



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

Etude rétrospective et moléculaire des facteurs de risque intervenant dans la survenue du cancer de rein

Présenté et soutenu par : KERBACHE Bouchra
MOUFFOK Selma

Le 05 / 11 /2020

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Dr CHELLAT – REZGOUNE Djalila (MCA-UFM Constantine 1)

Rapporteur : Dr SEDRATI – ZAAF Khadidja (MCB-UFM Constantine 1)

Examineur : Dr DAOUI – DELLOULE Zeineb (MCB-Université de Batna)

*Année universitaire
2019-2020*

REMERCEMENTS

En premier nous remercions "Allah" le tout puissant qui nous donné la force et la patience pour mener à bien ce modeste travail ;

Nos plus beaux et tendres remerciements s'adressent à Mme SEDRATI Khadidja l'encadreur de ce travail, pour son intérêt et son soutien, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de notre mémoire.

Précieux et Sincères remerciements :

A Mme CHELLAT Djalila pour nous avoir fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de ce mémoire.

A Mme DAOUI Zeineb d'avoir accepté d'examiner ce travail, nous la remercions également ses conseils pertinents.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance :

A Dr KACIMI le chef service d'Urologie d'Hôpital militaire de Constantine qui nous a permis de bénéficier des dossiers des malades pour le bon déroulement de notre étude.

Au secrétaire générale et au Responsable de l'archive dans le service.

A tous les médecins et les infirmiers de service Urologie qui nous ont aidés à la réalisation de ce travail.

Un remerciement spéciale au Pr SATTA pour sa précieuse aide et de n'avoir négligé aucun effort pour nous apporter soutien et recommandation. Ses précieux conseils et ses qualités de rigueurs scientifiques ont largement contribué à notre formation

Enfinement nous remercions tous les professeurs et les enseignants de la filière génétique qui nous ont dispensé les cours durant notre passage dans ce département avec dévouement et patience.

Je remercie très fort tous ceux qui ont consenti pour nous temps et effort pour que ce travail voir le jour

Dédicace...

Il m'est agréable de dédier ce modeste travail :

A mon guide, mon soutien, mon livre dans la grande école de la vie toi ; ma Mère.

Au grand cœur rempli d'amour, de tendresse et de pardon ... toi ; mon Père.

A mes chères sœurs Iméne, Malak et Rahma sans oublier son mari Karim.

A mon très cher frère Islam.

A mes deux petits adorables ANAS et AOUS.

A mes grands-pères et mes grand-mères.

A mes tantes, oncles, cousins et cousines.

A ma chère binôme « MOUFFOK Selma » et à toute sa famille.

A tous mes chers amis.

A toutes mes collègues de la promotion.

Mes dédicaces s'adressent aussi à :

Tous ceux qui m'ont enseigné à l'Université MENTOURI-CONSTANTINE

« Spécialité : GÉNÉTIQUE MOLECULAIRE » ;

Tous les enseignants de l'Université MOUHAMED SADIK BEN YAHIA - JIJEL ;

Tous ceux qui occupent une place dans mon cœur.

Bouchra

Dédicace...

Je dédie ce modeste travail à ceux qui sont toujours

Présents dans mon cœur.

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

À mes grands-pères et mes grand-mères.

À ma sœur, mes frères.

À toute ma famille.

À tous mes amis et mes collègues.

À ma promotion (2020).

Selma

Table des matières

REMERCIEMENTS ET DÉDICACE

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Introduction	1
--------------------	---

Partie I : Introduction Bibliographique

I. PRINCIPES GÉNÉRAUX DE CANCER DU REIN

1	Histoire naturelle du cancer de rein	3
2	Épidémiologie	4
2.1	Dans le monde	4
2.2	En Amérique	4
2.3	En Europe	5
2.4	En Afrique du nord	5
2.5	En Algérie	5
3	Caractéristique anatomopathologique du cancer de rein	5
3.1	Types histologiques	6
3.1.1	Carcinome rénal à cellule claire (CRCC)	6
3.1.2	Carcinome papillaire	7
3.1.3	Carcinome chromophile	8
4	Facteurs de risque	10
4.1	Facteurs de risque exogènes	10
4.1.1	Tabagisme	10
4.1.2	Obésité	10
4.1.3	Facteurs nutritionnels et hygiène de vie	11
4.1.4	Hypertension Artérielle (HTA)	11
4.1.5	Insuffisance rénale chez les patients dialysés	11
4.1.6	Consommation d'anti-inflammatoires	12
4.1.7	Diabète	12
4.1.8	Autres facteurs de risque	12
4.2	Facteurs de risque endogènes	12
4.2.1	Syndrome de Von Hippel-Lindau (VHL)	13

4.2.2	Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	13
4.2.3	Syndrome de Birt-Hogg-Dube (BHD)	13
4.2.4	Carcinome rénal à cellules léiomyomatose héréditaire (CRCLH).....	14
4.2.5	Carcinome rénal papillaire héréditaire (CRPH)	14
5	Facteurs pronostic.....	14
5.1	Facteurs anatomiques	14
5.1.1	Classification TNM	14
5.1.2	Stadification TNM.....	15
5.2	Facteurs histologiques	15
5.3	Facteurs clinique.....	15
5.4	Facteurs biologiques, moléculaires et génétiques.....	15
6	Diagnostic.....	16
6.1	Etude Clinique	16
6.1.1	Circonstances de diagnostic	16
6.1.2	Examen Clinique	17
6.2	Etude paraclinique	17
6.2.1	Imageries de diagnostic	17
6.2.2	Biopsie.....	18
6.2.3	Bilan biologique	18
7	Traitement	18
7.1	Traitement de CR des formes localisées.....	19
7.1.1	Néphrectomie	19
7.1.2	Techniques mini-invasives et conservatrices	19
7.1.3	Place de la surveillance active.....	19
7.2	Traitement de CR des formes métastatiques	20
7.2.1	Traitement chirurgical	20
7.2.2	Traitement médical.....	20
8	Déterminants génétiques du cancer de rein.....	20
8.1	Biologie des voies moléculaires impliquées dans le CR	21
8.1.1	Voie VHL-HIF-VEGF	21
8.1.2	Voie PI3K/AKT/MTOR dans le CR	24
8.1.3	Voie de l'EGF et des MAP kinases dans le CR	25
8.2	Biologie du CR de type tubulo-papillaire.....	26
8.3	Biologie du CR de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	26

8.4	Biologie de Carcinome rénal à cellules chromophobes.....	27
-----	--	----

II. GENE P53

1	Historique	28
2	Gène Tp53	28
3	Structure de la protéine p53	29
4	P53 gardien de l'intégrité cellulaire	30
5	Mode d'action de la protéine p53	31
5.1	Expression et régulation du gène.....	31
5.1.1	Stabilisation de la protéine p53	31
5.1.2	Activation de p53	32
5.1.3	Localisation cellulaire de p53	33
5.2	Fonctions biologiques.....	34
5.2.1	Induction de l'apoptose	34
5.2.2	P53 et l'autophagie.....	35
5.2.3	P53 et l'induction de la senescence.....	36
5.2.4	P53 <i>Checkpoint</i> et l'arrêt du cycle cellulaire	36
5.2.5	Réparation de l'ADN	37
6	P53 et le cancer	37
7	P53 et le cancer du rein	38
8	Mutations et les polymorphismes du gène p53	38
8.1	Mutations du p53	38
8.2	Polymorphismes de p53.....	39
9	Relation SNP Arg72pro et cancer de rein	40

Partie II : Patients ET Méthodes

1	PATIENTS	41
1.1	Type de l'étude	41
1.2	Recrutement des sujets	41
1.3	Critères d'inclusion.....	41
1.4	Critères d'exclusion	41
2	METHODES	42
2.1	Recueil des données.....	42
2.2	Prélèvement sanguin.....	42
2.3	Etude moléculaire	42
2.3.1	Extraction d'ADN génomique	42

2.3.2	Analyse de la quantité et de la qualité de l'ADN extrait.....	42
2.3.3	Génotypage du polymorphisme Arg72pro du gène p53 par PCR-RFLP.....	43
2.4	Etude statistique.....	43

Partie III : Résultats Et Discussion

1	Caractères épidémiologique.....	44
1.1	Fréquence annuelle	44
1.2	Sexe	45
1.3	Age de découverte	47
1.4	Facteurs de risque	48
1.4.1	HTA.....	49
1.4.2	Tabagisme	49
1.4.3	Diabète	50
1.5	Antécédents personnels et familiaux	50
2	Examen biologique.....	51
2.1.1	Numération formule sanguin (NFS).....	51
2.1.2	Examen de la fonction rénale	52
3	Localisation tumorale	52
4	Caractéristique anatomopathologique.....	53
4.1	Type histologique	53
4.2	Facteurs pronostic.....	55
4.2.1	Grade de Fuhrman	55
4.2.2	Classification TNM	56
4.2.3	Stade TNM	57
	Conclusion et perspectives.....	59
	Références Bibliographiques.....	60

ANNEXES

RESUME

Liste des Abréviations

AEG	: Altération de l'Etat Général.	HRE	: <i>Hypoxia Response Elements.</i>
AFU	: Association Française d'Urologie.	IP3R	: Inositol-1, 4,5-tris-Phosphate Receptor.
AKT	: Protéine kinase B.	MAPK	: <i>Mitogene-Activated Protein Kinase.</i>
ATM	: <i>Ataxia Telangiectasia Mutated.</i>	MDM2	: Murine Double-Minute 2.
ATR	: <i>Ataxia Telangiectasia Related.</i>	MOF	: <i>Males absent On the First.</i>
BAX	: BCL-2 Associated X protein.	mTOR	: <i>Mammalian Target Of Rapamycin.</i>
BCL	: B-Cell Lymphoma-2.	pTNM	: <i>Pathological tumor-node-metastase.</i>
BHD	: Birt-Hogg Dubé.	PVHL	: Protein Von Hippel Lindou.
CaIX	: Carbonique Anhydrase IX.	RAF	: <i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma.</i>
C-Myc	: Cellular-MYelo Cytose.	RAS	: Rat sarcoma virus.
CR	: Cancer de Reins.	RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphism.</i>
CRCC	: Carcinome Rénal à Cellules Claires.	RPA	: <i>Replicative Protein A.</i>
CRCH	: Carcinome Rénales Chromophobes.	RTK	: Recepteur a activite tyrosine kinase.
CRPH	: Carcinome Rénal Papillaire Héréditaire.	SAR	: <i>structure activate Relation.</i>
DBD	: DNA Bindind Domain.	SDS	: sodium dodécyle sulfate.
DNA-PK	: DNA-dependent Protein Kinase.	SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism.</i>
DRAM	: <i>Damage-Regulated Autophagy Modulator.</i>	SRC	: Sarcome proto-oncogene.
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor.</i>	STB	: Sclérose Tubéreuse de Bourneville.
EPO	: L'érythropoïétine.	TIP60	: Tat-Interactive Protein of 60kDa.
ERK	: <i>Extracellularly- Regulated Kinases.</i>	TGFα	: <i>Transforming Growth Factor.</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor.</i>	TKI	: <i>Tyrosine kinase inhibitor.</i>
FH	: Fumarate Hydratase.	TNM	: Tumor-Node-Metastase.
GTP	: Guanine Tri-Phosphate.	TSC	: Tuberous Sclerosis Complex.
HIF	: <i>Hypoxia Inducible Factor.</i>	VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor.</i>
HIPK2	: <i>Homeodomain-Interacting Protein Kinase 2.</i>	VHL	: Von Hippel Lindeau.
HGF	: <i>Hepatocyte Growth Factor.</i>		

Liste des figures

Figure 1: Aspect macroscopique d'un carcinome rénale a cellule claire	6
Figure 2: Histologie du carcinome rénale a cellule claire	7
Figure 3: Histologie du carcinome tubulo-papillaire	8
Figure 4: Aspect macroscopique de Carcinome a cellule chromophile	9
Figure 5: Carcinome chromophile du rein montrant la variante mixte constituée de cellules claire et éosinophil	9
Figure 6: Voie VHL/HIF/VEG	22
Figure 7: Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR	25
Figure 8: Localisation de Tp53 sur le génome humaine	28
Figure 9: Structure schématique du gène Tp53.....	29
Figure 10: Structure schématique de la protéine p53 avec ses 5 domaines fonctionnels actif	30
Figure 11: Modifications post-traductionnelles des domaines de Transactivation et de Régulation de p53	33
Figure 12: Voies principales de l'apoptose	35
Figure 13: Répartition des patients selon la fréquence annuelle	44
Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe	46
Figure 15 : Répartition les patients selon une tranche d'âge	47
Figure 16: Répartition des facteurs de risque chez les patients	48
Figure 17: Représentation des résultats de NFS	51
Figure 18: Répartition des résultats selon la localisation de cancer du rein	52
Figure 19 : Répartition des patients selon les types histologique	53
Figure 20: Principaux sous-types de tumeurs rénales selon la classification OMS 2016.....	54
Figure 21 : Répartition des patients selon le grade de Fuhrman	55
Figure 22: Répartition des patients selon la classification TNM	56
Figure 23: Répartition des patients selon la stadification TNM	57

Liste des tableaux

Tableau 1: Types de mutations de gène VHL et leurs risques associés.....	23
Tableau 2: Nombre de nouveaux cas par an dans notre échantillon.....	44
Tableau 3: Répartition des patients selon le sexe.	45
Tableau 4: Répartitions des patients selon la tranche d'âge.....	47
Tableau 5: Répartition des facteurs de risques selon le sexe des patients	48
Tableau 6: Répartition des patients selon la localisation de cancer du rein.....	52
Tableau 7: Répartition des patients selon les types histologiques	53
Tableau 8: Répartition des patients selon le grade de Fuhrman	55
Tableau 9: Répartition des patients selon la classification TNM	56
Tableau 10: Répartition des patients selon le stade TNM	57



Introduction

Le Cancer du rein (CR) se forme quand des cellules cancéreuses se développent à l'intérieur du rein, il représente le troisième cancer urologique après les cancers de la prostate et de vessie. Il se situe au huitième rang des cancers chez l'homme et au dixième chez la femme (**Goris *et al.*, 2012**).

Le CR est deux fois plus fréquent chez l'homme avec un pic de fréquence entre 60 et 70 ans (**Peycelon *et al.*, 2011**). L'incidence du CR est en nette augmentation, ceci est probablement en rapport avec un nombre non négligeable de découvertes fortuites. Le taux de mortalité est en diminution en raison d'un diagnostic plus précoce (**Goris *et al.*, 2012**).

L'étiopathogénie du CR est multifactorielle. En effet, plusieurs études internationales ont démontré le rôle de facteurs personnels ou environnementaux dans la genèse du CR. Il existe plusieurs facteurs de risque qui augmentent clairement le risque de développer un CR, Les principaux facteurs de risque du CR sont le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA) et un traitement par dialyse. Également des formes de cancer liées à une prédisposition génétique ; on parle de forme héréditaire ou de forme familiale de CR (**Qayyum *et al.*, 2013**).

Il existe plusieurs types histologiques de CR, le plus fréquent étant le carcinome à cellules rénales qui représente plus de 85% de tous les CR (**Demirovic *et al.*, 2014**). Actuellement, le stade TNM (*tumor-node-metastase*), le grade de Fuhrman /le grade nucléaire, l'état général du patient et l'invasion des parois vasculaires sont considérés comme les facteurs pronostiques du CR.

Les récents progrès réalisés en biologie moléculaire ont permis une réelle progression dans la compréhension des mécanismes à l'origine de l'oncogenèse rénale et ainsi une meilleure compréhension des anomalies moléculaires en cause (**Annabelle., 2012**).


En effet, la protéine p53 suppresseur de tumeur joue un rôle central dans le maintien de l'intégrité de l'ADN. Elle peut agir en tant que facteur de transcription en stimulant l'expression d'un grand nombre de gènes impliqués, entre autres, dans l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire ou la réparation de l'ADN, ainsi, protéger l'organisme contre la propagation de cellules potentiellement précurseurs de tumeurs (**Gatz & Wiesmuller., 2006**). Ceci explique la corrélation qui existe entre CR et inactivation de p53. En effet, le gène p53 est muté dans près de la moitié des cas de cancers humains. Or la plupart des traitements anti-tumoraux agissent via une voie p53 dépendante par arrêt de croissance et/ou induction

d'apoptose. Par conséquent, l'absence de p53 confère une grande résistance aux cellules cancéreuses TP53^{-/-} et peut conduire à un échec thérapeutique (Vousden & Lane., 2007).

À ce jour, plusieurs polymorphismes dans le locus du gène p53 de type sauvage ont été décrits. Le polymorphisme du codon 72 situé sur le quatrième exon du gène, qui produit des protéines variantes par une arginine (CCG) ou la proline (CCC), a été rapporté comme étant associée à l'apparition de plusieurs types de cancer y compris le CR (Huang *et al.*, 2011 ; Dhivya., 2017).

Ce fut notre thème d'étude, dont les objectifs sont :

- Tenter d'apporter une approche dans la compréhension et l'exploration des composantes épidémiologiques qui reste malheureusement découverte à un stade avancé dans notre contexte.
- Maîtriser les outils et les techniques de bases de biologie moléculaire (l'amplification en chaîne par polymérase PCR et polymorphisme de longueur des fragments de restriction RFLP).
- Etudier la distribution du polymorphisme du codon 72 dans la population générale.
- Déterminer une possible association entre le polymorphisme du codon 72 du gène P53 et la survenue du CR.



Partie I
Introduction
Bibliographique

I. PRINCIPES GÉNÉRAUX DE CANCER DU REIN

1 Histoire naturelle du cancer de rein

Le premier cas de CR publié, remonte à 1810, cette première observation a été publiée par Mirl. Il s'agissait d'une femme de 35 ans décédée en fin de grossesse, et dont l'autopsie avait révélé une volumineuse tumeur du rein droit (**Coulange., 1997**). Après en 1841, Pierre François Olive Rayer a été proposée la première classification des tumeurs du rein (**Agouzal., 2009**). Ce dernier a décrit la possibilité d'extension tumorale vers la veine rénale et la veine cave inférieure, ainsi que les premières métastases pulmonaires. En 1855, Robin émet l'hypothèse que le CR proviendrait de l'épithélium des tubes rénaux, ceci est confirmé par Waldeyer en 1867 (**Elhoussam., 2007**).

L'origine des tumeurs rénales était sujette de controverse. Le débat est initié par Paul Albert Grawitz en 1883 à Berlin. Il introduit le terme de «restes surrenaliens aberrants» et conclut que les tumeurs du rein proviendraient de tissus surrenaliens situés dans le rein. Ceci était basé sur l'aspect macroscopique jaunâtre des tumeurs rénales similaire au cortex surrenaliens et sur l'absence de similitude entre les cellules tumorales et les tubes urinifères (**Elhoussam., 2007**). Sudeck décrit en 1893 une graduation entre les atypies des tubules rénaux et celles de la tumeur voisine (**Elhoussam., 2007**).

Les travaux de Zbar débutés en 1990 concernant le clonage du gène de la maladie de Von Hippel Lindeau ont été la base des nouveaux traitements antiangiogéniques (**Agouzal., 2009**). Dans la même année Clayman a réalisé la première néphrectomie par laparoscopie et la première néphrectomie élargie en 1992 (**Elhoussam., 2007**).

En 1903, les tumeurs du rein ont été classées en adénome, adénocarcinome et épithélioma par Albarran et Imbert (**Elhoussam., 2007**).

Progressivement, les histologistes réalisèrent, notamment par étude en microscopie électronique, que les tumeurs rénales étaient issues des cellules épithéliales des tubes rénaux. Oberling a montré en 1960 que le CR avait pour origine les cellules du tube contourné proximal au niveau du cortex rénal. Ainsi, le terme d'«adénocarcinome rénal» devenait plus approprié pour distinguer ces tumeurs (**Elhoussam., 2007**).

Les bases de la néphrectomie totale élargie (NTE) systématique pour tout CR ont mis en place par Robson en 1963 (**Siegel., 2014**). C'est en 1968 qu'une classification anatomo-clinique des tumeurs du rein a été proposée par Robson. Et en 1978, une nouvelle classification anatomo-clinique remplaça la classification de Robson (**Elhoussam., 2007**).

En 1989, Les bases de la chirurgie conservatrice de principe ont été reposées sur les travaux de Novick (**Elhoussam., 2007**).

En 2004, la néphrectomie partielle voit ses indications s'élargir et est devenue un standard pour les tumeurs inférieures à 4 cm (**Agouzal., 2009**).

La classification histologique a été mise à jour en 2004 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (**Ouadoud., 2015**). Jusqu'en 2007, le seul traitement qui pouvait être du rein métastatique était une immunothérapie avec deux types de molécule : l'interféron alpha et l'interleukine 2 (**Qarro., 2013**). Cependant, une classification anatomopathologique et génétique des tumeurs du rein a été détaillée en 2016 par l'OMS (**Bensalh et al., 2016**).

2 Épidémiologie

Le CR représente 3% des cancers, il est situé en troisième position des tumeurs urologiques après le cancer de la prostate et le cancer de la vessie mais c'est le plus meurtrier (**Ljungberg et al., 2011**). Il représente 80 à 85% de l'ensemble des tumeurs rénales, et développé à partir du parenchyme rénal (**Coulange., 1993**). Le CR a un pic chez les personnes entre 60 et 70 ans, mais rare de le rencontrer avant 40 ans. Il touche deux fois plus les hommes que les femmes et généralement unilatérales (**valentin., 2012**).

Son incidence varie cependant sur le plan géographique : L'incidence est élevée jusqu'à dix fois plus importante en Europe du nord, en Amérique du Nord et en Australie et basse en Chine, en Inde, au Japon et en Afrique (**Ljungberg et al., 2011**).

Le CR est l'un des cancers urologiques les plus agressifs, Le taux de mortalité dans le monde a été estimé en 2012 à 144 000 décès par an, soit 1,7% de l'ensemble des décès par cancer, Il représente ainsi la 13^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme (**Ferlay., 2015**).

2.1 Dans le monde

Le CR est le 13^{ème} type de cancer en termes de fréquence dans le monde, avec approximativement 271 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2008 (**Ljungberg et al., 2011**). En 2017 l'incidence standardisée monde pour 100 000 personne-années était alors estimé à 16,2 chez l'homme et 6,7 chez la femme (**Jéhannin-Ligier et al., 2017**).

2.2 En Amérique

Aux Etats Unis, Le nombre de nouveaux cas a été estimé à 61 560 en 2015 et qu'environ 14 080 personnes décèderaient de cette maladie (**Siegel et al., 2015**). Selon les données de la Société canadienne du cancer, le taux d'incidence du cancer du rein en 2013 était de 12,5 cas

par 100,000 habitants au Canada. Au niveau de la province Québec, 950 nouveaux cas chez les hommes et 620 nouveaux cas chez les femmes ont été diagnostiqués en (2013)

(**Canadian Cancer Society., 2013**).

2.3 En Europe

L'incidence du CR a sensiblement augmenté en Europe et ce à partir des années 2000, sauf pour certains pays scandinaves tels que le Danemark et le suède, alors qu'une incidence élevée a été enregistrée durant cette période en Finlande et en Norvège (**Ljungberg et al., 2015**). En 2012, près de 84 400 nouveaux cas de CR ont été enregistrée et 34 700 cas de décès ont été rapportés en union européenne (**Ferlay et al., 2013**).

2.4 En Afrique du nord

En 2012, le nombre de nouveaux cas en Afrique du nord était estimé à 3500 avec 2,5/100000 habitants chez l'homme et 1,6/100000 habitants chez la femme (**Ferlay et al., 2015**).

2.5 En Algérie

L'Algérie enregistre 150 cas de CR par ans (**Harira et al., 2016**). Le CR occupait le troisième rang des cancers urologiques avec 8,6 % des cas (**Harira et al., 2015**), le nombre de nouveaux cas a été estimé à 1,5/100 000 habitants (**Globocan., 2012**).

3 Caractéristique anatomopathologique du cancer de rein

L'anatomopathologie joue un rôle crucial dans le diagnostic et le traitement du CR il permet avec certitude de classer la tumeur selon la classification de l'OMS, cette classification réformé en 2016 à portée peu de changements concernant les sous-types histologiques, et elle été adoptée regroupant les tumeurs épithéliales, les tumeurs mésenchymateuses, les tumeurs neuroendocrines, les lymphomes, les métastases et d'autres entités nouvellement individualisées. (**Annexe N°01 : Classification d'OMS 2016**)

L'examen pathologique est réalisé à partir des pièces de néphrectomie totale ou partielle. Cet examen est basé sur une première étape macroscopique suivie de prélèvements de la tumeur et des tissus environnants (tissu rénal non tumoral, sections chirurgicales vasculaires et de la surrénale, ganglions, uretère, etc.) qui permettront de : confirme le diagnostic de CR, identifier le type histologique, définir le stade et le grade tumoral afin de préciser les facteurs pronostiques histo-pathologiques (**Eble., 2004**).

3.1 Types histologiques

Le CR est un carcinome, il se développe à partir des tissus épithéliaux, tous les types histologiques du CR rassemblés sous le terme de Carcinome à Cellules Rénales (Eble., 2004). Les carcinomes rénaux sont représentés 90 % de l'ensemble des tumeurs rénales chez l'adulte et les 10% reste présente les tumeurs bénignes du rein telles que l'oncocytome et l'angiomyolipome (Cherrabi., 2016). Les sous-types histologiques les plus fréquents des CR restent : le carcinome à cellules claires (70 %), le carcinome papillaire (15 %) et le carcinome chromophile (5 %) (Coulange & Rambeaud., 1997).

Le type histologique est aussi démontré comme facteur pronostique de récurrence après néphrectomie chez les patients atteints du carcinome rénal (Kattan *et al.*, 2001).

3.1.1 Carcinome rénal à cellule claire (CRCC)

Dans la littérature cette tumeur représente 70% des carcinomes à cellules rénales, Elle se développe à partir des cellules du tube contourné proximal (Coulange & Rambeaud., 1997). L'âge moyen de survenue est de 60 ans, touche 2 fois plus d'hommes que de femmes. Peut-être sporadique ou à caractère familial survenant chez des patients atteints de la maladie de Von Hippel Lindou (VHL) (Kim & Kaelin., 2004).

✓ Macroscopiquement

Caractérisé par une couleur bigarrée jaune, rouge, soufrée, souvent volumineux, solide ou partiellement kystique, due à l'alternance des zones tumorales charnues, bien limitée par une pseudo-capsule fibreuse, des zones d'hémorragie et de nécrose (Benoit., 2000).



Figure 1: Aspect macroscopique d'un carcinome rénal à cellule claire (Comppéra & camparo., 2012)

✓ Microscopiquement

La tumeur n'est pas papillaire, elle forme des massifs épithéliaux solides, ou bien de tubes ou des structures alvéolaires. Les cellules sont souvent claires (riche en lipides et en glycogène), parfois éosinophiles (Latif & Tory., 1993).

✓ Au niveau histologique

La tumeur est constituée de cellules claires, à cytoplasmes vides (cytoplasmes initialement riches en lipides et glycogène qui ont été dissous par les techniques d'observation histologique) qui sont associées dans les formes plus agressives à des cellules éosinophiles et parfois sarcomatoïdes (Vieillefond *et al.*, 2005).

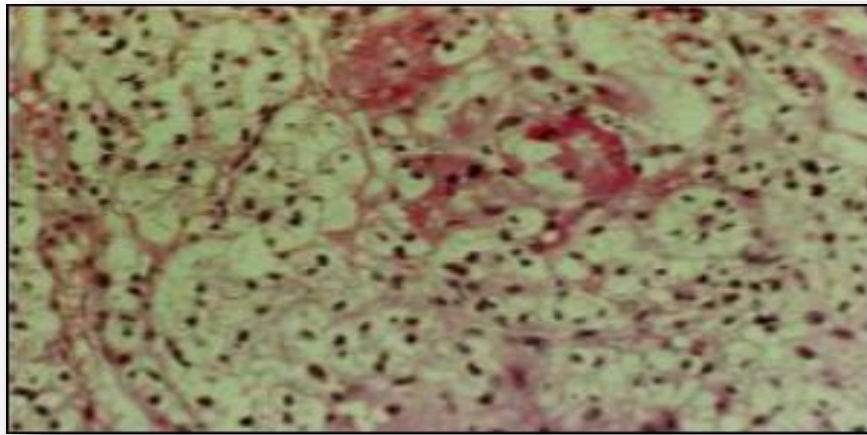


Figure 2: Histologie du carcinome rénal à cellule claire (Coulange & Rambeaud., 1997)

3.1.2 Carcinome papillaire

Les tumeurs papillaires représentent le second groupe le plus fréquent de tumeurs du rein (environ 15 %). Elles surviennent également plus fréquemment chez l'homme autour de cinquième décennie. Il existe des formes sporadiques et des formes familiales. La fréquence, l'âge et le sexe : idem que le Carcinome à cellules claires (Compérat & Camparo., 2012). Il est plus fréquent chez les patients avec insuffisance rénale terminale ainsi que chez les patients présentant un kyste rénal acquis (Cohen., 2005).

Il en existe deux sous-types différents ayant chacun une histologie et un pronostic propre

- le sous-type 1 à cellule basophile qui est le plus commun.
- le sous-type 2 : à cellules éosinophiles qui est le plus agressif (Chow *et al.*, 2001).

✓ Macroscopiquement

Ce sont des tumeurs à point de départ cortical, se caractérise par une couleur blanc-beige et par un aspect compact et kystique, Ils peuvent apparaître mi- compact mi- kystique ou entièrement kystiques, riches en cristaux de cholestérol (Benoit., 2000).

✓ Microscopiquement

Les papilles sont constituées d'axes conjonctivaux vasculaires fins souvent distendus par des amas de macrophages spumeux et des calcifications, tapissées de cellules carcinomateuses (Pignot., 2007).

✓ Au niveau histologique

Les cellules tumorales présentent une architecture papillaire et tubulaire (Coulange & Rambeaud., 1997). (Figure 03)

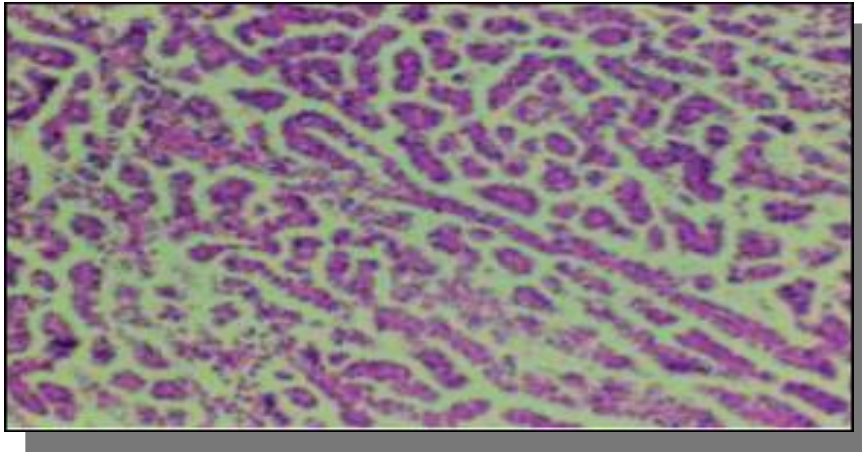


Figure 3: Histologie du carcinome tubulo-papillaire (Coulange & Rambeaud., 1997)

3.1.3 Carcinome chromophile

Ces tumeurs ont été identifiées en 1985 par THONES. Représentent 5% des tumeurs à cellules rénales et seraient de malignité atténuée. Ils se développent à partir des cellules intercalaires de type B du tube collecteur (Akhtar *et al.*, 1995 ; Renshaw *et al.*, 1996). Ils sont plus fréquents chez la femme. Les carcinomes chromophobes surviennent de manière sporadique, mais ils peuvent survenir dans le contexte d'un syndrome de BHD (Adley *et al.*, 2006).

✓ Macroscopiquement

C'est une tumeur arrondie, compacte, homogène et bien limitée, de couleur chamois, il se présente sous forme d'une ou plusieurs masses (Crotty *et al.*, 1995).



Figure 4: Aspect macroscopique de Carcinome à cellule chromophile
(Yddoussalah *et al.*, 2018)

✓ Microscopiquement

Le cytoplasme est caractérisé par son abondance en microvésicules en microscopie électronique. Il est le plus souvent d'architecture solide, parfois trabéculaire ou alvéolaire (Murphy *et al.*, 2004).

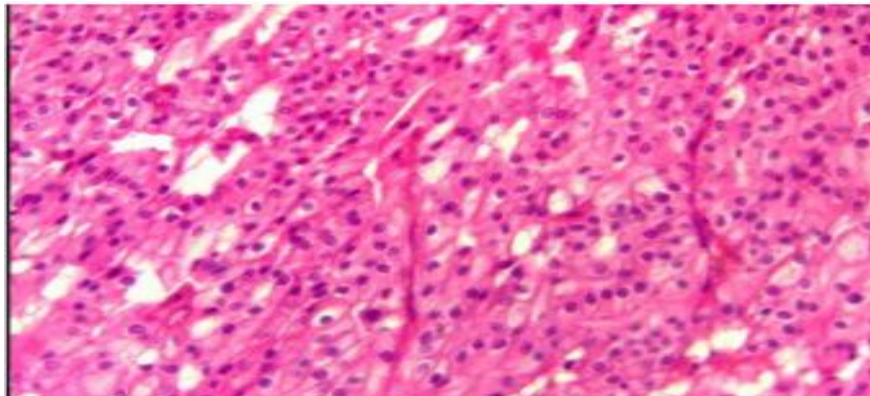


Figure 5: Carcinome chromophile du rein montrant la variante mixte constituée de cellules claires et éosinophiles (Corti *et al.*, 2006).

✓ En immunohistochimie

Les carcinomes chromophobe sont positifs aux anticorps dirigés contre les cytokératines et les cellules tumorales se colorent en bleu vif par le fer colloïdal (coloration histochimique de Hale) (Steiner & Sidransky., 1996).

➤ Autre types histologiques des carcinomes rénaux

Les autres types histologiques du CR sont rares (**Annexe N°01 : La Classification de OMS 2016**), on peut citer le cancer médullaire du rein, les carcinomes rénaux non-classifiés, etc.

4 Facteurs de risque

L'étiopathogénie du CR est complexée multifactorielle. Elle inclue des facteurs liés au patient, notamment les facteurs cardiovasculaires, et des facteurs liés à l'environnement. Certains facteurs peuvent augmenter le risque d'être atteint, mais ne peuvent pas être considérés comme la cause directe (**Goris et al., 2012**).

Il existe aujourd'hui certains facteurs de risque dont l'imputabilité est clairement établie. Beaucoup d'autres sont suspectes mais il est impossible à l'heure actuelle de valider clairement leur implication dans la maladie (**Annabelle., 2012**).

4.1 Facteurs de risque exogènes

4.1.1 Tabagisme

L'un des facteurs de risque clairement identifiés est la consommation de tabac. Des études épidémiologiques ont démontré que le CR est multiplié par deux chez le fumeur (**Agouzal., 2009**). Un homme fumeur a un risque de CR augmenté de 50% par rapport à un non-fumeur ; pour une femme fumeuse, le risque de CR est augmenté de 20% par rapport à une femme non fumeuse (**Gladys., 2019**). Le risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées. L'arrêt du tabac depuis plus de 10 ans permet de réduire significativement son implication de 30 % (**Agouzal., 2009**).

L'exposition chronique au monoxyde de carbone résultant de la consommation de cigarettes induit une hypoxie répétée des tissus favorisant la carcinogénèse. De plus, certaines molécules comme les N-nitrosamines spécifiques du tabac provoquent des dommages sur l'ADN des cellules. Il a été démontré que certaines cellules sanguines comme les lymphocytes de patients atteints d'un CR présentaient un nombre anormalement élevé d'anomalies moléculaires (**Zhu., 2008**).

4.1.2 Obésité

L'augmentation de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est un facteur de risque établi du CR. Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre IMC élevé et risque élevé de CR, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. 25 % des cas de CR chez les hommes et chez les femmes seraient ainsi attribuables à l'excès de poids et à l'obésité. Les changements hormonaux

liés à la prise de poids seraient responsables de cette augmentation du risque, mais le mécanisme d'action reste encore non élucidé (Goris *et al.*, 2012).

4.1.3 Facteurs nutritionnels et hygiène de vie

La nutrition est un des facteurs clef responsable des différences, dans les taux de cancer, observés entre les populations. Le CR est 5 à 8 fois moins fréquent dans les pays asiatiques par rapport aux pays occidentaux. Chez la première génération d'émigrés asiatiques, le taux de mortalité par CR est intermédiaire entre leur pays d'origine et les pays occidentaux d'accueil (Nicodemus., 2004).

L'excès d'apport de protéines d'origine animale et de graisse augmente le risque du CR (Hu *et al.*, 2003). Malgré ces données, la nutrition n'apparaît pas comme un facteur de risque majeur du CR, mais juste par ça corrélation avec l'obésité (Alessandra *et al.*, 2006).

La consommation des fruits et des végétaux, l'apport en vitamines E, C, les oligoéléments et en carotène ont un effet protecteur (Ziya & Can., 2003).

4.1.4 Hypertension Artérielle (HTA)

Il existe une corrélation entre la survenue du CR et l'existence d'une hypertension artérielle (Agouzal., 2009).

L'HTA est un facteur de risque de développement d'un CR. La plupart des études montrent qu'une hypertension évoluant depuis plusieurs années ainsi que des valeurs tension elles continuellement élevées augmentent le risque de développer un CR. De même si les valeurs diminuent cela entraîne une diminution du risque avec le temps (Annabelle., 2012), plutôt que l'utilisation de médicaments anti-hypertenseurs, augmente le risque CR (Grossman., 2002).

Les mécanismes biologiques associant hypertension artérielle et CR sont mal connus à l'heure actuelle. Cependant, on suppose que les phénomènes d'hypoxie tissulaire chronique et de peroxydation lipidique aboutissant à la production d'espèces réactives de l'oxygène interviennent. Cela favoriserait la carcinogenèse (Annabelle., 2012).

4.1.5 Insuffisance rénale chez les patients dialysés

Les patients insuffisants rénaux chroniques sous dialysés ont un risque de CR est très augmenté par rapport à la population générale et augmente avec la durée de dialyse (après une durée de plus de 3 ans). L'incidence est 10 fois plus élevée que dans la population générale, Ce risque augmente avec l'ancienneté de la dialyse particulièrement. Le type prédominant est le carcinome tubulo-papillaire. La physiopathologie est mal élucidée (Cherrabi., 2016). La dysplasie rénale multi kystique est le facteur de risque principal dans cette population. De même, le risque de CR est plus important chez les patients transplantés (Hantraye., 2012).

4.1.6 Consommation d'anti-inflammatoires

Une étude récente a mis en évidence qu'une consommation prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens était associée à une augmentation du risque de développer un CR (Cho., 2011).

4.1.7 Diabète

Plusieurs études évoqué un lien probable entre le diabète et un risque accru de CR. D'après une étude italienne l'excès de risque serait en rapport avec un sur points qui est l'apanage de sujets diabétiques de type 2. Ces facteurs de confusion associés (obésité et HTA) ne sont pas faciles dissocier ce qui rend le rôle de diabète dans la survenue de CR controversé (Ameziane., 2016).

4.1.8 Autres facteurs de risque

D'autres facteurs de risque sont également évoqués dans la littérature : expositions professionnelles à certains produits chimiques (amiante, trichloréthylène, plomb, cadmium,...), alimentation hypercalorique, utilisation prolongée de phenacétine. Mais ces facteurs sont controversés.

4.2 Facteurs de risque endogènes

En ce qui concerne les facteurs génétiques, il a été démontré qu'un certain nombre de particularités génétiques sont associées à de rares syndromes familiaux comprenant souvent un CR (Goris *et al.*, 2012).

Les formes familiales représentent 2 à 3% du CR. Certains troubles génétique héréditaire font augmenter le risquer apparition de différents types de CR, Chacun des sous –types histologiques de CR a un syndrome familiale correspondant qui est provoqué par une altération génétique distincte (Ameziane., 2016). Ces syndromes familiaux, qui sont souvent engendrés par une mutation spécifique (Vincent., 2016). Dans les formes héréditaires, les lésions sont souvent bilatérales ou multifocales avec un âge plus jeune (l'âge moyen d'apparition étant de 35 ans) au diagnostic aux formes sporadique (Ameziane., 2016). Plusieurs syndromes familiaux sont associés à un plus grand risque de développer un CR (Vincent., 2016). Les principaux syndromes, héréditaires ou familiaux sont :

4.2.1 Syndrome de Von Hippel-Lindau (VHL)

C'est une maladie héréditaire rare autosomique, représente de 1 à 2% des CR (**Cherrabi., 2016**). Les patients atteints de la maladie de VHL présentent donc un risque accru de développer des tumeurs et ce à un très jeune âge. La majorité survenant avant 40 ans (**Méjean *et al.*, 2004**). L'impact de la maladie au niveau des reins se traduit par :

- Des cancers de type adénocarcinome à cellules claires uniquement.
- Des kystes multiples souvent bilatéraux dans les quels des tumeurs peuvent se former (**Annabelle., 2012**).

4.2.2 Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

La STB est affection héréditaire autosomique dominante, caractérisée par le développement de tumeurs bénignes qui peuvent toucher différents organes. Les reins sont parmi les organes les plus concernés, notamment à l'âge adulte. L'atteinte rénale de la STB est représentée principalement par :

- Les angiomyolipomes ce sont des tumeurs bénignes du rein (critère majeur).
- Les kystes rénaux (critère mineur).
- Plus rarement par les CR.
- L'insuffisance rénale et l HTA (**Rouvière *et al.*, 2012 ; Bissler *et al.*, 2016 ; Kapoor *et al.*, 2016**).

4.2.3 Syndrome de Birt-Hogg-Dube (BHD)

La maladie BHD est une maladie génétique à transmission autosomique dominante rare. Elle associe une atteinte pulmonaire et cutanée dans 90% des cas ainsi qu'une atteinte rénale dans 15 à 30% des cas (**Edeline., 2010**).

L'impact de la maladie au niveau des reins se traduit par :

- Le développement de carcinome chromophile.
- Le développement des oncocytomes rénaux (**Ameziane., 2016**).

Le risque de développer une tumeur rénale (extrêmes : 6-34 %) est multiplié par 7 par rapport à la population générale. Le plus souvent, il s'agit de tumeurs rénales bilatérales et multifocales où dominant 2 formes histologiques parfois associées chez un même patient au sein d'une même tumeur : tumeurs hybrides chromophobes oncocytomes (67 %), carcinomes chromophobes (23 %), oncocytomes (3 %). Les CRCC, de type papillaire ou tubulo-papillaire, sont plus rarement observés et rendent compte des rares formes métastatiques observées (**Kluger *et al.*, 2010**).

4.2.4 Carcinome rénal à cellules léiomyomatose héréditaire (CRCLH)

CRCLH est une pathologie héréditaire autosomique rare qui associe des léiomyomes cutanés et utérins avec un CR papillaire type 2 unilatérale chez un patient âgé 30 et 50ans (Ameziane., 2016). Le risque de développer un carcinome rénal pour un patient atteint de CRCLH est estimé entre 2 et 22 % selon les séries. Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome papillaire de type II, une variété rare de tumeur rénale. Des cancers des voies collectrices et des formes indifférenciées ou atypiques associant des structures papillaires, tubulo-papillaires, kystiques, ainsi que des CRCC ont été également rapportés (Mao *et al.*, 2015).

4.2.5 Carcinome rénal papillaire héréditaire (CRPH)

La majorité des carcinomes tubulo-papillaire sont sporadiques. Cependant, deux formes héréditaires existent associées à l'existence de deux sous-types différents ayant chacun une histologie et un pronostic propre (Delahunt *et al.*, 2001). Généralement le CR papillaire héréditaire de type 1 est multi focal bilatérale survient chez des sujets entre 50 et 70 ans (Ameziane., 2016).

5 Facteurs pronostic

Les facteurs pronostic sont des facteurs indispensables qui permettent de prévoir l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Peuvent être classés comme suit : Anatomiques, histologiques, cliniques, biologiques et moléculaires.

5.1 Facteurs anatomiques

Les facteurs anatomiques sont regroupés dans le stade tumoral TNM qui est identifié par le system TNM (Lughezzani *et al.*, 2009). La classification TNM est classée selon (Dernière actualisation 2017), et le stade TNM, selon La stadification (Dernière actualisation 2017).

5.1.1 Classification TNM

La classification « TNM » est une classification qui permet d'évaluer les caractéristiques du CR selon des critères de propagations anatomiques locales, régionales et métastatiques à distance (Elidrissi., 2018). Le system TNM identifié 3 critère : la taille et l'extension tumorale (T), l'envahissement des ganglions lymphatiques (N) et la présence de métastases à distance (M). La plus récente révision du système TNM a été réalisée en 2017 (Annexe N°02 : Classification TNM 2017). Selon l'AFU (2018-2020), Il est recommandé d'utiliser la classification TNM 2017.

5.1.2 Stadification TNM

Le stade TNM évalué régulièrement pour s'adapter aux nouvelles connaissances en matière de définition du pronostic ainsi qu'aux nouvelles techniques chirurgicales (**Edeline & Rioux-Leclercq., 2008**). Les critères TNM combinés pour aboutir à un classement du cancer en stades, de 1 à 4. Cette évaluation permet ainsi de prendre en compte simultanément : la taille de la tumeur et son degré d'envahissement, la différenciation des formes localisées, l'existence de métastases. La présence de métastases est systématiquement associée à un stade IV (**Elidrissi., 2018**). La plus récente révision des stades TNM a été réalisée en 2017 (**Annexe N°03 : La stadification TNM 2017**)

5.2 Facteurs histologiques

Depuis sa description en 1982, le grade de Fuhrman est le facteur histologique pronostique incontournable ayant statistiquement la plus grande valeur pronostique (**Fuhrman et al., 1982**). Il est le grade histopronostique de référence utilisé en routine pour le CR, basé sur la morphologie nucléaire et nucléolaire et sur la présence de cellules monstrueuses, il comporte 4 grades de I à IV (**Mohtaram., 2008**) (**Annexe N° 04 : classification de Fuhrman**).

5.3 Facteurs clinique

Le facteur clinique de patient intervient également dans le pronostic de la maladie tumorale (**Edeline & Rioux-Leclercq., 2008**). La valeur pronostic de la présentation clinique des carcinomes rénaux a été étudiée dans plusieurs prospections. En effet, les patients avec un cancer du rein qui se présente d'une façon fortuite ont un meilleur taux de survie liée au cancer et un taux de récurrence moindre comparativement aux patients avec symptômes locaux ou systémiques. Parmi les autres facteurs cliniques, on cite l'âge au moment du diagnostic, le sexe et l'origine ethnique (**Meskawi., 2014**).

5.4 Facteurs biologiques, moléculaires et génétiques

Différents facteurs biologiques, moléculaires et génétiques ont été identifiés comme facteurs pronostiques pour les carcinomes rénaux par exemple :

- **Facteurs biologiques** : Hémoglobine, calcémie corrigée, LDH, CRP, plaquettes, PNN.
- **Facteurs moléculaires et génétique** : Anhydrase carbonique IX (CaIX), les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), les facteurs induits par l'hypoxie (HIF), p53, PTEN, cadhérine E, CD44 (**Patard et al., 2013**).

6 Diagnostic

6.1 Etude Clinique

6.1.1 Circonstances de diagnostic

➤ Découverte fortuite

L'utilisation de plus en plus fréquente de l'imagerie, en particulier l'échographie, scanner abdominal, et plus récemment l'imagerie par résonance magnétique a permis de diagnostiquer le CR au stade asymptomatique dans 70% des cas (**Charles *et al.*, 2010**).

➤ Signes urologiques

Les symptômes urologiques les plus fréquemment retrouvés sont :

- **Hématurie**, est révélatrice du CR dans 40% des cas.
- **Douleur lombaire**, représente 10% des symptômes urologiques révélateurs.
- **Masse lombaire**, est de plus en plus rarement un mode de découverte 2 à 5%, témoignant d'une tumeur déjà évoluée.
- **Triade de Guyon**, présente dans moins de 10 % des cas
- **Hématome spontané périrénal**, C'est un signe clinique évocateur du CR mais rare.
- **Varicocèle**, s'agit d'une circonstance de découverte exceptionnelle (2% des cas) (**Eddalzi., 2012**).

➤ Signes extra-urologiques

➤ Signes généraux

L'altération de l'état général (AEG), comprenant l'asthénie, l'anorexie, et l'amaigrissement, ainsi que les sueurs nocturnes ou la fébricule sont aspécifiques du cancer du rein. Ces signes sont dans 10% des cas isolés ou révélateurs du cancer à un stade avancé (**Charles *et al.*, 2010**).

➤ Syndromes paranéoplasiques

Présents dans 20% des cas, ils sont importants à connaître car peuvent être la circonstance de découverte du CR, et certains apparaissent plus importants que d'autres les plus fréquemment retrouvés sont : Hypercalcémie, Hypertension artérielle, Erythrocytes-polyglobulie, Fièvre Syndrome de Stauffer, Anémie, Toux chronique (**Eddalzi., 2012**).

➤ Métastases révélatrices

Par ordre de fréquence décroissant, les sites de métastases du CR sont les poumons, les os, le foie, les glandes surrénales et le cerveau (**Bianchi *et al.*, 2011**). La présence de métastase au moment du diagnostic est estimée à 5.6% pour les tumeurs de taille inférieure à 4cm et 14.1% chez les tumeurs entre 4-7 cm (**Lughezzani *et al.*, 2009**).

6.1.2 Examen Clinique

➤ Interrogatoire

L'interrogatoire s'attachera à rechercher : Age de découvert, recherche le délai d'apparition des symptômes, les antécédents personnels et familiaux, facteurs de risque de CR (tabac, surpoids, dialyse chronique et une prédisposition génétique) (**Saoud., 2014**).

➤ Examen physique

L'examen clinique est le plus souvent pauvre. Il est centré sur l'examen du foie, des fosses lombaires et des aires ganglionnaires. Il apprécie l'état général du patient.

6.2 Etude paraclinique

6.2.1 Imageries de diagnostic

➤ Echographie abdominale

Échographie abdominale est un examen de routine, explique le taux élevé de plus de 83% des découvertes fortuites des carcinomes à cellules rénales, et a réduit le diamètre au moment de leur diagnostic qui est une sensibilité de 80% pour la détection des tumeurs de plus de 3cm et de 60% pour celles de moins de 3cm, mais une faible (**Roy *et al.*, 2003 ; Hélénon & Correas., 2006**).

➤ Tomodensitométrie abdominale (TDMA)

L'examen tomodensitométrique reste comme la modalité de référence pour la détection d'une masse rénale solide, leur but est de : la détection, la caractérisation tissulaire et la stadification de la lésion pour établir un pronostic et dans le choix des techniques chirurgicales (**Hubert *et al.*, 2003**).

La TDM permet aussi de détecter des lésions satellites et de fournir une cartographie vasculaire détaillée (**Gimel *et al.*, 2002**).

➤ **Imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale**

L'IRM a été proposée pour l'évaluation des masses rénales dans les cas où l'échographie et la TDM n'ont pas été concluantes. L'IRM est parfois utilisée en complément du scanner de l'abdomen pour caractériser certaines tumeurs ou déterminer si la tumeur s'est étendue à la veine cave inférieure. L'IRM peut aussi être utilisée à la place du scanner quand celui-ci n'est pas réalisable (allergie à l'iode, grossesse ou insuffisance rénale) (**Collection Guides patients Cancer info., 2013**).

6.2.2 Biopsie

La biopsie d'une tumeur rénale est recommandée lorsque le diagnostic histologique est susceptible de modifier la prise en charge thérapeutique :

- pour le diagnostic de malignité, la sensibilité et la spécificité de la biopsie.
- pour la détermination du sous-type histologique.
- pour les tumeurs <4cm.
- pour la détermination du grade nucléaire.
- Pour les tumeurs rénales <4cm (**Marconi et al., 2016**).

6.2.3 Bilan biologique

En pathologie cancéreuse le bilan biologique peut avoir une signification pronostique. Il comporte un bilan préopératoire et un bilan comportant :

- La vitesse de sédimentation : c'est un facteur de mauvais pronostic quand elle est supérieure à 30 min à la première heure.
- L'hémogramme : une anémie est retrouvée chez 30% des patients.
- Le bilan hépatique : il est le meilleur paramètre biologique pronostique sur le plan métastatique.
- La créatininémie : qui est le plus souvent normale.
- La calcémie : c'est un paramètre pronostique significatif au stade métastatique (**Eddalzi., 2012**).

7 Traitement

Le traitement est toujours choisi en fonction de votre situation personnelle. Il dépend avant tout des facteurs suivants :

- Le stade de la maladie.
- La localisation de la tumeur dans le rein.

- L'état et le bon fonctionnement de l'autre rein.
- Le type de tumeur : carcinome à cellules claires ou non à cellules claires.
- Les troubles occasionnés par la tumeur.
- Votre âge et votre état de santé général.

Les objectifs visés et les principes thérapeutiques varient en fonction du type de tumeur et du stade de la maladie. Le traitement des CR repose sur la chirurgie. Qu'il s'agisse d'une maladie forme localisée, ou forme métastatique, l'exérèse chirurgicale des lésions est le seul moyen d'obtenir une réponse locale et de limiter le risque d'extension régionale et métastatique (Gilles., 2004).

7.1 Traitement de CR des formes localisées

7.1.1 Néphrectomie

Selon les recommandations publiées en 2018, le traitement des formes localisées est chirurgical (Gladys., 2019). La chirurgie qui consiste à réaliser l'exérèse de la tumeur primitive s'appelle la néphrectomie. Elle peut être radicale et totale (exérèse du rein, de la loge rénale avec la surrénale et des ganglions) ou partielle (lorsque la tumeur est de petite taille, cela permet de conserver du parenchyme rénal sain). Cette chirurgie est réalisée par voie ouverte ou par cœlioscopie (Depaquis., 2009).

7.1.2 Techniques mini-invasives et conservatrices

Différentes approches physiques sont disponibles afin de permettre une destruction in situ de tissu tumoral viable. Celles-ci sont la radiofréquence, la cryothérapie, les ultrasons focalisés, la thérapie micro-onde et l'ablation laser (Weight *et al.*, 2014). sont des techniques ablatives micro-invasives alternatives à la chirurgie qui peuvent être utilisées pour les tumeurs de petite taille (Méjean & Correas., 2008). Leur intérêt est représenté par leur caractère mini-invasif, l'épargne néphronique et leurs complications moins fréquentes que le traitement chirurgical (Weight *et al.*, 2014).

7.1.3 Place de la surveillance active

La surveillance active peut constituer une option de prise en charge des petites tumeurs, chez des sujets âgés de plus de 75 ans présentant des comorbidités élevées, et ayant une tumeur solide du rein. L'objectif est d'évaluer sur une période, 6 mois minimum, l'évolutivité de la tumeur car 25 à 35% de ces tumeurs resteront stables avec un recul de 29 mois,

L'Indication de traitement se rediscute lorsque la tumeur atteint 30 à 40 mm selon les auteurs. IL a été démontré que la période d'observation utilisée en cas de surveillance active n'a pas d'incidence sur la survie globale ou le risque métastatique (**Crispen *et al.*, 2009**).

7.2 Traitement de CR des formes métastatiques

7.2.1 Traitement chirurgical

La néphrectomie est recommandée chez les patients en bon état général, avant traitement par interféron (IFN) ou par antiangiogéniques. La place de la néphrectomie chez les patients métastatiques, dans la stratégie thérapeutique incluant les inhibiteurs de l'angiogenèse reste à définir (**Janane *et al.*, 2003**).

7.2.2 Traitement médical

➤ Immunothérapie

Les seuls médicaments d'immunothérapie utilisée dans le traitement de CR métastatique interféron-alpha (IFN) et interleukine-2(IL-2), Ce sont deux classes de cytokines. Cette tumeur étant radio-résistante, la radiothérapie n'a aucune indication dans son traitement. De même, l'hormonothérapie et la chimiothérapie n'ont pas montré leur efficacité dans ce traitement (**Depaquis., 2009**).

➤ Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées ont fait évoluer les indications thérapeutiques. Ces molécules agissent sur l'une des deux voies de l'angiogenèse :

- inhibition directe de l'action du VEGF sur son récepteur.
- inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR dans la cellule tumorale (**Gladys., 2019**).

8 Déterminants génétiques du cancer de rein

Une tumeur se développe suite à une succession de mutations de gènes. Plusieurs gènes sont à l'origine de l'initiation de la tumorigénèse du CR. L'accumulation des anomalies chromosomiques dans la cellule aboutit à des altérations quantitatives et qualitatives de plusieurs gènes qui sont susceptibles d'engendrer des dysrégulations du cycle cellulaire. Les oncogènes par exemple sont des gènes impliqués dans les processus de division cellulaire et de différenciation. Leur activation ou leur inhibition a donc des conséquences majeures dans les cellules. Une altération de leur fonctionnement peut aboutir à une prolifération excessive et non régulée de cellules anormales (**Gladys., 2019**).

Plusieurs anomalies moléculaires ont été identifiées en fonction du sous type histologique concerné (Ameziane., 2016). Dans chaque type histologique de CR, des voies moléculaires sont impliquées dans les étapes de la carcinogénèse et sont prises en compte dans les choix thérapeutiques (Edeline *et al.*, 2010).

8.1 Biologie des voies moléculaires impliquées dans le CR

Trois voies moléculaires principales sont impliquées dans la carcinogénèse du CR à cellule claire citant : La voie VHL-HIF-VEGF qui est estimée la plus importante, la voie PI3K/Akt/mTOR et la voie de l'EGF et des MAP-kinases.

8.1.1 Voie VHL-HIF-VEGF

L'étude de La voie VHL-HIF-VEGF a fait un objet de recherche majeur pour la compréhension de la carcinogénèse de CR (Edeline *et al.*, 2010). Quand elle est activée, elle permet le développement d'une néoangiogénèse tumorale par surexpression de facteurs proangiogéniques par les cellules tumorales, qui activeront à leur tour les cellules endothéliales entraînant la formation de néovaisseaux tumoraux (Goris *et al.*, 2012).

Elle est débuté par L'apparition des événements mutationnel somatique portant sur l'allèle VHL sauvage et conduisant à une inactivation bi-allélique de VHL. C'est mutations dans le gène VHL sont présentes dans la plupart des carcinomes sporadiques à cellule claire la pathologie maligne du rein la plus fréquente (Latif *et al.*, 1993).

➤ Gène suppresseur de tumeur "VHL"

Le gène VHL est un gène suppresseur de tumeur découvert lors d'études sur la maladie de Von Hippel Lindau par Latif en 1993 par clonage positionnel (Eddalzi., 2012).

Il est situé sur le bras court de chromosome 3 (3p25-p26) et contient 3 exons et 2 introns (Ameziane., 2016).

Cependant, Le gène VHL s'agit d'une phacomatose héréditaire à transmission autosomique dominante. Ses manifestations cliniques majeures comprennent des CRCC et des kystes rénaux, des hémangioblastomes du système nerveux central et de la rétine, des phéochromocytomes, des kystes et des tumeurs endocrines du pancréas (Edeline *et al.*, 2010).

Le produit du gène VHL est la protéine pVHL. Les fonctions de pVHL sont encore en voie d'exploration, mais le principal est la régulation du facteur HIF (*Hypoxia Inducible Factor*), en effet, la plupart des gènes surexprimés en cas d'inactivation de VHL sont également sous la dépendance de HIF. Il existe deux formes importantes de HIF, HIF1 et HIF2, tous les deux régulés par pVHL, ces deux formes sont constituées de deux sous-unités, α et β (Goris *et al.*,

2012). La régulation de la sous-unité α de HIF par pVHL est médiée par un complexe multienzymatique protéique associant les protéines Cul2, Elongin B, Elongin C, NEDD8 et Rbx. Ce complexe intervient dans la régulation de la sous-unité α de HIF (Figure 06). (Edeline *et al.*, 2010).

- En présence d'oxygène qui est nécessaire à une hydroxylation préalable par la prolyl-hydroxylase (PHD), ce complexe induit la poly-ubiquitinylation de HIF α , ayant pour conséquence la dégradation de ce facteur par le protéasome (Goris *et al.*, 2012).
- En cas d'hypoxie ou d'inactivation de VHL, HIF α va s'accumuler et se lier avec la sous-unité HIF β . Un hétérodimère susceptible après translocation nucléaire de stimuler via les HRE (*Hypoxia Response Elements*) agissant alors comme facteur de transcription. La transcription et la traduction de multiples facteurs de croissance (Ameziane., 2016).

Ainsi l'activation de la voie de signalisation VHL/HIF/VEGF par inactivation du gène VHL serait un événement précoce de la carcinogenèse dans le CR : la conséquence majeure en est l'hyper-expression de facteurs proangiogéniques. Dans les CR sporadiques, les mutations du gène VHL ont été aussi retrouvées dans 30 à 60% des carcinomes à cellules conventionnelles (Goris *et al.*, 2012).

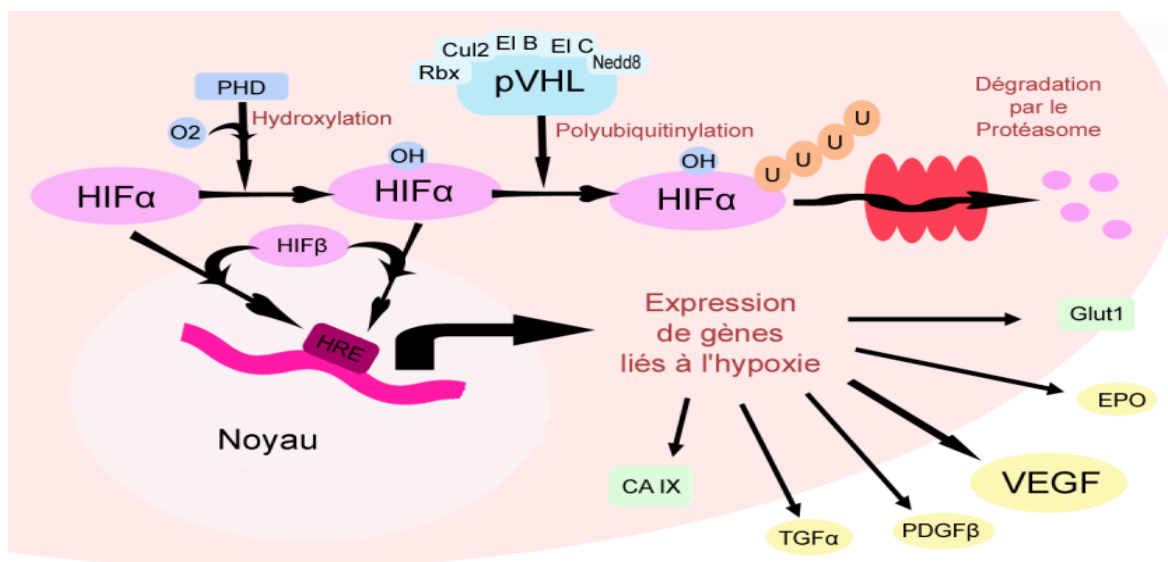


Figure 6: Voie VHL/HIF/VEGF (Edeline *et al.*, 2010).

La mutation causale du gène VHL est identifiable chez presque tous les patients atteints de CRCC. En termes génétiques, les personnes qui ont des mutations sur le gène VHL ont une prédisposition accrue de développer des tumeurs dans les reins (CRCC). Plus de 150 mutations

différentes ont été répertoriées sur l'ensemble des 3 exons de gène VHL (**Ameziane., 2016**). Les mutations du gène VHL sont appelées de Type : 1, 2a, 2b et 2c. L'étude des corrélations génotype phénotype a confirmé la distinction clinique de la maladie de VHL sur les deux types, type1 et type 2 (**Kaelin., 2002**). Ainsi un risque accru de développer des CRCC sont liés aux mutations du gène VHL retrouvées dans les types 1 et 2B. Les mutations du gène VHL et leurs risques associés sont montrés sur le tableau 1.

Tableau 1: Types de mutations de gène VHL et leurs risques associés (**Gnarra., 2010**).

Type de VHL	Sorte de mutation VHL	Hémangioblastomes	CRCC	Phéochromocytomes
1	Délétion non-sens contresens	Risque élevé	Risque élevé	Risque faible
2a	Contresens	Risque élevé	Risque faible	Risque élevé
2b	Contresens	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé
2c	Contresens	Risque faible	Risque faible	Risque élevé

Il existe une corrélation entre le type de mutation germinale au niveau du gène VHL et le type de localisation de la maladie VHL. En revanche, cette corrélation n'est pas absolue quant à la gravité des lésions chez des individus porteurs de la même mutation (**Ameziane., 2016**).

Enfin Il est important de garder présent à l'esprit que Les mutations dans le gène suppresseur de tumeurs, comme ceux que l'on voit dans le gène VHL chez les personnes qui ont la maladie de *VHL*, ne provoquent pas directement des tumeurs.

❖ Maladie de Von Hippel Lindau

La maladie de VHL Est un véritable modèle pour l'étude du CR dans sa variété de CRCC, elle constitue la cause la plus fréquente de CR familial (**Fournier., 1996**).C'est une maladie rare, autosomique dominante dont la pénétrance est quasi-complète à 60 ans (**Fergelot et al., 2005**). Les patients atteints de la maladie de VHL présentent une mutation germinale sur un des deux allèles VHL et la perte du second allèle VHL (**Saoud., 2014**), Conduit à l'accumulation du facteur HIF induisant l'activation de gènes comme : VEGF, PDGF, EPO, CaIX et TGF- α . C'est le fait que l'inactivation de VHL a été trouvée dans près de 70% des CR sporadiques qui constitue le meilleur rationnel pour cibler les produits de ces gènes (**Fergelot et al., 2005**).

Le CR associé à cette affection est souvent bilatéral, multicentrique, de survenue précoce (35 ans en moyenne), et de type conventionnel (**kim & Kaelin., 2004**).

Il s'agit avant tout d'une affection de l'adulte jeune, se révélant le plus souvent entre 18 et 30 ans, mais des manifestations cliniques peuvent apparaître dès l'enfance (atteinte rétinienne et surrénalienne en particulier) (**Richard., 1995**).

➤ Facteur de l'angiogenèse VEGF

Le VEGF, découvert en 1989 par le français Plouët et l'italien Ferrera (**Abu tawfiq., 2019**). Le VEGF est un facteur proangiogénique majeur, joue un rôle particulièrement important dans la carcinogénèse du CR, par son rôle primordial dans la néoangiogénèse (**Edeline et al., 2010**). Le VEGF stimule la croissance des cellules endothéliales, augmente la perméabilité capillaire et favorise la migration des cellules endothéliales ainsi que la synthèse d'enzymes protéolytiques comme les métalloprotéases (**Ameziane., 2016**). Il fait actuellement l'objet d'études en tant que facteur prédictif de réponse (**Edeline & Rioux-Leclercq., 2008**).

8.1.2 Voie PI3K/AKT/MTOR dans le CR

Cette voie est jouée un rôle incontournable dans la biologie du CR (**Vivanco & Sawyers., 2002**). Elle est commencée par l'activation des PI3K, (*Phosphatidylinositol-3-kinases*) sont des enzymes cytoplasmiques, présentent une activité kinase lipidique (**Vanhaesebroeck et al., 2012**), qui sont actives à son tour Akt est un proto-oncogène et effecteur majeur en aval de la PI3K. La protéine AKT participe à la régulation de la croissance cellulaire qui est modulée par mTOR (*mammalian Target of rapamycin*), est une enzyme intracellulaire et une kinase stimulant la synthèse des protéines (**Schmelzle & Hall., 2000**).

Dans le cadre du CR, l'action de mTOR va se dérouler au niveau de deux types cellulaires :

- D'une part au niveau de la cellule tumorale elle-même, où mTOR va agir à différents niveaux du métabolisme tumoral (survie cellulaire, prolifération) en amplifiant l'expression de facteurs déterminés par d'autres processus oncogéniques (de la même manière qu'elle amplifie la voie VHL/HIF/VEGF).
- D'autre part, elle agit également au niveau de la cellule endothéliale, en aval de la signalisation par le VEGFR, favorisant donc son action proangiogénique.

mTOR apparaît donc essentielle à la carcinogénèse du CR, en jouant sur la néoangiogénèse à la fois au niveau de la cellule tumorale et de la cellule endothéliale, et en agissant par activation non spécifique du métabolisme tumoral (Edeline *et al.*, 2010).

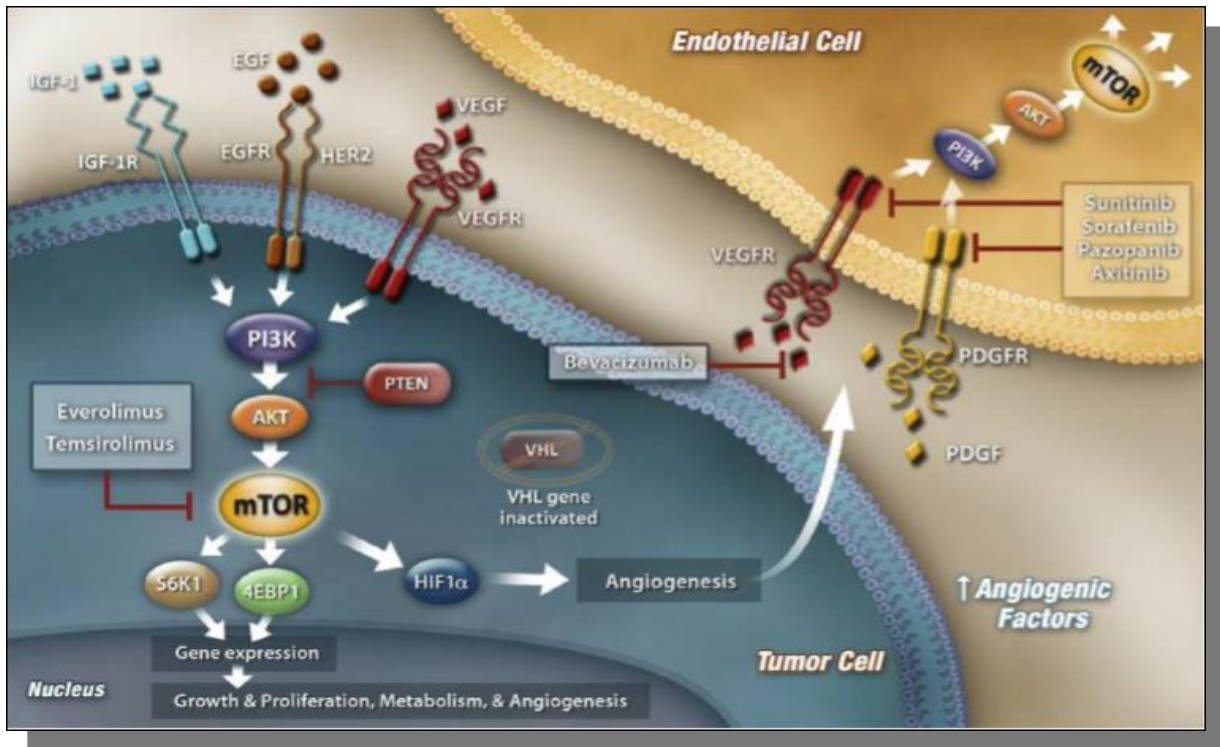


Figure 7: Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR (Oudard & Elaidi., 2012)

8.1.3 Voie de l'EGF et des MAP kinases dans le CR

La voie des MAP-kinases (*Mitogen Activated Protein Kinase*) est comme la voie PI3K/AKT /mTOR, se situe en aval de récepteur à activité tyrosine kinase, est le récepteur l'EGF ou (EGFR) (Vallone., 2012). Qui est une protéine transmembranaire de la classe des récepteurs à activité tyrosine kinase apparaît fréquemment surexprimé dans le cancer du rein (Edeline *et al.*, 2010). Un de ses ligands est le $TGF\alpha$, dont l'expression est notamment sous la dépendance de la voie VHL/HIF (Everitt *et al.*, 1997). Il y a donc un mécanisme d'entraînement, l'activation de la voie VHL/HIF permettant la surexpression de $TGF\alpha$, qui stimule en retour la prolifération tumorale via l'EGFR (Edeline *et al.*, 2010). L'activation de récepteur EGF conduit à l'activation successivement de ces kinases (Ras, Raf, MEK, ERK) qui vont s'activer par une cascade de phosphorylations qui provoque la surexpression de facteurs de transcription appelés MAP (Vallone., 2012).

Cette cascade de phosphorylation produit une multitude de facteurs de transcriptions comme ERK (*Extracellularly- Regulated Kinases*) qui vont modifier le profil d'expression génique de la cellule et donc agir sur un des processus biologiques cite plus haut, notamment la prolifération cellulaire (Vincent., 2016).

8.2 Biologie du CR de type tubulo-papillaire

La majorité des tubulo-papillaire sont sporadiques. Cependant, deux formes héréditaires existent : Le carcinome tubulo-papillaire héréditaire et le Carcinome rénal à cellules léiomyomatose héréditaire (CRCLH) (Cherrabi., 2016).

Les anomalies cytogénétiques caractéristiques de ce groupe tumoral sont essentiellement des anomalies de nombre des chromosomes 7 et 17 (Compérat & Camparo., 2012).

La plupart des carcinomes rénaux héréditaires papillaires est liée à la mutation et à la duplication du chromosome 7. Les mutations touchent le gène MET situé en 7q31. Il code pour un récepteur à tyrosine kinase dont le ligand est le HGFR (*hepatocyte growth factor*). Les mutations entraînent une activation permanente et indépendante de la liaison au ligand de HGFR. Dans les carcinomes papillaires sporadiques, les altérations sont plus nombreuses mais les trisomies ou quadrisomies du chromosome 7 sont fréquentes, de même que la trisomie du chromosome 17, la perte du chromosome Y et des pertes d'hétérozygoties en 3p (Morrissey *et al.*, 2001).

8.3 Biologie du CR de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

STB est due à des anomalies sur les deux gènes suppresseurs de tumeur suivants :

- 1) Le gène TSC1, localisé sur le chromosome 9, code pour une protéine appelée l'hamartine.
- 2) Le gène TSC2, sur le chromosome 16 code pour une protéine appelée tubérine (Méjean *et al.*, 2004).

L'hamartine et la tubérine interagissent ensemble pour former un complexe protéique. Lorsque l'un des deux gènes TSC1 ou TSC2 est muté, le complexes tubérine/hamartine ne fonctionne pas correctement, ce qui conduit à une dérégulation de la mTOR entraînant l'activation permanente de cette voie de signalisation. Ceci à son tour va conduire à une croissance cellulaire anarchique donnant naissance à des populations cellulaires anormales (Saoud., 2014). Ce syndrome est caractérisé par la formation d'angiomyolipome et de kyste rénaux multiple. Les CRCC est également observé dans environ 1 à 2% des cas (Hamaidi., 2017).

8.4 Biologie de Carcinome rénal à cellules chromophobes

Il se caractérise par un nombre important d'anomalies chromosomiques intéressant de nombreux chromosomes (1, 2, 6, 10, 13, 17, 21, Y) (**Dijkhuizen *et al.*, 1998**).

Il existe des pertes de matériel chromosomique impliquant, essentiellement le chromosome 1, le chromosome 2 et le chromosome 13. Dans 56% des cas, la tumeur présente une perte du bras court du chromosome 3 (**Kovacs & Kovacs., 1992**).

II. Gène p53

1 Historique

A la fin des années 70 une protéine était coprecipitée avec l'antigène T du virus simien 40 dans des cellules transformées par ce virus (**Lane & Crawford., 1979 ; Linzer & Levine., 1979**). Cette protéine a été baptisée p53 en raison de son poids moléculaire de 53kDa déterminé sur gel SDS-polyacrylamide. la protéine p53 fut initialement présentée comme un protooncogène étant donné sa localisation et son implication dans l'immortalisation des cellules (**Lane et al., 1979 ; Linzer et al., 1979 ; Crawford et al., 1981**). Le gène p53 n'a été découvert que quelques années plus tard dans des cellules transformées de souris (**Oren & Levine., 1983**). Il fut tout d'abord assimilé à un oncogène (**Jenkins & Sturzbecher., 1984**). avant d'être classé, en 1989, parmi les gènes suppresseur de tumeur (**Finlay et al., 1989 ; Hinds et al., 1989**).

Entre 1993 et 1996, plus de 4300 études de recherches ont été publiées sur cette protéine. Son rôle prépondérant dans le contrôle du cycle cellulaire, et la protection contre la prolifération en réponse aux stress génotoxique lui a valu le surnom de « gardien du génome » ou « suppresseur de tumeur ».

2 Gène Tp53

Le gène Tp53 est un gène suppresseur de tumeur, code pour la protéine p53, est localisé sur le bras court du chromosome 17 en position 17p13 (**Cortèse & Zemmar., 2006**).

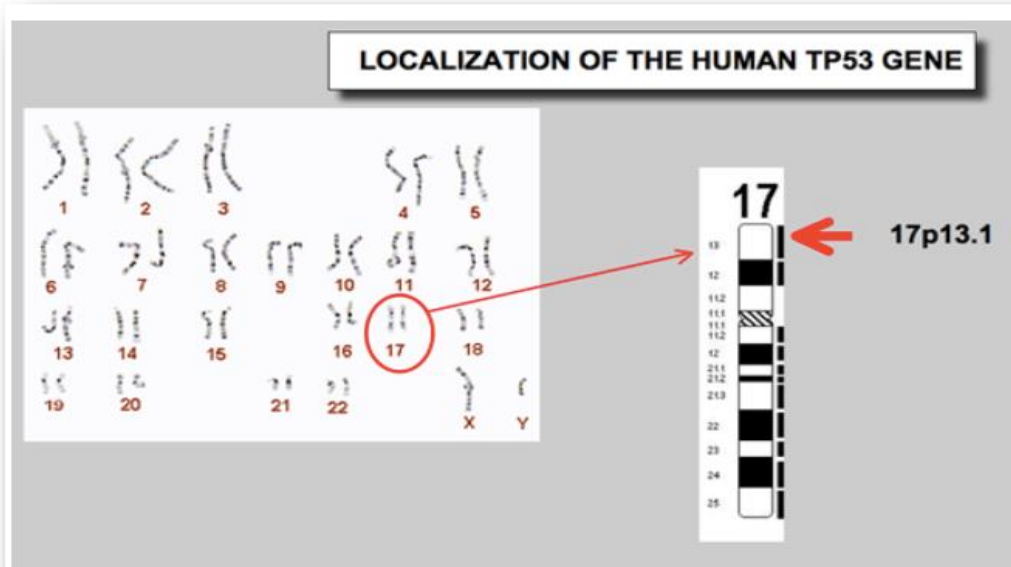


Figure 8: Localisation de Tp53 sur le génome humaine (**May & May., 1999**)

Il a été très conservé pendant l'évolution. Il n'existe que d'une seule copie fonctionnelle de ce gène par génome haploïde (**Benchimol *et al.*, 1985**).

Il est composé de 20303 nucléotides, il comporte trois promoteurs et 11 exons qui contiennent tous, à l'exception du premier, une phase ouverte de lecture, spécifiant les acides aminés de la protéine (le premier n'étant pas codant). L'intron 9 contient un exon facultatif (e9b), qui renferme deux petites phases ouvertes. Ces exons sont chevauchés par 10 introns. Ce gène est transcrit en un ARNm de 2,2 kb. Des sites d'épissages alternatifs et un deuxième promoteur ont été décrits dans le gène TP53 à l'origine de l'existence d'au moins 12 isoformes de p53 dans les cellules humaines, dont les plus connus sont les $\Delta 40p53$, $\Delta 133p53$ et $\Delta 160p53$, qui pourraient agir comme des régulateurs négatifs de l'activité de p53 (**Khoury *et al.*, 2010 ; Marcel *et al.*, 2011**).

Le gène Tp53 est représenté avec ces 11 exons, ces 2 promoteurs et ces sites d'épissages alternatifs (**Marcel *et al.*, 2011**).

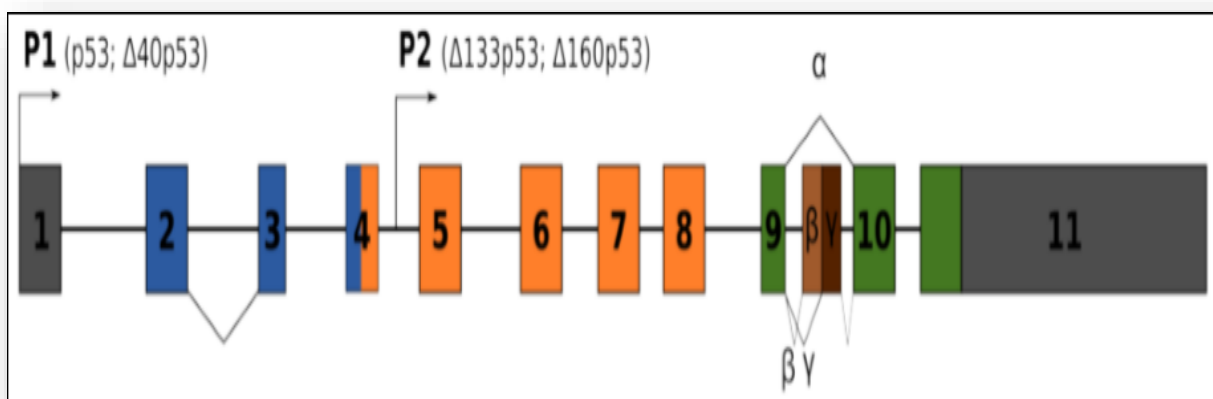


Figure 9: Structure schématique du gène Tp53 (**Marcel *et al.*, 2011**).

3 Structure de la protéine p53

La protéine p53 est une phosphoprotéine nucléaire de 53kDa et 393 acides aminés. L'analyse de 393 acides aminés a révélé l'existence de 5 régions très conservées et qui sont cruciales pour le bon fonctionnement de p53 (**May & May., 1999**).

Les 5 domaines composant la protéine p53 sont :

- Un premier domaine de transactivation (TAD), dans la partie N-terminale, impliqué dans l'activation transcriptionnelle des gènes ciblés de p53 (acides aminés 1 à 42)

- Un deuxième domaine de transactivation contenant (DBD), une région riche en prolines (acides aminés 64 à 94)
- Un domaine central (CD), très conservé, de fixation à l'ADN (résidus 102-292), contenant la plupart des mutations inactivatrices retrouvées dans différents types de cancers humains.
- Un domaine de tétramérisation (TRD), qui facilite la fixation spécifique de p53 à l'ADN (acides aminés 323 à 356).
- Le domaine de régulation (RD) dans la partie C-terminale, qui contient un domaine de liaison non spécifique à l'ADN en cas de stress génotoxique (acides aminés 363 à 393) (Jacquin., 2014).

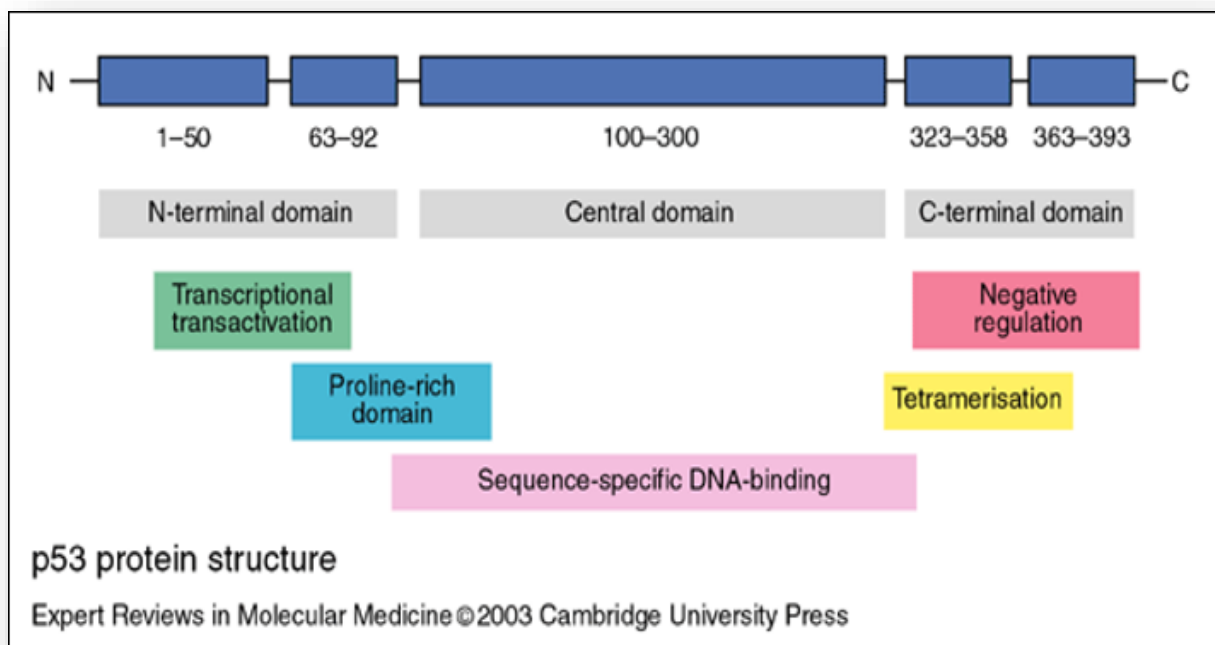


Figure 10: Structure schématique de la protéine p53 avec ses 5 domaines fonctionnels actifs (Anzola & Burgos., 2003)

4 P53 gardien de l'intégrité cellulaire

La p53 surnommé « le gardien du génome », car ses gènes cibles sont des régulateurs des voies de signalisation. La protéine p53 agit pour transmettre une variété des stress tels que les radiations UV ou les radiations ionisantes, induisant des signaux aux différentes réponses cellulaires antiprolifératives. La p53 a une variété de fonctions antiprolifératives susceptibles de contribuer à ses propriétés suppressives de tumeur (Achour., 2015) , En réponse à divers stress cellulaires, les cellules peuvent subir l'arrêt du cycle cellulaire, phénomène réversible, qui

permet la réparation de l'ADN (en G1 et en G2) ou bien régulent de façon irréversible, les voies de signalisation conduisant au programme de mort cellulaire (apoptose) ou à l'arrêt de prolifération permanent (sénescence) (**Jane., 2011**).

5 Mode d'action de la protéine p53

5.1 Expression et régulation du gène

5.1.1 Stabilisation de la protéine p53

La stabilisation de p53 induit par les mécanismes de stress cellulaires. De récentes études ont considérablement éclairci les mécanismes d'amont de la signalisation du stress permettant la stabilisation de p53. Ils sont de trois ordres :

- 1) Le niveau intracellulaire de p53 est régulé par son interaction avec le produit de l'oncogène Mdm2 (inhibiteur de p53), qui induit sa protéolyse par les ubiquitines.
- 2) Le p53 peut être modifié dans sa structure et sa conformation par des phosphorylations induites par le stress cellulaire en des sites spécifiques, qui influencent son activité et son interaction avec Mdm2.
- 3) Les activations oncogéniques anormales entraînent la stabilisation de p53 par une voie indépendante de celle des stress génotoxiques : ceux-ci induisent la transcription du gène P19ARF, dont le produit protéique, la protéine P19ARF, interdit la liaison Mdm2-P53 et inhibe ainsi la dégradation de P53 via Mdm2, conduisant donc à la stabilisation de la protéine p53 (**Brambilla., 1999**).

La stabilisation et la dégradation de p53 sont aussi régulées par des modifications post-traductionnelles. En effet la phosphorylation de p53 contrôle son interaction avec MDM2. La protéine MDM2 est un proto-oncogène à activité ubiquitine-ligase E3 une ligase de la famille des E3 ubiquitine (**Cortèse & Zemmar., 2006**). MDM2 est en effet une cible transcriptionnelle de p53 qui est libérée en même temps que p53. Par conséquent, un taux élevé de MDM2 dû à une suractivité de p53 crée une boucle d'autorégulation de cette dernière. MDM2 représente son principal inhibiteur et agit de deux façons :

- d'une part en obstruant le domaine de transactivation et en empêchant ainsi p53 de recruter des Co-activateurs tels que p300
- et d'autre part à travers son activité ubiquitine ligase, en conjuguant de nombreux résidus ubiquitine sur le domaine C-terminal de p53 grâce à son domaine RING C-terminal et induisant ainsi sa dégradation par le protéasome (**Jane., 2011**).

5.1.2 Activation de p53

En condition normale, p53 est à l'état quiescent, son expression est très faible, sa demi-vie de quelques minutes seulement et sa conformation inactivée (repliement de la partie C-terminale qui inhibe le domaine central de liaison à l'ADN) (**Chen et al., 2012**).

Cependant, lors d'un stress cellulaire, aboutissent à la stabilisation de la protéine p53, causant son accumulation dans le noyau et son activation comme facteur de transcription (**Virginie & Pierre., 2002**).

Trois conditions de stress cellulaires sont principalement impliquées dans l'activation de p53 :

- 1) Des dommages à l'ADN, lors de radiations ionisation.
- 2) Des signaux de croissance aberrants, lors de l'expression d'oncogènes comme Myc ou Ras.
- 3) Les médicaments de chimiothérapie (**Jacquin., 2014**).

Son activité est finement contrôlée par des interactions protéine-protéine et plus particulièrement par des modifications post-traductionnelles du type phosphorylation, acétylation et sumoylation sur ses domaines principaux. Les modifications post-traductionnelles, comprennent :

- Des phosphorylations de serines et thréonines (23 sites possibles) par des kinases (ATM, ATR, CHK1/2, DNA-PK (*DNA-dependent Protein Kinase*), p38 kinase, HIPK2 (*Homeodomain-Interacting Protein Kinase 2*)...).
- Des acétylations (10 sites possibles) par des acétyl-transférases (p300/CBP, PCAF (*p300/CBP-Associated Factor*), MOF (*Males absent On the First*), TIP60 (*Tat-Interactive Protein of 60kDa*)),
- Des modification post-traductionnelles telles que des neddylations, des sumoylations et des méthylations de lysines principalement dans la partie de régulation C-terminale de p53 (**Toledo et al., 2006**).

Ces modifications peuvent avoir diverses conséquences fonctionnelles mais globalement les phosphorylations et les acétylations exercent une fonction activatrice sur p53 en empêchant sa dégradation, favorisant sa translocation nucléaire, sa tétramérisation ou encore sa liaison à l'ADN (**Jacquin., 2014**).

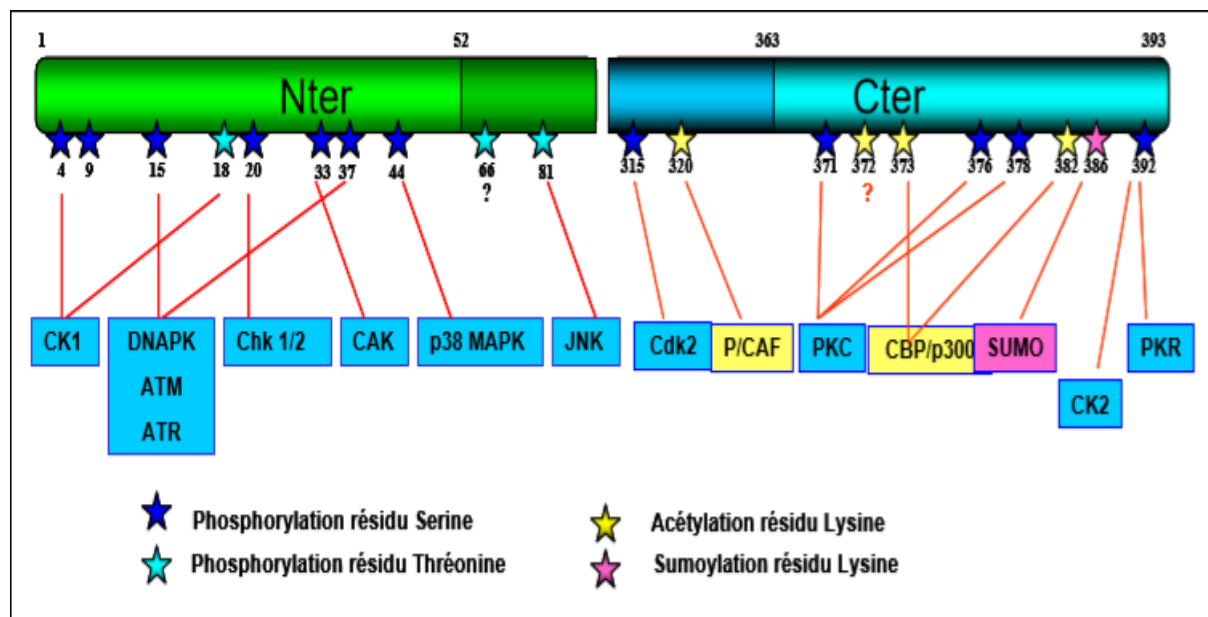


Figure 11: Modifications post-traductionnelles des domaines de Transactivation et de Régulation de p53 (Cortèse & Zemmar., 2007)

5.1.3 Localisation cellulaire de p53

La localisation nucléaire de p53 est nécessaire pour sa fonction transcriptionnelle. Une fois la p53 activée en condition de stress cellulaire, la translocation nucléaire de p53 entraîne une rapide accumulation de p53 dans le noyau, permettant à p53 d'exercer son activité principale de facteur de transcription en se liant spécifiquement à certains promoteurs de gènes cibles via sa structure tétramérique (Jacquin., 2014). L'export nucléaire de p53 vers le cytoplasme est nécessaire à sa dégradation. La localisation cytoplasmique de p53 correspond principalement à sa forme inactivée (polyubiquitinylée), précédant sa dégradation par la sous-unité 26S du protéasome. Cependant certaines études ont rapporté que la protéine p53 intra-cytoplasmique pourrait être associée au cytosquelette cellulaire, en particulier aux micro-tubules et aux filaments d'actine (Katsumoto *et al.*, 1995 ; Metcalfe *et al.*, 1999 ; Giannakakou *et al.*, 2000). De plus, en dehors du noyau, p53 peut également avoir une activité au niveau des mitochondries. Il semblerait que les faibles taux intracellulaires de p53 en absence de stress cellulaire jouent un rôle dans la physiologie normale de la mitochondrie, via la localisation de p53 au niveau de l'espace inter-membranaire (et à la matrice mitochondriale dans une moindre mesure), favorisant notamment l'assemblage du complexe ATP-synthase (Bergeaud *et al.*, 2013).

5.2 Fonctions biologiques

La fonction clé de la protéine p53 est de protéger les cellules et les empêcher de devenir cancéreux (**Laptenko & Prives., 2006**). Ainsi, la p53 est impliquée dans de nombreux processus.

5.2.1 Induction de l'apoptose

L'apoptose est une mort cellulaire programmée, il est essentielle au développement et à la survie des organismes pluricellulaires (**Elisabeth., 2014**).

La p53 agit comme un régulateur du processus apoptotique qui peut moduler les points clés de contrôle dans deux voies principales :

- La voie intrinsèque ou voie mitochondriale,
- La voie extrinsèque ou voie des récepteurs à domaine de mort (**Fridman & Lowe., 2003**).

Les deux voies passant par l'activité de transactivation de la protéine et l'autre utilisant un mécanisme indépendant de la transcription. Pour la voie dépendante de la transcription, plusieurs gènes ont été identifiés. Il s'agit de Bax, IGF-BP3 et PIG3 (**Soussi., 2000**). Les protéines de la famille Bcl-2 (qui comprend des membres pro- et anti-apoptotiques), quant à elles, sont impliquées dans la régulation de l'apoptose ; elles participent notamment aux régulations mitochondriales survenant au cours de l'apoptose (chute du potentiel de membrane mitochondrial et perméabilisation membranaire). La protéine p53 participe à la régulation de l'apoptose soit en interagissant avec différents membres de la famille Bcl-2, soit en régulant l'expression de gènes codant pour des protéines anti- ou pro-apoptotiques intervenant dans les deux voies principales de signalisation de l'apoptose. Les mécanismes de l'apoptose indépendante de la transcription, induite par p53, ne sont pas connus (**Elisabeth., 2014**).

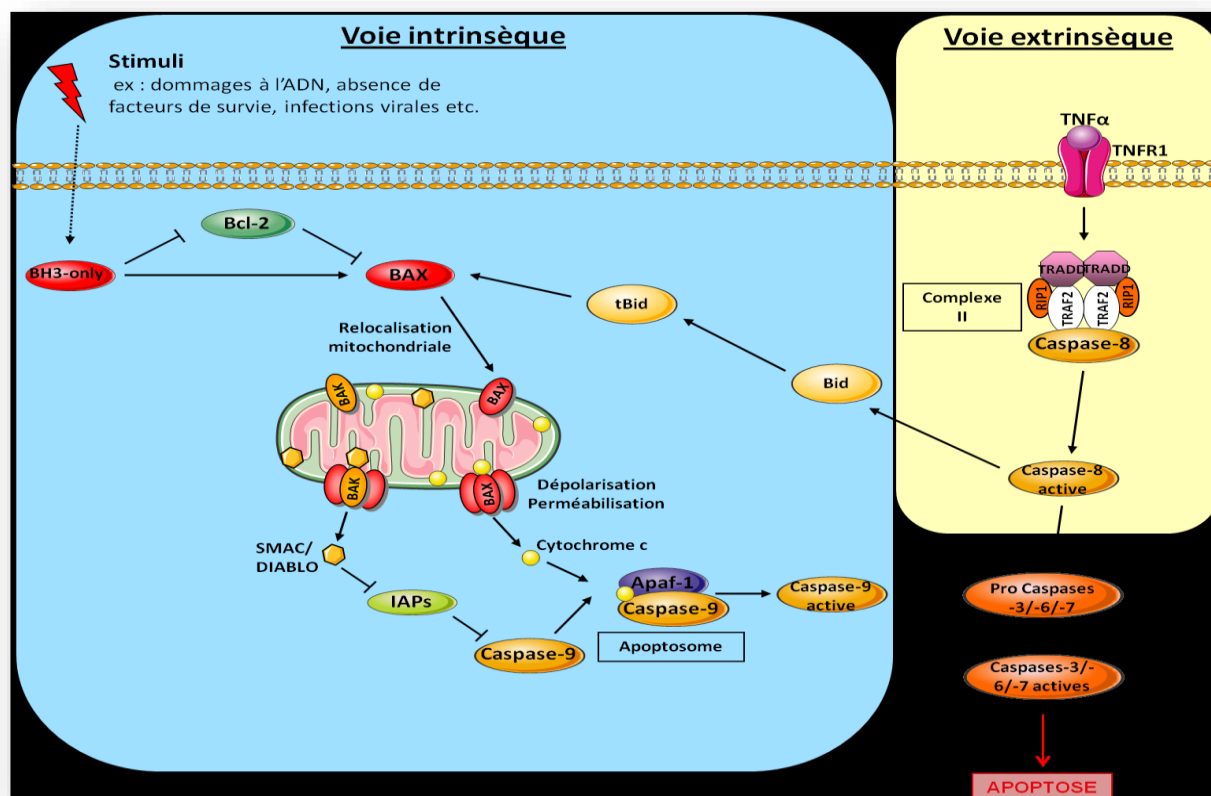


Figure 12: Voies principales de l'apoptose (Elisabeth., 2014).

5.2.2 P53 et l'autophagie

L'autophagie est un processus autodestructeur catabolique où la cellule dégrade de certaines de ses composantes via la machinerie lysosomale (Jemaa., 2012). De multiples facteurs de stress cellulaires, peut induire de manière dépendante l'activation du suppresseur de tumeur p53, peuvent stimuler l'autophagie (Ezgi & Chiara., 2008).

Des études récentes ont démontré l'implication de p53 dans ce processus :

- ✓ P53 active l'autophagie par la transcription du DRAM (*Damage-regulated Autophagy modulator*) et produit donc les protéines lysosomales qui induiront l'autophagie. (Jemaa., 2012) donc la DRAM est essentielle pour la mort cellulaire et que la DRAM est régulée à la baisse dans le cancer humain (Diane *et al.*, 2006).
- ✓ Il a aussi été démontré que p53 inhibe l'autophagie, en effet, l'inhibition de p53 dans des cellules énuclées augmente l'autophagie, et l'expression de p53 cytoplasmique réprime l'autophagie dans les cellules p53 déficientes.
- ✓ Il est clair que p53 joue un double jeu dans le processus autophagique et que les mécanismes complexes qui le gèrent ne sont encore pas bien établis, d'autant plus que les travaux récents

publiés suggèrent que l'induction de l'autophagie peut faciliter la progression de l'apoptose ou la sénescence (Jemaa., 2012).

5.2.3 P53 et l'induction de la sénescence

Effectivement, la protéine p53 ainsi que ses effecteurs en aval jouent un rôle prépondérant dans la sénescence cellulaire et constituent vraisemblablement des intermédiaires de la voie de signalisation en réponse à la longueur des télomères (Véronique & David., 1999).

La sénescence cellulaire est une forme permanente irréversible de l'arrêt du cycle cellulaire (Achour., 2015), et empêche l'immortalisation et la transformation des cellules avec un profil génétique instable. Est définie comme un processus additionnel suppresseur de tumeur aux prémices ou pré-lésions cancéreuses. Les cellules sénescents restent métaboliquement actives mais acquièrent des changements morphologiques et physiologiques caractéristiques ; Un grossissement de la taille, la condensation de la chromatine, des changements dans l'expression des gènes et une surproduction de b-galactosidase (Jemaa., 2012).

Ce phénotype est le résultat par divers facteurs de stress, y compris dysfonctionnement des télomères, lésions d'ADN, signal mitogénique excessif (il produit par les oncogènes) et (Achour., 2015) des radiations ionisantes ou des agents induisant le DNA damage p53 est le pivot de la régulation de la sénescence répllicative et prématurée (stress induite) (Jemaa., 2012).

L'effet de p53 pourrait passer, par l'activation de gènes fortement exprimés dans les cellules sénescents qui contiennent un domaine de liaison à p53 dans leurs séquences régulatrices et dont la transcription est induite par p53 ; Un autre gène candidat à l'origine de l'effet inhibiteur de la prolifération cellulaire associé à la sénescence serait le gène *p16 INK4a*. Donc p53 joue son rôle d'inducteur de la sénescence (Véronique & David., 1999).

5.2.4 P53 Checkpoint et l'arrêt du cycle cellulaire

La cellule possède un système élaboré de contrôle du cycle cellulaire. Ce système est sollicité après un stimulus de stress, dommages l'ADN par exemple, et active toute une machinerie du cycle cellulaire, des senseurs, transducteurs et effecteurs (Jemaa., 2012).

L'intégrité de l'ADN transmis au cours de la division cellulaire est sous le contrôle de « Checkpoints ou points de contrôles ». Le facteur transcriptionnels p53 joue un rôle clé au niveau du cycle cellulaire entre les phases G1/S (Cortèse & Zemmar., 2006). Ce réseau intégré de signalisation du dommage à l'ADN engendre l'inhibition des Cdk et par conséquent le changement de la cinétique du cycle cellulaire. En effet, l'inhibition des différents complexes Cdk/cycline empêche ou ralentit la transition G1/S, la progression de la phase S, la transition

G2/M ou les trois (**Jemaa., 2012**). P53 induit l'arrêt du cycle en G1 en activant p21 qui à son tour va inhiber les complexes Cdk4/cycline D et Cdk2/cyclin E. L'inhibition directe de p21 à elle seule débloquent le Check point des cellules en phase G1 mais pas aussi drastiquement qu'après l'inhibition de p53 suggérant l'implication d'autres effecteurs médiés par p53 dans le processus de l'arrêt de croissance (**Jemaa., 2012**).

5.2.5 Réparation de l'ADN

La protéine P53 est capable de lier diverses protéines impliquées dans la réparation de l'ADN (XBP, XPD, WRN, DNA polymérase α , RPA). De plus, P53 possède des propriétés intrinsèques qui lui permettent de détecter et de réparer elle-même certains dommages de l'ADN. Elle aide notamment à la résolution des jonctions de Holliday et de certaines coupures doubles brins. En outre, P53 est dotée d'une activité 3'-5' exonucléase et de transfert de brin (**Kamada., 2016**).

6 P53 et le cancer

Le processus de cancérogénèse fait intervenir deux éléments essentiels : l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs et le gain d'activités oncogéniques (**Zhao., 2017**).

Le gène TP53 est un des gènes suppresseurs de tumeur (TSG), les plus fréquemment mutés dans les cancers humains. En effet, environ 50% des cancers présentent des mutations somatiques sur le gène TP53, pour les quelles 73% d'entre elles sont des mutations ponctuelles (substitution d'un acide aminé) de type faux-sens (**Jacquin., 2014**). Les mutations se produisent généralement sur un allèle alors que l'autre est perdu par hétérozygotie. Il est nécessaire que les deux allèles d'un gène suppresseur de tumeur soient altérés pour que la fonction de régulation négative de la prolifération cellulaire soit perdue. Dans 10 % des cancers, l'inactivation de p53 est la conséquence d'une amplification du gène codant pour MDM2. MDM4 est amplifié ou surexprimé dans 10 à 20 % des cancers (**Toledo & Wahl., 2006**).

La surexpression d'autres inhibiteurs de p53 tels que CARPs a aussi été démontrée comme étant reliée à des transformations cellulaires et/ou à la tumorigénicité. Aussi, des facteurs exogènes tels que infection virale, peuvent contribuer à l'inactivation fonctionnelle de p53 et contribuer par là au développement de nombreuses tumeurs humaines (**Wang & El-Deiry., 2008**).

Ainsi, dans le domaine de la clinique, les mutations sur le gène TP53 sont souvent associées à un mauvais pronostic, une survie diminuée et une résistance aux chimio- et radio-thérapies (**Robles et al., 2010**).

7 P53 et le cancer du rein

Le gène p53 joue un rôle central dans la suppression de la croissance tumorale principalement grâce à son activité transcriptionnelle (**Kruse., 2009**). Environ la moitié des tumeurs humaines hébergent des mutations dans *TP53*.

Une étude a montré que l'expression de l'ARNm de p53 et des isoformes N-tronquées dans le cancer du rein était différente. Le p53 total était le plus exprimé l'isoforme dans les tissus du CR, tandis que D40p53 et D133p53 étaient notablement moins exprimés. Des résultats de recherches révèlent des combinaisons spécifiques de l'expression des isoformes et du statut de mutation p53 fournissant soutien supplémentaire pour des événements spécifiques de la cancérogenèse rénale. Ces résultats suggèrent que la fonction p53 peut être perdue soit par expression des isoformes spécifiques de p53, soit par mutations (**Knezovic., 2019**).

Fait intéressant, le CRCC, le sous-type le plus courant de CR, semble être une exception : seul un petit sous-ensemble de tumeurs héberge des mutations dans *TP53* (~ 3%). Ceci suggère la possibilité que la fonction de suppresseur de tumeur p53 puisse être compromise par des mutations d'autres gènes dans les CRCC (**Cancer Genome Atlas Research., 2013**).

8 Mutations et les polymorphismes du gène p53

8.1 Mutations du p53

Le facteur de transcription p53 (codé par le gène humain p53) est impliqué dans le processus de tumorigénèse. En effet, les mutations de p53 est la deuxième altération génétique la plus fréquente dans ce type de cancer, ont été signalées se produire dans presque tous les types de cancers (**Noa et al., 2011**), dans la moitié des cas sa fonction est inhibée par des antagonistes oncogènes tels que MDM2 (Murine double minute 2 homologue) (**Soussi et al., 2001**). Les mutations du gène P53 sont identifiées sur tous les exons avec une prédominance dans le domaine de liaison à l'ADN. Aussi bien, il est muté dans un large spectre de cancers. Contrairement aux autres gènes suppresseurs de tumeurs qui sont inactivés par translocation ou délétion, plus de 80% des altérations de P53 sont dues à des mutations faux-sens qui stabilisent le niveau d'expression de p53 (**Soussi et al., 2005**), dans les quelles un seul nucléotide est remplacé par un autre. Par conséquent, la protéine contient seulement une seule substitution d'acide aminé. Les mutations de p53 associées au cancer sont très diverses dans leur emplacement dans la séquence de codage de p53 et leur effets (**Hainaut., 2000**). 90% des mutations sont regroupées dans le domaine central (résidus 110 à 290) de la protéine

P53 ciblant la séquence spécifique de liaison à l'ADN entraînant l'inhibition de son activité transcriptionnelle. Environ 30% de mutations concernent les 6 codons R175, R245, R248, R249, R273 et R282 (**Patricia & Muller., 2013**).

L'analyse de toutes les mutations ponctuelles qui modifient le gène p53 montre que 51% sont des transitions G:C ->A:T et 49% d'entre elles sont situés au niveau d'un nucléotide CpG. Dans les cellules humaines, la cytosine présente dans ces dinucléotides CpG est fréquemment méthylée. La désamination spontanée d'une cytosine conduit à la formation d'un mésappariement U:G qui est efficacement réparé par une uracile DNA glycosylase. Par contre, la désamination d'une 5-méthylcytosine conduit à un mésappariement T : G dont la réparation peut conduire à une transition C->T (**Magali., 2010**).

8.2 Polymorphismes de p53

Plus de 80 polymorphismes de p53 ont été identifiés et validés dans des populations humaines. La majorité (90%) est située dans les introns, en dehors des sites d'épissage, dans les exons non codants. Peu d'entre eux ont été testés dans des essais fonctionnels ou étudier leurs effets sur le risque de cancer (**Magali., 2010**). En plus des mutations, plusieurs polymorphismes dans le gène TP53 ont été détectés (**Green & Kroemer., 2009**)

✓ **Le polymorphisme Pro 47 Ser**

Le polymorphisme p53-47 Proline / Sérine (dénommé ci-après p53-47Pro ou p5347Ser), est le résultat d'une substitution d'une C par une T à la position 1 du codon 47, ce SNP a été signalé dans les populations de origine africaine (**Felley-Bosco et al., 1993**). La variante p53-47Ser, diminue l'induction de certains gènes pro-apoptotique en réduisant le niveau de phosphorylation à la sérine 46 résidus adjacents (**Li & Dumont., 2005**).

✓ **Le polymorphisme Val 217 Met et Gly 360Ala**

Le polymorphisme p53-217 valine / méthionine est le seul polymorphisme trouvé dans le DBD de p53, qui pourrait être susceptible d'influer sur l'activité de protéine. Sa fonction a été testée uniquement dans la levure et la variante, p53-217Met a montré une capacité de transactivation accrue. Une étude effectuée sur la levure montre que l'induction de certains gènes p53 est légèrement diminué avec la variante p53-360Ala . Cependant, il n y a pas de confirmation du rôle de ces SNPs dans un système de mammifère ou même dans les cancers humains (**Kato et al., 2003**).

✓ Le polymorphisme Arg 72 Pro

le polymorphisme Arg72Pro (rs1042522) est le plus étudiés dans le gèneP53 ; c'est une variation de Proline en arginine au niveau du codon 72 (appelée p53-72Pro ou p5372Arg, respectivement) localisé sur l'exon 4 du gène P53. Ce SNP est dû à un changement dans la séquence d'ADN codant pour le domaine riche en proline de p53 (CCC ou CCG) (**Dumont et al., 2003 ; Pim & Banks., 2004**). Dans la population normale, ce codon peut-être soit une arginine, soit une proline. Il existe alors 3 types de génotypes dans la population : les personnes qui sont homozygotes avec un codon arginine ou un codon proline sur chacun des deux allèles et les personnes qui sont hétérozygotes avec un codon arginine sur un allèle et un codon proline sur le second allèle. Il a été montré que la P53 avec un résidu arginine au niveau du codon 72 (p53-72Arg) est plus efficace que la protéine p53 avec un résidu proline (p53-72Pro) au niveau de l'induction de l'apoptose alors que la forme p5372Pro a été suggérée meilleure pour induire un arrêt du cycle cellulaire en G1 et permettre ainsi la réparation de l'ADN (**Bouali., 2008**).

9 Relation SNP Arg72pro et cancer de rein

À ce jour, de nombreuses études ont été menées pour étudier l'association entre ce polymorphisme et susceptibilité au cancer. Il existe des études de l'association de ces variantes polymorphes avec le risque de cancer ont été controversées (**Whibley et al., 2009**).

Cependant, Comme la voie P53 est une voie biologique hautement régulée, Il a été proposé que le SNP Arg72Pro (rs1042522) touchant le gène TP53, perturbe cette dernière en créant des changements des gènes transactivés par le facteur de transcription P53 (**Moreau & Matlashewski., 1992**). IL a été proposé donc que ces SNPs génèrent une variabilité interindividuelle dans les mécanismes contrôlant cette voie, d'où un risque variable de développer certaines maladies complexes telles que le cancer (**Post et al., 2010**).



Partie II

Patients ET

Méthodes

1 PATIENTS

1.1 Type de l'étude

Ce travail comporte deux volets principaux :

Le premier est une étude analytique rétrospective menée durant le mois de Mars 2020 au sein du service d'urologie de l'Hôpital Régionale Militaire (HRM) de Constantine. La durée de travail était de 15 jours. Ceci n'était pas la période réelle consacrée à l'étude qui s'est interrompu suite aux mesures prise par le gouvernement pour faire face à la pandémie de COVID-19.

Le second comporte une étude moléculaire menée au sein du laboratoire de recherche de biologie et génétique moléculaire de l'université Salah Bounidere Constantine 3 et le laboratoire de recherche de biologie moléculaire et cellulaire de l'université des Frères Mentouri Constantine 1

1.2 Recrutement des sujets

L'étude rétrospective a été réalisée à partir des dossiers de patients enregistrés durant une période de 09 ans qui s'étend de 2012 à 2020, colligeant les cas de tumeurs malignes du rein enregistrés au service d'urologie de l'HRM.

Cependant, l'étude moléculaire a été effectuée sur des prélèvements sanguins des patients ayant été hospitalisés au sein du service d'urologie où les patients venaient pour leurs contrôles mensuels.

1.3 Critères d'inclusion

1) Pour les témoins :

Sujets sains des deux sexes.

2) Pour les patients :

- ✓ Nous avons inclus les patients atteints d'un carcinome à cellules rénales.
- ✓ Quel que soit le type histologique de la tumeur.
- ✓ Tous les dossiers retrouvés archivés au sein du service d'urologie avec des renseignements complets (33 dossiers).

1.4 Critères d'exclusion

3) Pour les témoins :

Sujets ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer.

4) Pour les patients :

- ✓ Les sujets présentant une métastase dont l'origine est ignoré, présentant d'autres cancers associés ou les sujets transfusés.
- ✓ Tous les dossiers qui ne contenaient pas le résultat anatomopathologique malgré une iconographie en faveur d'une tumeur rénale maligne.

2 METHODES

2.1 Recueil des données

Un questionnaire a été établi, à partir du dossier médical des patients du service d'urologie de HRM, retraçant les informations utiles à notre étude et permis le recueil des différentes données cliniques, épidémiologie et biologiques (**Annexe 05**). Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations. 33 dossiers exploitables sur un nombre total de 38 dossiers ont été analysés. 05 dossiers ont été exclus parce que nous n'avons pas pu collecter leurs données suite à l'interruption du stage.

2.2 Prélèvement sanguin

Un prélèvement sanguin a été recueilli dans des tubes contenant l'EDTA comme anticoagulant pour chaque patient. Les prélèvements collectés étaient en nombre de 5 appartenant à des patients atteints du cancer du rein de différents types histologiques.

2.3 Etude moléculaire

2.3.1 Extraction d'ADN génomique

Dans notre travail, l'extraction d'ADN génomique à partir du sang total a été réalisée par la technique de NaCl « Salting out » (**Miller *et al.*, 1988**). Suivant cette méthode les leucocytes sont séparés du sang total par une lyse hypotonique et traité ensuite par un détergent sodium dodécyle sulfate (SDS) et une protéinase K, et de cette manière l'ADN nucléaire est libéré dans le milieu. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse. (**Annexe 06**).

2.3.2 Analyse de la quantité et de la qualité de l'ADN extrait

La concentration d'ADN est déterminée par lecture de la densité optique (DO) à 260 nm sur un spectrophotomètre en sachant que : 1'unité de DO_{260 nm} = 50 µg / ml d'ADN double brin

La pureté d'ADN est contrôlée par la détermination du rapport de DO_{260}/DO_{280} en mesurant la densité optique des extraits à 260 et 280 nm ces dernières correspondent, respectivement, aux longueurs d'onde d'absorption des acides nucléiques et des protéines, ce rapport permet de s'assurer de la pureté d'ADN de toute contamination d'ADN soit de protéine ou d'ARN.

- Si le rapport DO_{260}/DO_{280} est compris entre 1.6 et 2 \Rightarrow l'ADN est suffisamment pur.
- Si le rapport $DO_{260}/DO_{280} > 2 \Rightarrow$ l'ADN est contaminé par les ARN.
- Si le rapport $DO_{260}/DO_{280} < 1,6 \Rightarrow$ l'ADN est contaminé par les protéines.

L'ADN est conservé à -20°C jusqu'à utilisation, et dans le cas de contamination, une réextraction est nécessaire pour un bon usage et un résultat fiable.

2.3.3 Génotypage du polymorphisme Arg72pro du gène p53 par PCR-RFLP

Nous avons prévu comme suite chronologique du travail pratique la réalisation d'un génotypage qui consiste à la recherche du polymorphisme Arg72Pro du gène p53 par la technique de la PCR-RFLP. Cette méthode avait comme attendu l'exécution des étapes suivantes :

- Amplification par PCR (polymérase chaîne réaction).
- Migration électro-phorétique sur gel d'agarose pour le contrôle du produit PCR.
- Digestion du produit de PCR par l'enzyme de restriction *Bsh1236I*.
- Migration électro-phorétique sur gel d'agarose pour la révélation des différents génotypes.

2.4 Etude statistique

Une étude statistique a été réalisée sur l'ensemble des patients dont le but d'établir une répartition de ces derniers selon les paramètres enregistrés. Le traitement des données a été effectué par le logiciel Excel 2013. Les résultats ont été exprimés en pourcentages ou en moyennes en fonction des variables étudiées.



Partie III
Résultats Et
Discussion

Ce travail est une enquête descriptive transversale de CR observée dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital régional militaire universitaire (HRMU) de Constantine. Nous exposerons ici les résultats que nous avons obtenus à partir des 33 dossiers traités, plusieurs paramètres individuels et cliniques ont été mis en considération.

1 Caractères épidémiologique

1.1 Fréquence annuelle

Tableau 2: Nombre de nouveaux cas par an dans notre échantillon.

Année	Nombre de cas	Pourcentage %
2012	3	9,09
2013	3	9,09
2014	5	15,15
2015	1	3,03
2016	4	12,12
2017	3	9,09
2018	3	9,09
2019	9	27,27
2020	2	6,06

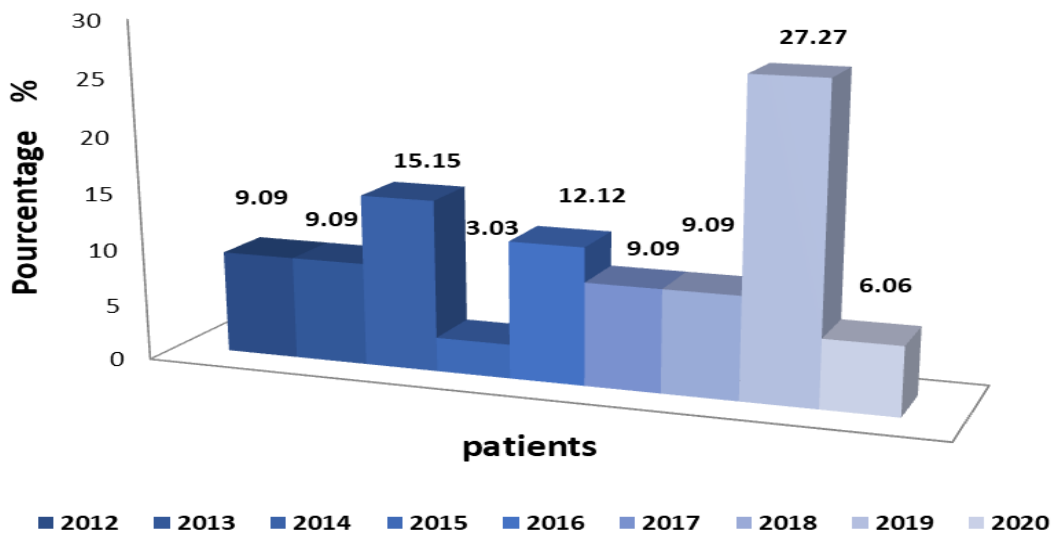


Figure 13: Répartition des patients selon la fréquence annuelle

On remarque que l'incidence annuelle est en nette regroupé en trois augmentation : la première est en 2014 soit 15,15%, la deuxième augmentation en 2016 soit 12,12% et la troisième augmentation en 2019 soit 27,27%.

Notre étude, a montré que le recrutement annuel des patients atteint du CR dans le service est presque convergent d'une année à l'autre et la plus grande augmentation de l'incidence est en 2019 avec une fréquence de 27,27%.

On conclut que l'évolution chronologique de CR dans notre série a été marquée par une légère augmentation.

Ces changements du taux d'incidence peuvent être attribués à un diagnostic accidentel et / ou à des changements dans la prévalence des facteurs de risque de CR. Récemment, il y a eu une augmentation significative de l'utilisation de l'imagerie abdominale avancée dans l'évaluation des symptômes abdominaux non liés. Par exemple, une étude récente a révélé que l'utilisation fréquente de la tomodensitométrie est associée à un risque accru de subir une néphrectomie (Welch *et al.*, 2018).

En plus d'une augmentation de l'utilisation de l'imagerie abdominale, la prévalence des facteurs de risque affectant le CR évolue au fil des ans. L'évolution de la prévalence des facteurs environnementaux affectant le CR constitue un réel changement de l'incidence plutôt qu'une simple augmentation de la détection (Campbell *et al.*, 2017).

1.2 Sexe

Parmi les 33 dossiers traités, 17 étaient pour de sexe féminin avec une fréquence de 52%, et 16 dossiers concernaient le sexe masculin, représentaient une fréquence de 48% et une sex-ratio de 1,06 (Tableau3).

Tableau 3: Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Fréquence	pourcentage%
Hommes	16	48
Femmes	17	52
Total	33	100

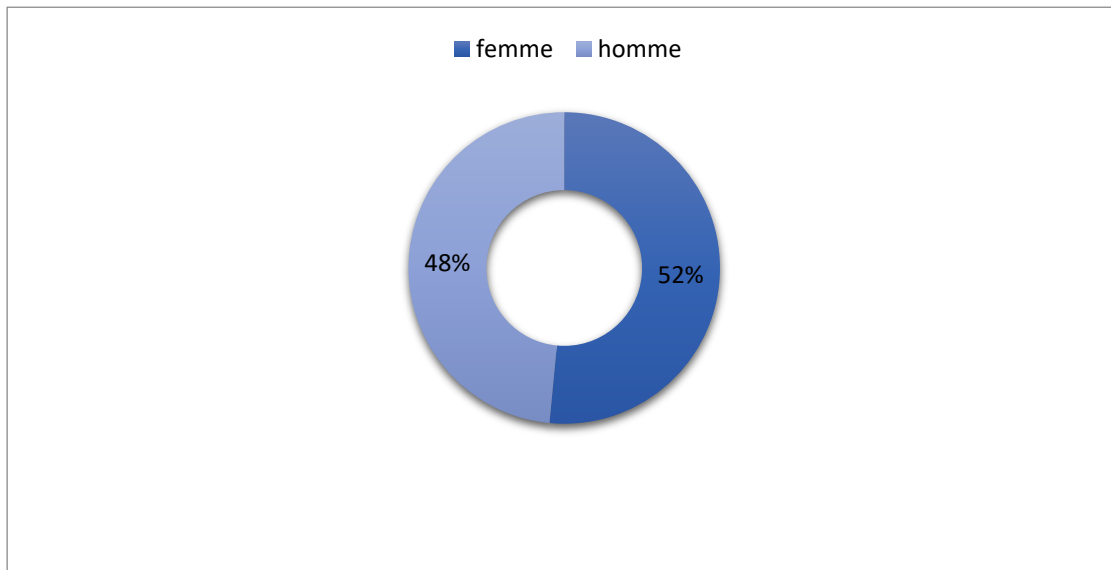


Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe

Dans notre cohorte, nous avons trouvé une prédominance du sexe féminin. Ce ci concorde avec quelque étude publiées parmi eux : l'étude faite par **Khafaja (2015)** en Liban a montré une nette prédominance féminine soit 75% contre 25,8% de sexe masculin, en addition d'une autre étude de **Fall et al (2011)**, les malades étaient répartis en 51,3% de sexe féminin et 49% de sexe masculin.

Cependant, nos résultats sont divergents avec différente d'autres travaux, tel que : Une étude menée en Suède par **Andreas Thorstenson et al (2014)**, sur 5553 cas de cancer rénal, a noté une nette prédominance masculine 61% contre 39% de sexe féminin. Dans une autre série de **Hashmi et al (2014)**, les malades étaient répartis en 66% de sexe masculin contre 34% de sexe féminin.

De plus, **Bray et ses collaborateurs (2018)** ont trouvé que l'incidence du CR était doublement plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

D'autre part, La stabilité de la sex-ratio indique que les différences biologiques entre hommes et femmes, plutôt que des différences de style de vie, comme le tabagisme, sont susceptibles d'expliquer une grande partie des distinctions d'incidence (**Scelo & Larose., 2018**).

Ce modèle a été signalé à plusieurs reprises au fil du temps, à travers les pays et par groupes d'âge, et a jusqu'à présent est resté inexplicé.

Enfin, nous résultats pourrait être dû à notre étude incomplets suite de la pandémie covid-19, nous retrouvons dans l'obligation de gérer une information complexe, incomplète et en condition d'incertitude.

1.3 Age de découverte

Tableau 4: Répartitions des patients selon la tranche d'âge.

Tranches d'âge	Nombre de cas	Pourcentage %
30 à 39 ans	1	3,03
40 à 49 ans	2	6,06
50 à 59 ans	10	30,3
60 à 69 ans	16	48,48
70 à 79 ans	4	12,12
Total	33	100

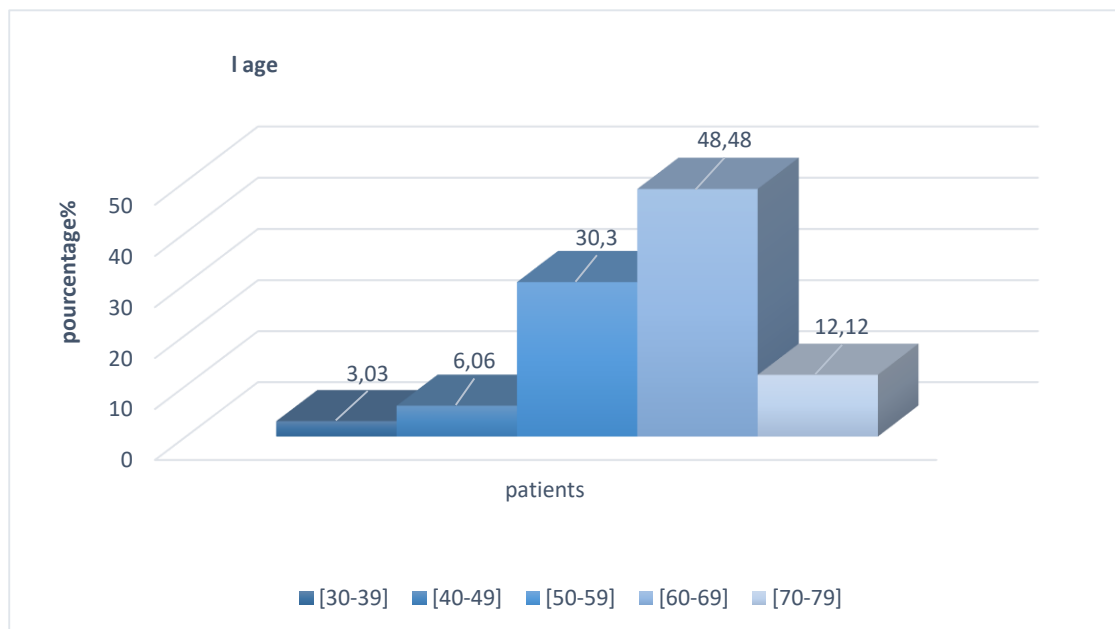


Figure 15 : Répartition les patients selon une tranche d'âge

La moyenne d'âge de nos patients était de 58 ans, avec des âges extrêmes de 37 et 79 ans. La tranche d'âge [60-69] ans représente le plus fort contingent avec 16 cas de fréquence 48,48%. Les recherches menées sur une base de données établie en 2012 au CHU de Grenoble incluant 766 cas de CR sur une durée de 10 ans, ont distingué que l'âge moyen de découverte était de 60 ans (Valentin., 2012). Dans le monde, environ la moitié de tous les cas sont diagnostiqués avant 65 ans (International Agency for Research on Cancer., 2012). Une augmentation des taux d'incidence de CR régulièrement avec l'âge, avec un pic d'incidence à environ 75 ans (Znaor., 2015). Ainsi, notre résultat est comparable à de nombreux travaux qui indiquent que le CR est une pathologie du sujet âgé (Rossi *et al.*, 2018).

1.4 Facteurs de risque

Le Tableau 5 illustre la répartition des facteurs de risques chez les patients de notre série.

Tableau 5: Répartition des facteurs de risques selon le sexe des patients

Facteur de risque	Nombre homme	Nombre femme	Total	Pourcentage (%)
HTA	4	12	16	48,48
Tabagisme	9	0	9	27,27
Diabète	3	4	7	21,21
Aucun	4	5	9	27,27

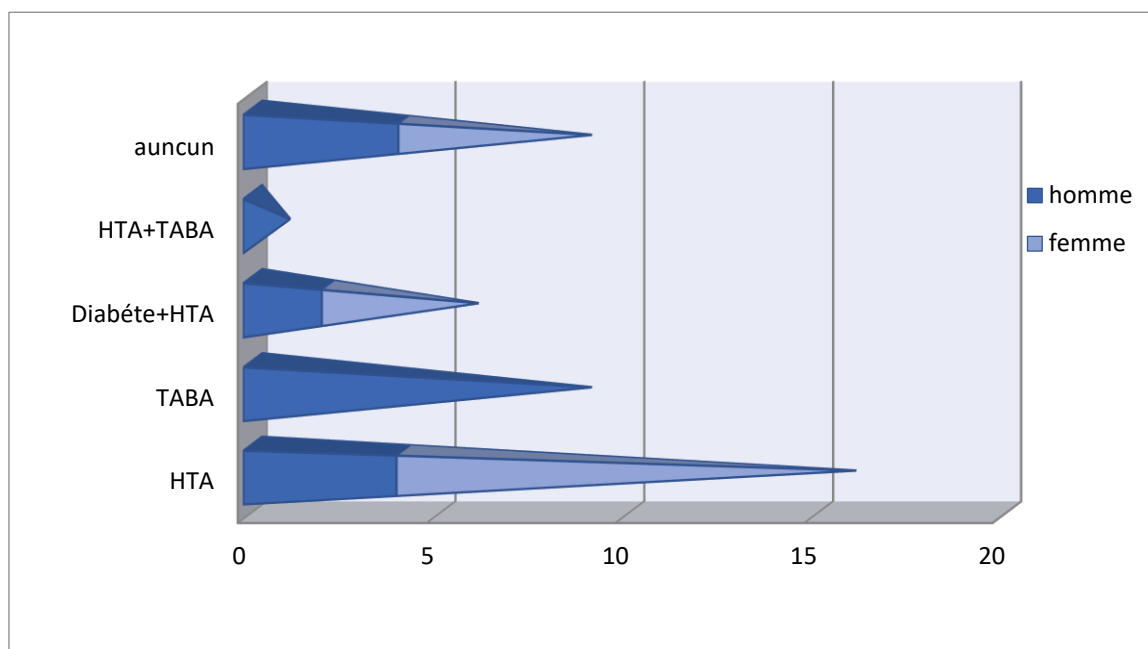


Figure 16: Répartition des facteurs de risque chez les patients

Parmi les patients étudiés, 24 cas soit 73% avaient un facteur de risque, aucun facteur de risque n'a été retrouvé chez les 9 patients restants (27,27%), nous avons remarqué l'existence d'un 3 facteur de risque principaux : l'HTA, le tabac et le diabète, aucun patient n'avait une hémodialyse, l'obésité, et d'anti-inflammatoires.

- L'HTA était le facteur de risque prédominant retrouvé chez 16 patients (48,48%) (Douze hommes et quatre femmes)
- Le diabète est noté chez 6 cas (18,18%) qui ont aussi l'HTA donc en peu marque l'existence d'une association entre ces deux facteurs de risque (HTA et diabète)
- Le tabagisme est identifié comme facteur de risque chez 9 patients (27,27%).
- 9 malades n'ont pas eu aucun antécédent (27,27%).

- Le TABA et HTA sont identifiés chez une seule patiente (3,03)

Dans le monde, parmi les nombreux facteurs de risque de CR identifiés, le tabagisme, l'obésité et l'hypertension sont les plus fortement associés au CR (**Capitania et al., 2019**).

1.4.1 HTA

L'HTA était le facteur de risque prédominant retrouvé chez 16 patients (48,48%). Le mécanisme biologique qui sous-tend la relation entre une pression artérielle élevée et un risque accru de CR reste inconnu. L'hypertension peut endommager le glomérule rénal et l'appareil tubulaire (**Gelfond et al., 2018**). Une théorie suggère que l'hypoxie rénale chronique accompagnant l'hypertension favorise la prolifération des cellules tumorales et l'angiogenèse par un facteur de transcription connu sous le nom de facteur inductible de l'hypoxie (**Reena et al., 2016**).

Une étude faite entre 1971 à 1992 par **Chow et al (2000)** au suède sur 363 992 cas démontré que le risque de CR augmentait encore avec une HTA élevée.

Une étude prospective américaine par **Setiawan et al (2007)** a identifié un risque relatif de 2,82 pour tous les cas de CR chez les individus qui étaient hypertendus par rapport à leurs homologues normaux.

L'hypertension peut endommager le glomérule rénal et l'appareil tubulaire d'une part, d'autre part, certaines études ont conclu que l'HTA ne serait pas un facteur de risque indépendant, et ce sont les antihypertenseurs, en particulier les diurétiques thiazidiques, qui ont été retenus comme responsables du développement de CR, mais il est difficile de démêler l'effet de la condition de l'effet du traitement (**Reena et al., 2016**). De plus, une grande étude a révélé que l'utilisation d'antihypertenseurs ne modifiait pas la relation entre la TA et l'incidence du CR, alors que parmi les personnes prenant des antihypertenseurs, seules celles dont la TA était mal contrôlée présentaient un risque de cancer significativement accru (**Weikert et al., 2008**).

1.4.2 Tabagisme

L'exposition au tabac est un facteur de risque majeur pour le CR. Selon l'*US Surgeon General* et le Centre international de recherche sur le cancer, il existe des preuves suffisantes de plusieurs études de cohorte et cas-témoins pour étayer la causalité entre le tabagisme et le développement du CR (**International Agency for Research on Cancer., 2004 ; Office of the Surgeon General., 2014**).

Il existe plusieurs mécanismes qui expliquent comment l'exposition au tabac favorise le développement du CR. La fumée de cigarette induit un stress oxydatif et des lésions rénales et entraîne une insuffisance rénale (**Arany *et al.*, 2011**). Les radicaux libres contenus dans la fumée de cigarette provoquent des dommages oxydatifs à l'ADN, qui peut conduire au développement d'un cancer (**Zaremba & Olinski., 2010**).

Une étude faite entre 1973 et 1990 par **Coughlin *et al* (1997)** sur 332 547 cas démontré une corrélation avec la consommation de tabac (risque relatif 2,02) et l'existence de valeurs tensionnelles continuellement élevées augmentent le risque de développer un CR.

D'autre étude de **Cumberbatch *et al* (2015)** démontré l'effet de la fumée de tabac sur le CR. Ils ont décrit une augmentation du risque de CR de 36% et une augmentation du risque de mortalité par CR de 23% parmi tous les types d'historique de tabagisme par rapport aux non-fumeurs.

1.4.3 Diabète

Le diabète est noté chez 7 cas (21,21%) de notre échantillon. Plusieurs études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 sont plus à risque que la population générale de développer certaines tumeurs malignes, notamment les reins, le foie, les voies biliaires, le pancréas et le côlon (**Czyzyk & Szczepanik., 2000 ; Ye., 2001**).

Une enquête prospective menée par **Song *et al* (2013)** a décrit une incidence importante de diabète dans le CR (19,7 %) par rapport aux patients non-CR (12,8%). Une étude par **Inoue *et al* (2006)** noté que le rôle du diabète, indépendamment lié à l'obésité et à l'hypertension artérielle, n'a pas été démontrée de manière concluante.

Dans notre série on a trouvé le diabète chez 6 malades soit (18,18%), qui sont avait aussi l HTA donc en peu marque l'existence d'une d'association entre ces deux facteurs de risque (HTA et diabète)

1.5 Antécédents personnels et familiaux

Dans notre série, il n'y a pas un cas avec un antécédents familiaux tous les cas sont avec un antécédents personnelles car la prédisposition génétique au CR est rare ; elle est à l'origine de 2 à 3 % environ de l'ensemble des CR (**institut national de cancer**). Mais méritent d'être, connues pour adapter le dépistage et orienter vers un conseil génétique.

Bien que la majorité des CR surviennent sporadiquement, plusieurs syndromes familiaux impliquant des mutations dans les gènes suppresseurs de tumeurs et les oncogènes ont été identifiés (**Ricketts & Linehan., 2015**). Les formes familiales de CR se développent à un âge

précoce et sont souvent multiples et bilatérales. Plusieurs études indiquent qu'une histoire familiale de CR est associée à un risque multiplié par deux de CR. (Padala *et al.*, 2020).

2 Examen biologique

Sur les 33 dossiers étudiés, seuls 12 cas contenaient un bilan biologique avec une fréquence de (36%) donc la majorité de nos patients n'avait pas un bilan biologique signalé dans leurs dossiers. On n'a pas trouvé tous examen biologique que nous avons mentionnés dans notre étude sur le questionnaire nous avons trouvé que : La formule de numération sanguin, test d'urée sanguine et test de créatinine.

2.1.1 Formule de numération sanguin (FNS)

La FNS réalisée chez 11 (33%) nos patients ont objectivé :

- 9 patients normaux, soit 27%.
- Une polyglobulie chez 2 patients, soit 6%.
- 22 (67%) patients n'ont eu aucun examen FNS.

Le graphique regroupe les résultats retrouvés à la FNS.

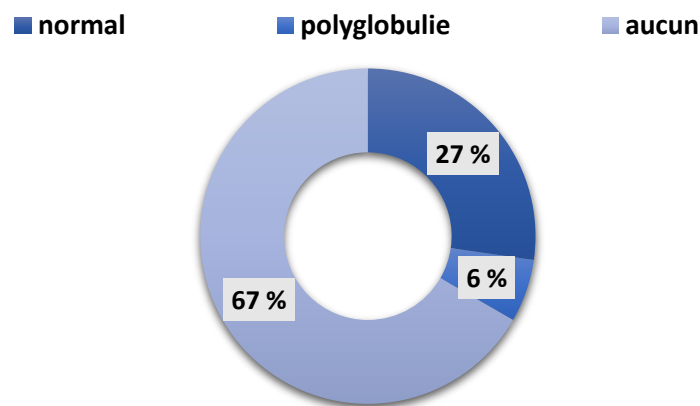


Figure 17: Représentation des résultats de FNS

L'anémie est l'anomalie biologique la plus fréquemment, **Coulange et Rambeaud (1997)** sont retrouvés dans 20 à 40% des cas. Dans notre étude aucun patient ne présentait une anémie.

Dans la série de **Prin et al (1994)**, classiquement décrite mais rare, la polyglobulie est révélatrice ou associée à un CR dans moins de 5% des cas.

Dans notre étude l'association de polyglobulie est rare, elle existe dans 2 cas soit 6%.

2.1.2 Examen de la fonction rénale

L'évaluation de la fonction rénale par test d'urée sanguine et test de créatinine a montré qu'aucun patient n'avait une insuffisance rénale, nous avons trouvé un seul patient avait une valeur d'urée élevée chez 12 patients, et tous les résultats de créatinine sont normaux.

On conclut que, le CR n'affecte pas le fonctionnement des reins.

L'équipe de Antonelli et ces collaborateurs a montré une relation indépendante de la fonction rénale avec le développement du CR (Antonelli *et al.*, 2018).

Large population (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium *et al.*, 2010), et études hospitalières rétrospectives (Kim *et al.*, 2012 ; Kaushik *et al.*, 2013) ont rapporté que la fonction rénale est indépendante de mortalité dans le CR. Certainement, la relation entre la fonction rénale et la survenue du CR est robuste et largement acceptée.

3 Localisation tumorale

Tableau 6: Répartition des patients selon la localisation de cancer du rein

Siege de cancer	Nombre de patient	Pourcentage (%)
Rein droit	18	54
Rein gauche	15	45
Total	33	100

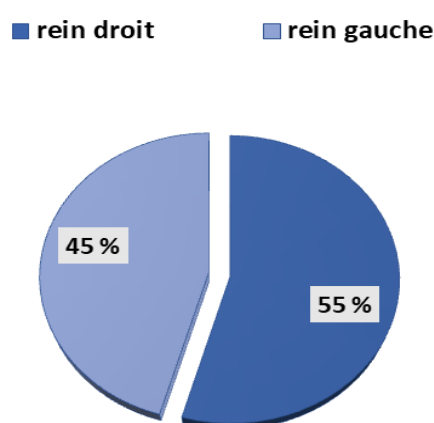


Figure 18: Répartition des résultats selon la localisation de cancer du rein

Dans notre série, la localisation du CR dans le rein droit est plus fréquente, nous rapportons 18 cas (54%) contre 15 cas (45%) à gauche, aucun cas de tumeur bilatérale n'a été retrouvé.

Le risque de développer une tumeur bilatérale est plus grand lorsqu'il y a des antécédents familiaux de CR ou si le patient a un syndrome de cancer génétique tel que la maladie de VHL (Syed *et al.*, 2019).

4 Caractéristique anatomopathologique

4.1 Type histologique

Nous nous présentons la répartition des patients de notre échantillon selon ces tumeurs et leur type histologique dans le tableau (7) et le graphique suivant :

Tableau 7: Répartition des patients selon les types histologiques

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage%
Carcinome rénal à cellules claires	23	69,69
Carcinome papillaire	7	21,21
Carcinome chromophile	2	6,06
Carcinome des tubes collecteurs de Bellini	1	3,03
Total	33	100

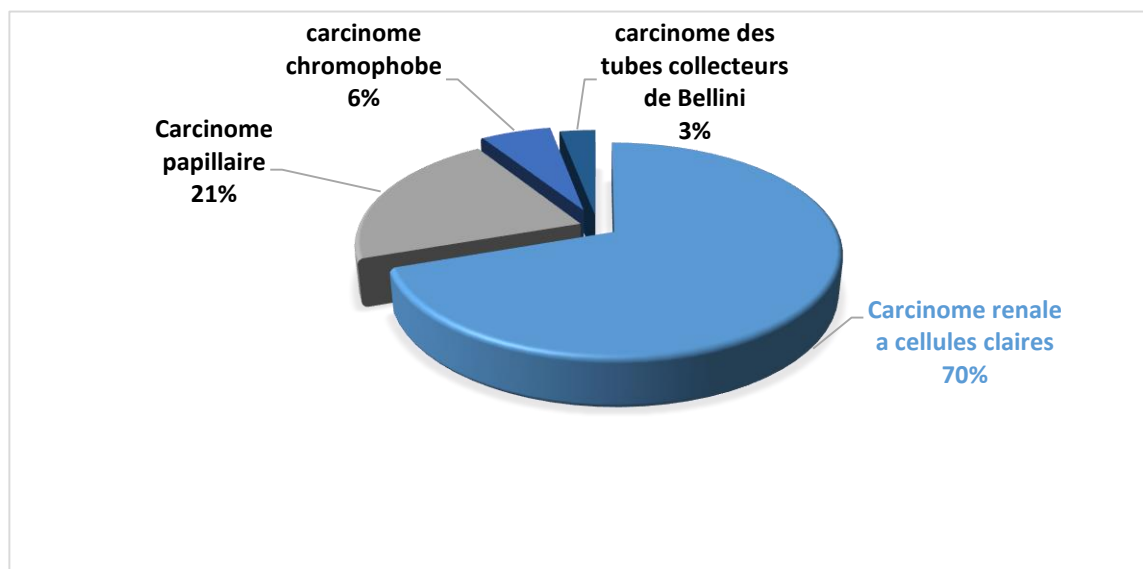


Figure 19 : Répartition des patients selon les types histologique

Dans notre série, Le CRCC a été le type histologique le plus fréquent, retrouvé chez 23 patients soit 69,69%, ensuite le carcinome papillaire a été retrouvé chez 7 patient soit 21,21%, le carcinome chromophile a été retrouvé chez 2 patients soit 6,06% et on a noté un cas d'un homme de 73 ans avec un carcinome des tubes collecteurs de Bellini.

Les tumeurs malignes ce sont les tumeurs les plus fréquentes du rein, ils représentent entre 80-90% des carcinomes rénaux. Il s'agit du groupe de tumeurs malignes d'origine épithéliale développées à partir des structures rénales tubulaires matures (**Moch et al., 2015**).

En comparant avec d'autres séries, ces données concordent avec les résultats d'**Arnoud et son équipe (2012)** qui ont ressorti que le type histologique le plus fréquent de CR est le CRCC (environ 72,65%), ensuite le CRP avec une fréquence de 14,56%. Les résultats de **Tijani et al (2012)** démontraient que le CRCC est le carcinome conventionnel avec une fréquence de 60%, suivie du CRP avec une fréquence de 26,7%. Les résultats d'**Agouzal (2009)** conforme également à nos résultats que CRCC est le type histologique le plus fréquent avec une fréquence de 83% ensuite le CRP avec une fréquence de 11%.

Pour le carcinome chromophile, il s'observe environ 8,04 % dans la série de **Rafi (2020)** après le CRCC et le CRP. Une autre ancienne étude de **Crotty et ses collègues (1995)** conforme que le carcinome chromophile observe dans environ 5 à 7%. Ces résultats sont comparables de nos résultats.

Enfin, le carcinome des tubes collecteurs de Bellini représente moins de 1 % des tumeurs du rein et survient plus souvent chez l'homme dans la cinquième décennie, parfois avant et il est toujours de mauvais pronostic (**Compérat & Camparo., 2012**).

Cette figure illustre les principaux sous-types actuels de tumeurs rénales dans la classification OMS de 2016 ainsi que leur fréquence (**Kentaro., 2017**).

Renal Cell Tumor Subtypes	Clinical Features	Morphological/Immunohistochemical Features	Molecular Features
CCRCC	65-70% of adult RCCs	Clear/eosinophilic cells with thin-walled, staghorn-shaped vasculature; positive for CAIX and CD10, negative for CK7 and AMACR	Loss of function of <i>VHL</i> , Chr 3p deletion, inappropriate stabilization of HIFs, genetic mutations in PI3K/AKT pathway, mutations of <i>SETD2</i> , <i>BAP1</i> , and <i>MTOR</i> , aggressive CCRCC demonstrating a metabolic shift
PRCC	15-20% of adult RCCs, type 1 shows a better prognosis than type 2	Papillary structure, foamy macrophages; type 1: scanty cytoplasm; type 2: abundant eosinophilic cytoplasm; positive for CD10, CK7, and AMACR, negative for CAIX	Gain of Chr 7 and/or Chr 17, loss of Chr Y; type 1: <i>MET</i> alteration; type 2: <i>CDKN2A</i> silencing, <i>SETD2</i> mutation; three subtypes according to the TCGA, including CIMP-associated aggressive subtype with an <i>FH</i> mutation
ChRCC	5-7% of adult RCCs, favorable prognosis, Birt-Hogg-Dube syndrome with an <i>FLCN</i> mutation	Prominent cell membrane, irregular nuclei, perinuclear halo, pale to eosinophilic cytoplasm; positive for KIT and CK7, negative for CAIX and CD10	Loss of Chrs 1, 2, 6, 10, 13, and 17, somatic mutation in mitochondrial DNA, mutations of <i>TP53</i> and <i>PTEN</i> , imbalanced chromosome duplication (ICD), high <i>TERT</i> expression by DNA rearrangement within the <i>TERT</i> promoter region with kataegis

CCRCC, clear cell RCC; Chr, chromosome; ChRCC, chromophile RCC; CIMP, CpG island methylator phenotype; HIF, hypoxia-inducible factor; PRCC, papillary RCC; RCC, renal cell carcinoma; TCGA, The Cancer Genome Atlas; VHL, von Hippel Lindau; WHO, World Health Organization.

Figure 20: Principaux sous-types de tumeurs rénales selon la classification OMS 2016 (**Kentaro., 2017**)

4.2 Facteurs pronostic

Les facteurs pronostiques exploités dans notre étude sont le grade nucléaire de Fuhrman et la classification TNM.

4.2.1 Grade de Fuhrman

Le grade nucléaire de Fuhrman a été évalué chez tous nos patients, le tableau et le graphique suivant illustrent la répartition des patients selon le grade de Fuhrman.

Tableau 8: Répartition des patients selon le grade de Fuhrman

Grade	Nombre de cas	Pourcentage%
I	5	15,15
II	14	42,42
III	11	33,33
IV	3	9,09

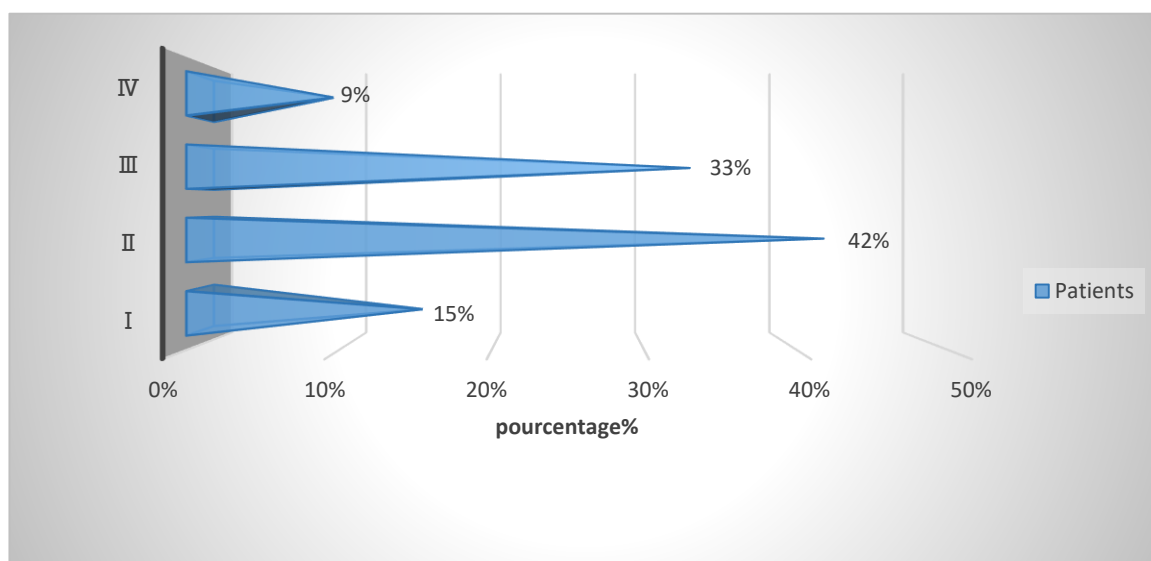


Figure 21 : Répartition des patients selon le grade de Fuhrman

On remarque que le grade de Fuhrman le plus fréquent est le grade II avec une fréquence de 42,42%, ensuite le grade III avec une fréquence de 33,3%. Ce qui identique aux études précédentes de **Coulange et Bretheau (1995)** qui ont constaté que les carcinomes à cellules rénales sont principalement de grade II ou III de Fuhrman 71%. Une autre étude de **Eddalzi (2012)** confirmé le même résultat que le grade II a été le plus fréquent avec 23 cas soit (38,33%), suivi du grade III chez 14 malades soit 23,33%.

4.2.2 Classification TNM

La classification TNM, comme dans la plupart des cancers, joue un rôle prépondérant dans le pronostic de CR et guide de ce fait l'attitude thérapeutique. Le tableau et le graphique suivant illustrent la répartition des patients selon la classification TNM :

Tableau 9: Répartition des patients selon la classification TNM

	NXMX	N0MX	N0M0	N1M0	N1MX	N2MX	N2M1	TOTAL	%
pT1a	3	1	0	0	0	0	0	4	12
pT1b	3	1	0	0	0	0	0	4	12
pT2a	4	0	0	0	0	0	0	4	12
pT2b	2	0	1	0	0	0	0	3	9
pT3a	11	3	2	0	1	1	0	18	55
pT4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	23	5	3	0	1	1	0	33	100

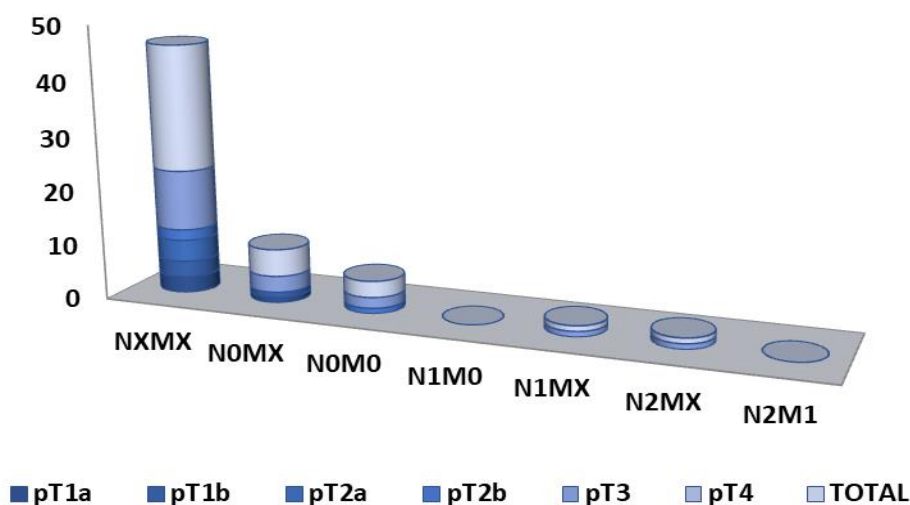


Figure 22: Répartition des patients selon la classification TNM

La classe histologique pT3 a été la plus fréquente dans notre série, 18 cas soit (55%), suivie par la classe pT1, 8 cas soit (24%), puis pT2, dans 7 cas soit (21%) et pT4 n'a pas été trouvé.

Dans 23 cas soit (67%) le profil ganglionnaire et métastatique n'ont été pas précis (NxMx), et dans 8 cas n'ont pas un atteinte ganglionnaire (N0). Nous avons trouvé 2 cas avec une atteinte ganglionnaire régionale (N1, N2) avec une fréquence de 6%, La présence de métastases ganglionnaires dans le cancer du rein est un facteur de mauvais pronostic.

On n'a pas trouvé un profil de métastase dans les sites métastatiques suivant : les poumons l'OS, le foie, la surrénale, le cerveau. Les métastases ne représentent actuellement que 3 % des circonstances de découverte (Coulange., 1993).

Dans la littérature, l'étude de **Coulange et Bretheau (1995)** a recueilli la répartition des tumeurs par stade TNM : les tumeurs pT2 :53% a été la plus fréquente, suivie pT3a :21% qui est le plus fréquent dans notre série, puis pT3b :18% et pT1 :8%, Une atteinte ganglionnaire a été retrouvée dans 12% des cas, qui est supérieurs de nos résultats et des métastases viscérales dans 6% des cas. Dans la série de **Harir (2016)**, le stade TNM le plus fréquent était le stade T3 retrouvé dans 38,26% des cas, T2 dans 27,82%, et dans série de **Khafaja et al (2015)** a Montré aussi que le stade TNM le plus fréquent est le stade pT3a retrouvé chez 43 patients (35%), c'est résultats est convergé à nos résultats, l'atteinte ganglionnaire est retrouvée chez 76 patients soit, dans 62 % des cas qui est plus supérieurs de nos résultats. Les métastases viscérales ont été retrouvé chez 14 patients soit 11% des cas.

Ces résultats témoignent du stade avancé du néoplasme au moment du diagnostic.

4.2.3 Stade TNM

Tableau 10: Répartition des patients selon le stade TNM

Stade TNM	Nombre de patients	Pourcentage %
I	8	24,24
II	7	21,21
III	18	54,54
IV	0	0

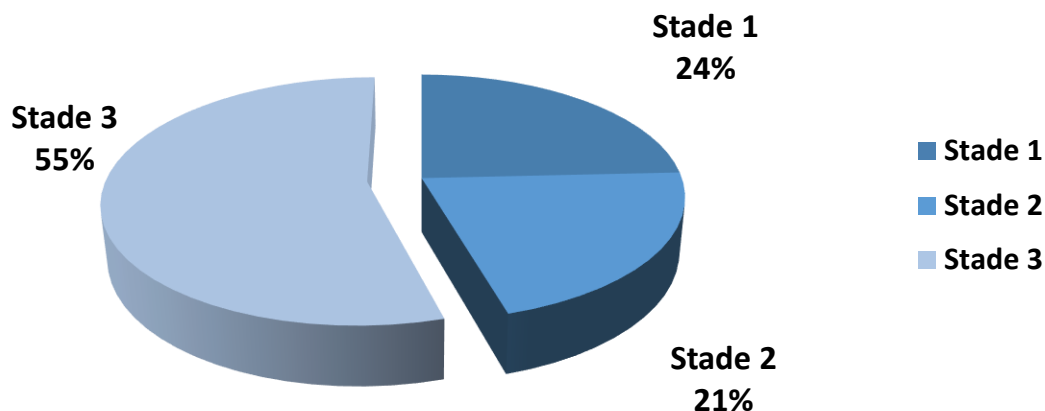


Figure 23: Répartition des patients selon la stadification TNM

La majorité des patients avaient un stade 3 de la classification TNM avec une fréquence de 54,54%, alors que les stades 1 et 2 sont convergents en nombre des cas 8 et 7 cas avec une fréquence de 24,24% et 21,21% respectivement, aucuns patients n'avaient un stade 4. Ceci pourrait être dû à une découverte tardive de la maladie chez la majorité de notre échantillon.

Le stade TNM évolue régulièrement pour s'adapter aux nouvelles connaissances en matière de définition du pronostic ainsi qu'aux nouvelles techniques chirurgicales. Il différencie le stade tumoral en fonction de l'évolution locale, régionale et métastatique, et ce quel que soit l'histologie. L'évolution métastatique, classée M1 et faisant passer la tumeur en stade IV, est bien évidemment d'un pronostic particulièrement sombre. Des études antérieures ont rapporté des résultats oncologiques hétérogènes (**Cindolo *et al.*, 2005 ; Patard *et al.*, 2007**).



Conclusion

En conclusion, le cancer du rein n'est pas rare. Les facteurs pronostiques les plus déterminants sont le stade TNM et le grade histologique de Fuhrman. L'introduction dans les systèmes pronostiques de variables biologiques et moléculaires, éléments clés de la progression métastatique et du mode d'action des thérapeutiques ciblées, reste à valider.

Les résultats obtenus dans notre étude, ont démontré que le CR est une pathologie du sujet âgé avec une prédominance du sexe féminin ce qui est différent aux données des autres séries, cela pourrait être dû aux circonstances que ce travail avait rencontré, tel que le manque de certaines données sur les bons d'examens (renseignements cliniques), au niveau même des comptes rendus. Cette situation peut être secondaire à la faible accessibilité aux soins de notre population, et le faible usage de l'imagerie, surtout l'échographie.

Le COVID-19 est la crise globale de notre époque et le plus grand défi auquel nous avons été confrontés, malheureusement, notre étude ne peut refléter les aspects moléculaires, puisque nous étions bloquées et stoppées et nous n'avons pas pu chercher le potentiel effet du polymorphisme Arg72Pro du gène P53 sur la survenue du CR donc le travail n'a pas été complété.

- Ces résultats ne peuvent pas être confirmatifs.
- Une étude plus large est nécessaire.
- En plus il sera utile de prendre en considération d'autres paramètres cliniques et génétiques, souhaitant poursuivre l'exploration de l'hypothèse générée par ce travail
- Nous prévoyons aussi d'analyser les données de survie sans récurrence et de survie globale lorsque nous atteindrons un recul suffisant afin de maîtriser les objectifs thérapeutiques.



Références

Bibliographiques

Références bibliographiques

- ✚ **Abu Tawfiq M. (2019).** Mise au point sur la prise en charge des tumeurs rénales au CHU Hassan II Fès (À propos de 146 cas), Thèse de Doctorat : Université Mohammed Ben Abed Allah, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Fès.
- ✚ **Achour H. (2015).** Analyse mutationnelle du gène suppresseur de tumeur p53 dans le cancer du sein : à propos de cas cliniques d'une population algérienne. Thèse de Magister : Université Mohamed Khider, Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie, Biskra.
- ✚ **Adley B., Smith N., Nayar R et al. (2006).** Birt-Hogg-Dube´ syndrome: clinicopathologic findings and genetic alterations. *Arch Pathol Lab Med*, 130: 1865-70.
- ✚ **Agouzal K. (2009).** Cancer du rein de l'adulte (à propos 141 cas). Thèse en Médecine : Université Mohammed V Souissi, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat- Maroc.
- ✚ **Akhtar M., Kardar H., Linjawi T et al. (1995).** Chromophobe cell carcinoma of the kidney: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol*, 19: 1245-1256.
- ✚ **Ameziane N. (2016).** Sunitinib dans le cancer du rein a cellules localement évoluée et/ou métastatique en première ligne. Thèse de Doctorat : Université d'Oran 1, faculté de médecine, Oran.
- ✚ **Andreas T., Martin B., Ann-Helén S et al. (2014).** Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005-2010: a population-based study from the National Swedish KidneyCancer Register. *Scandinavian Journal of Urology*, 48:231-238.
- ✚ **Annabelle V. (2012).** Les Thérapies ciblées dans la prise en charge de cancer du rein métastatique. Thèse de Doctorat : Université De Lorraine, faculté de pharmacie, France.
- ✚ **Antonelli A., Andrea M., Nicola L et al. (2018).** Role of clinical and surgical factors for the prediction of immediate, early and late functional result and its relationship with cardiovascular outcome after partial nephrectomy: results from the prospective multicenter record 1 project. *J Urol*, 199: 927-932.
- ✚ **Anzola M & Burgos J. (2003).** Hepatocellular carcinoma: molecular interactions between hepatitis C virus and p53 in hepato carcinogenesis. *Expert Rev Mol Med*, 5(28) : 1-16.
- ✚ **Arany I., Grifoni S., Clark J et al. (2011).** Chronic nicotine exposure exacerbates acute renal ischemic injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 301 (1):125–133.
- ✚ **Barontoni M & Dahia P. (2010).** Von Hippel-Lindau (*VHL*) Disease. *Journal, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 24: 401-413.

- # **Benchimol S., Lamb P., Crawford L *et al.* (1985).** Transformation associated p53 protein is encoded by a gene on human chromosome 17. *Somat. Cel/. Mol. Genet*, 11: 505-10.
- # **Benoit G. (2000).** Le cancer du rein de l'adulte, Edité par John LibbeyEurotextet AMGEN, Montrouge : France, Préface, V-XI, 107: 97-114.
- # **Bensalah K., Albiges L., Bernhard J *et al.* (2016).** Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer du rein. *Prog En Urol*, 27 :S27-51.
- # **Bianchi M., Sun M., Jeldres C *et al.* (2011).** Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 23(4):973-80.
- # **Bissler J., Cappelle K., Charles H *et al.* (2016).** Long-term clinical morbidity in patients with renal AML associated with TSC. *Urology*, 95:80-87.
- # **Bouali S. (2008).** Transfert des gènes p53 et pten par vectorisation non virale : effet pro-apoptotiques et potentialisation de la réponse cellulaire au cétuximab. Médecine humaine et pathologie. Thèse de Doctorat : Université Henri Poincaré - Nancy 1, Faculté de Médecine, France.
- # **Brambilla E. (1999).** Le gène et la protéine P53. *La Lettre du Pneumologue*, Vol. II -n° 2.
- # **Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I *et al.* (2018).** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6):394-424.
- # **Bretheau D., Le Chevallier E., Eghazarian C *et al.* (1995).** Pronostic significance of incidental renal cell carcinoma. *Eur.Urol*, 27:319.
- # **Brierley J., James D., Mary K *et al.* (2017).** TNM classification of malignant tumor. UICC International Union Against Cancer. 8Thedn. Wiley-Blackwell, 199.
- # **Campbell S., Uzzo R., Allaf M *et al.* (2017).** Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *The Journal of urology*, 198(3):520-9.
- # **Canadian Cancer Society. (2013).** Canadian Cancer Statistics 2013, Retrieved from :<http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/canadiancancer-statistics-2013-EN.pdf>, (20/08/2020).
- # **Cancer Genome Atlas Research Network. (2013).** Caractérisation moléculaire complète du carcinome rénal à cellules claires. *Nature*, 499: 43-49.
- # **Capitanio U., Bensalah K., Bex A *et al.* (2019).** Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur. Urol. Jan*, 75 (1):74-84.
- # **Charles T., Lindner V., Matau A *et al.* (2010).** Cancer du rein. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), Urologie, 18-096-A-10.

- # **Chen J., Guo K., Kastan M. (2012).** Interactions of nucleolin and ribosomal protein L26 (RPL26) in translational control of human p53 mRNA. *The Journal of biological chemistry*, 287(20) : 16467-16476.
- # **Cherrabi I. (2016).** Place de la chirurgie dans la prise en charge des tumeurs rénales métastatiques. Thèse de Doctorat : Université sidi Mohammed ben Abdallah, Faculté de médecine et de pharmacie, Fes.
- # **Cho E., Curhan G., Susan E *et al.* (2011).** Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch. Intern. Med*, 171(16) : 1487-93.
- # **Chow G., Myles J., Novick A. (2001).** The Cleveland Clinic experience with papillary (chromophil) renal cell carcinoma: clinical outcome with histopathological correlation. *The Canadian journal of urology*, 8 (2):1223-8.
- # **Chow W., Gridley G., Fraumeni J *et al.* (2000).** Obesity, Hypertension, and the Risk of Kidney Cancer in Men. *N. Engl. J. Med*, 343(18):1305-1311.
- # **Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium., Matsushita K., vander M *et al.* (2010).** Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, 375:2073–81.
- # **Cindolo L., Patard J., Chiodini P *et al.* (2005).** Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for non-metastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer*, 104: 1362-1371.
- # **Cohen H & Govern F. (2005).** Renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*, 353(23):2477-90.
- # **Collection Guides patients Cancer info. (2013).** Les traitements du cancer du rein. Inca.
- # **Compérat E & Camparo P. (2012).** Classification histologique des tumeurs malignes du rein a l'heure des révolutions diagnostiques et thérapeutiques. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 93:243-253.
- # **Cortèse T & Zemmar A. (2006).** Etudes de p53 et Blocage du cycle cellulaire en G1/S. Thèse de Master : Université Paul Sabatier, Faculté de biotechnologie, France.
- # **Corti B., Zucchini N., Fabrizio B *et al.* (2006).** Pathology and Molecular Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma. *European Urology Supplements*, 5(8): 573-9.
- # **Coughlin S., Neaton J., Randall B *et al.* (1997).** Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screening for the multiple risk factor intervention trial. *Cancer*, 79(11):2171-2177.

- # **Coulange C & Rambeaud J. (1997).** Cancer du rein de l'adulte : clinique. Rapport du 97^e congrès de l'association française d'urologie. *ProgUrol*, 7:807-12
- # **Coulange C & Rambeaud J. (1997).** Cancer du rein de l'adulte. Chapitre 6 : Anatomie pathologique. *Progrès en urologie*, 7 : 775-793.
- # **Coulange C. (1993).** Enquête épidémiologique sur les tumeurs du rein, Synthèse et recommandations en onco-urologie, monographie. *ProgUrol*, 3:200–2.
- # **Coulange C., Bretheau D., Les Membres Du CCAFU. (1995).** Enquête épidémiologique nationale annuelle sur les tumeurs du rein. *ProgUrol*, 5: 529 -539.
- # **Crawford L., Pim D., Gurney E et al. (1981).** Detection of a common feature in several human tumor cell lines--a 53,000-dalton protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78(1): 41-45.
- # **Crispen P., Rosalia V., Stephen A et al. (2009).** Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer*, 115(13): 2844-2852.
- # **Crotty T., Farrow G., Lieber M. (1995).** Chromophobe cell renal carcinoma: clinic pathological features of 50 cases. *J Urol*, 154(3) : 964-7.
- # **Cumberbatch M., Matteo R., James W et al. (2016).** The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. In press, 70 (3): 458-66.
- # **Czyzyk A & Szczepanik Z. (2000).** Diabetes mellitus and cancer. *Eur J Intern Med*, 11:245–52.
- # **Delahunt B., Eble J., McCredie M et al. (2001).** Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum. Pathol*, 32(6):590–5.
- # **Depaquis A. (2009).** Lesinhibiteurs de mTOR : intérêt et développement en cancérologie. Thèse en Pharmacie : Université Henri Poincaré-Nancy 1, Faculté de pharmacie, France.
- # **Dhivya S., Singh S., Pal A et al. (2017).** Insinuations of p53 and MDM2 in Renal Cell Carcinoma progression. *Ann Mutagen*, 1(1) : 1005.
- # **Diane C., Simon W., Jim O et al. (2006).** DRAM, ap53-induced modulator of autophagy, is critical for Apoptosis. *ScienceDirect*, 126(1): 121-134.
- # **Dijkhuizen T., Van den Berg E., Störkel S et al. (1998).** Chromosome changes in a metastasis of a chromophobe renal cell tumor. *Cancer Gene Cytogenet*, 105:86-89.
- # **Dumont P., Leu J., Della P. (2003).** The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nat Genet*, (33):357-65.

- # **Eddalzi H. (2012).** Cancer du rein : Expérience du service d'urologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. Thèse de Doctorat : Université Cadi Ayyad, faculté de médecine et de pharmacie, Marrakech.
- # **Edeline J & Rioux-Leclercq N. (2008).** Carcinomes à cellules rénales et facteurs pronostiques. *ScienceDirect*, 28(5) :374-380.
- # **Edeline J., Vigneau C., Patard J *et al.* (2010).** Signalling pathways in renal-cell carcinoma: from the molecular biology to the future therapy. *Bull Cancer*, 97:5–15.
- # **Elhoussam E. (2007).** Le Cancer Du Rein : Etude Rétrospective. Thèse en Médecine : Université Cadi Ayyad, Faculté De Médecine Et De Pharmacie, Marrakech.
- # **Elisabeth D. (2014).**Régulation de l'apoptose dépendante de p53 par le fgf1 intracellulaire : Caractéri- Sation des mécanismes d'action. Thèse de doctorat : université de versailles-saint quentin en yvelines, Faculté de biologie cellulaire, Français.
- # **Everittale J., Walker C., Goldsworthy T *et al.* (1997).** Altered expression of transforming growth factor-alpha: an early event in renal cell carcinoma development. *Mol Carcinog*, 19: 213-9.
- # **Fall B., Diao B., Sow Y *et al.* (2011).** Le cancer du rein de l'adulte au Sénégal : aspects épidémiologiques et cliniques actuels et évolution du profil sur les deux dernières décennies. *Prog Urol*, 21(8) :521-526.
- # **Fergelot P., Rioux-Lecleecq N., Patard J. (2005).** Voies moléculaires de l'angiogenèse tumorale et nouvelles approches thérapeutiques ciblées dans le cancer du rein. *ProgUrol*, 15: 1021-1029.
- # **Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R *et al.* (2015).** Cancer incidence and mortality world wide: source, methods and major patterns in Globocan 2012. *International Journal of Cancer*, 136:359-386.
- # **Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J *et al.* (2013).** Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 49(6): 1374-403.
- # **Finlay C., Hinds P., Levine A. (1989).** The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell*, 57: 1083-93.
- # **Fournier G., Ournier G., Valeri A *et al.* (1996).** Formes familiales des cancers de l'appareil urogénital. *Prog. Urol*, 6:343-355.
- # **Fridman J & Lowe S. (2003).** Control of apoptosis by p53. *Oncogene*, 22: 9030–9040.
- # **Fuhrman S., Lasky L, Limas C *et al.* (1982).** Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 6:655-63.

- # **Gelfond J., Al-Bayati O., Kabra A *et al.* (2018).** Modifiable risk factors to reduce renal cell carcinoma incidence: Insight from the PLCO trial. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.*, 21(9): 3378.
- # **Gilles P & Lionel B. (2004).** Chirurgie conservatrice contre néphrectomie élargie pour cancer du rein : analyse comparative, Service d'Urologie et de Chirurgie de la Transplantation, Hôpital Edouard Herriot, (2) Département d'Information médicale, CHU Lyon, France.
- # **Gimel P., Hubert J., Iochum S *et al.* (2002).** Apport du scanner de dernière génération dans le bilan préopératoire du cancer du rein. *Prog Urol*, 12:1310-1317.
- # **Gladys M. (2019).** La place de l'irradiation stéréotaxique dans la prise en charge des cancers du rein : expérience au CHRU de Tours. Thèse en Médecine : Université de Limoges, Faculté de Médecine, France.
- # **Globocan. (2012).** Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwidein, http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx, (12/09/2020).
- # **Gnarra J. (2010).** Le Gène VHL Génétique et Mutations, vhlfrance.org/la-maladie/manifestations-cliniques/systeme-reproductif/la-genetique/le-gene-vhlgenetique-etmutations/, (20/09/2020).
- # **Goris G., Fléchon., Baldé *et al.* (2012).** Les Tumeurs Rénales, The Flying Publisher Guide. Edition : 01, 108p.
- # **Green D & Kroemer R. (2009).** «Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53». *Nature*, 458(7242) : 1127-1130.
- # **Grossman E., Messerli F., Valentina B *et al.* (2002).** Is there an association between hypertension and cancer mortality. *Am J Med*, 112(6):479-486.
- # **Haake S., Rose Brannon A., Hacker K *et al.* (2012).** Use of meta-analysis of clear cell renal cell carcinoma gene expression to define a variant subgroup and identify gender influences on tumor biology. *J. Clin. Oncol*, 30: 412.
- # **Hainaut P & Hollstein M. (2000).** P53 and human cancer: the first ten thousand mutations. *Adv Cancer Res*, 77: 81-137.
- # **Hamaidi I. (2017).** Implication de facteur Développementale Lim1, une nouvelle oncogène, dans le cancer du rein humaine avancé. Thèse en Médecine : Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, France.
- # **Hantraye B. (2012).** Les thérapies ciblées par voie orale dans la prise en charge du cancer du rein métastatique, Thèse en pharmacie : Université Angers, Faculté de Pharmacie, Angers.

- ✚ **Harira N., Zeggai S., Sellam F et al. (2015).** Urological Cancers in Algeria: Histo-epidemiological Profile of 348 Cases. *J Afr Cancer*, 7: 126–131.
- ✚ **Harira N., Zeggai S., Belkacem A et al. (2016).** Epidemiological, clinical, histopathological and therapeutic characteristics of renal cancer in western Algeria: about 115 cases. *African Journal of Urology*, 22(4): 249-252.
- ✚ **Hashmi A. (2014).** Clinicopathologic patterns of adult renal tumors in Pakistan *Asian Pac J Cancer Prev*, 15: 2303-2307.
- ✚ **Hélénon O & Correas J. (2006).** Échographie et Doppler dans le cancer du rein. Dans : Guermazi A. (eds) *Imaging of Kidney Cancer. Radiologie médicale (imagerie diagnostique)*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- ✚ **Hill C & Doyon F. (1997).** Épidémiologie des cancers. *Bull. Cancer*, 84: 917-918.
- ✚ **Hinds P., Finlay C., Levine A. (1989).** Mutation is required to activate the p53 gene for cooperation with the ras oncogene and transformation. *J. Viral*, 63: 739-46.
- ✚ **Hock L., Lynch J., Balaji K. (2002).** Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: an analysis of surveillance. Epidemiology and end results program data. *J Urol*, 167: 57– 60.
- ✚ **Holger M., Cubilla A., Humphrey P et al. (2016).** The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital Organs-Part A: Renal, Penile, and testicular tumours. *European Urology*, 70: 93-105.
- ✚ **Hu J., Mao Y., White K et al. (2003).** Overweight and obesity in adults and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Soz Praventimed*, 48: 178-185.
- ✚ **Huang C., Su C., Chu J et al. (2011).** the polymorphisms of P53 codon 72 and MDM2 SNP309 and renal cell carcinoma risk in a low arsenic exposure area. *Toxicol Appl Pharmacol*, 257:349–355.
- ✚ **Hubert J., Descotes J., Heleno O. (2003).** Cancer du rein. *Progrès en urologie*, 13:885-920.
- ✚ **Inoue M., Iwasaki M., Otani T et al. (2006).** Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *ArchIntern Med*, 166 (17):1871-7.
- ✚ **International Agency for Research on Cancer. (2004).** IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking, Vol. 83. Lyon: IARC Press.

- ✚ **Jacquin S. (2014).** Rôle de la protéine p53 dans l'hypertension artérielle pulmonaire humaine et expérimentale. Thèse de doctorat : Université Paris-Sud 11, Discipline : Physiologie, Physiopathologie, France.
- ✚ **Janane A., Hachi H., Tijami F et al. (2003).** Cancer du rein : à propos de 47 cas. *Prog Urol*, 37(2) :57-60.
- ✚ **Jane M. (2011).** Analyse du rôle de la voie p53 dans la réponse des sarcomes des tissus mous au traitement par TNF-alpha, *Cancer*. Thèse de Doctorat : Université Paris Sud - Paris XI, Faculté de Médecine, Paris-Sud Français, NNT : PA11T111.
- ✚ **Jéhannin-Ligier K., Dantony E., Bossard N et al. (2017).** Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, Disponibles à partir de l'URL 80 p. www.santepubliquefrance.fr.
- ✚ **Jemaa M. (2012).** Chimiothérapie ciblant les cellules cancéreuses p53 déficientes. Thèse de Doctorat : Université Paris Sud - Paris XI, Faculté de Médecine, France.
- ✚ **Jenkins J., Rudge K., Redmond S et al. (1984).** Cloning and expression analysis of full-length thymidine kinase DNA sequences encoding the transformation associated protein p53. *Nucleic Acids Res*, 12: 5609-26.
- ✚ **Kaelin W. (2002).** Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer*, 2: 673–82.
- ✚ **Kamada R., Toguchi Y., Nomura T et al. (2016).** Formation of tumor suppressor protein p53 : Structure, function, and applications, *peptide Science*, 106(4): 598-612.
- ✚ **Kapoor A., Girard L., Lattouf J et al. (2016).** Evolving strategies in the treatment of TSC-AML. *Urology*, 89:19-26.
- ✚ **Kato S., Han S., Liu W et al. (2003).** "Understanding the function-structure and function-mutation relationships of p53 tumor suppressor protein by high-resolution missense mutation analysis". *Proc Natl Acad Sci U S A*, (100): 8424-8429.
- ✚ **Kaushik D., Kim S., Childs M et al. (2013).** Overall survival and development of stage IV chronic kidney disease in patients undergoing partial and radical nephrectomy for benign renal tumors. *Eur Urol*, 64:600–6.
- ✚ **Kentaro I. (2017).** Renal Cell Tumors: Understanding Their Molecular Pathological Epidemiology and the 2016 WHO Classification. *Int. J. Mol. Sci.*, 18:2195.
- ✚ **Khafaja S., Kourie R., Matar D et al. (2015).** Kidney Cancer in Lebanon: a Specific Histological Distribution *Asian Pac J Cancer Prev*, 16:363-365.
- ✚ **Khoury M & Bourdon J. (2011).** The isoforms of the p53 protein. *Genes Cancer*, 2(4) : 453-465.

- # **Kim S., Thompson R., Boorjian S *et al.* (2012).** Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 188:51–7.
- # **Kim W & Kaelin W. (2004).** Role of VHL gene mutation in human cancer. *J ClinOncol*, 22: 4991-5004.
- # **Kluger N., Giraud S., Coupier I *et al.* (2010).** Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 10 French families. *Br J Dermatol*, 162:527-37.
- # **Knezovic-Florijan M. (2019).** *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 37- 578.e1 –578.e10.
- # **Kovacs G., Fuzesi L., Emanuel A *et al.* (1991).** Cytogenetic of papillary renal cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 3: 249-55.
- # **Kovacs A & Kovacs G. (1992).** Low chromosome number in chromophobe renal cell carcinoma. *Genes Chromosom Cancer*, 4: 267-268.
- # **Kruse J & Gu W. (2009).** Modes of p53 regulation. *Cell*, 137: 609–622.
- # **Lane D & Crawford L. (1979).** T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature*, 278(5701): 261-263.
- # **Laptenko O & Prives C. (2006).** Transcriptional regulation by p53: one protein, many possibilities. *CellDeathDiffer*, 13: 951–961.
- # **Latif F., Tory K., Gnarra J *et al.* (1993).** Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*, 260:1317-20.
- # **Li X & Dumont M. (2005).** "The codon 47 polymorphism in p53 is functionally significant". *J BiolChem*, 280:24245-24251.
- # **Linzer D & Levine A. (1979).** Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell*, 17(1): 43-52.
- # **Ljungberg B., Bensalah K., Bex A *et al.* (2015).** Epidemiology and Aetiology: Guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology*, 67(5):913-924.
- # **Ljungberg B., Campbell S., Choi H *et al.* (2011).** The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 60:615–21.
- # **Lughezzani G., Jeldres C., Isbarn H *et al.* (2009).** Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *The Journal of urology*, 182(4):1287-93.
- # **Magali O. (2010).** TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. *Journal List: Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2(1).

- # **Maher E & Kaelin J. (1997).** WG. Von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)*, 76(6):381-391.
- # **Mao J., Pfeifer S., Zheng X et al. (2015).** Population-based estimates of the prevalence of uterine sarcoma among patients with leiomyomata undergoing surgical treatment. *JAMA Surg*, 150:368-70.
- # **Marcel V., Dichtel-Danjoy M., Sagne C et al. (2011).** Biological functions of p53 isoforms through evolution: lessons from animal and cellular models. *Cell death and differentiation*, 18(12):1815-1824.
- # **Marconi L., Dabestani S., Lam T et al. (2016).** Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *EurUrol*, 69 (4):660-673.
- # **Mauriange-Turpin G. (2019).** La place de l'irradiation stéréotaxique dans la prise en charge des cancers du rein : expérience au CHRU de Tours. Thèse en Médecine : Université de Limoges, Faculté de Médecine, France.
- # **May P & May E, (1999).** Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of the p53 protein. *Oncogene*, 18(53):7621-7636.
- # **Méjean A & Correas J. (2008).** Le Cancer du Rein : Quelle place pour les traitements mini-invasifs. édité par Springer, Paris, France, chap 5:85-96.
- # **Mejean A., Andre M., Doublet J et al. (2004).** Tumeurs du rein. *Kidneytumors. Prog*, 14(4) : 997-1035.
- # **Meskawi M. (2014).** La néphrectomie partielle chez les patients atteints du cancer du rein de stade T1b. Mémoire en sciences biomédicales : Université de Montréal, faculté des études supérieures, Canada.
- # **Moch H., Montironi R., Lopez B et al. (2015).** Oncotargets in Different Renal Cancer Subtypes. *Current DrugTargets*, 16 (2):125-135.
- # **Mohtaram A. (2008)** Les tumeurs rénales particulières : Aspect anatomopathologique et évolutif. Thèse de Doctorat : université Cadi Ayyad, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Marrakech.
- # **Moreau F & Matlashewski G. (1992).** Molecular analysis of different allelic variants of wild-type human p53. *BiochemCellBiol*, 70: 1014-9.
- # **Morrissey C., Martinez A., Zatyka M et al. (2001).** Epigenetic inactivation of the RASSF1A 3p21.3 tumor suppressor gene in both clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 61:7277- 81.

- # **Nicodemus K., Sweeney C., Folsom A *et al.* (2004).** Evaluation of dietary, medical and lifestyle risk for incident kidney cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer*, 108: 115-121.
- # **Noa R., Ran B., Moshe O *et al.* (2011).** Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis. *Genes Cancer*, 2(4):466–474.
- # **Office of the Surgeon General., Office on Smoking and Health. (2014).** The health consequences of smoking: 50 years of progress: a report of the surgeon general. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- # **Oren M & Levine A. (1983).** Molecular cloning of a DNA specific for the murine p53 cellular tumor antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80:56-9.
- # **Ouadoud H. (2015).** Les tumeurs malignes du rein chez l'adulte. Thèse en médecine : Université Sidi Mohammed ben Abdellah, faculté de médecine et de pharmacie, Fès.
- # **Oudard & Elaidi R. (2012).** Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: Optimizing patient benefit. *Cancer Treat Rev*, 38(8):981-7.
- # **Padala S., Barsouk A., Thandra K *et al.* (2020).** Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*, 11(3):79-87.
- # **Patard J., Verhoest G., Culine S. (2007).** Prognostic factors in localized and in metastatic Renal Cell Carcinomas. *Prog. Urol*, 17(5):912-6.
- # **Patricia A & Muller M. (2013).** "P53 mutation in cancer". *Nature Cell Biology*, (15):2–8.
- # **Pim D & Banks L. (2004).** P53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression. *Int J Cancer*, (108):196-199.
- # **Post S., Pant V., Iwakuma T *et al.* (2010).** A high-frequency regulatory polymorphism in the p53 pathway accelerates tum. *Cancer Cell*, 18(3):220-230.
- # **Prin J., Thioulouse J., Sanguin H *et al.* (1994).** Dysfonction hépatique avec dilatation sinusoidale, anémie et thrombocytémie réversibles associées à un adénocarcinome rénal non métastatique (syndrome de Stauffer) .*Sem. Hop. Paris*, 70:26 -30.
- # **Qarro A., Ammani A., Bazine K *et al.* (2013).** La chirurgie conservatrice dans le cancer du rein. *Science Direct*, 19(4) :205-210.
- # **Qayyum T., Oades G., Horgan P *et al.* (2013).** The epidemiology and risk factors for renal cancer. *Curr Urol*, 6 (4):169–174.
- # **RAFI H. (2020).** Prise en charge du cancer du rein au service d'urologie de l'hôpital militaire Avicenne. Etude rétrospective. Thèse de Doctorat : université Cadi Ayyad, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Marrakech.

- # **Reena K., Zachary K., Martha K. (2016).** Renal cell carcinoma: links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 9: 45–52.
- # **Ricketts C & Linehan W. (2015).** Gender Specific Mutation Incidence and Survival Associations in Clear Cell Renal Cell Carcinoma (CCRCC). *PLOS ONE*, 10: e0140257.
- # **Robles A & Harris C. (2010).** Clinical outcomes and correlates of TP53 mutations and cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2(3): a001016.
- # **Rossi-S H., Klatt T., Usher-Smith J *et al.* (2018).** Epidemiology and screening for renal cancer. *World J Urol*, 36:1341–1353.
- # **Rouvière O., Nivet H., Grenier N *et al.* (2012).** Atteintes rénales de la STB : recommandations de prise en charge. *Prog Urol*, 22:367-379.
- # **Roy C., Buy X., Elghali S. (2003).** Imaging in Renal Cell Cancer. *EAU Update Series*, 1(4) : 209-214.
- # **Rubagotti A., Martorana G., Boccardo F *et al.* (2006).** Epidemiology of Kidney Cancer. *European urology supplements*, 5: 558–56.
- # **Salvioli S., Bonafé M., Barbi C *et al.* (2005).** p53 codon 72 alleles influence the response to anticancer drugs in cells from aged people by regulating the cell cycle inhibitor p21WAF1. *Cell Cycle*, 4: 1264-1271.
- # **Saoud M. (2014).** Les tumeurs rénales héréditaires : de la génétique en particulier de la prise en charge. Thèse de doctorat : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, faculté de médecine et de pharmacie, Fès.
- # **Scelo G & Larose T. (2018).** Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *J ClinOncol*, 26: 3574-3581.
- # **Schmelzle T & Hall M. (2000).** mTOR, a central controller of cell growth. *Cell*, 103:253-262.
- # **Setiawan V., Stram D., Nomura A *et al.* (2007).** Facteurs de risque de cancer du rein : la cohorte multiethnique. *Suis J Epidemiol*, 166: 932–940.
- # **Siegel R., Jiemin M., Zhaohui Z *et al.* (2014).** Cancer Statistics, *Cancer Journal for Clinicians*, 64: 9–29.
- # **Siegel R., Miller K., Jemal A *et al.* (2015).** Cancer statistics, CA. *Cancer J. Clin.* Jan-Feb, 65(1): 5-29.
- # **Song X., Fan B., Ma C *et al.* (2013).** Clinical research on the correlations between type 2 diabetes mellitus and renal clear cell carcinoma. *Zhonghua WaiKeZaZhi*, 51:627-630.
- # **Soussi T & Beroud C. (2001).** "Assessing TP53 status in human tumours to evaluate clinical outcome". *Nat Rev Cancer*1, (3): 233-40.

- # **Soussi T. (2000).** Cycle cellulaire et apoptose : le gène suppresseur de tumeur p53 : Laboratoire de géno toxicologie des tumeurs. médecine/sciences, 16 : 469-72.
- # **Soussi T & Lozano G. (2005).** P53 mutation heterogeneity in cancer. Biochem Biophys Res Commun, 331(3) :834-42.
- # **Syed J., Nguyen K., Holford T *et al.* (2019).** Risk factors for metachronous bilateral renal cell carcinoma: A surveillance, epidemiology, and end results analysis. Cancer, 125(2): 232-238.
- # **Tasdemir E., Maiuri C., Galluzzi L *et al.* (2008).** Regulation of autophagy by cytoplasmic p53. Nat Cell Biol, 10(6):676-87.
- # **Tijani K., Anunobi C., Ezenwa E *et al.* (2012).** Adult renal cell carcinoma in Lagos: Experience and challenges at the Lagos University Teaching Hospital African Journal of Urology.18:20-23.
- # **Toledo F & Wahl G. (2006).** Regulating the p53 pathway: in vitro hypotheses, in vivo veritas. Nature reviews. Cancer, 6(12) : 909-923.
- # **Valentin A. (2012).** Création et exploitation d'une base de données sur les tumeurs du rein. Thèse de doctorat : Université Joseph Fourier, Faculté de médecine, Grenoble.
- # **Vallone A. (2012).** Les thérapies ciblées dans la prise en charge du cancer rénal métastatique. Thèse de Doctorat : Université de Lorraine, Faculté de pharmacie, France.
- # **Vanhaesebroeck B., Stephens L., Hawkins P. (2012).** PI3K signalling: the path to discovery and understanding. Nat Rev Mol Cell Biol, 13:195–203.
- # **Véronique G & David W. (1999).** La sénescence dans les cellules humaines : un obstacle au développement tumoral.Médecine/sciences, 15:1096-104.
- # **Vincent T. (2016).** Le traitement non chirurgical du cancer du rein localisé – analyse populationnelles, Thèse du doctorat : Université de Montréal, Faculté de Médecine en sciences biomédicales, Canada.
- # **Virginie L & Pierre M. (2002).** Activation et modifications post-traductionnelles de p53 après dommage de l'ADN. Med Sci (Paris), 18(5) :577–584.
- # **Vivanco I & Sawyers C. (2002).** The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. Nat Rev Cancer, 2: 489-501.
- # **Wang W & El-Deiry W. (2008).** Restoration of p53 to limit tumor growth. Curr Opin Oncol, 20(1): 90-96.
- # **Weight C., Larson B., Fergany A *et al.* (2010).** Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any

cause in patients with localized cT1b renal masses. *The Journal of urology*, 183(4) :1317-23.

- # **Weikert S., Boeing H., Pischon T *et al.* (2008).** Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*, 167:438–446.
- # **Welch H., Skinner J., Schroeck F *et al.* (2018).** Regional Variation of Computed Tomographic Imaging in the United States and the Risk of Nephrectomy. *JAMA internalmedicine*, 178(2): 221–7.
- # **Whibley C., Pharoah P., Hollstein M. (2009).** P53 polymorphisms: cancer implications". *Nature Reviews Cancer*, (9): 95-107 1.
- # **Yddoussalah O., Saouli A., Elouazzani H *et al.* (2018).** Carcinome rénal à cellules chromophobes : à propos de 16 cas et une revue de la littérature. *African Journal Urology*, 24(4) : 291-295.
- # **Ye W., Chow W., Lagergren J *et al.* (2001).** Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardiac in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology*, 121: 1286–93.
- # **Zaremba T & Olinski R. (2010).** Oxidative DNA damage – analysis and clinical significance. *PostepyBiochem*, 56:124–138.
- # **Zhao D., Tahaney W., Mazumdar A *et al.* (2017).** Molecularly targeted therapies for p53-mutant cancers. *Cell. Mol. Life Sci*, 74: 4171–4187.
- # **Zhu Y., Horikawa Y., Yang H *et al.* (2008).** BPDE induced lymphocytic chromosome 3p deletions may predict renal cell carcinoma risk. *J. Urol.* 179(6):2416–21.
- # **Ziya K & Can O. (2003).** Clinical Aspects of Renal Cell Carcinoma. *Eau update series*, 1:189-196.
- # **Znaor A., Lortet-Tieulent J., Laversanne M *et al* (2015).** International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol*, 67: 519-530.



Annexes

Annexe 01 :

Classification OMS 2016 de carcinomes rénales (Holger *et al.*, 2016)

Tumeurs malignes à cellules rénales

- **Carcinome à cellule claire**
- **Carcinome papillaire**
- **Carcinome chromophile**
- **Néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité**
- **Carcinome rénal associé à la HLRCC**
- **Carcinome des tubes collecteurs**
- **Carcinome du rein médullaire**
- **Carcinome associé aux translocations MITF**
- **Carcinome lié un déficit en succinate déshydrogénase (SDHB)**
- **Carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes**
- **Carcinome tubulo-kystique**
- **Carcinome associé à la maladie kystique acquise**
- **Carcinome rénal papillaire à cellules claires**
- **Carcinome inclassé**

Annexe 02 :

Classification de système TNM 2017 (Brierley *et al.*, 2017)

Tumeur primitive (T)	
Tx	Non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur ≤7 cm limitée au rein
T1a	Tumeur limitée au rein ≤4cm de grand axe
T1b	Tumeur limitée au rein > 4 cm mais ≤ 7 cm de grand axe.
T2	Tumeur limitée au rein > 7 cm de grand axe.
T2a	Tumeur limitée au rein > 7 cm mais ≤ 10 cm de grand axe. Tumeur
T2b	limitée au rein > 10 cm de grand axe.
T3	Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gérota homolatéral
T3a	T3a envahissement du tissu adipeux péri rénal et/ou le tissu adipeux hilare mais pas le fascia de Gérota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire)
T3b	T3b thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique
T3c	T3c thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique ou infiltration de sa paroi musculaire
T4	tumeur infiltrant le fascia de Gérota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale.
Ganglions lymphatiques régionaux (N)	
N	Métastase ganglionnaire
Nx	Non évaluable
N0	Pas d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale
N1	Atteinte ganglionnaire métastatique régionale
Métastases à distance (M)	
Mx	non évaluable
M0	pas d'atteint métastatique à distance
M1	Atteinte métastatique à distance

Annexe 03 :

Stadification TNM (Brierley *et al.*, 2017)

Stade de la tumeur	critères TNM	
Stade I	T1, N0, M0	T1a : tumeur < 4 cm T1b : tumeur de 4 à 7 cm et il n'y a pas de ganglions touchés
Stade II	T2, N0, M0	tumeur > 7
Stade III	T, T3a, T3b, T3c avec N0M0 ou parfois T1/T2 avec N1M0 : T3a : envahissement graisse péri rénale ou surrénale T3b : envahissement veine rénale ou de la veine cave inférieure (VCI) sous-diaphragmatique. T3c : envahissement de la veine cave inférieure sous diaphragmatique.	
Stade IV	→ T4, N0, M0 → Tous les T, N2, M0 → Tous les T, N, M1 Le cancer est étendu aux tissus avoisinants le rein (T4) Le cancer s'est étendu à plus d'un ganglion lymphatique (N1 ou N2) Le cancer s'est étendu à d'autres parties du corps (M1)	

Annexe 04 :

Classification de Fuhrman (Fuhrman *et al.*, 1982)

	Taille du noyau	Contours du noyau	Nucléoles	Cellules monstrueuses
Grade I	Rond de petite taille (10 micron)	Réguliers	Absents ou imperceptibles	0
Grade II	Plus volumineux (15 micron)	Discrètes irrégularités	Visibles à grandissement fois 400	0
Grade III	Volumineux (20 micron)	Nettement irréguliers	Visibles à grandissement fois 100	0
Grade IV	Idem grade III	Idem grade III	Idem grade III	Cellules monstrueuses multilobées avec chromatine disposée en amas

Annexe 05 :

Questionnaire

❖ Nom et prénom :

❖ L'âge :

❖ Le sexe :

❖ Antécédents personnels et familiaux :

*Personnels *Familiaux

❖ Localisation :

*droite *gauche *bilatérale

❖ Les facteurs de risque :

*Tabac Diabète *HTA *Profession *Hémodialyse

❖ Age de découverte :

❖ Bilan biologique :

○ Urée :

○ Créatinine :

○ FNS :

○ Calcémie :

○ Vs :

❖ Type histologique :

○ Stade Grade :

○ L'atteinte ganglionnaire :

○ Métastase :

❖ Résultats de l'anatomopathologie : PTNM

Annexe 06 :

Extraction au NaCl

Les prélèvements sont récupérés sur un tube EDTA (près de 10 ml de sang)

Préparation des leucocytes

- 1) Dans un tube Falcon de 50 ml .mettre le sang et compléter à 25ml avec du TE 20 : 5 laisser 10min dans la glace
- 2) Centrifuger 10 min à 3900g (3800 rpm)
- 3) Aspirer le surnageant avec la trompe à vide
- 4) Ajouter quelques ml de TE 20 :5 au culot et le remettre en suspension avec une pastille stérile.
- 5) Compléter à 25 ml avec du TE 20:5 et laisser 10 min dans la glace.
- 6) Centrifuger dans les mêmes conditions que la première fois.
- 7) Aspirer le surnageant avec une trompe à vide : Obtention d'un culot des leucocytes (si on veut s'arrêter à ce niveau les mettre dans un tube nunc de 1.5 ml avec du TE 10 :1 et les conserver à -20° dans le frigo)

Extraction de l'ADN

- 1) Transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15 ml
- 2) Ajouter 3ml de tampon de lyse (NaCl 400 Mm. EDTA 2mM Tris 10Mm, Ph 8.2) en dilacérant le culot avec une passette stérile
- 3) Ajouter 200 µl de SDS à 10%
- 4) Ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg /ml
- 5) Agiter le tube sur une roue à 37°C une nuit
- 6) Le lendemain .refroidir dans la glace
- 7) Ajouter 1 ml de NaCl 4 M et agiter vigoureusement à la main
- 8) Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines)
- 9) Centrifuge 15 min à 2500 rpm
- 10) Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 15 ml .ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi (environ 8ml) et agiter en retournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN se forme
- 11) Laisser éventuellement 30 min à -20°C si la pelote ne se forme pas
- 12) Récupérer la pelote d'ADN avec une pipette pasteur et la rincer 2fois dans l'éthanol à 70%
- 13) Mettre la pelote dans un tube nunc

Soubattions : réaliser par l'eau distillée



Résumé

Résumé

Le cancer du rein représente 3% des cancers de l'adulte et son incidence est en nette augmentation. L'éthiopathogénie de CR et les facteurs de risque intervenant dans la survenue de ce cancer sont très hétérogènes. Sur ce contexte, nous avons tenté de faire une étude rétrospective analytique qui a pour but l'analyse des aspects épidémiologiques, anatomopathologiques, et pronostique de cette affection ainsi de chercher le potentiel effet de polymorphisme Arg72Pro de gène p53 sur la survenue du CR.

L'étude rétrospective a été réalisée à partir des 33 dossiers de patients atteints de CR colligés au service d'urologie de l'Hôpital Régional Militaire de Constantine durant une période de 9 ans entre 2012 et 2020. Un prélèvement sanguin sur tube EDTA et une extraction d'ADN par la méthode au NaCl de 5 patients a été effectué.

Notre travail montre qu'il s'agissait d'une prédominance du sexe féminin. La moyenne d'âge était de 58 ans. Le diagnostic a été retenu sur des arguments cliniques, avec un bilan biologique, radiologiques, anatomopathologiques. Le facteur de risque prédominant était l'HTA (48%). Aucuns patients n'étaient métastatiques lors du diagnostic. L'étude anatomopathologique a retrouvé un adénocarcinome à cellules claires dans 70% de notre échantillon. La classe histologique pT3a a été la plus fréquente (55 %).

Cependant, l'étude moléculaire n'a pas été réalisé suite à la pandémie de COVID-19.

Nos résultats obtenus ne peuvent pas être généralisés des études supplémentaires sur un échantillon plus large sont nécessaires, ainsi l'accomplissement du travail est fortement recommandé.

Mots clés : Cancer de rein, anatomopathologie, facteur de risque, p53, Arg72pro, polymorphisme.

Abstract

Kidney cancer represents for 3% of adult cancers and its incidence is on the rise. The etiopathogenesis of CR and the risk factors involved in the development of this cancer are very heterogeneous. In this context, we attempted to carry out a retrospective analytical study, which aims to analyze the epidemiological, anatomopathological and prognostic aspects of this condition and to look for the potential effect of Arg72Pro polymorphism of the p53 gene on the occurrence of KC.

The retrospective study was carried out on the basis of 33 files of patients with KC collected in the urology department of the Regional Military Hospital of Constantine during a period of 9 years between 2012 and 2020. A blood sample on an EDTA tube and a DNA extraction by NaCl method from 5 patients was performed.

Our work shows that it was predominantly female. The average age was 58 years old. The diagnosis was made on clinical grounds, with a biological, radiological and anatomopathological assessment. The predominant risk factor was hypertension (48%). No patients were metastatic at diagnosis. The pathological study found clear cell adenocarcinoma in 70% of our sample. The histological class pT3a was the most frequent (55%)

However, the molecular study has not been carried out following the COVID-19 pandemic.

Our results obtained cannot be generalized further studies on a larger sample are needed, so completion of the work is strongly recommended.

Keywords: Kidney cancer, anatomopathology, risk factor, p53, Arg72pro, polymorphism

الملخص

يمثل سرطان الكلى 3% من حالات الإصابة بالسرطان لدى البالغين، كما أن معدل حدوثه في تزايد. حيث أن المسببات المرضية لسرطان الكلى وعوامل الخطر التي تساعد في تطوره غير مضبوطة. في هذا السياق، حاولنا إجراء دراسة تحليلية بأثر رجعي تهدف إلى تحليل الجوانب الوبائية والتشريحية المرضية والمرجعية لهذه الحالة وكذلك البحث عن التأثير المحتمل لتعدد الأشكال Arg72Pro للجين p53 على حدوث سرطان الكلى.

تم إجراء الدراسة بأثر رجعي على أساس 33 ملفاً لمرضى سرطان الكلى تم جمعها في قسم المسالك البولية بالمستشفى العسكري الإقليمي بقسنطينة خلال فترة 9 سنوات بين عامي 2012 و2020. تم القيام بعينة الدم على أنبوب EDTA وتم استخراج الحمض النووي بطريقة كلور الصوديوم لـ 5 مرضى.

تشير الدراسة الإحصائية إلى أن أغلب المرضى إناث. متوسط العمر 58 سنة. تم التشخيص على أسس سريرية، مع تقييم بيولوجي وإشعاعي وتشريح مرضي. كان ان عامل الخطورة السائد هو ارتفاع ضغط الدم (48%)، ولم يكن هناك مريض مصاب بالسرطان المنتقل عند التشخيص. وجدت الدراسة المرضية وجود سرطان غدي خلوي واضح في 70% من عينتنا. كانت الفئة النسيجية pT3a هي الأكثر شيوعاً (55%).

ومع ذلك، لم يتم إجراء الدراسة الجزيئية بسبب وباء COVID-19.

لا يمكن تعميم نتائجنا التي تم الحصول عليها، هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات على عينة أكبر، لذلك يوصى بشدة بإكمال العمل.

الكلمات المفتاحية: سرطان الكلى، علم الامراض التشريحي، عوامل الخطر، p53، Arg72pro، متعدد الأشكال.

Etude rétrospective et moléculaire des facteurs de risque intervenant dans la survenue du cancer de rein

Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Résumé

Le cancer du rein représente 3% des cancers de l'adulte et son incidence est en nette augmentation. L'éthiopathogénie de CR et les facteurs de risque intervenant dans la survenue de ce cancer sont très hétérogènes. Sur ce contexte, nous avons tenté de faire une étude rétrospective analytique qui a pour but l'analyse des aspects épidémiologiques, anatomopathologiques, et pronostique de cette affection ainsi de chercher le potentiel effet de polymorphisme Arg72Pro de gène p53 sur la survenue du CR.

L'étude rétrospective a été réalisée à partir des 33 dossiers de patients atteints de CR colligés au service d'urologie de l'Hôpital Régional Militaire de Constantine durant une période de 9 ans entre 2012 et 2020. Un prélèvement sanguin sur tube EDTA et une extraction d'ADN par la méthode au NaCl de 5 patients a été effectué.

Notre travail montre qu'ils agissaient d'une prédominance du sexe féminin. La moyenne d'âge était de 58 ans. Le diagnostic a été retenu sur des arguments cliniques, avec un bilan biologique, radiologiques, anatomopathologiques. Le facteur de risque prédominant était l'HTA (48%). Aucuns patients n'étaient métastatiques lors du diagnostic. L'étude anatomopathologique a retrouvé un adénocarcinome à cellules claires dans 70% de notre échantillon. La classe histologique pT3a a été la plus fréquente (55 %)

Cependant, l'étude moléculaire n'a pas été réalisé suite à la pandémie de COVID-19.

Nos résultats obtenus ne peuvent pas être généralisés, des études supplémentaires sur un échantillon plus large sont nécessaires, ainsi l'accomplissement du travail est fortement recommandé.

Mots-clés : Cancer de rein, anatomopathologie, facteur de risque, p53, Arg72pro, polymorphisme.

Laboratoires de recherche : Laboratoire de Biologie et génétique Moléculaire du CHUC Laboratoire de biologie moléculaire de la faculté SNV, UPMC.

Président du jury : Dr CHELLAT – REZGOUNE Djalila (MCA-UFM Constantine 1).

Rapporteur : Dr SEDRATI – ZAAF Khadidja (MCB - UFM Constantine 1).

Examineur : Dr DAOUI – DELLOULE Zeineb (MCB - Université de Batna).

Date de soutenance : 05/11/2020

