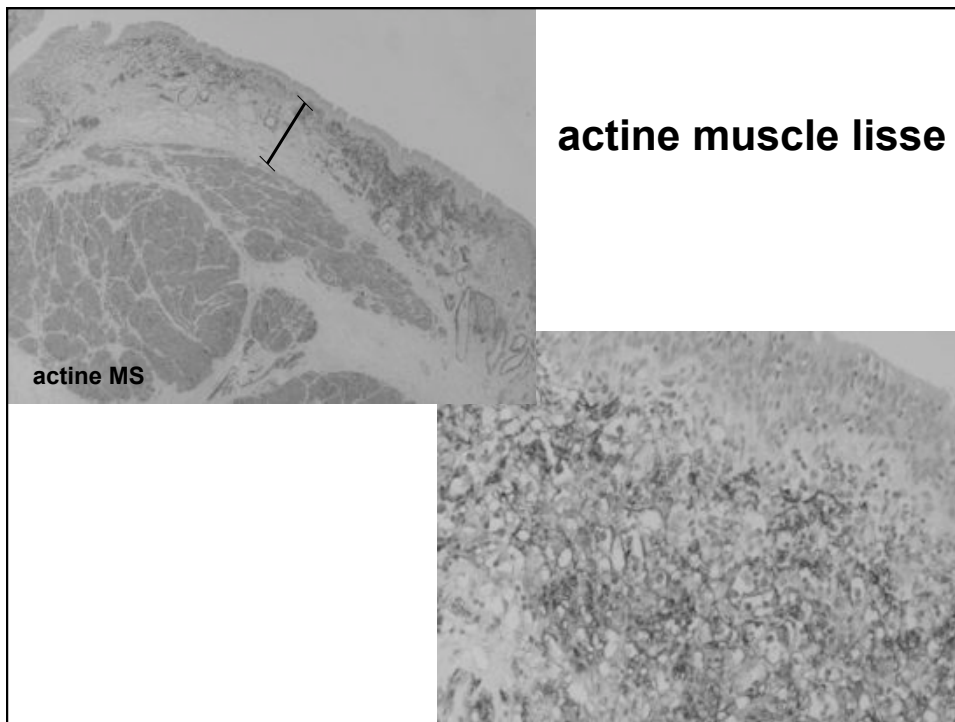


Cx43

- connexions entre cellules Cx43
- transmettent signaux
 - distension vésicale
- augmentation de gap junctions (Cx43) dans lamina propria si DO (detrusor overactivity)
- pas de changement sous ttt avec Botox

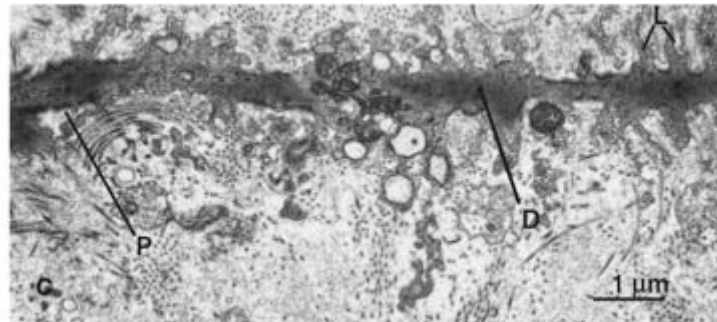
Rosen et al. Eur Urol 2009





THE ULTRASTRUCTURE OF BLADDER LAMINA PROPRIA NERVES IN
HEALTHY SUBJECTS AND PATIENTS WITH DETRUSOR
HYPERREFLEXIA

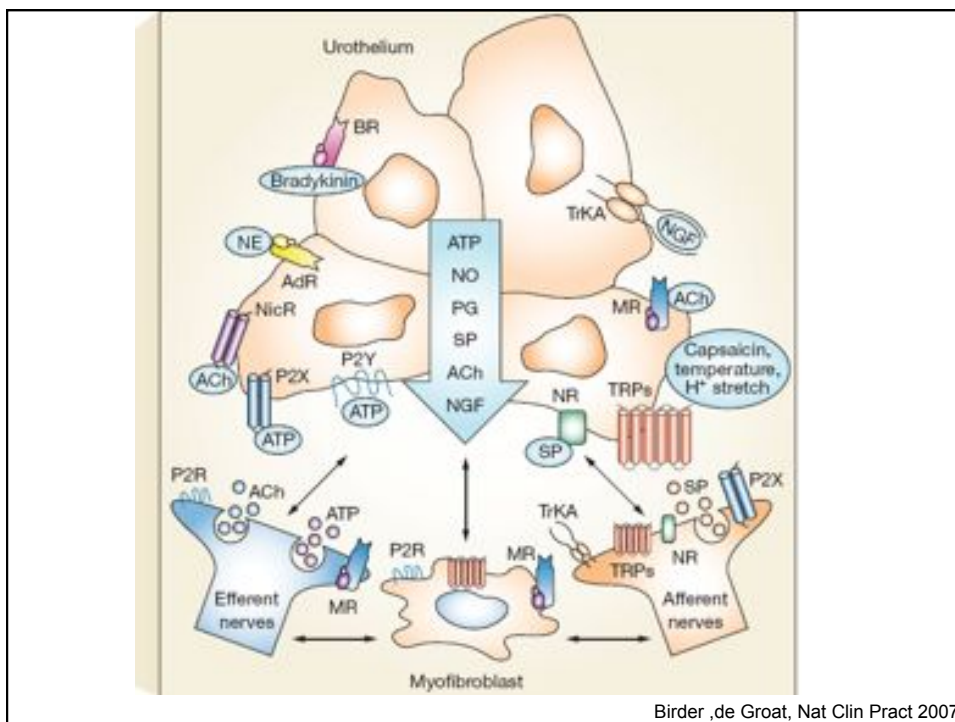
OLIVER J. WISEMAN,* CIARAN M. BRADY, IQBAL F. HUSSAIN,† PROKAR DASGUPTA,
HILARY WATT,‡ CLARE J. FOWLER* AND DAVID N. LONDON



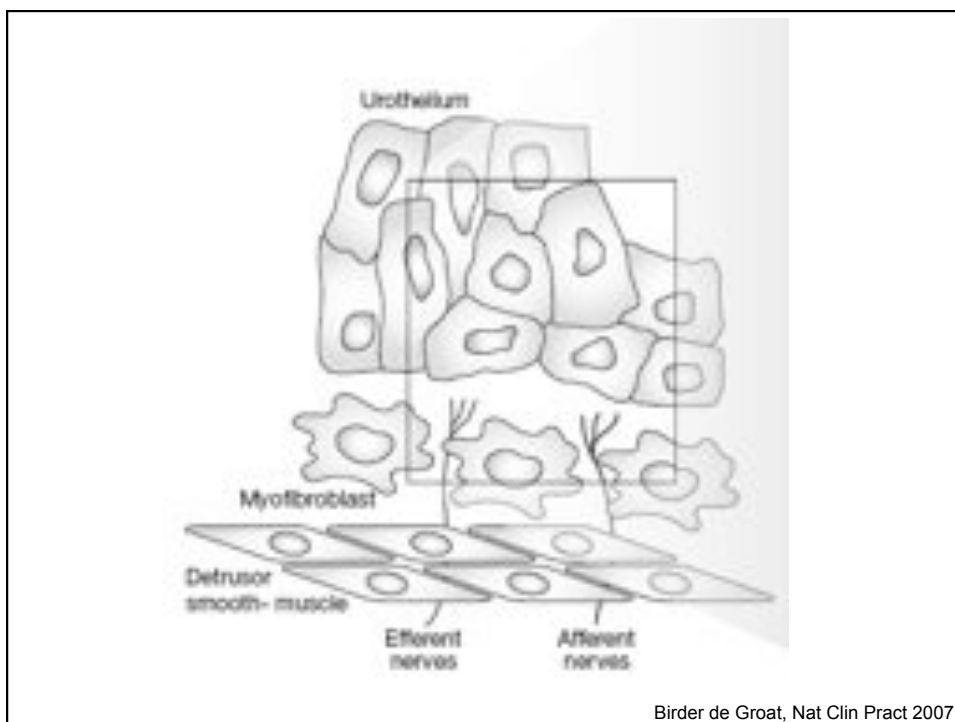
dense and clear vesicles, muscle spindle de la vessie, stretch receptor

THE JOURNAL OF UROLOGY®
Copyright © 2002 by AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION, INC.®

**mécanismes des voies
afférentes (sont très complexe)**



Birder ,de Groat, Nat Clin Pract 2007



Birder de Groat, Nat Clin Pract 2007

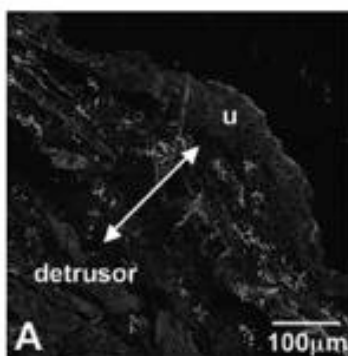
myofibroblastes

- différents des cellules musculaires lisses du détrusor
- propriétés électriques
- dépolarisation
 - joue sur Cx43
 - Ca²⁺
- rôle entre urothélium et sous-muqueuse?

Sui et al., J Urol, 2004

MORPHOLOGY AND LOCALIZATION OF INTERSTITIAL CELLS IN THE GUINEA PIG BLADDER: STRUCTURAL RELATIONSHIPS WITH SMOOTH MUSCLE AND NEURONS

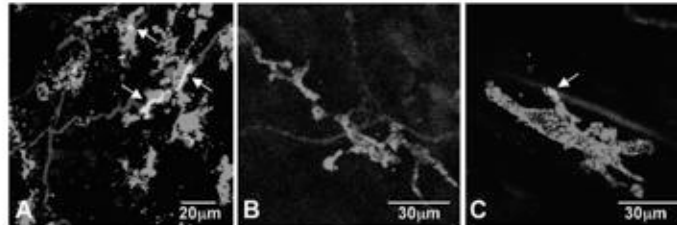
ROSS A. DAVIDSON AND KAREN D. McCLOSKEY*



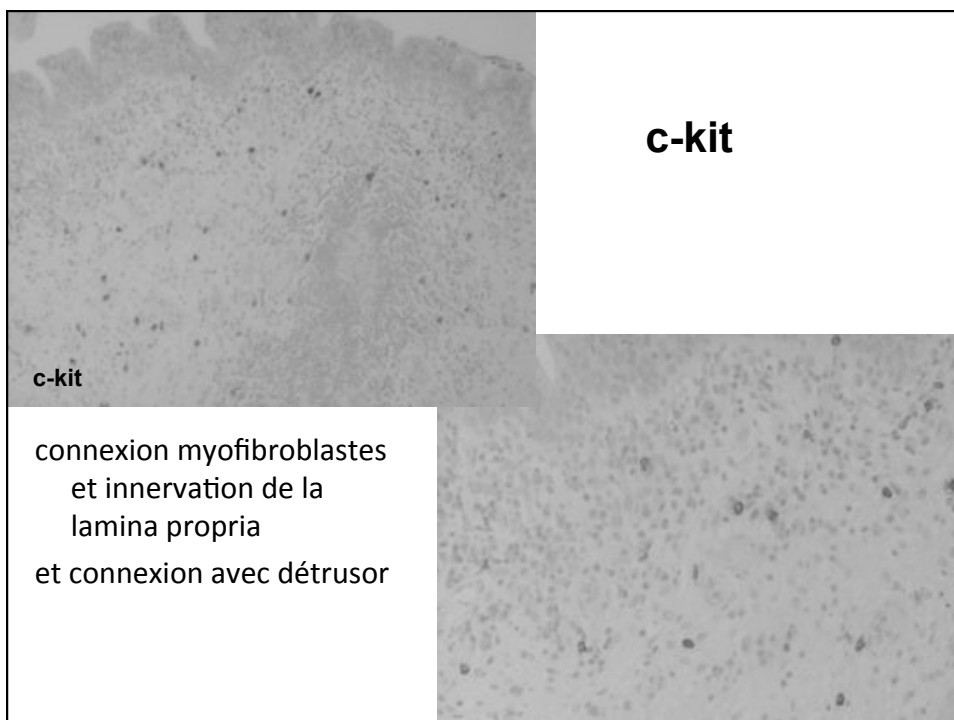
cellules c-kit positive entre urothélium et lamina propria
ICC-like cells

THE JOURNAL OF UROLOGY®
Copyright © 2005, by AMU

cellules interstitielles



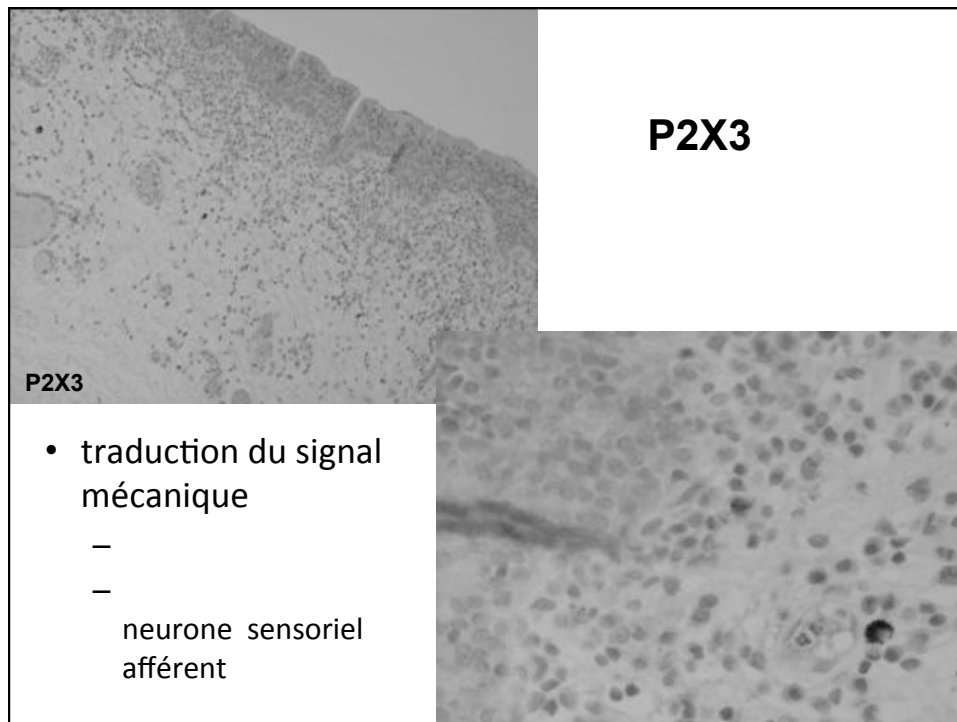
cellules nerveuses et interstitielles (ICC-like cells)
 c-kit +(vert)
 souvent proche des vaisseaux, stellaire, connexions avec
 faisceaux nerveux et faisceaux muscle lisse (détrusor)
 agissent comme pacemaker
 transmission des signaux





P2X3

- récepteur prurinergique
 - nombreux sous-types
- ATP influence directement P2X3 récepteur
 - libéré par cellules endothéliales, érythrocytes, etc...
- expression dans neurones sensoriels afférents
 - transmission signal mécanique dans vessie normale
 - transmission de douleur

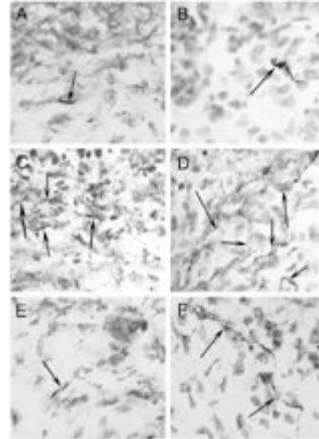


P2X3

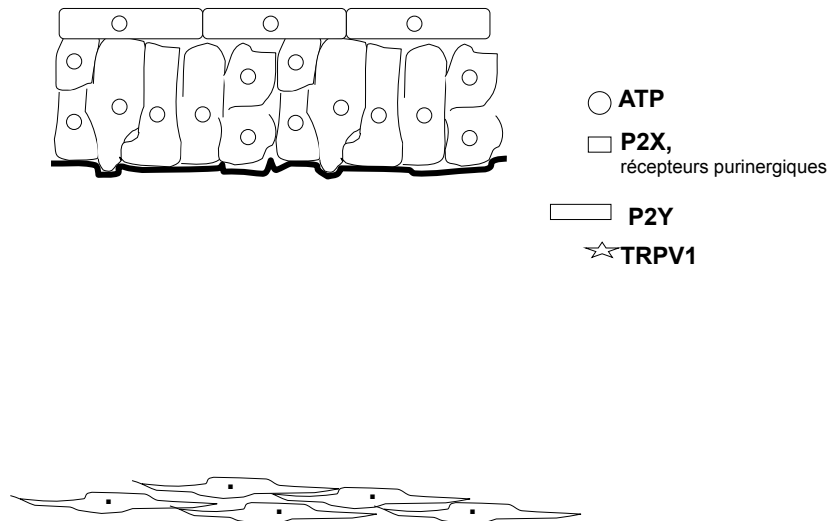
- DO (detrusor overactivity) ↑ P2X3
- IC (cystite interstitielle) ↑ P2X3
- P2X3 knock-out mice
 - augmentation de la capacité vésicale
 - moins de miction
 - réduction des contractions vésicales

P2X3/TRPV1

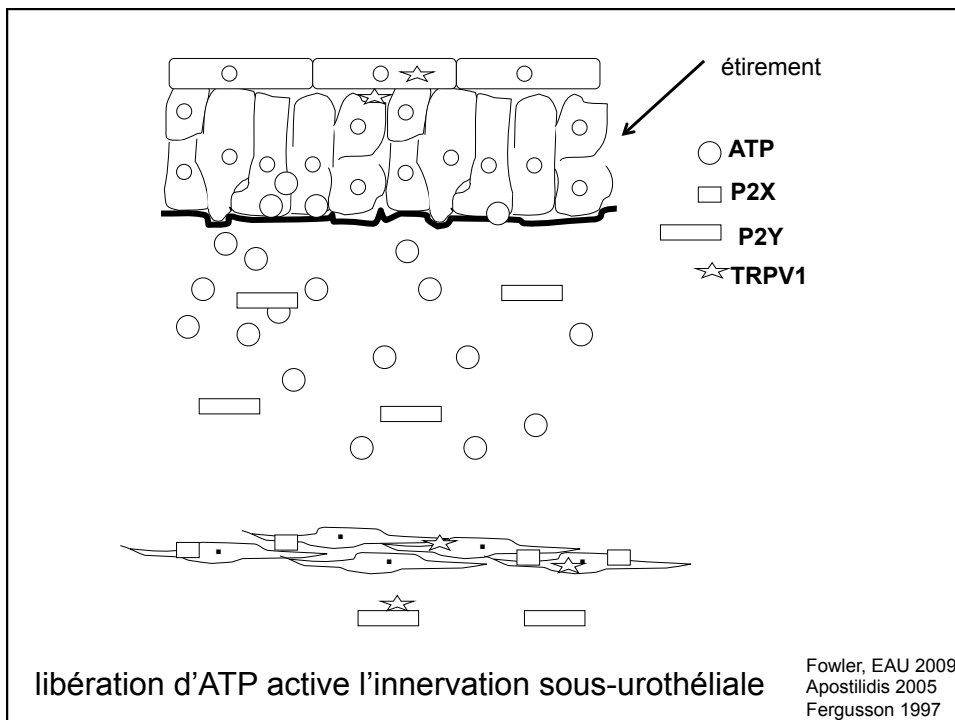
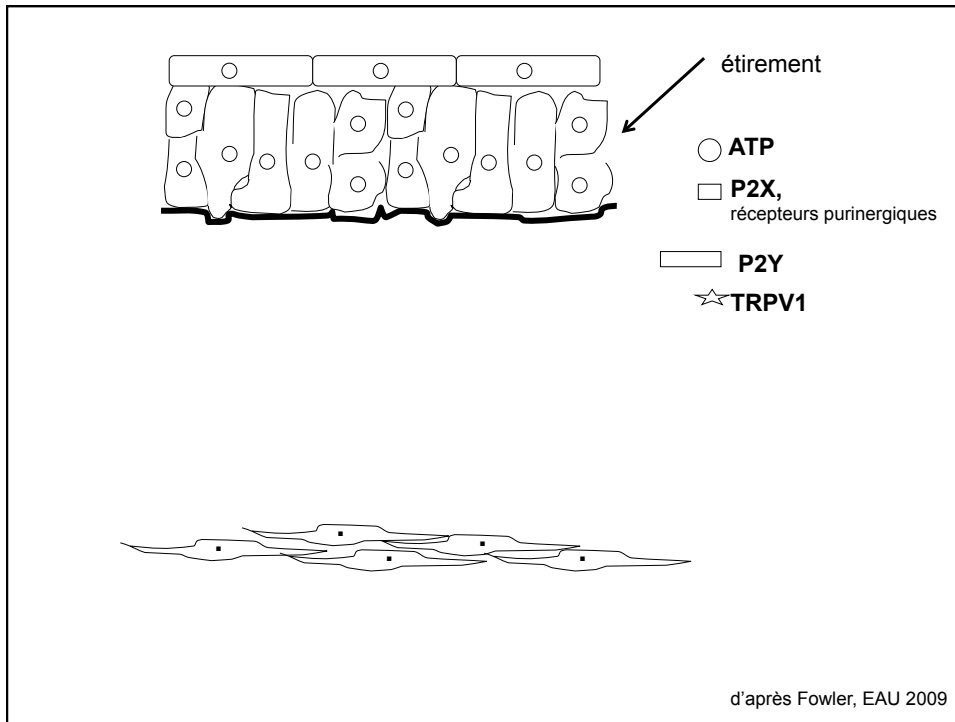
- Botox
- Reiniferatoxine
- ↓ taux de P2X3
 - toxine fibres C
- ↓ taux de TRPV1

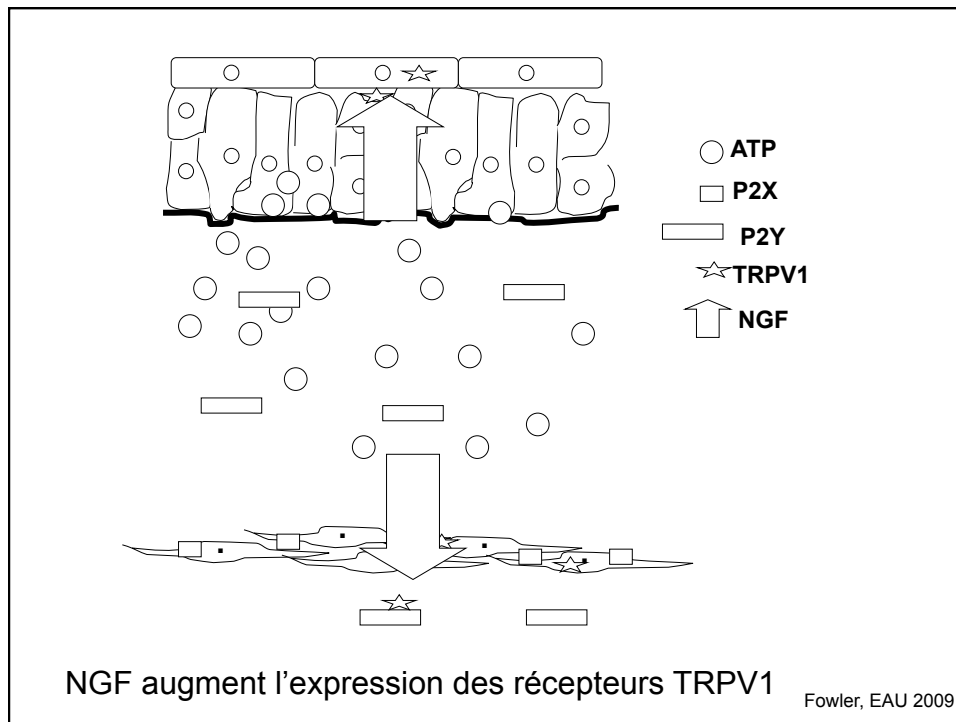


Apostilidis, J Urol, 2005



d'après Fowler, EAU 2009





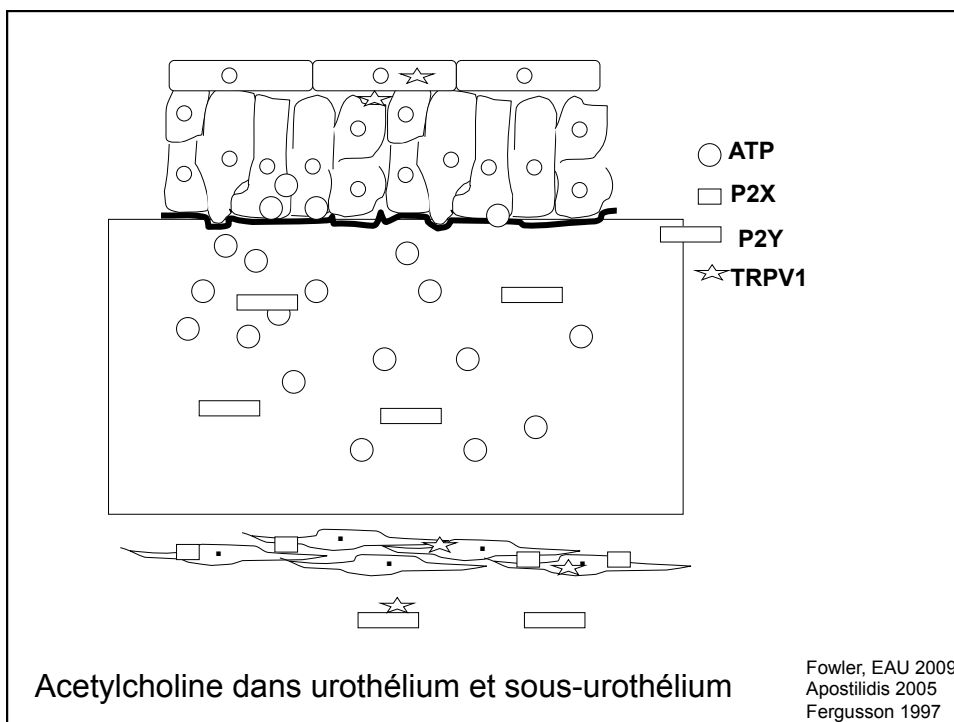
Acetylcholine (ACh)

- ACh neurotransmetteur
- efférent, parasympathique
- libération d'ACh
 - comme dans épiderme
- joue sur récepteurs muscariniques
- induit libération d'ATP
 - lors du remplissage de vessie
- → stimulation des voies afférentes et éfferentes

ACh

- expression d'ACh dépend de l'âge
- libération par cellules basales chez patients > 65a ↑
- ↑réponse à mécanisme d'extension
 - plus élevé que chez patients jeunes

Yoshida et al, 2002



ACh

- ACh
 - après libération
 - effet sur récepteurs muscariniques M1 à M5
 - M1-M5 différentes fonctions
 - stratification d'expression
 - mais
 - pas aussi spécifique qu'on pensait
 - augmentation d'expression si inflammation

Giglio and Tobin, Pharmacology, 2009

M1 à M5

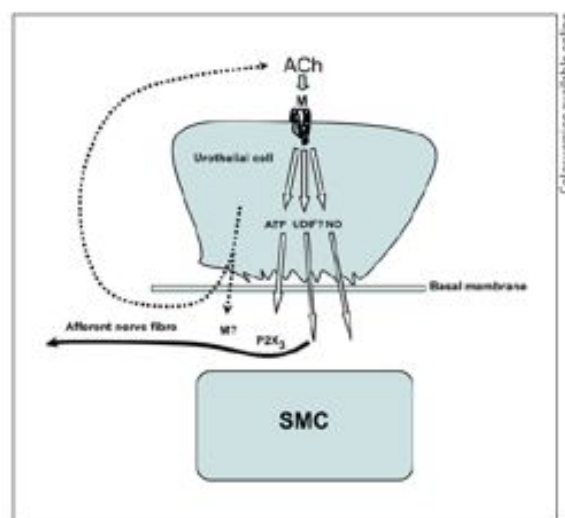
- récepteurs cholinergiques
- M1R urothélium cellules basales
- M2R cellules parapluies et détrusor
- M3R cellules basales et détrusor (« voiding »)
- M4R détrusor
- M5R gradient décroissant de luminal vers basal

Giglio and Tobin, Pharmacology, 2009

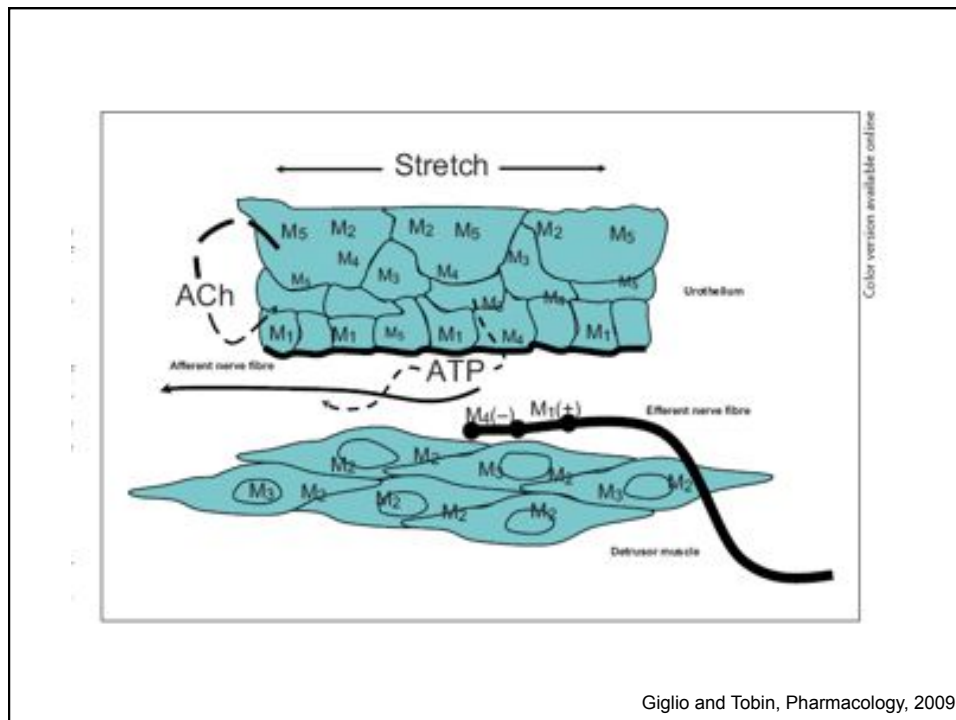
récepteurs muscariniques

- M1 stimule libération d' ACh
- M2 bloque stimuli des récepteurs via cAMP qui induisent relaxation
- M3 mobilise Ca²⁺, rôle dans détrusor, contraction de la vessie
- M4 bloque libération d' ACh
- M5 proche de M3, upregulation si inflammation

effets d'ACh sur détrusor



Giglio and Tobin, Pharmacology, 2009



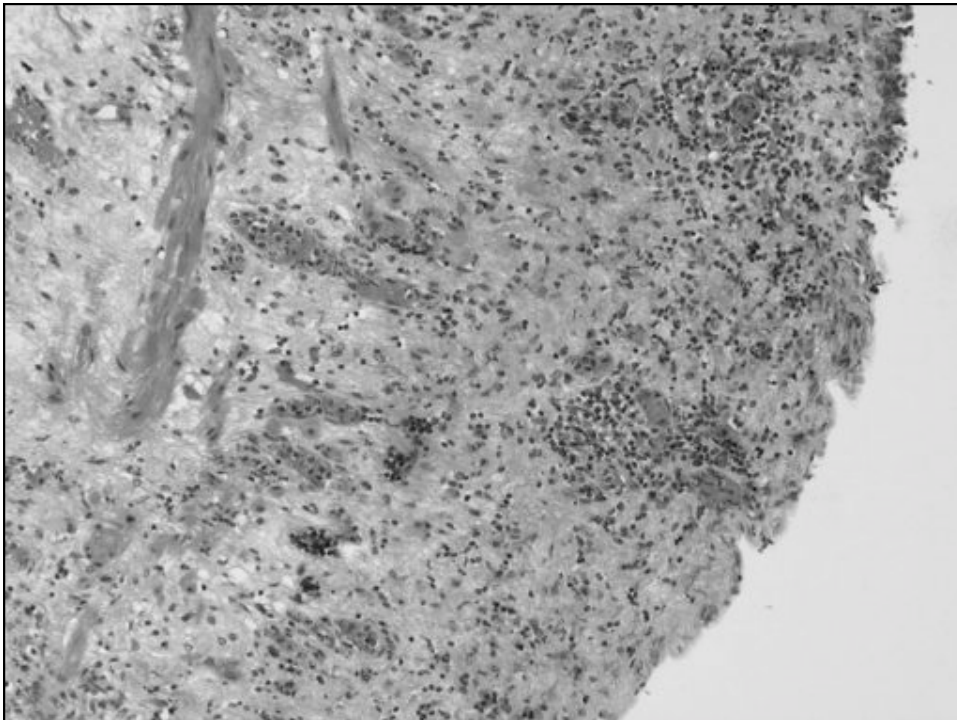
récepteurs muscariniques

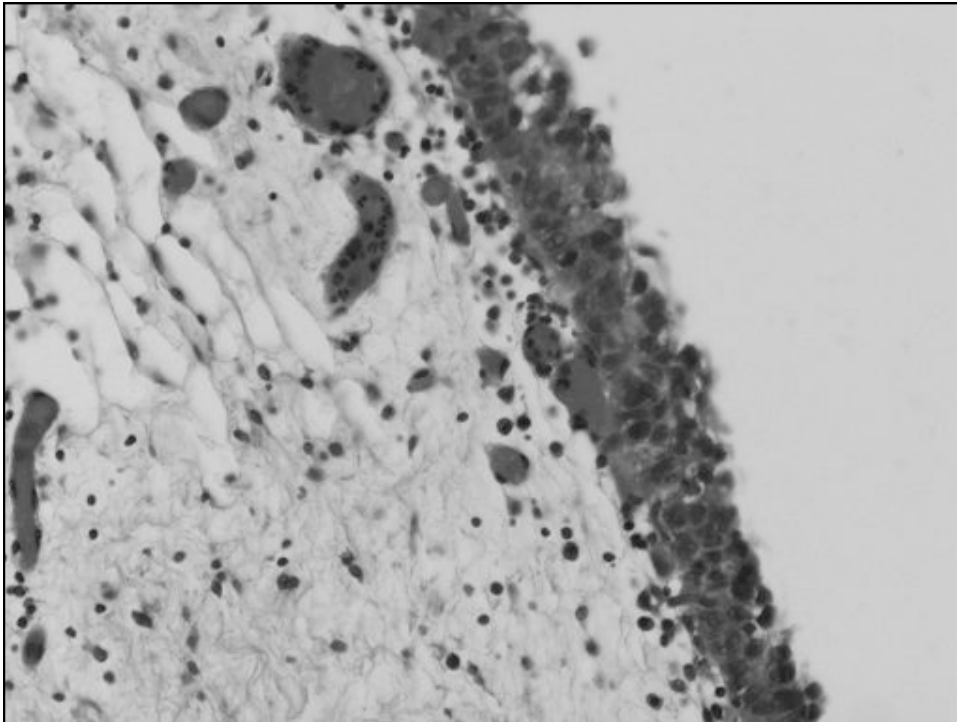
- interactions complexes
- leur rôle dans vessie normale et pathologique pas parfaitement compris
- M2+++
- M3 effet mineur, facilite libération d'ACh
 - joue rôle dans l'innervation importante

facteurs jouant rôle dans changement de barriere

- pH
- trauma (mécanique, chimique)
- infection

- syndrome douloureux
- cystite interstitielle
- vessie hyperactive

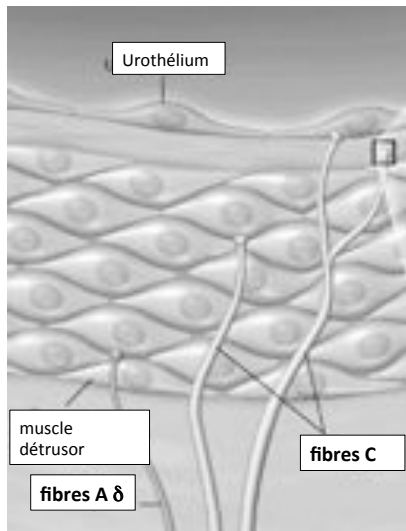




vessie hyperactive

- ↑ Gap junctions, ICC-like cells, TRVP1, P2X, ATP, ACh et NGF
- si Botox
- ↓ TRVP1, P2X, ATP, ACh
- Botox empêche libération d'ATP

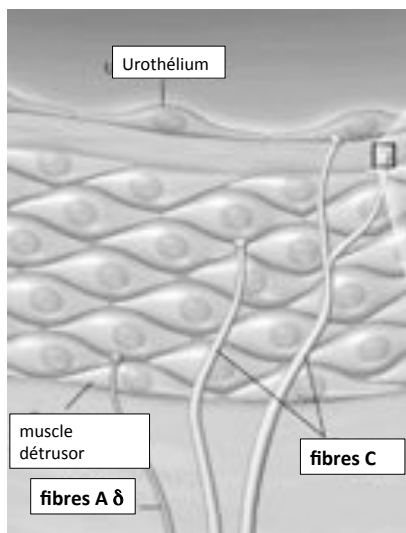
Voies afférentes



fibres A δ
 transmet information dans conditions physiologiques de remplissage de la vessie
 voie afférente du reflexe mictionnel

Behr-Roussels et al.

Voies afférentes



fibres C
 normalement inactive
 « silent C-fibers »
 conditions physiopathologiques hyperexcitables
 transmettent douleur, inflammation
 contractions du détrusor involontaires
 si atteinte neurologique
 stimulation des thermorécepteurs (froid) activation
 voie afférente supplémentaire

Behr-Roussels et al.

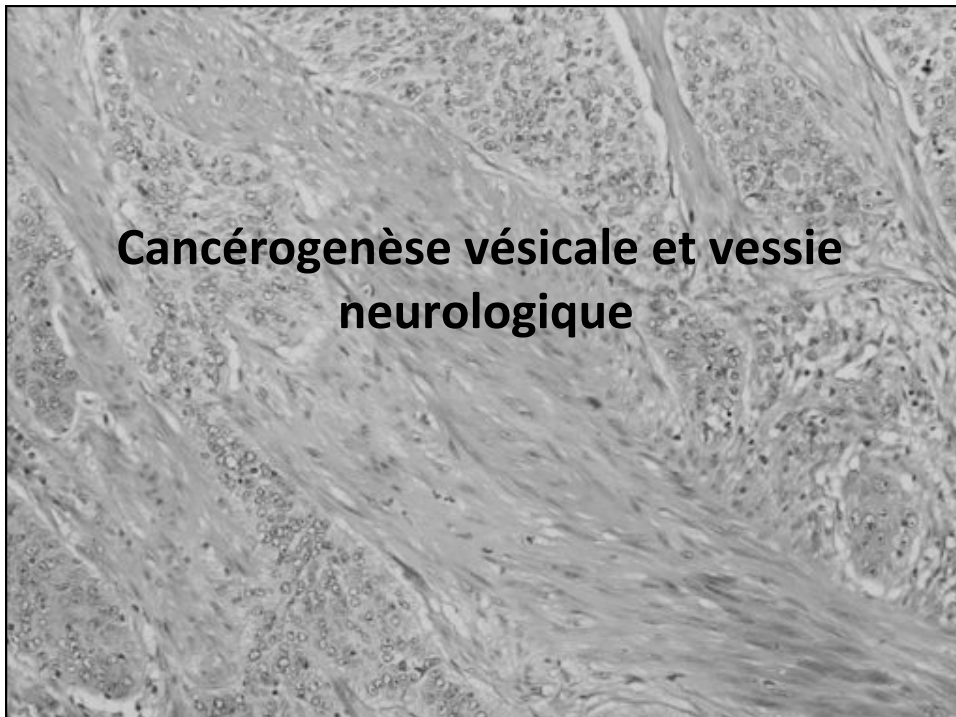
neuro-anatomie sensorielle afférente

- stimulation des récepteurs

→ intraépithélial → sous-épithélial → muscle →
signal afférent

ACh, noradrénaline, ATP, PG, ...

↓
→ A δ et fibres C → état de dilatation de la vessie
→ plexus pelvien → moelle épinière sacrée



La cancérogenèse vésicale

- 2 voies
 - tumeurs superficielles
 - hyperplasie – pTa → récurrence
 - FGFR3
 - tumeurs infiltrantes
 - dysplasie – Cis → ≥ pT2
 - p53, VEGF-3, Rb1, TSP1....
- rôle de l'inflammation ?