



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

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
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

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Association du polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) et le cancer du rein

Présenté par : BOUHIDEL Naoufel Abdarrahmen

Le :26/06/2025

DEGDOUG Mohamed Mounib

TABCHICHE Larbi

Jury dévaluation :

Présidente : SEDRATI Khadidja (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : BENSOUILAH Fatima Zohra (MCB – U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinatrice : BENLATRECHE Moufida (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2024 – 2025

*« Nous remercions Allah, le Tout-Puissant,
dont la puissance et la Majesté nous ont
toujours accordé la force de surmonter les
épreuves et les découragements. Nous Lui
sommes reconnaissants de nous avoir donné
le courage, la force et la santé nécessaires
tout au long de notre parcours pour
accomplir ce travail».*

Remerciements

*Avant tout, nous tenons à exprimer nos plus profonds et sincères remerciements à Mme **BENSOUILAH Fatima Zohra** pour son encadrement bienveillant, sa patience inébranlable, ses conseils éclairés, et surtout pour nous avoir accordé sa confiance tout au long de ce travail.*

Grâce à ses remarques pertinentes et son accompagnement précieux, nous avons pu progresser et structurer nos idées avec rigueur et clarté. Qu'elle trouve ici l'expression de notre immense gratitude.

Précieux et Sincères remerciements :

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

*A Mme **BENLATRECHE Moufida** d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

Nous tenons également à remercier l'ensemble des enseignants et intervenants que nous avons rencontrés durant notre cursus, pour la richesse de leur enseignement et leur engagement sans faille. Grâce à eux, nous avons pu élargir nos horizons, approfondir nos connaissances et aiguïser notre esprit critique.

Nos remerciements s'adressent aussi au corps professoral et administratif de l'Université d'avoir mis à notre disposition les moyens nécessaires à la réalisation de ce travail. Enfin, nous gardons une reconnaissance particulière pour toutes les personnes que nous y avons côtoyées : leur accueil chaleureux, leur soutien précieux et leurs conseils avisés ont été d'une aide inestimable.

Ce mémoire marque la fin d'un parcours, mais aussi l'aboutissement de plusieurs mois de travail, d'efforts, de doutes parfois, et de belles découvertes.

Dédicaces

À ma chère mère et à mon cher père,

Il n'existe aucune dédicace qui puisse exprimer tout le respect, l'amour éternel et la profonde gratitude que je ressens pour les sacrifices que vous avez consentis afin de m'offrir une éducation et une vie confortable.

Merci pour tout l'amour et le soin que vous m'avez donnés depuis mon enfance.

Je prie pour que votre bénédiction m'accompagne tout au long de ma vie.

Que ce travail modeste soit la réalisation de vos vœux précieux et le fruit de vos innombrables sacrifices.

Je demande à Dieu Tout-Puissant de vous accorder la santé, le bonheur et la tranquillité d'esprit.

J'espère que vous serez fiers de moi.

À mon merveilleux frère et ma merveilleuse sœur

Vos sourires ont illuminé mon chemin.

Chaque mot d'encouragement a nourri mes rêves. A travers ce parcours, je célèbre notre lien indéfectible.

Merci d'avoir été mes anges gardiens. Cette réussite est aussi la vôtre

*À mon premier ami d'enfance, celui qui m'a fait découvrir le véritable sens de la fraternité et m'a offert tant de moments de bonheur,
mes pensées les plus sincères vont aussi à toi, mon frère Aliwa*

Je souhaite aussi adresser mes remerciements à mes amis et amies :

*Abderrahmane, Taher, Larbi, Oussama, Hamza,
ainsi qu'à Malak, Donia, Manel et Nour El Houda*

*À tous mes amis rencontrés au cours de mon parcours universitaire,
je vous remercie pour votre présence sincère et pour tous les précieux moments partagés.
Une pensée toute particulière va à la grande famille de génétique, à qui j'adresse toute mon estime et ma gratitude.*

À notre Seigneur, Dieu Tout-Puissant, merci de m'avoir donné la vie, la foi, et d'avoir exaucé mes prières pour me permettre d'arriver jusqu'ici

DEGDOUG Mohamed Mounib

Je dédie cet humble travail à :

À moi-même,

Je suis fier du chemin parcouru et reconnaissant envers moi-même pour les efforts constants et la détermination dont j'ai fait preuve. Ce succès est le fruit d'un travail acharné et d'un véritable engagement.

À mon père "BOUHIDEL Mourad"

Tu es mon héros, mon guide et ma plus grande inspiration.

Merci pour ton amour infini, tes sacrifices silencieux et ta présence inconditionnelle.

Chaque jour, tu me montres ce que signifie la force, la patience et la tendresse.

Qu'Allah te préserve, te comble de bonheur et t'entoure de Sa miséricorde.

Tu mérites tout le bien du monde, et je prie pour être toujours à la hauteur de ton amour.

À ma mère " BOUSSOUSSOU Nabila "

Tu es mon premier amour, ma douceur et mon refuge.

Merci pour tes prières, tes câlins qui guérissent tout, et ton amour qui ne faiblit jamais.

Tu m'as appris la patience, la foi et la tendresse sans conditions.

Qu'Allah te protège, t'entoure de Sa miséricorde et te comble de bonheur.

Tu mérites tout le paradis sur terre, et je prie chaque jour pour te rendre ne serait-ce qu'un peu de ce que tu m'as offert.

A mes chers frères Youcef et Safouan

Vous êtes mes premiers amis, mes protecteurs et mes partenaires de folies.

Merci pour vos rires qui illuminent les jours gris,

Votre soutien sans faille et cette complicité qui ne s'explique pas... elle se vit.

Qu'Allah vous préserve, vous guide et vous comble de réussite.

Peu importe la distance ou les désaccords, le sang qui nous lie est plus fort que tout

Et à mon fidèle compagnon à quatre pattes, Minou ,

Pour sa présence apaisante et ses ronrons réconfortants lors des nuits de travail, pour avoir marché sur mon clavier plus de fois que je ne peux compter - c'est peut-être grâce à toi si ce projet a fini par ressembler à quelque chose.

À tous mes amis croisés sur le chemin de l'université,

Mounib, Larbi, Hamza, Tahar, Yasser, Oussama

merci pour votre sincérité et ces moments partagés, aussi précieux qu'inoubliables.

Un merci spécial à ma chère famille de génétique – vous avez toute mon admiration et ma plus profonde gratitude

BOUHIDEL Naoufel Abdarahmen

Je dédie ce travail à :

À mes parents, Ma mère Samia et mon père Noureddine

Pour l'amour sans faille, le soutien indéfectible et les sacrifices silencieux qui ont rendu ce jour possible.

À mes frères et sœurs,

Pour leur présence, pilier de réconfort et source de force.

À mes enseignants,

Pour leur transmission exigeante et bienveillante, éclairant mon chemin.

À mes amis,

Pour leur fidélité et ces mots qui ont porté mes doutes.

À vous tous,

ma profonde reconnaissance.

TABCHICHE Larbi

Table des matières

Résumé

Introduction.....	1
Bibliographie	3
I. Le rein	3
1. Anatomie descriptive du rein.....	3
2. Histologie du rein.....	3
2.1. Le néphron	4
3. Physiologie du rein.....	6
3.1 Fonction exocrine.....	6
3.2. Fonction endocrine.....	6
3.3. Fonctions métaboliques.....	7
II. La carcinogénèse du rein	7
1. Historique	7
2. Épidémiologie du cancer du rein.....	8
2.1 Dans le monde	8
2.2. En Afrique.....	10
2.3. En Algérie	11
3. Facteurs de risques	12
3.1. Les facteurs non génétiques	12
3.1.1. Le tabac	12
3.1.2. L'obésité.....	12
3.1.3. Risques professionnels	13
3.1.4. Le diabète	13
3.1.5. L'hypertension artérielle (HTA)	14
3.1.6. L'alcool	14
3.2. Les facteurs génétiques	14
3.2.1. Les antécédents familiaux	14
3.2.2. Les syndromes héréditaires	14
3.2.2.1. Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)	15
3.2.2.2. Carcinome papillaire à cellules rénales héréditaire (HPRC)	15
3.2.2.3. Léiomyomatose héréditaire et carcinome à cellules rénales (HLRCC)	15
3.2.2.4. Syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD)	15

3.2.2.5. Sclérose tubéreuse (ST)	16
4. Signes et symptomatologie clinique.....	16
5. Diagnostic	16
5.1. Consultation médicale initiale.....	16
5.2. Examens biologiques	17
5.3. Examens d'imagerie.....	17
6. Traitements	17
6.1. Chirurgie	17
6.2. Thérapies ciblées.....	17
6.3. Immunothérapie	17
7. Classification histologique des tumeurs rénales.....	18
7.1. Tumeurs malignes du rein.....	18
7.1.1. Carcinome à cellules rénal à cellules claires (CCRCC)	18
7.1.2. Le carcinome à cellules rénal à cellules papillaire (CCRCP).....	18
7.1.3. Le carcinome à cellules rénal à cellules chromophobe (CCRCCCh)	19
7.1.4. Le carcinome de Bellini	19
7.2. Tumeurs bénignes du rein.....	19
7.2.1. L'oncocytome ou adénome oncocytaire.....	19
7.2.2. L'angiomyolipome	19
8. Classification des tumeurs	20
8.1. Classification TNM.....	20
8.2. Le grade nucléaire de Fuhrman.....	20
III. Génétique du cancer rénale.....	21
1. Les gènes impliqués.....	21
1.1. Le gène <i>VHL</i> (Von Hippel-Lindau)	21
1.2. Le gène <i>VEGF</i> (Vascular Endothelial Growth Factor)	22
1.3. Le gène <i>MET</i> (Mesenchymal Epithelial Transition)	22
1.4. Le gène <i>FH</i> (Fumarate Hydratase).....	23
1.5. Le gène <i>BAP1</i> (BRCA1-associated protein 1)	23
1.6. Le gène <i>BHD</i> (Birt-Hogg-Dubé)	24
1.7. Le gène <i>TP53</i>	24
2. Voies de signalisation cellulaire et cancer du rein	24
2.1. Voie <i>VHL/HIF/VEGF</i>	24

2.2. La voie <i>PI3K/Akt/mTOR</i>	25
2.3. Voie <i>Ras/MAPK</i> (protéine kinase activée par les mitogènes).....	26
3. Implication thérapeutique des voies.....	26
4. Le gène d'intérêt dans l'étude: <i>ECA</i> " L'enzyme de conversion de l'angiotensine "	27
4.1. Le système rénine-angiotensine (SRA).....	27
4.2. Les récepteurs de l'Ang-II : AT1-R et AT2-R.....	28
4.3. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (<i>ECA</i>)	29
4.5. Rôle biologique de L' <i>ECA</i>	31
4.6. L'implication de l'Angiotensine II dans la carcinogénèse rénale	31
4.7. Gène <i>ECA</i>	32
4.8. Polymorphismes génétiques du gène <i>ECA</i>	33
- Polymorphisme d'insertion/délétion (I/D)	33
Patients et méthodes	35
1. Population d'étude.....	35
1.1. Populations malades.....	35
1.2. Population témoins	35
2. Etude moléculaire	35
2.1. Extraction de l'ADN.....	36
2.1.1. Principe de l'extraction de l'ADN.....	36
2.2. Génotypage du polymorphisme I/D de l' <i>ECA</i>	36
2.2.1. Préparation du milieu réactionnel (mix).....	37
2.2.2. Contrôle des produits de la PCR	39
3. Analyse statistique	39
3.1. Statistique descriptive	39
3.2. L'enquête analytique.....	39
3.3. Calcul de l'odds ratio	40
3.4. Les intervalles de confiance	40
3.5. Choix de la "p value "	40
Résultats et discussion	41
1. Etude statistique.....	41
1.1 Répartition des patients selon le sexe.....	41
1.2 Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	42
1.3 Répartition des patients selon les antécédents médicaux personnels	43

1.3.1. Répartition des patients selon le diabète	43
1.3.2. Répartition des patients selon l'hypertension artérielle (HTA)	44
1.4. Répartition des patients selon la consommation du tabac	44
1.5. Répartition des patients selon la consommation d'Alcool	45
1.6. Répartition selon les antécédents familiaux (ATCD.F)	50
1.7. Répartition des patients selon les données cliniques et anatomo-pathologiques	47
1.7.1. Répartition des patients selon la localisation tumorale	47
1.7.2. Répartition des patients selon le type histologique	48
1.7.3. Répartition des patients selon le grade de Fuhrman	49
1.7.4. Répartition des patients selon le stade et la taille de tumeur	50
2. Etude moléculaire	51
Conclusion et perspectives	55
Références bibliographiques	
Annexes	

Liste des abréviations

- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **AKT** : Protéine kinase B
- **Ang I** : Angiotensine I
- **Ang II** : Angiotensine II
- **ARA-2** : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
- **AT1-R** : Récepteur de l'angiotensine II de Type 1
- **AT2-R** : Récepteur de l'angiotensine II de Type 2
- **ATP** : Adénosine triphosphate
- **BAP1** : BRCA1-associated protein-1
- **BET**: bromure d'éthidium
- **BHD** : Birt-Hogg-Dubé
- **BRAF** : Proto-oncogène B-Raf (protéine kinase)
- **Ca²⁺** : Calcium
- **CCB** : Carcinome de Bellini
- **CCR** : Carcinome à cellules rénales
- **CCRCC** : Carcinome à cellules rénales à cellules claires
- **CCRCP** : Carcinome à cellules rénales à cellules papillaires
- **CCRCCh** : Carcinome à cellules rénales à cellules chromophobes
- **c-KIT** : Proto-oncogène c-KIT
- **D/D** : polymorphisme délétion délétion
- **dATP** : désoxyadénosine triphosphate
- **dCTP**: désoxycytidine triphosphate
- **dGTP**: désoxyguanosine triphosphate
- **dNTP** : Désoxyribonucléotide Triphosphate
- **dTTP** : Désoxthymidine Triphosphate
- **ECA** : Enzyme de conversion de l'angiotensine
- **ECA1** : Enzyme de conversion de l'angiotensine 1
- **ECAs** : Enzyme de conversion de l'angiotensine somatique
- **ECA_t** : Enzyme de conversion de l'angiotensine testiculaire
- **EPO** : Érythropoïétine
- **ERK** : Extracellular signal-regulated kinases
- **FH** : Fumarate hydratase

- **FLCN** : Folliculin
- **GMP** : Guanosine monophosphate
- **HGF** : Hepatocyte growth factor (facteur de croissance hépatocytaire)
- **HGFR** : Hepatocyte growth factor receptor (récepteur du facteur de croissance hépatocytaire)
- **HIF** : Facteur inductible par l'hypoxie
- **HIF-1 α** : Facteur inductible par l'hypoxie 1-alpha
- **HLRCC** : Leiomyomatose héréditaire et cancer du rein
- **HNPCC** : Syndrome de Lynch (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer)
- **HPRC** : Carcinome papillaire à cellules rénales héréditaire
- **HTA** : Hypertension artérielle
- **I/D** : Polymorphisme insertion/délétion
- **I/I** : Polymorphisme insertion/insertion
- **IGF-1** : Insulin-like Growth Factor-1
- **IMC** : Indice de masse corporelle
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **K⁺** : Potassium
- **Mg²⁺** : Magnésium
- **MgCl₂** : Chlorure de Magnésium
- **MEK** : Mitogen-activated protein kinase kinase
- **mTOR** : Mammalian target of rapamycin
- **Na⁺** : Sodium
- **PAX2** : Paired box gene 2
- **Pb** : Paires de bases
- **PCR** : Polymerase Chain Reaction
- **PDGF** : Platelet-derived growth factor
- **PDGFR** : Platelet-derived growth factor receptor
- **PI3K** : Phosphoinositide 3-kinase
- **PIGF** : Placental Growth Factor
- **PTEN** : Phosphatase and tensin homolog
- **RAS** : Proto-oncogènes des protéines G monomériques
- **RAF** : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
- **RTK** : Récepteurs à activité tyrosine kinase
- **S6K1** : Ribosomal protein S6 kinase 1

- **SDS** : Sodium dodécyle sulfate
- **SNC** : Système nerveux central
- **SNPs** : Polymorphismes nucléotidiques simples
- **SPSS** : **Statistical Package for the Social Sciences**
- **SRA** : Système rénine-angiotensine
- **STB** : Sclérose tubéreuse de Bourneville
- **TBE 1X**: Tris Borate EDTA
- **TDM** : Tomodensitométrie
- **TM** : Température de dénaturation
- **TNM** : Tumeur, Node, Métastase
- **TP53** : Protéine p53 (suppresseur de tumeur)
- **TSC** : Sclérose tubéreuse complexe
- **TSC1** : Tuberous Sclerosis Complex 1
- **TSC2** : Tuberous Sclerosis Complex 2
- **UV**: Ultra violet
- **VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor
- **VEGF-1** : Vascular Endothelial Growth Factor-1
- **VEGFR** : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
- **VHL** : Von Hippel-Lindau

Liste des figures

Figure 1 : Structure du rein	3
Figure 2 : Structure de néphron	4
Figure 3 : Fonctions du néphron	5
Figure 4 : Les variations des taux d'incidence à travers le monde.....	9
Figure 5 : Les taux d'incidence du cancer du rein en Afrique	10
Figure 6 : Les taux de mortalité du cancer du rein en Afrique	11
Figure 7 : Grades de Fuhrman	21
Figure 8 : Voie VHL/HIF/VEGF.....	25
Figure 9 : Voie PI3K/AkT/mTOR	26
Figure 10 : Système rénine-angiotensine.....	28
Figure 11 : Représentation schématique du système rénine-angiotensine.....	28
Figure 12 : Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	30
Figure 13 : Structures des domaines de l'ECAs et de l'ECA _t	31
Figure 14 : Localisation du gène de l' <i>ECA</i>	32
Figure 15 : Organisation du gène de l' <i>ECA</i> Humaine	32
Figure 16 : Polymorphisme génétique de l' <i>ECA</i>	33
Figure 17 : Répartition des patients selon le sexe.....	45
Figure 18 : Répartition des patients selon tranche d'âge.....	46
Figure 19 : Répartition des patients selon le type histologique	52
Figure 20 : Répartition des patients selon le grade de Fuhrman.....	53
Figure 21 : Répartition des patients selon le stade et la taille de tumeur	54
Figure 22 : Photographie du profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène <i>ECA</i> sur gel d'agarose 2%.	55

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les taux d'incidence et de mortalité du cancer dans le monde	9
Tableau 2 : Les taux d'incidence et de mortalité du cancer en Algérie.....	11
Tableau 3 : Préparation du mélange réactionnel	39
Tableau 4 : Tableau de contingence	41
Tableau 5 : Répartition des patients selon le diabète.....	47
Tableau 6 : Répartition des patients selon l'HTA	48
Tableau 7 : Répartition des patients selon le Tabac	48
Tableau 8 : Répartition des patients selon la consommation d'alcool.....	49
Tableau 9 : Répartition des patients selon la présence des ANTC.F.....	50
Tableau 10 : Répartition des patients selon la localisation tumorale.....	51
Tableau 11 : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène <i>ECA</i> dans notre population d'étude.....	56

Résumé

Le cancer du rein est une affection hétérogène complexe, connu par son diagnostic tardif et son mauvais pronostic. Au fil des années, son incidence et sa mortalité ne cessent d'augmenter ce qui a poussé les chercheurs à rechercher de nouveaux facteurs à risque susceptibles d'apporter un meilleur suivi thérapeutique aux patients atteints.

Notre étude de type cas-témoin comporte une population de 15 cas de CCR et 30 témoins. L'objectif de notre travail était d'identifier certains facteurs de risque et paramètres histopathologiques, ainsi que d'éventuelle association entre le polymorphisme insertion (I) /délétion (D) du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) et la survenue du cancer du rein. La détermination du génotype a été effectuée selon une amplification par PCR suivie d'un contrôle de PCR sur gel d'agarose.

L'étude statistique indique d'une part, une fréquence élevée du cancer du rein à partir de l'âge de 45 ans avec un âge moyen de $56,60 \pm 10,769$. Le sexe masculin était le plus affecté par le CCR par rapport au sexe féminin (2,7). Ainsi, le type le plus commun du CCR est le carcinome rénal à cellules claires. En outre, la majorité des cancers du rein avaient des grades (II-III, 80%) et stades (pT3, 40%) assez avancés. D'une autre part, l'analyse moléculaire des patients et des témoins pour le gène étudié complétée par le calcul de la *p-value* indique l'absence d'association entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et la cancérogénèse rénale.

Il serait intéressant d'appliquer des statistiques plus approfondies sur un effectif plus élargi des populations d'étude. Cela permettrait de confirmer notre résultat.

Mots-clés : cancer du rein, gène *ECA*, polymorphisme ID, PCR.

Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) is a complex and heterogeneous disease, known for its late diagnosis and poor prognosis. Over the years, its incidence and mortality rates have continued to rise, prompting researchers to investigate new risk factors that could improve therapeutic management for affected patients.

Our case-control study included a population of 15 RCC cases and 30 controls. The aim was to identify certain risk factors and histopathological parameters, as well as a possible association between the ACE I/D polymorphism and the development of RCC. Genotyping was performed using polymerase chain reaction (PCR) followed by agarose gel electrophoresis.

Statistical analysis indicated a high frequency of RCC from the age of 45, with a mean age of 56.60 ± 10.769 years. Males were more affected than females (ratio: 2.7). The most common histological subtype was clear cell renal carcinoma. Additionally, most RCC cases presented with advanced grades (II-III, 80%) and stages (pT3, 40%). On the other hand, molecular analysis of patients and controls for the studied gene, supplemented by p-value calculations, revealed no association between the ACE I/D polymorphism and renal carcinogenesis.

Further in-depth statistical analysis on larger study populations would be valuable to confirm our findings.

Keywords: Renal cell carcinoma, ACE gene, I/D polymorphism, PCR.

ملخص

يُعد سرطان الكلى مرضًا معقدًا غير متجانس، يُعرف بتشخيصه المتأخر وتشخيصه السريري السيء. على مر السنين، ظلت معدلات الإصابة به والوفيات الناجمة عنه في ارتفاع مستمر، مما دفع الباحثين إلى البحث عن عوامل خطر جديدة قد تساهم في تحسين المتابعة العلاجية للمرضى.

إعتمدت دراستنا من نوع "حالات-شواهد" على عينة مكونة من 15 حالة من سرطان الكلى و30 شاهدًا. هدفت الدراسة إلى تحديد بعض عوامل الخطر والمعايير النسيجية المرضية، بالإضافة إلى تقييم أي ارتباط محتمل بين تعدد الأشكال (I/D) في جين ECA وحدث سرطان الكلى. تم تحديد التركيب الجيني باستخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) متبوعًا بفحص النتائج على هلام الأغاروز.

أظهر التحليل الإحصائي ارتفاعًا في معدل الإصابة بسرطان الكلى بدءًا من عمر 45 سنة، بمتوسط عمر يبلغ 56.60 ± 10.769 سنة. كما كان الذكور أكثر عرضة للإصابة من الإناث (بنسبة 2.7). وكان النوع الأكثر شيوعًا هو سرطان الخلايا الكلوية الصافية. علاوة على ذلك، كانت معظم الحالات في مراحل متقدمة من حيث الدرجة (II-III ، 80%) والمرحلة (pT3 ، 40%) من ناحية أخرى، بين التحليل الجزيئي للمرضى والشواهد للجين المدروس، مدعومًا بحساب القيمة الاحتمالية (p-value) ، عدم وجود ارتباط بين تعدد الأشكال (I/D) في جين ECA وسرطان الكلى.

من المهم تطبيق تحليلات إحصائية أكثر تعمقًا على عينات أكبر من السكان لتعزيز دقة النتائج وتأكيداتها.

الكلمات المفتاحية: سرطان الكلى، جين ECA ، تعدد الأشكال I/D ، تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR).

Introduction

Le carcinome à cellules rénales (CCR) est une tumeur maligne commune du système urinaire, qui représente environ 3 % de l'ensemble des cancers et occupe la troisième place parmi les cancers urologiques, après ceux de la prostate et de la vessie (**Qarro *et al.*, 2013**). Il touche les hommes deux fois plus fréquemment que les femmes, avec un pic d'incidence observé entre 60 et 70 ans (**Peycelon *et al.*, 2011**).

Plusieurs facteurs de risque liés au mode de vie sont associés au développement du carcinome rénal, notamment le tabagisme, l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète, certaines expositions professionnelles ainsi que des facteurs génétiques, comme les antécédents familiaux de cancer rénal (**American Cancer Society, 2025**).

Sur le plan histologique, plusieurs types de cancers rénaux sont décrits. Le plus fréquent est le carcinome à cellules rénales claires (CCRCC), qui représente environ 70 à 85 % des cas (**Demirovic, 2014**). Le carcinome papillaire, deuxième type le plus courant, représente 10 à 15 % des cas. Il est divisé en deux sous-types : type 1 et type 2 (**Blel *et al.*, 2008**). Le carcinome à cellules chromophobes, plus rare, constitue environ 5 % des tumeurs rénales. Bien que ses cellules puissent ressembler à celles du CCRCC, elles présentent des caractéristiques microscopiques distinctes et ont une évolution généralement moins agressive (**Yddoussalah, 2015**). D'autres formes encore plus rares incluent le carcinome tubulaire rénal et le carcinome des tubes collecteurs (carcinome de Bellini), qui représente environ 1 % des cancers rénaux (**Moch *et al.*, 2022**).

L'évaluation de l'extension tumorale repose principalement sur la classification TNM, définie par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC), qui reste le système de référence en raison de sa valeur pronostique reconnue (**Brierley, 2017**). Le grade nucléaire de Fuhrman permet d'évaluer l'agressivité de la tumeur à partir de critères comme la taille et la forme du noyau ainsi que l'aspect des nucléoles. Il distingue quatre grades, dont le grade 4 correspond aux formes les plus agressives (**Patard, 2010**). À ce jour, plusieurs voies de signalisation ont été étudiées dans le cancer du rein, permettant le développement de thérapies ciblées. Cependant, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont à l'exploration, notamment l'étude de l'implication d'autres voies moléculaires, telles que celle du système rénine-angiotensine (SRA).

L'ECA ou l'enzyme de conversion de l'angiotensine est une enzyme qui occupe une place centrale dans le système rénine-angiotensine (SRA) et participe activement à la régulation de l'angiogenèse. Son implication dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins suggère un rôle potentiel dans la carcinogenèse rénale, en favorisant l'approvisionnement des tumeurs en oxygène et en nutriments essentiels à leur croissance. Parmi les variations génétiques du gène de l'ECA, le polymorphisme insertion/délétion (I/D) a particulièrement retenu l'attention. Ce polymorphisme module l'expression et l'activité de l'enzyme, ce qui pourrait influencer la susceptibilité au cancer du rein, son agressivité ou sa progression. Plusieurs études épidémiologiques ont d'ailleurs associé ce variant à divers cancers humains, renforçant l'hypothèse d'une contribution de l'ECA dans les mécanismes de tumorigenèse rénale (**Sampaio, 2000**).

L'objectif de notre étude était de :

- Définir les facteurs de risque et d'identifier les causes génétiques du cancer du rein à travers une étude bibliographique et une étude statistique.
- Démontrer une possible association entre un marqueur génétique (le polymorphisme insertion/délétion de l'ECA) et la carcinogenèse rénale.

Bibliographie

I. Le rein

1. Anatomie descriptive du rein

Le système urinaire est composé de deux reins, deux uretères : un gauche et un droit, une vessie et un urètre.

Le rein est un organe pair, situé dans la région abdominale, en dehors du péritoine, au niveau des deux premières vertèbres lombaires. Chez un adulte moyen, il pèse environ 150 grammes. Sa forme est celle d'un haricot et ses dimensions sont approximativement de 12 cm de longueur et de 5 cm de largeur (Standring., 2021).

2. Histologie du rein

Le rein est entouré par une capsule conjonctive recouverte de tissu adipeux péri rénal. Son parenchyme se compose de deux zones distinctes : le cortex rénal en périphérie et la médulla au centre. **La région corticale** est caractérisée par des formations arrondies, les **glomérules**. Chez l'homme, **la région médullaire** est constituée de formations coniques, au nombre d'environ douzaine, appelées **pyramides de Malpighi** (Standring., 2021).

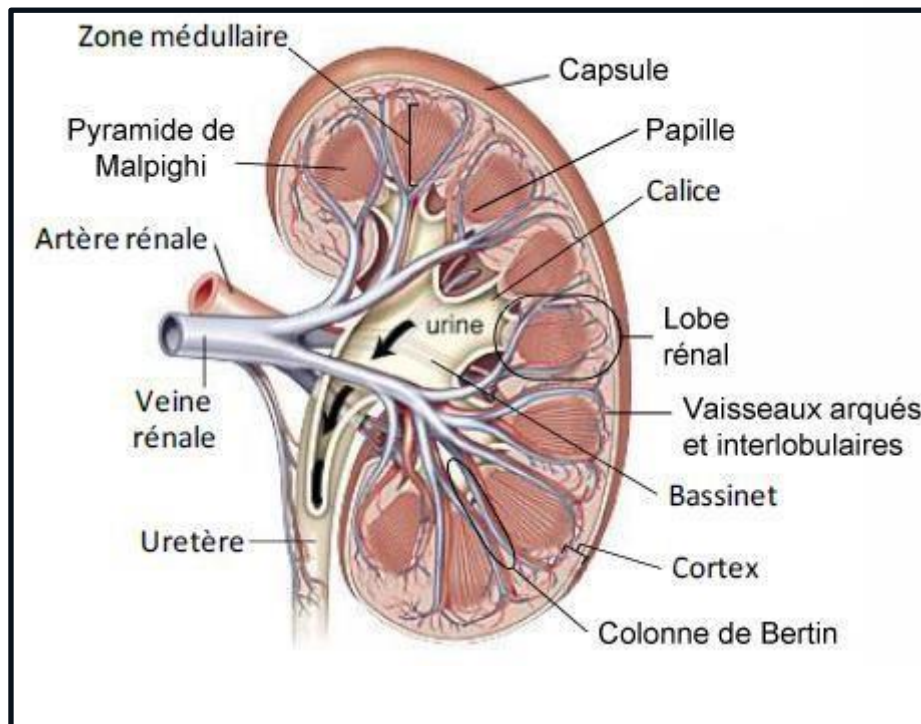


Figure 01 : structure du rein (Keck., 2012)

2.1. Le néphron

Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle du rein, jouant un rôle essentiel dans la formation de l'urine. Chaque rein contient environ 1 million de néphrons, qui sont constitués de plusieurs segments anatomiques : le glomérule et le tubule urinifère (**Kriz et Kaissling., 2012**).

- **Le glomérule**, situé dans le cortex rénal, contient un peloton de capillaires et élabore l'urine primitive par filtration du sang (**Haraldsson *et al.*, 2008**).
- **Le tube urinifère**, qui traverse le cortex et la médulla, élabore l'urine définitive à partir de l'urine primitive. Il se subdivise en 4 segments : le tube contourné proximal, l'anse de Henle, le tube contourné distal et le tube (ou canal) collecteur (**Schnermann & Briggs., 2013**).

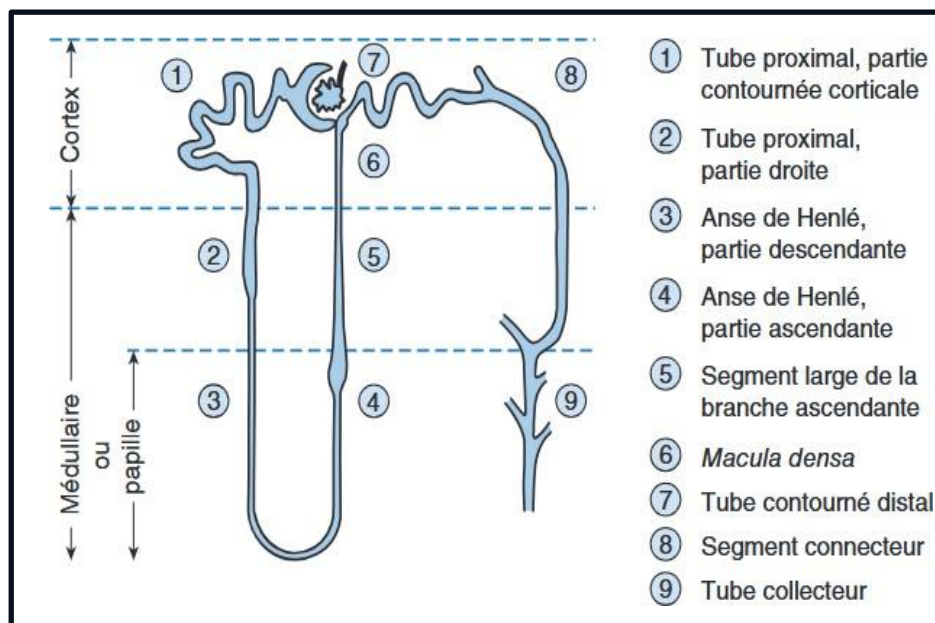


Figure 02 : Structure de néphron (Laville & Martin., 2007)

Les néphrons et les canaux collecteurs accomplissent trois processus basiques pour produire l'urine : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire

Filtration glomérulaire : au cours de la première étape de la production de l'urine, l'eau et la plupart des solutés plasmatiques traversent la paroi des capillaires glomérulaires pour former le filtrat glomérulaire qui s'engage dans la capsule glomérulaire puis dans le tube rénal (**Lacour & Belon., 2016**).

Réabsorption tubulaire : lorsque le filtrat s'écoule dans le tube rénal et le canal collecteur, les cellules tubulaires réabsorbent environ 99% de l'eau filtré et un grand nombre de solutés utiles. Ceux-ci retournent dans le sang qui circule dans les capillaires péri tubulaires et les vaisseaux droits. Noter que le terme d'absorption désigne l'entrer de nouvelles substances dans l'organisme comme cela se produit dans le tube digestif (**Lacour & Belon., 2016**).

Sécrétion tubulaire : lorsque le filtrat s'écoule dans le tube rénal et le canal collecteur les cellules tubulaires sécrètent d'autres substances comme les déchets, les médicaments et les ions excédentaires. Il convient de souligner que la sécrétion tubulaire retire les substances du sang (**Lacour & Belon., 2016**).

Les solutés et les liquides qui se drainent dans les petits et les grands calices constituent l'urine qui est excrétée.

Les néphrons contribuent au maintien de l'homéostasie du volume et de la composition du sang, en filtrant, en réabsorbant et en sécrétant. Cette situation est similaire à celle d'un centre de recyclage : les camions des éboueurs déversent les déchets dans une trémie, et les petits détritrus passent ensuite sur un tapis roulant (filtration glomérulaire du plasma) (**Lacour & Belon., 2016**).

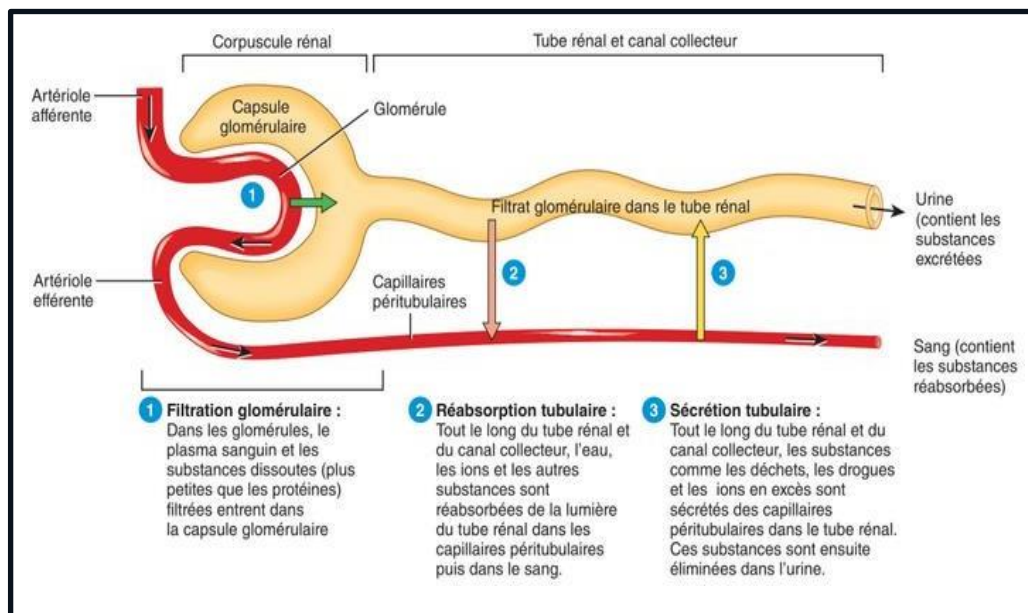


Figure 03 : Fonctions du néphron (Tortora & Derrickson, 2017)

3. Physiologie du rein

Le rein assure plusieurs fonctions essentielles pour l'organisme :

3.1 Fonction exocrine

Il joue un rôle central dans le maintien du volume et de la composition ionique des fluides de l'organisme. Il assure l'équilibre du bilan (quantité) et de la composition (concentration) de nombreux ions mono- ou divalents, tels que le sodium (Na^+), le potassium (K^+), le calcium (Ca^{2+}) ou encore le magnésium (Mg^{2+}). Cette fonction est appelée **homéostasie**.

Le rein participe également à l'excrétion des déchets métaboliques terminaux endogènes, tels que l'urée, la créatinine, l'acide urique et l'oxalate, ainsi qu'à l'élimination des toxines et des médicaments. Le mécanisme d'excrétion varie selon la substance et implique la filtration glomérulaire, accompagnée de modifications tubulaires (**Hall & Guyton., 2021 , Wright & Dantzer., 2021**).

3.2. Fonction endocrine

Le rein représente un véritable organe endocrine, capable de synthétiser et de sécréter un grand nombre d'hormones et de médiateurs autacoïdes. Il joue un rôle essentiel dans la régulation endocrine du volume extracellulaire et de la pression artérielle.

- **La rénine** est une hormone synthétisée exclusivement par le rein. Elle est responsable de l'étape limitante de l'activation du système rénine-angiotensines-aldostérone, qui conduit à la production d'un puissant vasoconstricteur : l'angiotensine II. Cette dernière est également le principal stimulant de la sécrétion d'aldostérone, une hormone impliquée dans la rétention du sodium et l'excrétion du potassium.

- Le rein assure également la synthèse et la libération de **l'érythropoïétine (EPO)**, la principale hormone stimulant la production médullaire des érythrocytes et régulant la masse globulaire. Une carence relative en EPO explique l'anémie observée au cours de l'insuffisance rénale chronique.

- **Les prostaglandines** rénales jouent un rôle important dans l'adaptation de la microcirculation rénale en cas d'hypovolémie et dans l'excrétion rénale du sodium (**Kobori et al., 2007 , Jelkmann., 2013 , Harris & Breyer., 2006**).

3.3. Fonctions métaboliques

Les reins humains représentent moins de 0,5% du poids corporel, mais ils reçoivent de 20 à 30% du débit sanguin cardiaque. Ils sont responsables d'environ 10% de la consommation totale d'oxygène de l'organisme, essentiellement en raison de l'intense activité de synthèse d'ATP nécessaire à la réabsorption de la majorité des solutés minéraux et organiques filtrés par les glomérules. Puisque les réserves énergétiques rénales sous forme de glycogène, de phosphocréatine et de lipides neutres sont très faibles, les reins doivent extraire et dégrader des substrats circulants pour couvrir leurs besoins énergétiques (**Boron & Boulpaep., 2013 , Schnermann & Briggs., 2013**).

II. La carcinogénèse du rein

1. Historique

Le cancer du rein a une histoire ancienne, avec des descriptions anciennes de tumeurs rénales et quelques avancées dans le diagnostic et le traitement.

•Époque ancienne et premières descriptions:

- Ile siècle : Description de « tumeurs abdominales » par les Egyptiens et les Grecs, « cancers rénaux » n'étant pas distinctement présents (**Eknoyan *et al.*, 1999**).
- XVIe XVIIe siècles : Reconnaissance, par les médecins, de « tumeurs rénales » au moment de l'autopsie (**Eknoyan *et al.*, 1999**).
- En 1590, le médecin allemand Daniel Sennert décrit un néoplasie solide de l'organe rénal dans les archives médicales du temps (**Hajdu *et al.*, 2011**).

•Au XIXe siècle, commencent à émerger les premières classifications et les premières interventions chirurgicales :

- En 1810, Franz von Leydig donne une description de tumeurs rénales malignes.
- En 1869, Gustav Simon réalise la première néphrectomie réussie pour une tumeur.
- En 1883, Paul Grawitz observe des tumeurs qui ressemblent à ce qu'on pense être du tissu surrénalien, ce qui le conduit à proposer le terme d'hypernéphrome (et qui sera reconnu plus tard comme carcinome à cellules rénales).

•XXe siècle : Progrès en termes de diagnostic et traitements :

- 1900 à 1950 : Amélioration des techniques chirurgicales et radiologiques (urographie intraveineuse)
- 1960 à 1970 : Naissance de la classification histologique.
- 1971 : Angiographie rénale pour le diagnostic.
- 1980 à 1990 : Immunothérapie (interleukine-2, interféron).
- 1990 à 2000 : Mutations génétiques identifiées (VHL, maladie de von Hippel-Lindau).

(Fuhrman *et al.*, 2011 , Rosznberg *et al.*, 1984 , Latif *et al.*, 1993)

•XXIe siècle : Thérapies ciblées et immunothérapie moderne :

- 2005 : Autorisation des anti-angiogéniques (sunitinib, sorafénib), cibles VEGF (**Motzer *et al.*, 2007**).
- 2015 à 2020 : Inhibiteurs de checkpoint immunitaires (**Motzer *et al.*, 2018**).
- 2020s : Combinaisons et personnalisation thérapeutiques.

Ces développements ont changé le pronostic du cancer du rein, passant d'une maladie qui s'avérait le plus souvent mortelle à une maladie mieux contrôlée grâce à de nouvelles thérapies (**Motzer *et al.*, 2021**).

2. Épidémiologie du cancer du rein

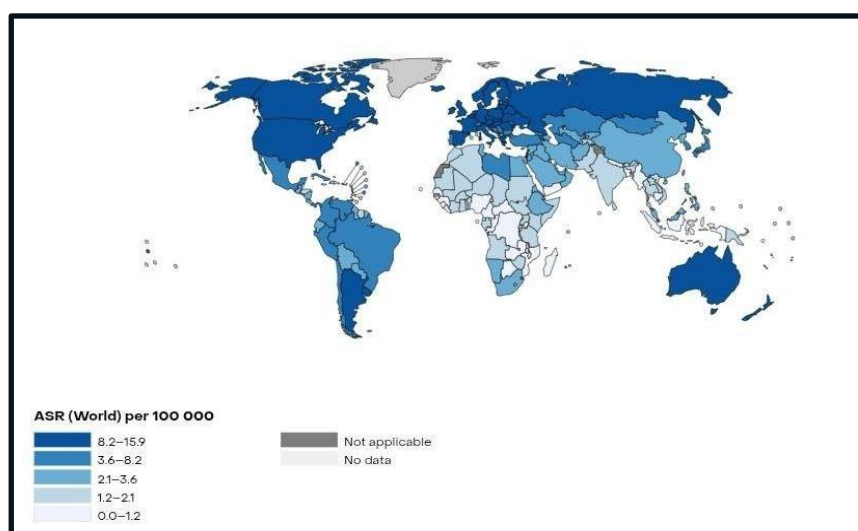
2.1 Dans le monde

Le cancer du rein est le 14e cancer le plus fréquent dans le monde, représentant 2,2 % de l'ensemble des cancers, avec plus de 434 840 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, le nombre de décès annuels dans le monde est estimé à 155 953 (**Globocan., 2022**). Il se classe au troisième rang des tumeurs urologiques, après les cancers de la prostate et de la vessie, mais demeure le plus mortel (**Institut National du Cancer., 2023**). Son incidence est deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes avec un sex ratio homme/femme de 1,5 :1, la fréquence atteignant son maximum entre 60 et 70 ans (**Sung *et al.*, 2021**).

Tableau 01 : Les taux d'incidence et de mortalité du cancer du rein dans le monde

Cancer	New cases				Deaths			
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk
Lung	2 480 675	1	12.4	2.9	1 817 469	1	18.7	2.0
Breast	2 296 840	2	11.5	5.1	668 103	4	6.8	1.4
Colorectum	1 926 425	3	9.6	2.1	904 019	2	9.3	0.84
Prostate	1 467 854	4	7.3	3.7	397 430	8	4.1	0.61
Stomach	968 784	5	4.9	1.1	660 175	5	6.8	0.69
Liver	866 136	6	4.3	1.0	758 725	3	7.8	0.85
Thyroid	821 214	7	4.1	0.91	47 507	24	0.49	0.05
Cervix uteri	662 301	8	3.3	1.5	348 874	9	3.6	0.79
Bladder	614 298	9	3.1	0.84	220 596	13	2.3	0.17
NHL	553 389	10	2.8	0.60	250 679	11	2.6	0.24
Oesophagus	511 054	11	2.6	0.61	445 391	7	4.6	0.50
Pancreas	510 992	12	2.6	0.53	467 409	6	4.8	0.47
Leukaemia	487 294	13	2.4	0.50	305 405	10	3.1	0.29
Kidney	434 840	14	2.2	0.51	155 953	16	1.6	0.16

Il présente une incidence plus élevée en Europe, en Amérique du Nord, en Australie/Nouvelle-Zélande et au Japon, où il se classe en moyenne au 7^e rang des cancers les plus fréquents. L'augmentation du nombre de cas observée dans ces pays pourrait s'expliquer par un recours plus fréquent aux examens d'imagerie, entraînant davantage de découvertes fortuites, ainsi que par la progression de certains facteurs de risque, notamment l'obésité et le vieillissement de la population. (Sung *et al.*, 2021 ; Centre international de recherche sur le cancer., 2022).

**Figure 04** : Les variations des taux d'incidence du cancer du rein à travers le monde (Globocan., 2022).

1. *Journal of the American Medical Association*, 1997; 277: 1039-1043.



1

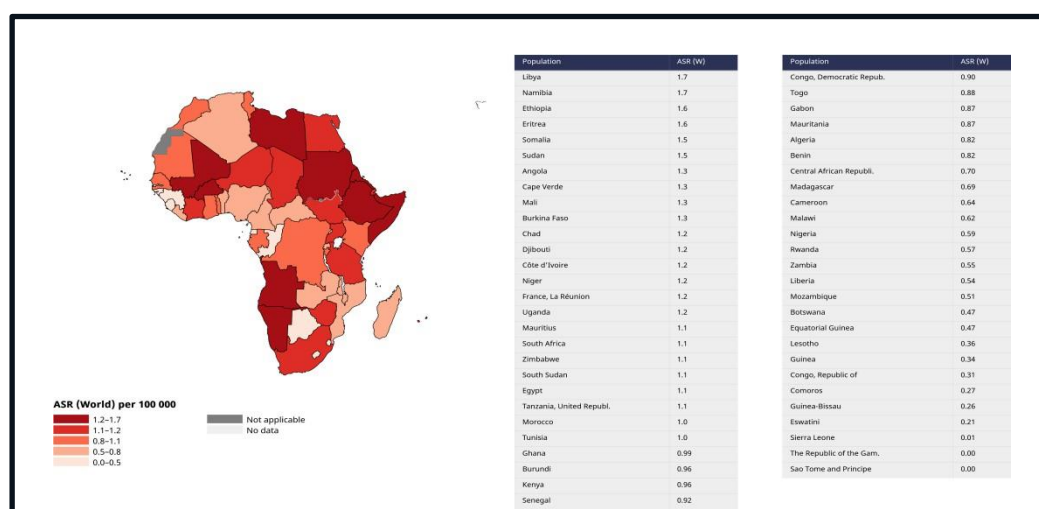


Figure 06 : Les taux de mortalité du cancer du rein en Afrique

2.3. En Algérie

D'après les données de Globocan 2022, le cancer du rein est classé au 20^e rang des cancers les plus fréquents en Algérie. Environ 729 nouveaux cas sont enregistrés chaque année, dont 57 % chez les hommes (419 cas) et 43 % chez les femmes (310 cas). Le nombre de décès s'élève à 371, ce qui représente près de 51 % des cas diagnostiqués (**Globocan., 2022**).

Tableau 02 : Les taux d'incidence et de mortalité du cancer du rein en Algérie

Cancer	New cases				Deaths			
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk
Breast	14 601	1	22.6	6.3	4 893	1	13.7	2.2
Colorectum	7 747	2	12.0	2.0	4 380	3	12.2	1.0
Lung	5 040	3	7.8	1.4	4 599	2	12.9	1.3
Prostate	3 514	4	5.4	1.9	1 333	7	3.7	0.19
Bladder	3 240	5	5.0	0.90	1 818	5	5.1	0.43
Stomach	2 785	6	4.3	0.72	2 250	4	6.3	0.57
Thyroid	2 519	7	3.9	0.55	358	19	1.0	0.07
NHL	2 226	8	3.4	0.51	1 187	8	3.3	0.27
Brain CNS	2 038	9	3.1	0.44	1 575	6	4.4	0.38
Cervix uteri	1 799	10	2.8	0.94	1 013	11	2.8	0.57
Leukaemia	1 731	11	2.7	0.34	1 167	9	3.3	0.24
Nasopharynx	1 608	12	2.5	0.37	971	12	2.7	0.26
Gallbladder	1 193	13	1.8	0.32	785	14	2.2	0.19
Pancreas	1 168	14	1.8	0.30	1 136	10	3.2	0.30
Ovary	1 147	15	1.8	0.57	795	13	2.2	0.44
Hodgkin lymphoma	999	16	1.5	0.18	278	20	0.78	0.06
Larynx	961	17	1.5	0.28	627	17	1.8	0.17
Multiple myeloma	770	18	1.2	0.21	655	16	1.8	0.18
Liver	755	19	1.2	0.19	663	15	1.9	0.17
Kidney	729	20	1.1	0.18	371	18	1.0	0.09

Selon une étude réalisée dans l'ouest algérien, le cancer rénal touche principalement des sujets âgés, notamment entre la sixième et la septième décennie de vie, avec une prédominance masculine, une symptomatologie polymorphe et une découverte souvent fortuite (**Harir *et al.*, 2015**).

L'incidence du cancer du rein augmente régulièrement en Algérie, faisant de cette maladie un problème de santé publique croissant. Cette tendance reflète l'influence importante de facteurs de risque liés au mode de vie, tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle (HTA) et l'obésité, qui contribuent à la hausse de sa prévalence et de son incidence dans le pays (**Bouabdallah *et al.*, 2022** , **Boudjema *et al.*, 2021**).

3. Facteurs de risques

Le cancer du rein est une maladie complexe et multifactorielle, dont l'apparition peut être influencée par une combinaison de facteurs génétiques et non génétiques.

3.1. Les facteurs non génétiques

Le cancer du rein est une maladie complexe et multifactorielle, dont l'apparition peut être influencée par une combinaison de facteurs génétiques et non génétiques

3.1.1. Le tabac

Les substances chimiques contenues dans la fumée de cigarette, comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les nitrosamines, peuvent endommager les cellules rénales et provoquer des mutations de l'ADN. Ces altérations augmentent considérablement le risque de développement de tumeurs malignes (**Hunt *et al.*, 2005**).

Il a été établi que les fumeurs ont jusqu'à deux fois plus de risque de développer un cancer du rein que les non-fumeurs. Même après l'arrêt du tabac, le risque ne disparaît pas immédiatement, mais il peut être progressivement réduit au fil des années. Cette persistance souligne l'importance d'un arrêt de l'intoxication tabagique précoce si l'on veut limiter les dommages à long terme (**Hunt *et al.*, 2005** ; **Rusmaully *et al.*, 2021**).

3.1.2. L'obésité

L'obésité ou le surpoids sont des facteurs de risque reconnus de cancer du rein (**Solans *et al.*, 2020**). Ils seraient responsables de 30% des cancers du rein en Europe (**Calle.,**

2004) d'après une importante revue de la littérature, une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) de 5 kg/m² augmenterait le risque de cancer du rein de 24% chez les hommes et de 34% chez les femmes (**Renehan., 2008**).

Ce facteur a d'abord identifié chez les femmes puis ; plus récemment chez les hommes , en raison des perturbations métaboliques qu'elle entraîne. L'excès de masse corporelle favorise une inflammation chronique, qui peut être à l'origine de stress oxydatif et de dysfonctionnements hormonaux. Ces dérégulations incluent notamment une augmentation des niveaux d'insuline, de leptine et d'autres cytokines pro-inflammatoires, susceptibles de stimuler la croissance cellulaire anormale (**Kolb et al., 2016, Park et al., 2014, Lauby-Secretan et al., 2016**).

3.1.3. Risques professionnels

Certaines professions exposent les personnes à des substances chimiques dangereuses, décuplant ainsi le risque de voir apparaître un cancer du rein au cours de sa vie. Parmi les produits incriminés, on retrouve les solvants organiques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, ainsi que les pesticides. Ces agents toxiques peuvent provoquer des mutations génétiques en perturbant les mécanismes de réparation de l'ADN et en endommageant les cellules rénales (**Messas., 2024**).

Les travailleurs des industries chimique, agricole et métallurgique sont particulièrement exposés à ces risques. Des études ont également mis en lumière le rôle néfaste des métaux lourds, comme le cadmium, dans l'augmentation de l'incidence du cancer du rein (**Messas., 2024**).

3.1.4. Le diabète

Le diabète, en particulier le diabète de type 2, est reconnu comme un facteur associé à un risque accru de 40 à 50 % de développer un cancer du rein par rapport aux non-diabétiques (**Sciacca, et al., 2012**).

L'hyperglycémie chronique et l'activation de la voie IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) pourraient favoriser la prolifération cellulaire et l'angiogenèse, augmentant le risque de tumeurs rénales (**Papa & Belfiore., 2018**).

3.1.5. L'hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque indépendant et significatif du cancer du rein (**Wang *et al.*, 2014**). Plusieurs études, dont une vaste étude de cohorte nationale coréenne, ont montré que des niveaux élevés de pression artérielle systolique ou diastolique sont associés à un risque accru de cancer du rein, même après ajustement pour d'autres facteurs de risque et les traitements antihypertenseur (**Kim *et al.*, 2020**).

La relation entre HTA et cancer du rein semble indépendante de l'obésité, ce qui suggère que l'hypertension agit par des mécanismes propres pour favoriser la carcinogenèse rénale (**Sanfilippo *et al.*, 2014**).

3.1.6. L'alcool

L'alcool est reconnu comme un cancérogène avéré, responsable d'une augmentation du risque pour plusieurs cancers, notamment ceux de la bouche, du pharynx, de l'œsophage, du foie, du sein et du côlon-rectum (**Rumgay *et al.*, 2021**).

Cependant, pour le cancer du rein, certaines études ont montré que la consommation d'alcool n'a pas d'effet négatif, voire pourrait avoir un effet protecteur (**Rehm & Shield., 2014**). Malgré cela, il est conseillé de limiter la consommation d'alcool, car l'alcool peut interférer avec les traitements médicamenteux du cancer du rein et affecter la santé des reins en général (**Davody., 2023**).

3.2. Les facteurs génétiques

3.2.1. Les antécédents familiaux

Le cancer du rein peut être influencé par des antécédents familiaux, bien que la majorité des cas soient sporadiques (sans lien héréditaire). Seulement environ 1 à 5 % des cancers du rein sont liés à une prédisposition génétique héréditaire. Ces formes familiales surviennent souvent à un âge plus précoce que les cas sporadiques (**Shuch *et al.*, 2014**).

Les personnes ayant un parent au premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) atteint d'un cancer du rein présentent un risque deux à quatre fois plus élevé de développer la maladie (**Scelo *et al.*, 2017**).

3.2.2. Les syndromes héréditaires

Plusieurs syndromes héréditaires sont associés à un risque accru de cancer du rein , notamment la maladie de von Hippel-Lindau (VHL), caractérisée par des tumeurs rénales à cellules claires, des kystes et d'autres tumeurs affectant la rétine ou le cerveau, le syndrome

de Birt-Hogg-Dubé (BHD), la leiomyomatose héréditaire (HLRCC) , le syndrome de Lynch (HNPCC) et la sclérose tubéreuse complexe (TSC) (**Linehan & Ricketts., 2019**).

3.2.2.1. Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)

C'est la forme la plus fréquente de cancer du rein héréditaire. Elle est causée par une mutation du gène *VHL* sur le chromosome 3p25-26 (**Valeri & Cussenot., 2003**). Les personnes atteintes présentent un risque accru de développer divers types de tumeurs et de kystes, tels que des carcinomes rénaux à cellules claires, des phéochromocytomes (tumeurs des glandes surrénales), des kystes pancréatiques, des tumeurs des cellules des îlots de Langerhans, des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) et de la rétine, des tumeurs du sac endolymphatique de l'oreille interne, ainsi que des cystadénomes de l'épididyme (**Walther et al., 1999**).

L'âge moyen de découverte est souvent jeune, vers 25 (**Valeri & Cussenot., 2003**).

3.2.2.2. Carcinome papillaire à cellules rénales héréditaire (HPRC)

Ce syndrome est lié à des mutations activatrices du proto-oncogène *MET* sur le chromosome 7q31. Il se caractérise par le développement de multiples carcinomes papillaires bilatéraux, généralement de bas grade, souvent à partir de l'âge de 19 ans mais avec une médiane autour de 41 ans. Contrairement à d'autres syndromes, il ne présente pas de manifestations extrarénales (**Schmidt et al., 2004**).

3.2.2.3. Léiomyomatose héréditaire et carcinome à cellules rénales (HLRCC)

Ce syndrome, aussi appelé syndrome de Reed, est causé par une mutation du gène de la fumarate hydratase (*FH*). Il est associé à des tumeurs musculaires lisses bénignes (léiomyomes) et à un risque accru de carcinome papillaire à cellules rénales de type 2, souvent plus agressif (**Ho TH & Jonasch., 2014**).

3.2.2.4. Syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD)

Ce trouble génétique rare, lié au gène BHD (17p11.2), affecte la peau, les poumons et les reins. Il augmente le risque de différents types de tumeurs rénales, y compris le carcinome chromophile et le carcinome à cellules claires (**Ho TH & Jonasch., 2014**).

3.2.2.5. Sclérose tubéreuse (ST)

Due à des mutations des gènes *TSC1* (9q34) et *TSC2* (16p13), cette maladie provoque des tumeurs bénignes dans plusieurs organes, y compris les reins, où elle peut favoriser le développement de carcinomes chromophobes et à cellules claires ainsi que d'angiomyolipomes (Ho TH & Jonasch., 2014).

4. Signes et symptomatologie clinique

Les signes et la symptomatologie clinique du cancer du rein sont souvent absents aux premiers stades de la maladie, ce qui rend sa détection difficile. Cependant, à mesure que la tumeur se développe, plusieurs symptômes peuvent apparaître :

- Présence de sang dans les urines (hématurie) (Ljungberg *et al.*, 2022).
- Douleur au dos ou sur le côté (douleur du flanc) (Ljungberg *et al.*, 2022).
- Masse palpable dans l'abdomen ou le flanc (Ljungberg *et al.*, 2022).
- Fatigue et anémie (Motzer *et al.*, 2022).
- Perte de poids et perte d'appétit (Motzer *et al.*, 2022).
- Fièvre inexpliquée et sueurs (Motzer *et al.*, 2022).
- Hypertension artérielle (Capitanio & Montorsi., 2021).
- Anomalies biologiques (Capitanio & Montorsi, 2021).

5. Diagnostic

Le diagnostic du cancer du rein repose principalement sur des examens cliniques, biologiques et d'imagerie médicale.

5.1. Consultation médicale initiale

Le diagnostic débute par un interrogatoire médical et un examen clinique à la recherche de symptômes (hématurie, douleurs abdominales ou lombaires, masse palpable rare) et d'antécédents à risque (Messas, 2023).

5.2. Examens biologiques

Des analyses sanguines mesurant notamment l'azote uréique et la créatinine pour évaluer la fonction rénale (**Heng *et al.*, 2009**).

5.3. Examens d'imagerie

- Échographie rénale (**Sidhu *et al.*, 2018**).
- Scanner thoraco-abdominal injecté (TDM) (**van der Molen *et al.*, 2018**).
- IRM (**Pedrosa *et al.*, 2020**).
- Radiographie thoracique, scintigraphie osseuse, scanner cérébral (**Ljungberg *et al.*, 2022**).

6. Traitements

Le traitement du cancer du rein dépend du stade du cancer, de l'état de santé général du patient et du risque de progression de la tumeur. Les options de traitement comprennent la chirurgie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie (**Hsieh *et al.*, 2023**).

6.1. Chirurgie

La chirurgie est le traitement principal du cancer du rein. Elle est souvent utilisée pour enlever la tumeur et peut être curative si le cancer est localisé. La néphrectomie totale, qui consiste à enlever tout le rein, est le traitement de première intention pour les cancers localement avancés. La néphrectomie partielle, qui consiste à enlever seulement la tumeur, peut-être une option pour les petites tumeurs ou si les deux reins sont atteints (**Campbell *et al.*, 2021** , **Peyronnet *et al.*, 2022**)

6.2. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées bloquent spécifiquement la croissance des cellules cancéreuses ou des vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur. Les médicaments utilisés peuvent être le bevacizumab, l'everolimus, le sorafenib, le sunitinib et le temsirolimus (**Motzer *et al.*, 2023**).

6.3. Immunothérapie

L'immunothérapie stimule le système immunitaire du patient pour lutter contre le cancer. Elle peut être utilisée seule ou en association avec des thérapies

ciblées. L'interféron alpha et l'interleukine 2 sont des substances utilisées en immunothérapie (Coppin *et al.*, 2011).

7. Classification histologique des tumeurs rénales

Le cancer du rein ne se présente pas sous un seul type tumoral, mais constitue plutôt un groupe hétérogène de plusieurs types de tumeurs ayant traits morphologiques et génétiques caractéristiques.

7.1. Tumeurs malignes du rein

7.1.1. Carcinome à cellules rénal à cellules claires (CCRCC)

Le carcinome rénal à cellules claires est la forme la plus fréquente de cancer du rein, représentant 70 à 80 % des cas. C'est une tumeur très hétérogène, classiquement jaune chamois et très hémorragique. Sur le plan cytogénétique et moléculaire, les carcinomes rénaux à cellules claires (CRCC) se caractérisent par des délétions du chromosome 3, associées, dans 60 à 70 % des cas sporadiques, à une altération du gène *VHL*. Histologiquement, il est constitué de cellules à cytoplasme optiquement vide, en raison de leur richesse en lipides et en glycogène. Ces cellules sont associées à une stroma-réaction vasculaire très développée, souvent accompagnée de remaniements hémorragiques importants. (Netto & Epstein., 2010).

7.1.2. Le carcinome à cellules rénal à cellules papillaire (CCRCP)

Le carcinome papillaire représente la deuxième forme la plus fréquente de cancer du rein (10 à 15 % des cas), après le carcinome à cellules claires. Il se subdivise en deux sous-types principaux (Blal *et al.*, 2008).

- **Carcinome papillaire-type 1**: Tumeur bien délimitée, de couleur jaune blanchâtre, présentant une architecture papillaire. Les cellules sont petites, cubiques et sans atypie, correspondant à un bas grade de Fuhrman et associé à un bon pronostic. Elle peut Parfois être multiple ou bilatérale, notamment dans le contexte d'insuffisance rénale chronique ou de formes héréditaires (Moch *et al.*, 2022).

- **Carcinome papillaire-type 2** : Tumeur agressive, hétérogène, souvent infiltrante et présentant des remaniements hémorragiques. Les cellules sont de grandes taille, cylindriques, à cytoplasme éosinophile, avec une pluristratification nucléaire. Elle est associée à un haut grade de Fuhrman et un pronostic défavorable (Moch *et al.*, 2022).

7.1.3. Le carcinome à cellules rénal à cellules chromophobe (CCRCCh)

Il représente environ 10 % des tumeurs rénales de l'adulte, avec une sex-ratio équilibrée entre l'homme et la femme. Ce type de tumeur a généralement un comportement moins agressif que les autres formes de cancer du rein. Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur jaune doré, bien limitée, sans cicatrice centrale ce qui permet de la distinguer de l'oncocytome. Sur le plan histologique, les cellules présentent des contours cytoplasmiques nets, de petits noyaux plissés (ou fripés), entourés d'un halo clair (**Petersson *et al.*, 2010**).

7.1.4. Le carcinome de Bellini

Aussi nommé **carcinome des tubes collecteurs**, ce type de tumeur est extrêmement rare, représentant moins de 1 % de l'ensemble des tumeurs rénales. Macroscopiquement très agressive, elle se présente comme une masse blanchâtre, centrale, indurée, localement avancée. Une de ces formes particulières est le **carcinome médullaire**. Histologiquement, il s'agit d'une tumeur agressive, caractérisée par des structures tubulaires de taille variables, disposées dans un stroma fibreux. Les cellules, très éosinophiles, présentent une atypie marquée (**Amin *et al.*, 2009**).

D'autres formes de carcinomes rénaux, bien que rarement rencontrées, ont également été décrites :

- Le CCR multiloculaire à cellules claires.
- Le carcinome rénal médullaire.
- Le carcinome rénal associé à la translocation Xp11
- Le carcinome associé avec le neuroblastome
- Le carcinome rénal mucineux tubuleux à cellules fusiformes

7.2. Tumeurs bénignes du rein

Il s'agit principalement de l'oncocytome et de l'angiomyolipome :

7.2.1. L'oncocytome ou adénome oncocyttaire

C'est une tumeur bénigne d'origine épithéliale représentant 5 % des tumeurs rénales (**Moch *et al.*, 2022**).

7.2.2. L'angiomyolipome

Tumeur mésenchymateuse constituée en proportion variable de tissus adipeux, de fibres musculaires lisses et de vaisseaux sanguins. Elle touche principalement les femmes.

Le diagnostic peut être posé sur un scanner non injecté, grâce à la mise en évidence d'une densité négative, Signe la présence de graisse intratumorale.

Le principal risque évolutif de cette tumeur est le saignement (Hémorragie dans le rétropéritoine ou dans la voie excrétrice), en particulier lorsque son diamètre dépasse 4 cm. Les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville présentent fréquemment de volumineux angiomyolipomes bilatéraux (**Moch *et al.*, 2022**).

8. Classification des tumeurs

8.1. Classification TNM

La classification du cancer en fonction de son extension anatomique constitue un facteur déterminant majeur du pronostic et du choix thérapeutique.

Elle repose sur les critères du système de classification **TNM**, qui prend en compte : la taille de la tumeur, l'invasion veineuse, l'atteinte de la capsule rénale, l'extension à la surrénale ou aux ganglions lymphatiques, ainsi que la présence éventuelle de métastases à distance (**Brierley *et al.*, 2017**).

Chaque composante du système **TNM** est désignée par le terme **catégorie**.

- La **catégorie T** décrit les caractéristiques de la tumeur primitive (taille, extension locale).
- La **catégorie N** évalue l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
- La **catégorie M** indique la présence ou l'absence de métastases à distance.

Cette classification a été élaborée et publiée par l'**Union Internationale Contre le Cancer (UICC)** (Annexe 01).

8.2. Le grade nucléaire de Fuhrman

Le grade nucléaire de Fuhrman, proposé en 1982, constitue l'un des systèmes histopronostiques les plus utilisés pour évaluer les carcinomes rénaux, en particulier le carcinome à cellules rénales. Ce système repose sur l'analyse morphologique des noyaux des cellules tumorales, en tenant compte de trois critères principaux : la taille nucléaire, la forme des noyaux et la proéminence des nucléoles. À mesure que le grade augmente, on observe des noyaux plus volumineux, des contours plus irréguliers et des nucléoles de plus en plus

apparents, visibles à des grossissements plus faibles (objectif $\times 10$ ou $\times 20$). Le grade varie de 1 à 4, le grade 1 correspondant à des noyaux petits et réguliers avec des nucléoles peu ou pas visibles, et le grade 4 à des noyaux très volumineux, irréguliers, avec des nucléoles proéminents et souvent multiples (Wasserman., 2024).

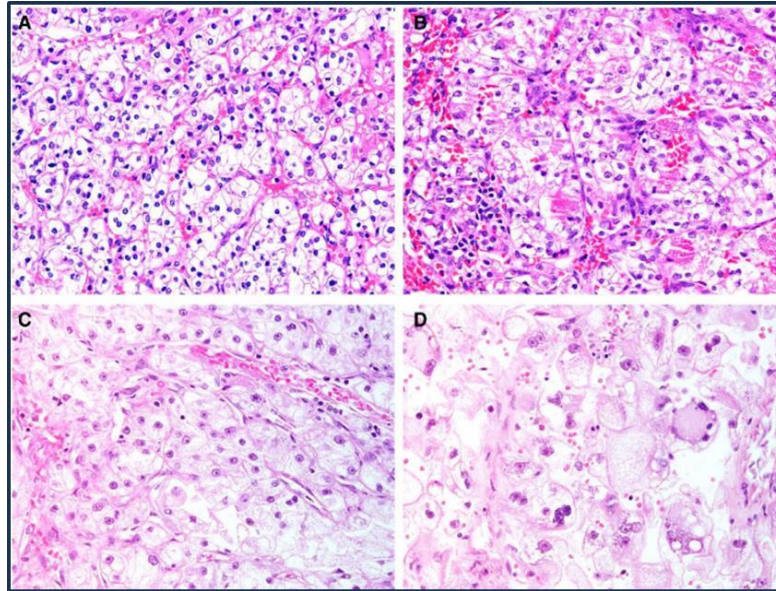


Figure 07 : Grades de Fuhrman (Li *et al.*, 2013)

A : Grade 1 / B : Grade 2 / C : Grade 3 / D : Grade

III. Génétique du cancer rénale

1. Les gènes impliquées

Les études génétiques ont révélé une vingtaine de gènes liés au cancer du rein, essentiels au cycle cellulaire. Leur altération provoque des dysfonctionnements, comme l'ont montré les recherches sur les formes héréditaires de cette maladie, éclairant les mécanismes moléculaires des tumeurs rénales.

1.1. Le gène *VHL* (Von Hippel-Lindau)

Le gène *VHL*, un gène suppresseur de tumeur, a été identifié lors de l'étude du syndrome de Von Hippel-Lindau (Linehan *et al.*, 2010). Ce gène est composé de trois exons et est localisé sur le bras court du chromosome 3, précisément en 3p25–26 (Seizinger., 1988)

La délétion de cette région chromosomique (3p25–26) est fortement associée à l'apparition sporadique du carcinome à cellules rénales claires (CCRCC), étant observée dans plus de 80 % des cas (Bukowski *et al.*, 2015)

Le gène *VHL* code pour deux isoformes protéiques fonctionnelles : pVHL30 et pVHL19.

La protéine VHL produite est constituée de deux domaines principaux : le domaine α et le domaine β . Ces deux domaines jouent un rôle clé dans la suppression de la tumorigénèse, notamment par la régulation de la voie *HIF* (Hypoxia-Inducible Factor) (**Bukowski et al., 2015**, **Gossage et al., 2015**, **Hong et al., 2019**, **Minervini et al., 2019**).

1.2. Le gène *VEGF* (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

Le *VEGF* est un facteur pro-angiogénique majeur, crée en 1989, la famille des VEGFs est constituée de sept (7) protéines, les VEGF : A, B, C, D, E, F et le PlGF (Placental Growth Factor), chacune de ces protéines a un rôle et un mode d'action différent, dont le principal est le VEGF-A (appelé VEGF) (**Reille-Seroussi., 2014**).

Le gène *VEGF* est localisé sur le chromosome 6, dans la région 6p21.3. Il est constitué de huit exons et sept introns, répartis sur une région d'environ 14 kilobases (**Grépin & Pagès., 2009**). Ce gène code notamment pour une forme longue de la protéine VEGF, composée de 206 acides aminés (**Verhoest., 2014**).

L'inactivation du gène *VHL*, entraîne l'accumulation du facteur inductible par l'hypoxie (HIF). Le HIF actif plusieurs gènes, dont le *VEGF*, qui se trouvent ensuite à ses récepteurs sur les cellules endothéliales pour stimuler l'angiogenèse tumorale (**Méjean & Lebret., 2008**), ainsi que, il joue un rôle clé dans la néoangiogenèse (**Ferrara & Gerber., 2003**).

Des études ont montré que les polymorphismes du gène *VEGF* peuvent influencer le risque de développer un cancer du rein. Par exemple, l'allèle T du locus -460 du chromosome 6 est fortement associé au carcinome à cellules rénales (**Kim et al., 2010**).

1.3. Le gène *MET* (*Mesenchymal Epithelial Transition*)

Connu sous le nom de proto-oncogène *MET*, ou récepteur du facteur de croissance hépatocytaire (*HGFR*), ce gène code pour un oncogène jouant un rôle essentiel dans la croissance, la survie cellulaire, la différenciation et la migration des cellules (**Lerner et al., 2012**). Le récepteur MET est une tyrosine kinase transmembranaire, dont l'activation biologique est déclenchée par la liaison de son unique ligand, le facteur de croissance hépatocytaire (HGF) (**Zhou et al., 2019**).

Il est situé au niveau du chromosome 7 (7q21-q31), comprend 21 exons et 20 introns, et code une protéine (c-Met) d'environ 120 kDa. Le produit traduit est transformé pour former un

hétérodimère lié par la chaîne α extracellulaire et la chaîne β transmembranaire (**Park et al., 1986**).

Dans le carcinome à cellules rénales claires (CCRCC), l'activation de *MET* est observée dans une proportion significative de cas, que ce soit par surexpression, mutation, ou amplification du gène. Cette dérégulation est souvent associée à un phénotype tumoral agressif, une résistance aux traitements ciblant la voie VEGF, et un pronostic défavorable. Par ailleurs, dans les formes héréditaires de CCRCC, telles que celles associées au syndrome de papille rénale héréditaire, des mutations germinales activatrices de *MET* ont été identifiées, confirmant son rôle oncogénique (**Linehan et al., 2010**).

1.4. Le gène *FH* (Fumarate Hydratase)

Le gène *FH*, responsable de la maladie HLRCC (Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer), est localisé sur le chromosome 1q42.3-43 (**Wei et al., 2006**).

Il code pour une enzyme mitochondriale, la fumarate hydratase, essentielle au fonctionnement de toutes les cellules de l'organisme. Cette enzyme intervient dans le cycle de Krebs, où elle catalyse la conversion du fumarate en malate (**Alam et al., 2005**).

Chez les personnes atteintes, l'activité de la fumarate hydratase est fortement diminuée dans les cellules sanguines et pratiquement absente dans les cellules tumorales 43 (**Wei et al., 2006**).

Le carcinome papillaire rénal présente fréquemment des mutations du gène *FH*, qui agit comme un gène suppresseur de tumeur, bien que les mécanismes précis par lesquels il contribue à la tumorigénèse restent encore mal compris (**Alam et al., 2005**, **Wei et al., 2006**).

1.5. Le gène *BAP1* (*BRCA1-associated protein 1*)

Le gène *BAP1* est un gène suppresseur de tumeur dont les mutations germinales sont associées à un syndrome héréditaire de prédisposition à plusieurs cancers, incluant notamment le mélanome uvéal, le mésothéliome malin et le carcinome rénal à cellules claires (CCRCC) (**Hebert., 2014**).

Les tumeurs associées à la *BAP1*- montraient une perte d'hétérozygotie au niveau du chromosome 3p et une absence d'expression de la protéine BAP1 en immunohistochimie. Ces altérations ont été observées dans des familles atteintes de mélanomes uvéaux, de mélanomes

cutanés et de mésothéliomes malins porteurs de mutations germinales de *BAP1* (Rai *et al.*, 2016).

1.6. Le gène *BHD* (*Birt-Hogg-Dubé*)

Le gène *BHD* aussi nommé *FLCN* « folliculine » est un gène suppresseur de tumeur joue un rôle crucial dans la régulation de la croissance cellulaire et le développement embryonnaire (Nickerson *et al.*, 2002). Situé sur le chromosome 17p11.2, et code pour la folliculine, une protéine essentielle dans plusieurs fonctions cellulaires cruciales, telles que l'autophagie, la régulation des facteurs de transcription, la détection des acides aminés et la signalisation lysosomale (Sattler & Steinlein., 2023). Les mutations du gène *FLCN* peuvent perturber ces mécanismes, conduisant à l'apparition des symptômes caractéristiques associées à un syndrome génétique rare appelé syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) (Steff, *et al.*, 2010). Les personnes atteintes de ce syndrome présentent un risque élevé de développer des tumeurs rénales bénignes et malignes, notamment de type chromophile (Schmidt *et al.*, 2021).

1.7. Le gène *TP53*

Le gène *TP53*, situé sur le chromosome 17p13.1, est l'un des gènes les plus fréquemment altérés dans les cancers humains, y compris le cancer du rein (Olivier *et al.*, 2010). Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur, essentiel dans la protection du génome et la prévention du cancer. Il joue aussi un rôle clé dans la réponse au stress cellulaire (Bunz, *et al.*, 1999).

2. Voies de signalisation cellulaire et cancer du rein

Dans chaque type histologique de CCR, des voies moléculaires sont impliquées dans les étapes de la carcinogenèse et sont prises en compte dans les choix thérapeutiques.

2.1. Voie *VHL/HIF/VEGF*

Dans le cancer du rein, une mutation fréquente du gène *VHL* conduit à une activation inappropriée du facteur *HIF*, stimulant la production de *VEGF* et favorisant l'angiogenèse tumorale.

Dans le carcinome à cellules rénales claires (CCRCC), la voie de signalisation *VHL/HIF/VEGF* joue un rôle central dans la tumorigenèse. En conditions normales, le gène suppresseur de tumeur *VHL* régule négativement les facteurs induits par l'hypoxie (*HIF-1α* et

HIF-2 α) en les ciblant pour la dégradation protéasomale. En cas d'inactivation ou de mutation de *VHL*, fréquente dans plus de 80 % des CCRCC, les protéines HIF s'accumulent de manière anormale, même en présence d'oxygène. Cela entraîne la surexpression de nombreux gènes cibles, notamment *VEGF* (*Vascular Endothelial Growth Factor*), qui stimule fortement l'angiogenèse tumorale, favorisant ainsi la croissance, la vascularisation et la dissémination de la tumeur (Shen & Kaelin Jr., 2013).

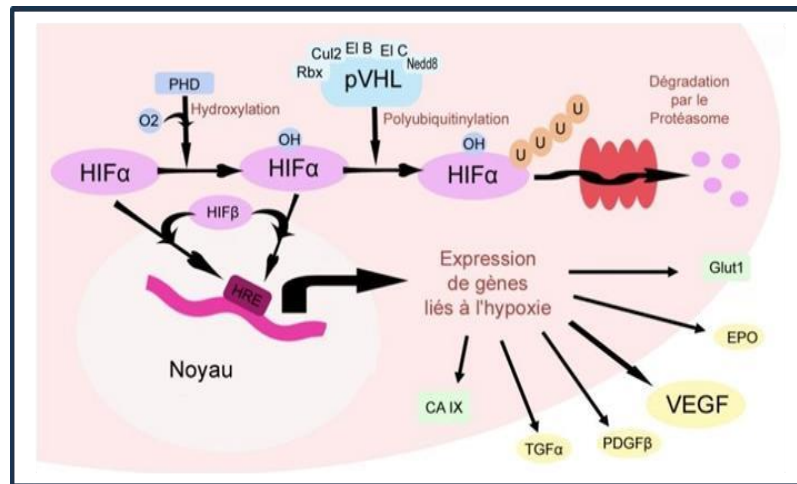


Figure 08 : Voie VHL/HIF/VEGF (Guy *et al.*, 2013)

2.2. La voie PI3K/AkT/mTOR

Cette voie intracellulaire (*PI3K/AKT/mTOR*) est fréquemment dérégulée dans les cellules du cancer du rein (surtout le carcinome rénal à cellules claires). Elle régule la résistance à l'apoptose, la prolifération cellulaire et l'angiogenèse (Xueting Ye *et al.*, 2020).

La perte de fonction du gène suppresseur **PTEN** entraîne une augmentation de la signalisation PI3K/AKT ce qui active en aval **mTOR**, un régulateur clé de la croissance cellulaire (Banumathy & Cairns., 2010).

En effet, une diminution ou absence de PTEN (observée dans 20–30 % des CCR, parfois plus) corrèle avec une activation accrue de cette voie et une survie tumorale renforcée (OncoHEMA., 2016).

L'activation constante de mTOR (via phosphorylation de S6K1 et 4EBP1) est observée dans la majorité des tumeurs à cellules claires (environ 60 %). Cela favorise la traduction des protéines, la prolifération, la survie cellulaire et stimule l'angiogenèse (notamment via HIF-1 α et VEGF) (Robb., 2007).

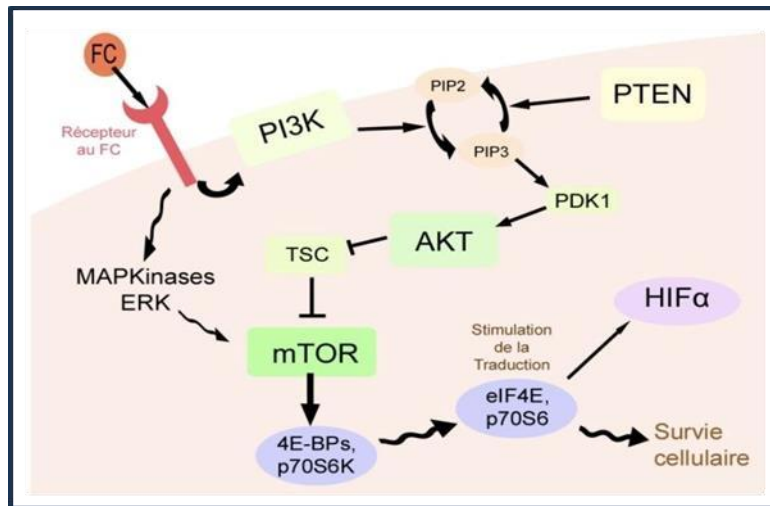


Figure 09 : Voie PI3K/AkT/mTOR (Carey & Siragy., 2003)

2.3. Voie *Ras/MAPK* (protéine kinase activée par les mitogènes)

Elle est activée par les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) après liaison d'un facteur de croissance. La cascade inclut les protéines RAS, RAF, MEK et ERK, aboutissant à l'activation de facteurs de transcription qui modulent la croissance, la différenciation et la survie cellulaire. Des mutations activatrices de RAS ou BRAF sont fréquentes dans les cancers, y compris le cancer du rein, ce qui rend cette voie une cible thérapeutique importante (Santarpia *et al.*, 2012).

3. Implication thérapeutique des voies

Les avancées dans la compréhension de ces voies ont permis le développement de thérapies ciblées qui bloquent spécifiquement les composants clés de ces cascades de signalisation, par exemple :

- Inhibiteurs de tyrosine kinases ciblant les récepteurs VEGFR, PDGFR, et c-KIT
- Inhibiteurs de mTOR
- Inhibiteurs de MEK ou BRAF dans la voie MAPK

Ces traitements visent à freiner la prolifération tumorale, l'angiogenèse et à restaurer l'apoptose des cellules cancéreuses (Edeline *et al.*, 2010).

4. Le gène d'intérêt dans l'étude: *ECA* " L'enzyme de conversion de l'angiotensine "

Le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) code une enzyme clé impliquée dans la régulation de la pression artérielle et l'homéostasie vasculaire (**Rivière., 2009**). Elle joue un rôle central dans le système rénine-angiotensine (SRA) (**Hunyady & Catt., 2006**). Cette enzyme catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, un puissant vasoconstricteur, et inactive la bradykinine, un vasodilatateur. Par ailleurs, l'*ECA* est également produite par les cellules épithélioïdes des granulomes observés dans la sarcoïdose (**Finger *et al.*, 2013**).

4.1. Le système rénine-angiotensine (SRA)

Le système rénine-angiotensine (SRA) joue un rôle clé dans la régulation de la pression artérielle, de l'hémodynamique rénale et du bilan sodé. Il repose sur une cascade de réactions biochimiques : l'angiotensinogène, produit par le foie, est clivé par la rénine, une enzyme sécrétée par les cellules juxta-glomérulaires du rein, pour former l'angiotensine I. Cette dernière est ensuite convertie en angiotensine II (Ang II) par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) (**Paul *et al.*, 2006**).

L'angiotensine II agit principalement via deux types de récepteurs :

- **AT1** : responsable des effets classiques de l'Ang II, tels que la vasoconstriction, la stimulation de la sécrétion d'aldostérone (favorisant la rétention de sodium), ainsi que des effets trophiques (facteur de croissance) (**De Gasparo *et al.*, 2000**).
- **AT2** : dont les effets sont globalement antagonistes à ceux du récepteur AT1 (vasodilatation, antiprolifération, etc.) (**Carey & Padia, 2008**).

Par ailleurs, des systèmes rénine-angiotensine locaux existent dans divers tissus, notamment dans le rein, où tous les composants du SRA (angiotensinogène, récepteurs, enzymes, etc.) peuvent être produits localement, indépendamment du système circulant (**Kobori *et al.*, 2007**).

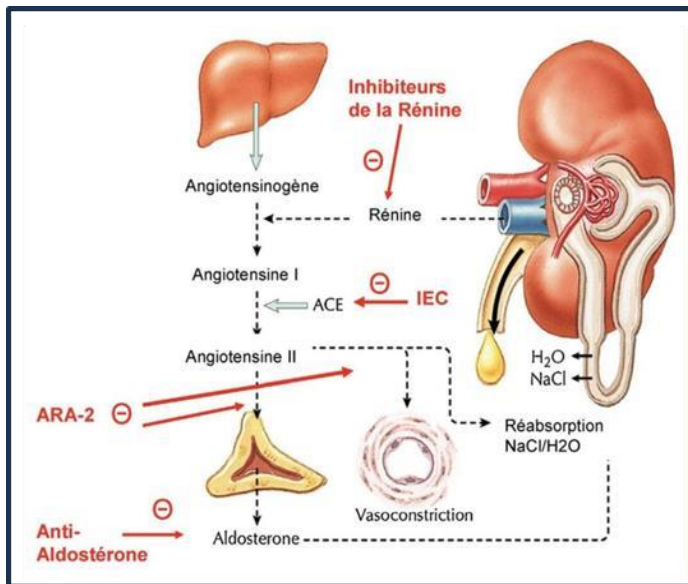


Figure 10 : Système rénine-angiotensine (Verhoest, 2014)

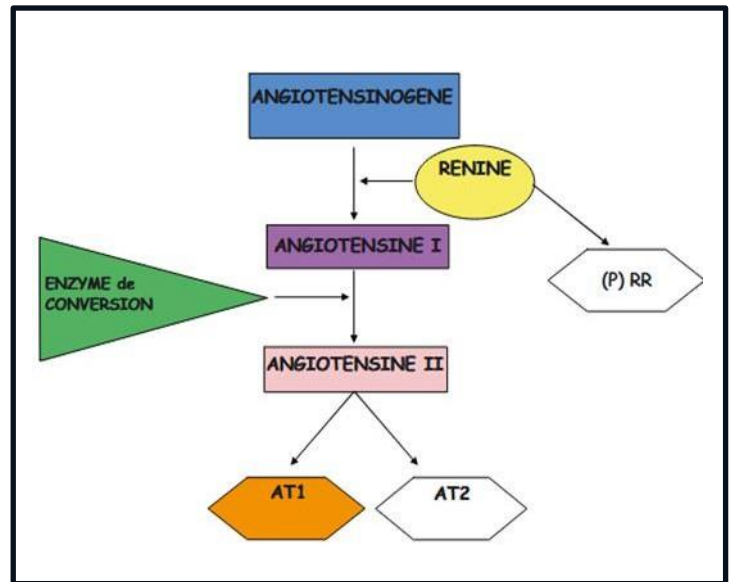


Figure 11 : Représentation schématique du système rénine-angiotensine (Gubler *et al.*, 2009)

4.2. Les récepteurs de l'Ang-II : AT1-R et AT2-R

Ces deux récepteurs font partie de la famille des récepteurs qui ont sept segments transmembranaires. Une fois que l'Ang-II est fixé, ils se hétérodimérisent pour accomplir leurs fonctions physiologiques : la sécrétion de l'aldostérone, la vasoconstriction et le contrôle de l'équilibre hydrosodé. (Oro *et al.*, 2007).

Parallèlement, le AT1-R subit une phosphorylation, une internalisation et ensuite une dégradation, ce qui peut activer diverses voies de signalisation associées aux kinases de tyrosine : Erk, MAPK et jun-K, entraînant ainsi des modifications rénales et cardiovasculaires (Hunyady & Catt., 2006).

Finalement, il semble que l'AT1-R puisse activer certains récepteurs de croissance, tels que l'EGF-R, comme mentionné dans le contexte de l'hypertrophie cardiaque (Smith *et al.*, 2004).

AT2-R, quant à lui, fait appel à des voies de signalisation distinctes en mobilisant les phosphatases, la GMP cyclique et la phospholipase-A2. Il réduit donc la pression artérielle en stimulant la production d'oxyde nitrique et l'augmentation de la natriurèse, tout en diminuant la multiplication cellulaire et favorisant à la fois l'apoptose et la différenciation cellulaire (Dolley-Hitze *et al.*, 2013, Suzuki *et al.*, 2007).

Une concentration élevée d'AT1-R est observée dans divers tissus tumoraux, tels que ceux du sein, de la vessie, de la prostate et du rein. Cela démontre un rapport entre le niveau d'expression de ce récepteur et l'agressivité tumorale (**Dolley-Hitze *et al.*, 2013**).

La surexpression d'AT2-R n'est enregistrée que dans certaines tumeurs agressives telles que le carcinome rénal à cellules claires (**Dolley-Hitze *et al.*, 2010**).

4.3. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA ou angioconvertase) est une glycoprotéine de type dipeptidyl-carboxypeptidase. Elle joue un double rôle : elle active l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Cette enzyme est également produite par les cellules épithélioïdes des granulomes dans la sarcoïdose (**Soubrier *et al.*, 1988**).

Principalement localisée au niveau de l'endothélium vasculaire, en particulier dans les poumons (en raison de leur surface vasculaire étendue), l'ECA ne possède pas d'inhibiteur naturel. Les inhibiteurs utilisés en clinique (dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et de l'infarctus du myocarde avec dysfonction ventriculaire gauche) sont donc tous synthétiques. Par ailleurs, l'enzyme existe également sous une forme libre et active de l'enzyme circule dans le sérum, où son activité peut être mesurée (**Baudin., 2005**).

4.4. Structure de L'ECA

L'ECA est une simple chaîne polypeptidique de 1340 acides aminés (**Coates., 2003**). Elle est composée de quatre domaines différenciés (Figure 12), un court domaine intracellulaire C-terminal (24 acides aminés), un domaine transmembranaire hydrophobe (20 acides aminés) assurant l'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire, et deux domaines extracellulaires homologues (60 % de similarité), chacun possédant un site actif de fixation du zinc (**Deddish *et al.*, 1998**).

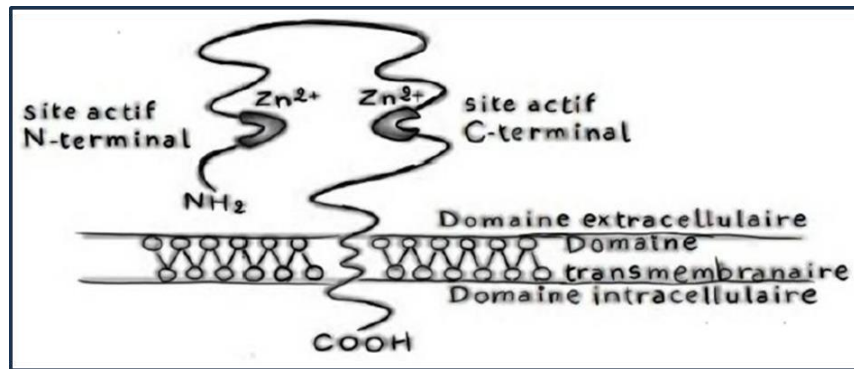


Figure 12 : Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Dzau *et al.*, 2001)

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) existe sous deux isoformes : ECA somatique (ECAs) et ECA testiculaire (ECAt) (Ehlers & Riordan., 1989).

L'ECAs est codée par un gène de 21 kb sur le chromosome 17q23, comprenant 26 exons, et produit une protéine de 1306 résidus (140-170 kDa) (Wei *et al.*, 1991). Il est exprimé dans divers tissus (endothélium vasculaire, rein, intestin, macrophages, cerveau). Sa **glycosylation** est essentielle pour son activité et sa stabilité thermique, le domaine N étant plus stable que le domaine C (O'Neill *et al.*, 2008).

L'ECAt, issue du même gène *ECA* (17q23) que l'ECAs mais produite par épissage alternatif, est une protéine de 732 acides aminés (90-110 kDa) possédant un unique domaine actif identique au domaine C-terminal de l'ECAs ; exprimée exclusivement dans les testicules (cellules germinales et de Sertoli), elle joue un rôle clé dans la fertilité masculine en assurant la maturation et la mobilité des spermatozoïdes grâce à son activité enzymatique supérieure à celle du domaine C isolé de l'ECAs, bien que sa stabilité thermique soit moindre en raison d'une glycosylation réduite (4 sites contre 7) et de l'absence du domaine N (Wei *et al.*, 1991 , Ehlers et Riordan, 1989 , Corvol *et al.*, 1995 , Hubert *et al.*, 1991).

Les deux domaines diffèrent par leur spécificité de substrat, leur activité physiologique, et leur dépendance aux ions chlorure (le domaine C en nécessite davantage) (Anthony *et al.*, 2012).

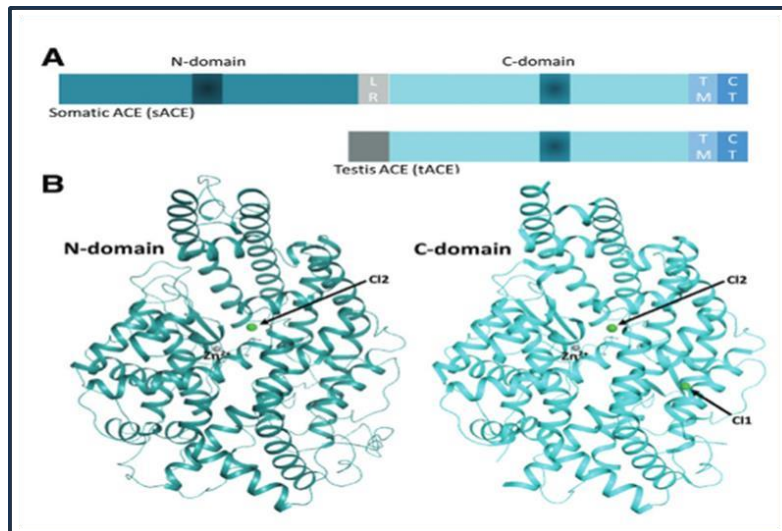


Figure 13 : Structures des domaines de l'ECA somatique (ECAs) et de l'ECA testiculaire (ECAt) (Corradi *et al.*, 2006)

4.5. Rôle biologique de L'ECA

L'ECA est une métalloprotéase à zinc dont l'activité enzymatique est conditionnée par la présence à la fois de l'atome de zinc et du chlore, lesquels altèrent la conformation allostérique du site actif, lui conférant ainsi sa spécificité pour les substrats dipeptidiques.

L'ECA joue un double rôle : elle convertit l'angiotensine I en angiotensine II, tout en dégradant la bradykinine en kinines inactives et les peptides neuronaux tels que la substance P et les enképhalines, ainsi que la LH-RH. Un niveau élevé d'ECA dans le plasma et dans les parois vasculaires favoriserait la production d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine (Baudin., 2005).

4.6. L'implication de l'Angiotensine II dans la carcinogénèse rénale

L'angiotensine II (Ang-II) joue un rôle important dans la carcinogénèse rénale principalement via l'activation de ses récepteurs, notamment le récepteur de type 1 (AT1-R). Cette activation favorise plusieurs mécanismes clés dans la progression tumorale (Cazaubon *et al.*, 2006).

L'Ang-II induit l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF-A), ce qui stimule la néoangiogenèse, un processus essentiel pour la croissance et la survie des tumeurs rénales (Verhoest *et al.*, 2013). Elle active également des voies de signalisation intracellulaires telles que la voie PI3-kinase/Akt, qui permettent la prolifération cellulaire et la croissance tumorale (Verhoest *et al.*, 2013).

L'Ang-II peut induire la surexpression de facteurs impliqués dans la croissance tumorale, comme PAX2, et son blocage par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-2) peut inhiber ces effets (**Verhoest et al., 2013**).

Par ailleurs, la surexpression du récepteur AT2 induit une apoptose via la caspase-3, ce qui pourrait avoir un effet opposé à celui de l'AT1-R (**Verhoest et al., 2013**).

Les bloqueurs du système rénine-angiotensine (SRA), incluant les ARA-2, ont montré un effet anti-tumoral en inhibant la sécrétion de VEGF et en améliorant la réponse aux traitements anti-angiogéniques dans le cancer du rein, ce qui se traduit par une meilleure survie sans progression chez les patients traités (**Waeber et al., 2010**).

4.7. Gène *ECA*

Le gène de l'enzyme de conversion (*ECA*) est situé sur le chromosome 17 en position 17q23.3, il a une longueur de 21 kb, constitué de 26 exons et de 25 introns (**Mehri et al., 2005**).

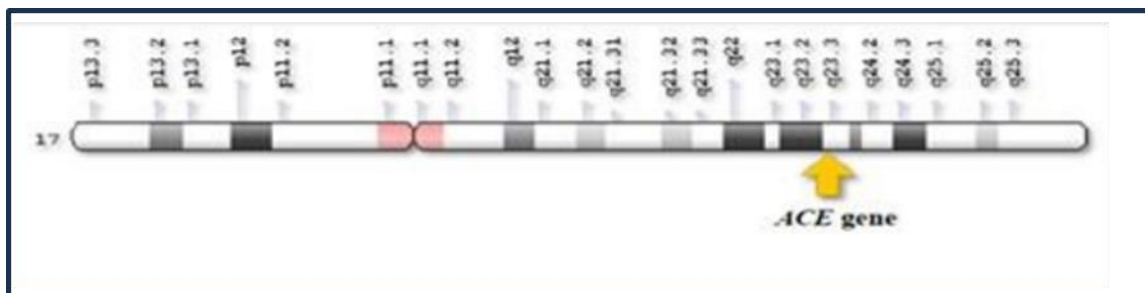


Figure 14 : Localisation du gène de l'*ECA* (**Safer et al., 2016**)

Il est caractérisé par un polymorphisme selon qu'il y ait insertion (allèle I) ou délétion (allèle D) de l'intron 16 (287 bp) (**Rigat et al., 1990**).

Il contient deux promoteurs responsables de la production de deux formes différentes d'*ECA* : l'une somatique, largement distribuée dans l'organisme, et l'autre testiculaire, spécifique aux testicules, est essentielle pour la fertilité masculine (**Harir et al., 2016**).

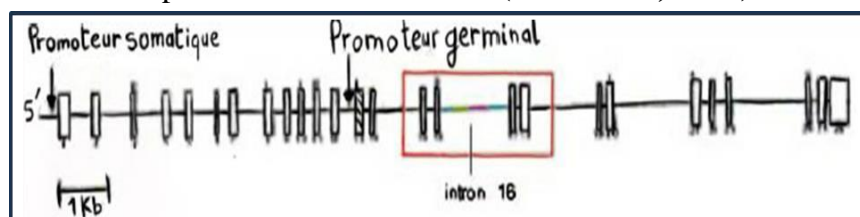


Figure 15 : Organisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Humaine (**Fergelot et al., 2005**).

3.8. Polymorphismes génétiques du gène *ECA*

Plus de 160 polymorphismes génétiques du gène *ECA* ont été recensés, majoritairement des polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs). Parmi ceux-ci, seuls 34 sont localisés dans les régions codantes, dont 18 correspondent à des mutations faux-sens (Sayed *et al.*, 2006).

Par ailleurs, d'autres polymorphismes ont été identifiés dans des régions variables du gène (T-5491C, T-93C, A-240T, T237C, 4656CT2/3). Bien que leur rôle fonctionnel reste inconnu à ce jour, leur lien potentiel avec des pathologies fait actuellement l'objet d'investigations (Laraqui, 2006).

Sur le plan fonctionnel, les individus homozygotes II ont une activité enzymatique de l'*ECA* deux fois plus faible que les DD, tandis que les hétérozygotes ID présentent un taux intermédiaire (Shahmorai *et al.*, 2014).

- Polymorphisme d'insertion/délétion (I/D)

Le polymorphisme rs4646994 du gène *ECA* se distingue par la présence ou l'absence d'une séquence Alu répétitive de 287 pb dans l'intron 16 (Aslbahar *et al.*, 2018), conduisant à trois génotypes possibles : II (insertion homozygote), DD (délétion homozygote) et ID (hétérozygote insertion-délétion) (Motovali-Bashi *et al.*, 2015).

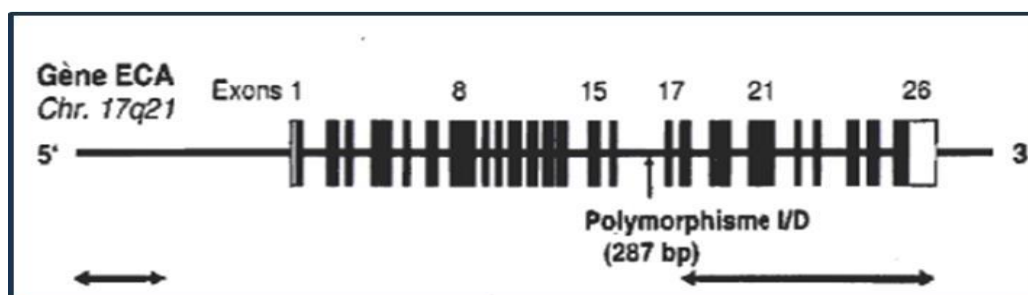


Figure 16 : Polymorphisme génétique de l'*ECA* (Barreto & kriegler, 2003)

Ce variant génétique, le premier identifié comme associé à la performance physique humaine, influence les concentrations plasmatiques et tissulaires d'*ECA*. Les individus hétérozygotes (I/D) présentent des taux intermédiaires, tandis que les homozygotes (I/I ou D/D) ont des niveaux plus élevés ou réduits (Shahmoradi *et al.*, 2014).

De plus, ce polymorphisme est en fort déséquilibre de liaison avec d'autres facteurs génétiques modulant les concentrations sériques d'*ECA*, ce qui pourrait expliquer son impact sur diverses fonctions physiologiques (Poornima *et al.*, 2015).

BIBLIOGRAPHIE

Le rôle fonctionnel de ce polymorphisme a été établi par son influence sur les concentrations plasmatiques de l'enzyme (**Sayed *et al.*, 2006**).

Patients et méthodes

Notre étude est une étude analytique rétrospective de type cas-témoin, couvrant la période de 2016 à 2023, qui a porté sur 2 populations, la population témoin et la population des patients avec un CCR. Notre volet pratique a été réalisé au sein du laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire (Université 1).

Cette étude ayant eu comme principale visée la recherche du polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

1. Population d'étude

L'étude intéresse deux types de populations: une population de 15 malades atteints d'un cancer du rein et une population de 30 témoins présumés sains

Etant donné la rareté du cancer du rein et des contraintes de temps liées à la réalisation de cette étude pratique, nous avons utilisé directement des échantillons d'ADN (cas et témoins) provenant de la collection de notre encadrante, Madame BENSOUILAH.F, préalablement extraits et conservés dans le cadre de sa thèse de doctorat (**Bensouilah, 2021**).

1.1. Populations des patients

Le groupe de patients comprend 15 sujets atteints d'un cancer du rein âgés entre 37 et 74 ans recrutés au sein du service d'urologie de la clinique rénale Daksi de Constantine. Tous les patients inclus ont présenté un cancer du rein prouvé histologiquement tout sexe confondu. Il a été exclu de l'étude tout patient présentant un autre type de cancer ainsi que les patients transfusés.

1.2. Population témoins

Les témoins sont issus de la population générale de référence composée de 30 sujets sains des deux sexes présumés en bonne santé. Ces sujets sont âgés de 37 à 75 ans. Le recrutement des témoins a été réalisé dans les mêmes régions que celles des patients.

2. Etude moléculaire

Notre étude moléculaire s'est effectuée selon 2 étapes: une étape d'extraction d'ADN suivie d'un génotypage du polymorphisme étudié

2.1. Extraction de l'ADN

L'étude génétique vise le génome humain (ADN). Les leucocytes sanguins représentent la source majeure de l'ADN. Les ADN employés dans cette étude ont été préalablement extraits et conservés selon la méthode au NaCl, dont le principe a été détaillé ci-dessus.

2.1.1. Principe de l'extraction de l'ADN

L'extraction de l'ADN consiste en l'isolement des leucocytes du sang total par une lyse hypotonique des globules rouges ; ils seront ensuite traités par :

- un détergent sodium dodécyle sulfate (SDS), qui possède une action lytique sur les membranes cellulaires, il inhibe les nucléases et dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire ; et une protéinase K, qui dénature et dégrade les protéines.
- dans le lysat, l'ADN nucléaire ainsi libéré est associé aux différentes protéines qui seront digérées et éliminées par précipitation au NaCl.
- le surnageant ainsi récupéré est traité par l'éthanol pur, dans lequel une pelote de l'ADN se forme par précipitation.
- l'ADN est solubilisé en phase aqueuse (protocole détaillé en Annexe 3).

2.2. Génotypage du polymorphisme I/D de l'ECA

Le polymorphisme de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) a été analysé en utilisant la méthode traditionnelle de PCR, suivie d'une électrophorèse sur gel d'agarose. Cette technique permet de détecter la présence de l'allèle I (insertion) ou l'absence de l'allèle D (délétion) d'une séquence de 287 paires de bases située dans l'intron 16 du gène *ECA*. En moyenne une PCR comporte 30 à 40 cycles et chaque cycle est composé de trois étapes : dénaturation, hybridation et élongation.

Etape 1 : Dénaturation

Dans la première étape, appelée dénaturation thermique, les deux brins d'ADN sont séparés en utilisant la chaleur pour rompre les liaisons hydrogène entre eux. L'ADN double brin est chauffé à une température de 95°C, qui est supérieure à sa température de dénaturation (T_m). Cette élévation de température permet à l'ADN de passer d'une structure double brin à une structure simple brin. Ces brins simples d'ADN servent ensuite de matrice pendant les cycles d'amplification ultérieurs.

Etape 2 : Hybridation

Une fois les brins d'ADN séparés, la température de la réaction est abaissée (inférieure au T_m des amorces), généralement autour de 45-65°C. À cette température, des amorces spécifiques, courtes séquences d'ADN complémentaires aux extrémités de la séquence cible, sont ajoutées à l'échantillon. Les amorces se lient aux régions complémentaires de l'ADN simple brin, amorçant ainsi la synthèse d'une nouvelle chaîne d'ADN.

Etape 3 : Elongation

À cette étape, une ADN polymérase thermostable, généralement la Taq polymérase, est utilisée. La réaction est maintenue à une température optimale pour l'activité de l'ADN polymérase, généralement autour de 68-72°C. L'ADN polymérase utilise les brins d'ADN simple brin comme matrice et synthétise un nouveau brin d'ADN complémentaire pour chaque brin. Ainsi, des copies de la séquence cible sont produites, et comme la PCR est un processus cyclique, plusieurs cycles d'élongation sont réalisés. À chaque cycle, les brins d'ADN nouvellement synthétisés servent de nouvelles matrices pour la synthèse de brins complémentaires supplémentaires. Cela conduit à une amplification exponentielle de la séquence d'ADN cible spécifique.

2.2.1. Préparation du milieu réactionnel (mix)

Le milieu réactionnel tamponné contient tous les composants nécessaires à la réaction de la PCR. Il comprend les précurseurs nucléotidiques (dATP, dCTP, dTTP, dGTP), qui sont les briques de construction de l'ADN, le cation $MgCl_2$, qui est indispensable pour assurer le bon fonctionnement de l'enzyme et permettre l'incorporation correcte des précurseurs, ainsi que l'ADN polymérase et les amorces. Lors de la préparation du milieu réactionnel, l'ADN extrait du milieu biologique que nous voulons étudier est ajouté à ce mélange. Cet ADN extrait constitue l'échantillon spécifique que nous souhaitons amplifier et analyser lors de la PCR. Avant de procéder à cette étape, les réactifs utilisés dans la PCR nécessitent une dilution préalable selon la formule suivante : $C1XV1=C2XV2$

La séquence des amorces utilisées est comme suit :

ECA sens : 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T3'

ECA anti sens: 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3'

Le milieu réactionnel de la PCR pour l'amplification du gène *ECA* est composé des volumes suivants de chaque constituant.

Tableau 03 : Préparation du mélange réactionnel

Composants Vol (µl)	tube de PCR
H ₂ O	4,02
MgCl ₂ à 1,5 final (50mM)	0,3
Amorce sens (100 ng/µl)	1
Amorce anti-sens (100 ng/µl)	1
Tampon 10X	1
Taq DNA 5U/µl	0,08
dNTP 0,2 final	1,6
DNA 20 à 50 ng/µl	1

Une fois que le mélange réactionnel a été préparé, nous avons prélevé 9 µl de ce mélange dans chaque microtube de PCR. Ensuite, nous avons ajouté 1 µl d'ADN spécifique à chaque patient.

Les conditions pour le déroulement des cycles d'amplification par PCR sont :

Dénaturation initiale : 94 °C pendant 30 minutes.

Dénaturation : 94 °C pendant 30 secondes.

Hybridation : à 57 °C pendant 30 secondes.

Élongation : 72 °C pendant 30 secondes.

Élongation finale: réalisée à 72 °C pendant 4 minutes.

Nombre de cycles : n=35

2.2.2. Contrôle des produits de la PCR

Après avoir réalisé la PCR, nous procédons à une étape de contrôle des produits obtenus. Cela nous permet de vérifier le bon déroulement de la technique et de détecter toute contamination éventuelle de l'ADN. Pour cela, nous utilisons une électrophorèse sur gel d'agarose à 2 % dans une cuve horizontale.

A. Préparation du gel d'agarose avec une concentration de 2%

Tout d'abord, nous préparons le gel en mélangeant 2 g de poudre d'agarose avec 100 ml de tampon TBE 1X (Tris Borate EDTA). Nous ajoutons ensuite 10 µl de bromure d'éthidium

(BET), un colorant fluorescent qui se fixe à l'ADN. Le gel est coulé sur une plaque dans la cuve horizontale et laisser polymériser à l'air libre.

B. Migration électrophorétique et révélation de la PCR

Nous procédons à la migration électrophorétique. Pour chaque puits du gel, nous déposons 10 µl du produit de la PCR mélangé à 2 µl d'un colorant de migration (bleu de bromophénol) qui nous permet de suivre le front de migration. Nous incluons également un échantillon sans ADN (blanc) qui sert de contrôle négatif. Pour déterminer la taille des fragments obtenus, nous ajoutons un marqueur de poids moléculaire de 100 pb dans le dernier puits. Ensuite, nous appliquons une tension de 100 volts sur le gel pendant 1 heure, ce qui provoque la migration des fragments d'ADN à travers le gel.

Une fois la migration terminée, le gel est exposé aux rayons UV dans un transilluminateur.

Les fragments d'ADN marqués au bromure d'éthidium émettent une fluorescence visible, ce qui va permettre de visualiser les bandes correspondantes aux fragments amplifiés.

Cette étape de migration électrophorétique et de révélation nous permet de confirmer la présence des fragments amplifiés et de déterminer leur taille.

3. Analyse statistique

Les données ont été analysées en utilisant le logiciel statistique SPSS (version 23.0).

3.1. Statistique descriptive

Pour l'étude rétrospective, nous avons opté, pour utilisés la statistique Descriptive.

- En ce qui concerne la variante âge des patients et des témoins, les variables quantitatives sont décrites par la moyenne \pm l'écart type (SD). L'âge moyen a été déterminé par calcul de la moyenne (somme de toutes les valeurs d'observation / nombre d'observations). L'écart type \pm SD (mesure de la dispersion autour de la moyenne) nous a permis d'estimer la dispersion de l'âge dans notre population d'étude.

3.2. L'enquête analytique

Dans l'enquête analytique: pour étudier la relation entre un facteur d'exposition et la maladie, nous avons :

- Comparé la moyenne de la variable mesurant l'exposition chez les malades et les non malades.
- Nous avons créé des classes et utilisé des méthodes qualitatives .Ces méthodes permettent de décrire la relation entre le facteur d'exposition et la maladie de manière plus concrète et permet l'utilisation de méthodes statiques plus simples.

Le test utilisé dans ces conditions est le χ^2 .

3.3. Calcul de l'odds ratio

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence :

Il est présenté sous forme de tableau croisé 2x2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne.

Tableau 04 : tableau de contingence.

	Malades	Témoins	Total
Exposée (E+)	a	b	a + b
Non exposés (E-)	c	d	C + d
Total	a + c	b + d	a+ b +c+ d

L'intensité de l'association entre le polymorphisme et la maladie est calculée comme suit:

$$OR = a \times d / b \times c.$$

L'odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (prévalence <5%). Dans ce cas l'odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte pour la population.

3.4. Les intervalles de confiance

L'approche estimative de l'analyse statistique vise à quantifier l'effet étudié et le degré de certitude de cette estimation grâce à un intervalle de confiance, qui identifie généralement une fourchette de valeurs situées de part et d'autre de l'estimation et l'on peut être sûr à 95% de trouvé la valeur réelle. La notion d'un intervalle de confiance repose sur l'idée suivante: Si la même étude était réalisée sur un échantillon différent de patients. Les résultats ne seraient pas identiques, mais seraient proches du résultat véritable qui reste inconnu. L'intervalle de confiance estime cette variation due à l'échantillonnage.

3.5. Choix de la "p value "

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque α). Si la valeur de p calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative. L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0.05, 0.01, 0.001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision. Les résultats sont considérés comme significatifs à $P < 0.05$ et hautement significatifs à $P < 0.01$.

Le seuil 0.01 doit être choisi lorsqu'en complément d'une étude épidémiologique descriptive ; on teste le lien entre deux variables sans que l'on puisse a priori argumenter quand il existe une relation logique entre ces variables.

Résultats et discussion

1. Etude statistique

1.1. Répartition des patients selon le sexe

La population de patients sur laquelle nous avons réalisé notre étude statistique est composée de 15 patients, répartis entre 4 malades de sexe féminin et 11 malades de sexe masculin.

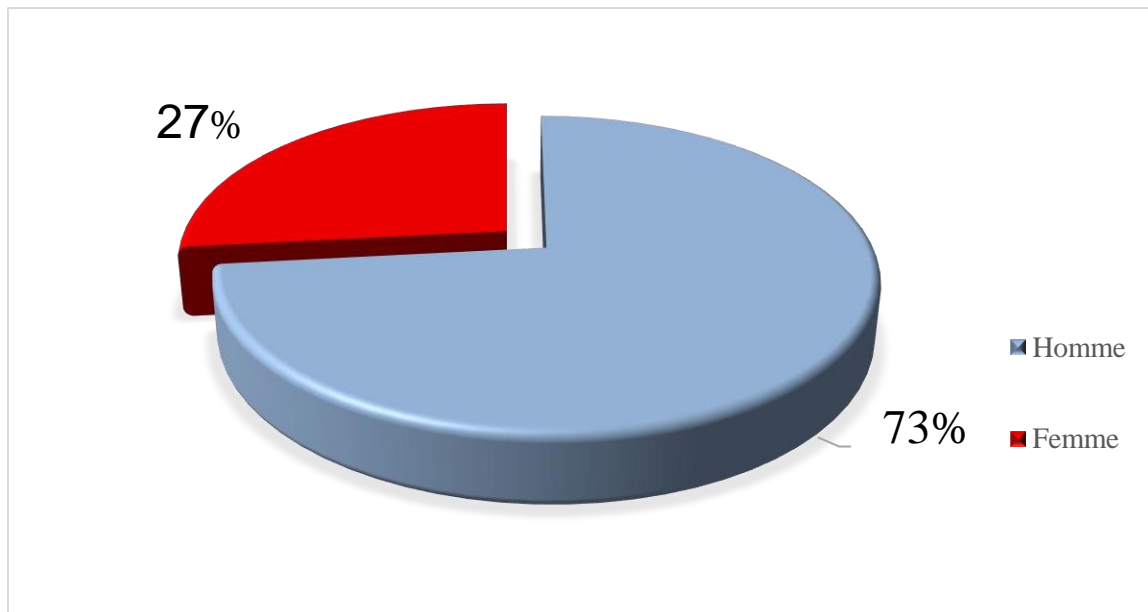


Figure 17 : Répartition des patients selon le sexe

Les résultats du diagramme indiquent que les hommes sont plus susceptibles de développer un cancer du rein que les femmes avec un sexe ratio de 2,7: 1 (2,7 hommes pour chaque femme). En effet, les hommes atteints de cancer du rein représentent 73 % du total des patients, contre seulement 27 % pour les femmes. Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature. En Algérie, une étude épidémiologique réalisée par **Hamdi Cherif et al., (2014)** met également en évidence une prédominance masculine. De plus, dans une autre étude portant sur 348 cas de cancer du rein sur une période de 12 ans, 317 patients (soit 91,09 %) étaient des hommes (**Salah et al., 2015**).

Selon **Bray et al., (2018)**, l'incidence du cancer du rein était également deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

Cette prévalence accrue chez les hommes s'expliquerait par : l'influence des androgènes, une exposition professionnelle accrue aux cancérigènes, et des comportements à risque plus fréquents chez les hommes, tel que le tabagisme et l'alcool).

1.2. Répartition des patients selon la tranche d'âge

La moyenne d'âge des patients est de $56,60 \pm 10,769$ avec des extrêmes allant de 37 à 74 ans et la moyenne d'âge des témoins est de $52,46 \pm 10,769$ avec des extrêmes allant de 37 à 75 ans. Les patients et les témoins recrutés sont appariés selon l'âge, le sexe et l'origine.

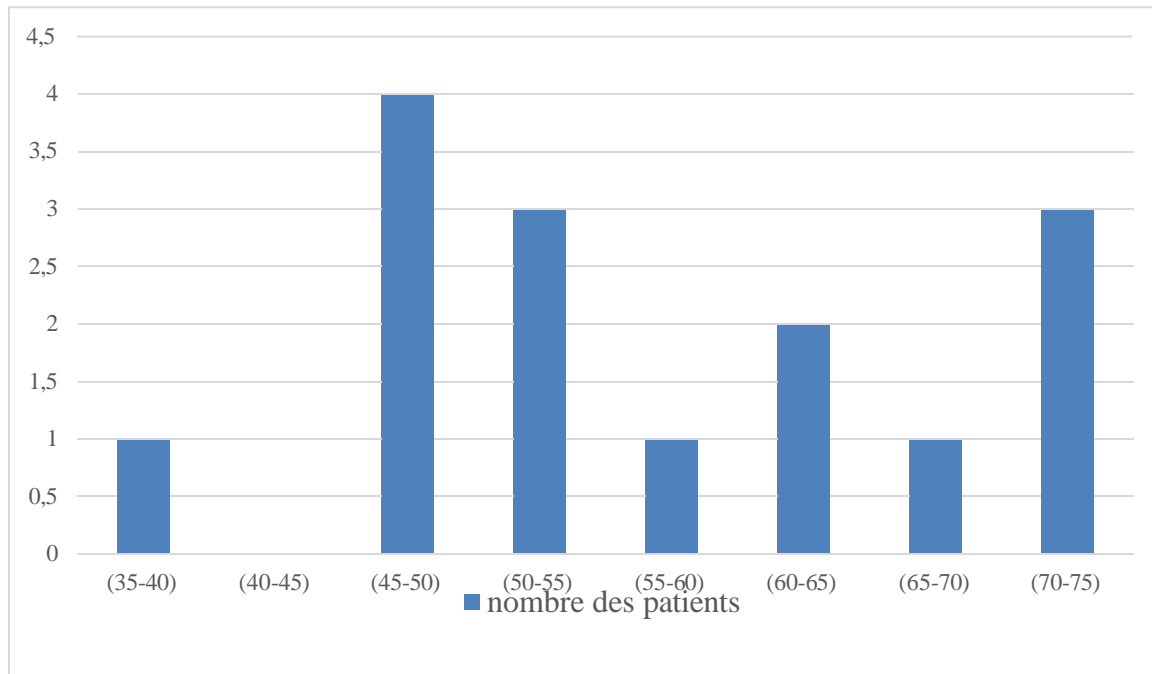


Figure 18 : Répartition des patients selon tranche d'âge

La répartition des patients inclus dans notre étude selon les tranches d'âge montre que la majorité se situe entre 45 et 55 ans, avec un pic dans la tranche 45-50 ans (4 patients). Les tranches 50-55 ans et 70-75 ans viennent ensuite, avec 3 patients chacune, tandis qu'aucun patient n'a été recensé dans la tranche 40-45 ans. Ces résultats indiquent une incidence plus élevée du carcinome à cellules rénales chez les individus âgés de 47 ans à plus de 70 ans, ce qui est cohérent avec les observations d'autres études.

Une étude rétrospective réalisée par **Harir *et al.*, (2016)** menée au Centre Hospitalo-Universitaire d'Alger sur 230 patients a révélé un âge moyen au moment du diagnostic de 62 ans, avec une majorité de patients âgés de plus de 50 ans

Plusieurs données suggèrent que le diagnostic du cancer du rein est le plus souvent posé après l'âge de 65 ans, avec un pic d'incidence fréquemment observé entre 60 et 70 ans, selon certaines études rétrospectives (**Howlader *et al.*, 2023 ; Binder-Foucard *et al.*, 2022**).

1.3. Répartition des patients selon les antécédents médicaux personnels

La répartition des patients en fonction de leurs antécédents médicaux personnels, notamment le diabète et l'hypertension artérielle (HTA), ne montre pas d'association significative avec le risque de développer un carcinome rénal dans notre étude. La fréquence de ces affections associées était relativement faible, avec seulement 7 % des cas pour chacune, soit un patient atteint de diabète et un autre d'HTA. Toutefois, ces observations doivent être interprétées avec prudence en raison de la taille réduite de notre échantillon, qui limite la portée statistique et la généralisation des résultats.

1.3.1. Répartition des patients selon le diabète

Tableau 05: Répartition des patients selon la présence du diabète

Diabète	Nombre de patients (n)	Pourcentage (%)
Oui	01	7%
Non	14	93%
Total	15	100%

Le diabète était peu représenté dans notre population d'étude, avec un seul cas recensé, soit 7 % de l'échantillon. Bien que le diabète ne soit pas systématiquement considéré comme un facteur de risque indépendant du carcinome rénal (CCR), en raison de sa forte association avec l'obésité et l'hypertension artérielle, certaines données suggèrent une relation possible. Une étude prospective menée par **Song *et al.*, (2013)** a ainsi mis en évidence une incidence plus élevée du diabète chez les patients atteints de CCR par rapport à ceux non atteints. Par ailleurs, une méta-analyse regroupant 23 études a montré une augmentation significative du risque de mortalité par cancer chez les patients diabétiques (**Gariani & Tran, 2010**).

En France, le diabète représente également une cause majeure d'insuffisance rénale chronique terminale, une pathologie qui, à son tour, peut accroître le risque de cancer rénal, en particulier chez les patients sous hémodialyse (**Le Guillou *et al.*, 2018**).

1.3.2. Répartition des patients selon l'hypertension artérielle (HTA)

Tableau 06 : Répartition des patients selon l'HTA

Hypertension	Nombre de patients (n)	Pourcentage (%)
Oui	01	7%
Non	14	93%
Total	15	100%

L'hypertension artérielle (HTA) était également peu fréquente dans cette cohorte, un seul cas ayant été recensé, soit 7 % des patients, tandis que la majorité, représentant 93% (soit 14 patients), n'en présentait pas.

À l'opposé de notre observation, une étude faite par **Chow *et al* (2000)** en Suède, portant sur 363 992 cas, a démontré une corrélation positive entre l'hypertension artérielle (HTA) et l'augmentation du risque de carcinome rénal. Une autre étude tunisienne menée sur 91 patients atteints de cancer du rein et 91 témoins a montré que 50 % des patients cancéreux étaient hypertendus contre 33 % des témoins. Cette étude a aussi montré que plus la tension artérielle est élevée, plus le risque de cancer du rein augmente (**Ferchichi, 2012**).

Récemment, **Kim *et al.*, (2020)** ont annoncé dans une étude de type cohorte qui a porté sur 9 746 445 participants, que le risque de cancer du rein augmente en fonction de la dose en ce qui concerne la pression artérielle systolique et diastolique. Mais, les mécanismes biologiques par lesquelles l'hypertension est associée au cancer rénal ne sont pas encore clairs.

1.4. Répartition des patients selon la consommation du tabac

Tableau 07 : Répartition des patients selon le tabac

Tabac	Nombre de patients (n)	Pourcentage (%)
Fumeurs	06	40%
Non-Fumeurs	09	60%
Total	15	100%

Le tableau 08 présente la répartition des patients selon la consommation du tabac. Sur les 15 patients de la cohorte, 40 % (soit 6 patients) étaient fumeurs, tandis que 60 % (soit 9 patients) ne l'étaient pas. Ce taux de 40 % de fumeurs suggère que le tabagisme pourrait constituer un facteur de risque significatif dans notre échantillon. Cette observation est en accord avec les données épidémiologiques établissant un lien entre le tabagisme et le cancer du rein, avec une augmentation du risque relatif estimée entre 30 et 50 % selon la littérature (**Hunt., 2020**). Par ailleurs, les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) ont rapporté en 2010 que le tabagisme accroît de manière significative le risque de développer un cancer du rein.

De plus, une étude menée par **Arany et al. en 2011** a démontré que la fumée de cigarette induit un stress oxydatif ainsi que des lésions rénales, susceptibles d'évoluer vers une insuffisance rénale. Ces mécanismes physiopathologiques renforcent le rôle délétère du tabagisme sur la fonction rénale et soutiennent son implication potentielle dans le développement de pathologies rénales, notamment le cancer du rein

1.5. Répartition des patients selon la consommation d'Alcool

Tableau 08 : Répartition des patients selon la consommation d'Alcool

Alcool	Nombre de patients (n)	Pourcentage (%)
Consommateurs	04	27%
Non Consommateurs	11	73%
Total	15	100%

La consommation d'alcool a été observée chez 4 patients, représentant 27 % de l'échantillon. Bien que ce chiffre indique une certaine prévalence, l'association entre l'alcool et le cancer du rein semble moins significative que celle observée avec d'autres facteurs de risque, tels que le tabagisme ou l'obésité. Cette observation est en accord avec les travaux de **Rehm & Shield (2014)**, qui soulignent une corrélation plus faible entre la consommation d'alcool et le cancer du rein par rapport à d'autres cancers.

En revanche, plusieurs études (**Josiane et al., 2007** , **Boris, 2012** , **Eunyoung et al., 2012**) ont mis en évidence une association entre la consommation d'alcool et un risque accru de développement de carcinome à cellules rénales à cellules claires. Ces travaux suggèrent que,

bien que le lien entre alcool et cancer du rein soit généralement considéré comme moins marqué, certains sous-types histologiques, notamment le cancer à cellules rénales à cellules claires, pourraient être plus sensibles à cet effet. Ainsi, l'impact de l'alcool sur la carcinogenèse rénale pourrait varier en fonction du type de tumeur et des caractéristiques individuelles des patients.

1.6. Répartition selon les antécédents familiaux (ATCD.F)

Tableau 09 : Répartition des patients selon la présence des antécédents familiaux

ATCD.F	Nombre de patients (n)	Pourcentage (%)
Avec	04	27%
Sans	09	60%
Inconnu	02	13%
Total	15	100%

L'analyse des antécédents familiaux dans notre échantillon révèle que, 27% des patients présentaient des antécédents familiaux d'un CCR ou d'un autre type de cancer, suggérant l'existence d'une prédisposition génétique dans cette population. La proportion importante de cas inconnus (13%) peut représenter une limite dans l'interprétation des données, car elle pourrait masquer des antécédents familiaux non documentés.

Plusieurs études, dont celle de **Padala *et al.* (2020)**, indiquent qu'un antécédent familial de cancer du rein est associé à un risque environ deux fois plus élevé de développer la maladie. Par ailleurs, les formes familiales ou héréditaires de ce cancer représenteraient environ 1 à 5 % des cas. Elle se caractérisent généralement par une survenue à un âge plus précoce (souvent avant 40 à 46 ans), la présence de lésions bilatérales ou multifocales, ainsi qu'une association fréquente à certains syndromes génétiques spécifiques (**Valeri & Cussenot, 2003**).

1.7. Répartition des patients selon les données cliniques et anatomo-pathologiques

1.7.1. Répartition des patients selon la localisation tumorale

Tableau 10 : Répartition des patients selon la localisation tumorale

Endroit	Nombre de patients (n)	Pourcentage (%)
Gauche	05	33%
Droit	09	60%
Inconnu	01	7%
Total	15	100%

Sur le plan anatomique, l'atteinte du côté droit était plus fréquente (60 %, n=9) que celle du côté gauche (33 %, n=5), et aucun cas de tumeur bilatérale n'a été retrouvé. À l'inverse de nos résultats, une étude rétrospective portant sur 155 patients adultes atteints de cancer du rein a montré que le rein gauche était affecté plus souvent que le rein droit, avec une répartition de 67 % pour le rein gauche contre 33 % pour le rein droit (**Benjelloun *et al*, 2009**), une autre étude algérienne menée sur un échantillon de 268 cas confirme cette prédominance du rein gauche, avec environ 55 % des cas du côté gauche contre 45 % du côté droit (**Ouldamar, 2023**). Cette différence entre notre étude et les études mentionnées est probablement liée à la taille réduite de notre échantillon.

Selon l'étude de (**Linehan & Ricketts, 2019**) le risque de développer une tumeur bilatérale est plus élevé en présence d'antécédents familiaux de cancer du rein ou chez les patients atteints d'un syndrome héréditaire, tel que la maladie de Von Hippel-Lindau (VHL).

1.7.2. Répartition des patients selon le type histologique

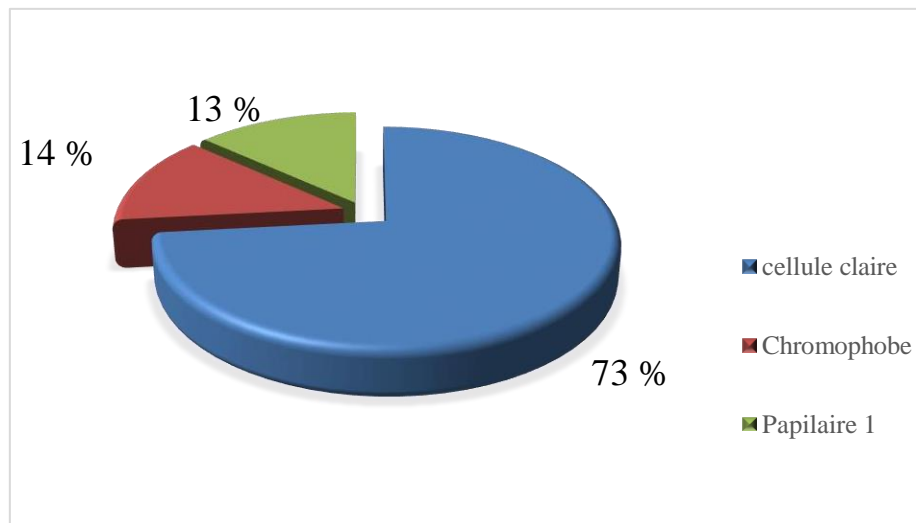


Figure 19 : Répartition des patients selon le type histologique.

D'après la figure 22, la majorité des patients (73 %) étaient atteints d'un carcinome à cellules claires, suivi des carcinomes à cellules chromophobes (14 %) et des carcinomes papillaires (13 %). Ces données illustrent la nette prédominance du carcinome à cellules claires par rapport aux autres sous-types. Sa fréquence élevée, son diagnostic généralement plus précoce et la présence de symptômes souvent plus marqués peuvent expliquer cette prédominance.

Les résultats de notre étude concordent avec ceux d'autres travaux ayant identifié le carcinome à cellules claires comme le type histologique le plus fréquent, représentant entre 70 et 75 % des cas (**Netto & Epstein, 2010**).

Selon une étude réalisée par **Kabaria et al., en 2016**, le carcinome rénal à cellules claires représente environ 80 % des cas diagnostiqués dans le monde, suivi du carcinome papillaire (10 à 15 %) et du carcinome chromophile (5 %).

Des résultats similaires pour le cancer papillaire de type 1 et de type 2 ont également été rapportés par **Blel et al., (2008)**, avec des taux variables allant de 10 % à 15 %.

En **2010**, **Petersson et al.**, ont confirmé que l'incidence du cancer chromophile était plus élevée, représentant 10 à 20 % des cas de cancers rénaux, le cancer de Bellini étant quant à lui considéré comme une tumeur rare.

1.7.3. Répartition des patients selon le grade de Fuhrman

Le grade nucléaire de Fuhrman a été évalué chez presque tous nos patients. Le graphique suivant montre la répartition des patients selon le score de Fuhrman.

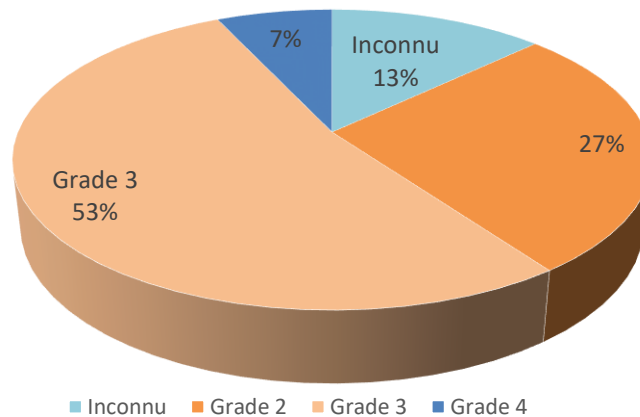


Figure 20 : Répartition des patients selon le grade de Fuhrman

Ces données illustrent la répartition des patients selon les différents degrés de Fuhrman employés pour l'évaluation des carcinomes à cellules rénales.

La majorité des patients, soit 80 % des cas, présentent des grades 2 et 3, ce qui permet de conclure que le CCR est un cancer découvert plus tardivement et présentant un risque plus élevé de métastases, diminuant ainsi les chances de survie du patient.

Nos résultats concordent avec les recherches de **Lang *et al.*, (2005)**, qui ont montré que les stades 2 et 3 de Fuhrman représentaient respectivement 27 % et 53 % des cas de cancer des cellules claires du rein. Les stades 1 et 4 représentent respectivement 0 % et 7 % des cas et sont considérés comme inhabituels.

De plus, l'étude moléculaire de **Lam *et al.*, (2009)** révèle que le carcinome rénal est majoritairement détecté à des stades avancés (2 et 3), situation clinique associée à un pronostic défavorable.

1.7.4. Répartition des patients selon le stade et la taille de tumeur

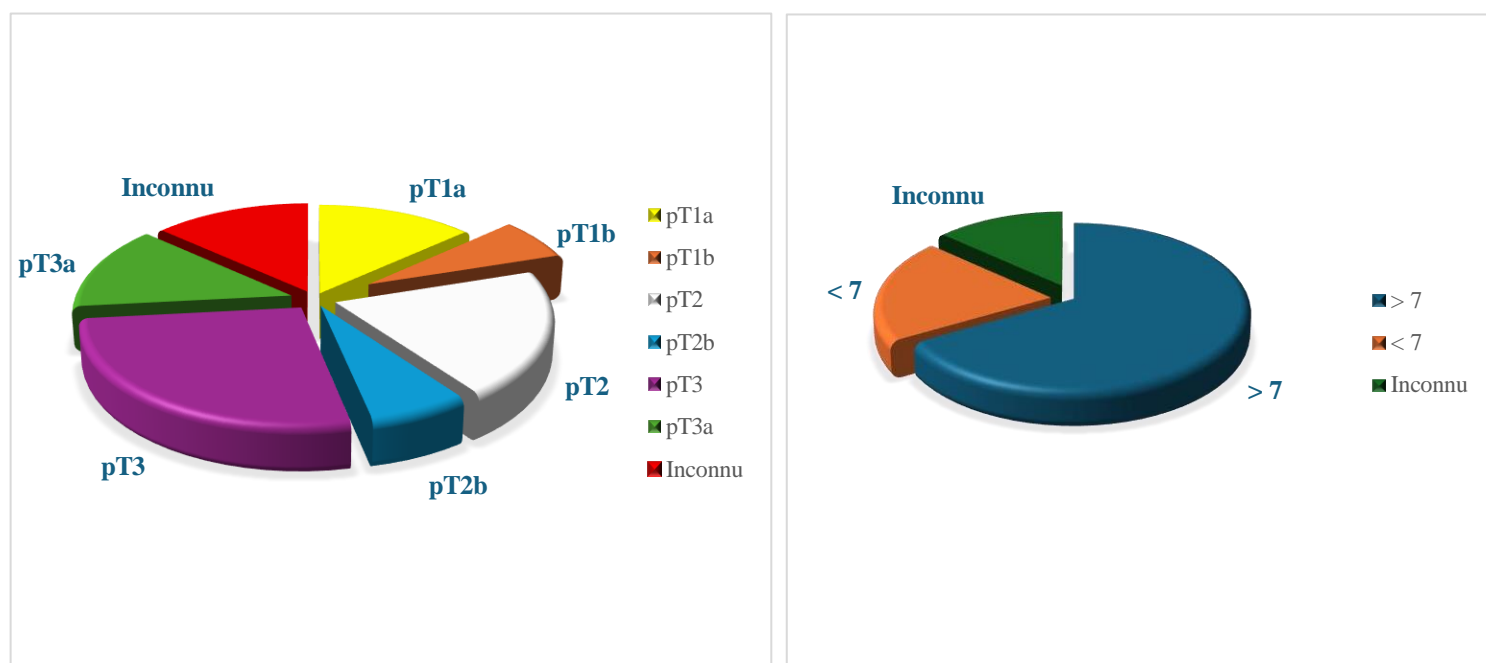


Figure 21 : Répartition des patients selon le stade et la taille de tumeur

Dans la répartition des patients selon le stade de la tumeur (pT) dans le contexte des carcinomes a cellule rénale, nous avons constaté :

La majorité des cas sont représentés par les stades pT3, pT2, pT1a et pT3a, avec des pourcentages respectifs de 27 %, 20 %, 13 % et 13 %. Les stades pT1b et pT2b sont moins fréquents, chacun représentant 7 % des cas. Dans les 15 cas étudiés, le profil ganglionnaire et métastatique n'a pas été précisé (NxMx).

Nos résultats sont en accord avec ceux de l'étude de **Harir (2016)**, qui a identifié le stade T3 comme le plus fréquent (38,26 % des cas), suivi du stade T2 (27,82 %). De même, **Khafaja et al., (2015)** ont montré que le stade TNM le plus fréquent était le stade pT3a, observé chez 43 patients (35 %).

Concernant la répartition des patients selon la taille tumorale, la plupart des tumeurs mesurent plus de 7 cm (67 % des cas), ce qui pourrait avoir des implications importantes pour le diagnostic et la prise en charge clinique (**Brierley et al., 2017**).

La stratification des patients selon le stade pT et la taille tumorale permet d'orienter les décisions thérapeutiques, particulièrement le choix entre chirurgie et alternatives

thérapeutiques. Une évaluation multidisciplinaire intégrant l'ensemble des facteurs pronostiques s'avère indispensable pour optimiser la prise en charge des carcinomes rénaux.

2. Etude moléculaire

Comme documenté dans la littérature épidémiologique, le cancer du rein étant une pathologie rare, l'étude moléculaire a été menée sur un échantillon de 45 patients, répartis en **15 sujets atteints de cancer** et **30 témoins présumés sains**. Après amplification par PCR de la région d'intérêt, les produits ont été migrés sur gel d'agarose pour analyser les génotypes du polymorphisme **I/D de l'ECA** ont été déterminés en fonction des bandes observées. Ci-dessous le profil électrophorétique obtenu (Figure 22).

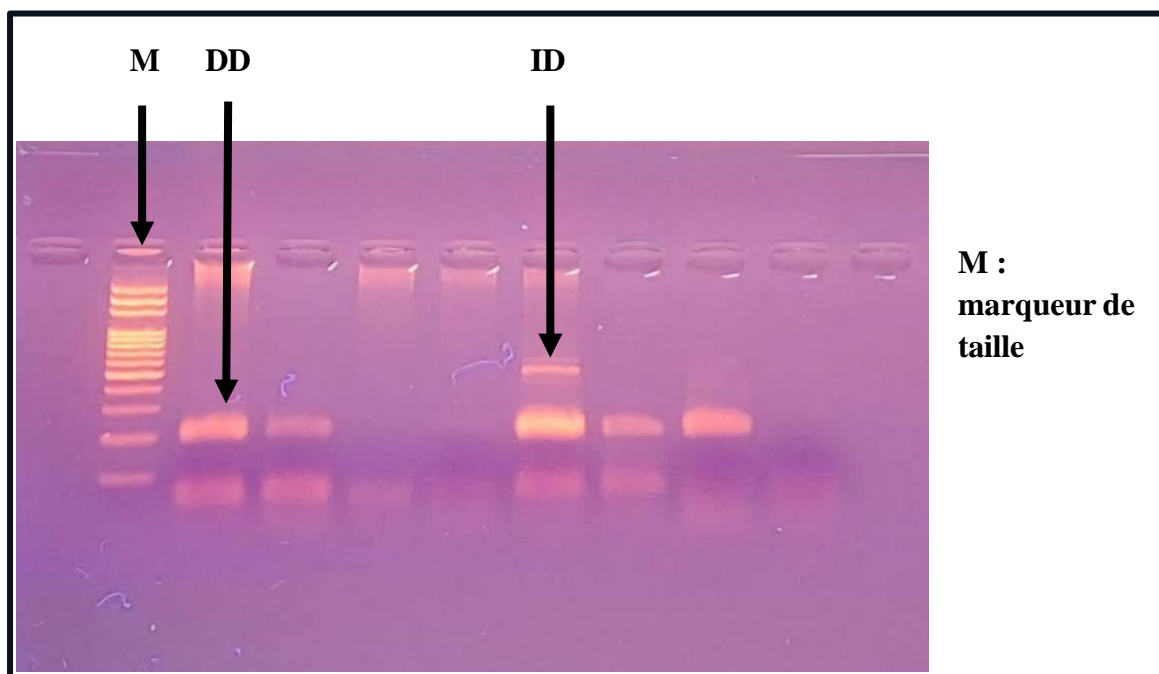


Figure 22 : Photographie du profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène *ECA* sur gel d'agarose 2%.

Le polymorphisme I/D du gène *ECA* est dû à une insertion (I) ou une délétion (D) d'une séquence Alu de 287 paires de bases (pb) dans l'intron 16, donnant naissance à trois génotypes : II, ID et DD (**Mustafa *et al.*, 2022**). Le génotype homozygote délété D/D est représenté par une bande de 190 pb et le génotype hétérozygote I/D est représenté par deux bandes de 490 et 190 pb. En revanche, le génotype homozygote inséré I/I est absent dans notre profil, normalement représenté par une bande de 490 pb.

Les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène *ECA* dans notre population d'étude sont détaillées dans le tableau ci-dessous (Tableau 11) :

Tableau 11 : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène *ECA* dans notre population d'étude.

<i>ECA</i>	Patients		Témoins		OR (95% CI)	P value
	N=15	%	N=30	%		
Co-dominant						
del/del	12	80	21	70	Référence	
ins/del	3	20	7	23,33	0,75 (0,16-3,45)	0,71
ins/ins	0	0	2	6,67	Non défini	0,29
Alleles						
del	27	90	49	81,67	Référence	
ins	3	10	11	18,33	0,49 (0,13-1,93)	0,3

La comparaison des fréquences génotypiques entre les deux groupes, patients atteints de CCR et témoins, n'a révélé aucune différence significative. Chez les patients atteints de CCR, la répartition des génotypes *ECA* était de 80 % pour (DD), 20 % pour (ID), et 0 % pour (II), tandis que chez les témoins, elle était de 70 % pour (DD), 23,33 % pour (ID), et 6,67 % pour (II). Les fréquences des allèles D et I étaient respectivement de 90 % et 10 % chez les patients atteints de CCR, contre 81,67 % et 18,33 % chez les sujets témoins.

Aucune différence significative n'a été constatée dans la distribution des génotypes et des allèles entre le groupe de patients et celui des témoins ($p > 0,05$).

L'analyse par odds ratio (OR) avec intervalle de confiance à 95% n'a pas révélé d'association significative entre le polymorphisme I/D de l'*ECA* et le risque de carcinome rénal. Les fréquences alléliques et distributions génotypiques étaient similaires entre patients et témoins ($p > 0,05$), suggérant que ce polymorphisme (ID) ne constitue pas un facteur de risque de CCR dans notre population. Ces résultats demeurent non concluants en raison de la taille réduite de l'échantillon. Dans une étude menée par **Usmani *et al.*, (2000)**, ont montré que la distribution

des génotypes DD, ID et II déterminés sur un ADN extrait des tissus rénaux de 58 patients atteint d'un cancer du rein était similaire à celle observée dans la population normale, ils ont constaté aussi que l'incidence de l'allèle D chez les témoins était plus grande que chez les patients atteints de CCR.

Cependant, selon une étude menée par **Martino *et al.*, en 2010**, l'analyse du polymorphisme I/D du gène *ECA* (rs4646994) dans un échantillon de 210 patients atteints de cancer du rein et de 173 témoins sains a révélé une fréquence significativement plus élevée du génotype DD et de l'allèle D chez les patients ($p = 0,042$ et $p = 0,045$, respectivement). Cette association suggère un rôle potentiel de ce variant dans la pathogenèse du carcinome rénal, en particulier du sous-type chromophile.

En outre, **Andreotti *et al.*, en 2010**, ont examiné 11 autres polymorphismes du gène *ECA* mais n'ont trouvé aucune association avec le risque de CCR.

Selon **Moch *et al.*, 2016**, L'*ECA* est l'enzyme centrale au système rénine-angiotensine, catalyse deux fonctions clés : la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et la dégradation de la bradykinine. Par ces actions, elle module un large spectre de fonctions cellulaires accros divers tissus, soulignant son impact potentiel en oncologie.

En effet, l'allèle D et le génotype homozygote DD sont responsable d'une augmentation des taux sériques d'*ECA* par augmentation de l'expression de son gène qui se traduira par une élévation des niveaux sérique d'Ang II, tandis que les génotypes D/I et I/I entraînent respectivement des concentrations plasmatiques intermédiaires et faibles d'*ECA* (**Cascella, *et al.*, 2018**).

C'est l'augmentation de l'angiotensine II qui contribuerait aux nombreux états pathologiques associés au génotype DD. Dans le cancer du rein, l'Ang-II fonctionne comme un facteur de croissance qui joue un rôle dans l'angiogenèse tumoral.

Des études moléculaires ont révélé des altérations spécifiques des composants du SRA dans le CCR. De nombreuses preuves montrent une surexpression des récepteurs de l'angiotensine et une régulation négative de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, qui sont corrélées avec l'agressivité de la tumeur et son classement dans le grade de Fuhrman.

Larrinaga *et al.*, (2010) Ont également rapporté que l'activité de l'*ECA* est en corrélation positive avec le grade de la tumeur, mais pas avec le stade. L'activité de l'*ECA* était presque deux fois plus élevée dans le groupe de haut grade Fuhrman (G3-G4) que dans le groupe de

bas grade (G1-G2). Les niveaux d'activité de l'ECA pourraient être utilisés comme des indicateurs de mauvais pronostic dans le carcinome rénal à cellules claires.

L'implication du polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) a été largement étudiée dans diverses pathologies, notamment la néphropathie diabétique et les cancers, en particulier le cancer colorectal.

Hadjadj *et al.* (2007) ont rapporté qu'au sein de la population française, le polymorphisme I/D du gène *ECA* était significativement associé à la néphropathie diabétique. En revanche, une étude menée par **Kumar *et al.* (2013)** chez des patients diabétiques de type 2 originaires du nord de l'Inde n'a pas mis en évidence d'association significative entre ce polymorphisme et l'insuffisance rénale diabétique.

Ces dernières années, un nombre croissant de travaux ont suggéré un lien entre l'ECA et la pathogenèse de certains cancers, notamment le cancer colorectal. Ainsi, **Zheng *et al.* (2017)** ont montré que le génotype DD et l'allèle D étaient significativement associés à une sensibilité accrue au cancer colorectal ($p = 0,039$; OR = 2,16 ; IC à 95 % = 1,04–4,48 pour le génotype DD, et $p = 0,026$; OR = 1,50 ; IC à 95 % = 1,048–2,15 pour l'allèle D).

Conclusion et perspectives

L'étude des polymorphismes et leur rôle dans l'émergence et la progression de maladies complexes, comme le cancer rénal, représente aujourd'hui un axe de recherche particulièrement prometteur.

Le carcinome de cellule rénale est l'une des tumeurs malignes rares, dont la fréquence, la diversité des présentations cliniques et les enjeux thérapeutiques en font un sujet majeur en urologie.

Le but de notre travail est d'examiner des implications possibles de certains facteurs de risque non génétiques (diabète, obésité, HTA) et génétiques (polymorphisme I/D de gène *ECA*).

D'après les données obtenues nous avons constatés que malgré le CCR englobe plusieurs sous-types histologiques, nos observations confirment la prévalence nette du carcinome à cellules claires, représentant 73 % des cas diagnostiqués.

Cette maladie, qui prend naissance dans les cellules rénales, touche principalement les hommes que les femmes avec un sexe ratio de 2.7. Les individus les plus touchés sont âgés de 47 à 75 ans, et elle se manifeste souvent de manière asymptomatique à un stade précoce.

L'analyse des données révèle que les antécédents médicaux personnels (diabète et hypertension artérielle) et familiaux ne présentent pas de corrélation significative avec le développement du cancer rénal dans notre cohorte. Par ailleurs, nos résultats mettent en évidence que la majorité des cas diagnostiqués présentent des grades histopronostiques intermédiaires à élevés (II-III), avec un stade pT3 dans la plupart des cas. Cette tendance reflète le caractère asymptomatique précoce de cette pathologie, conduisant fréquemment à un diagnostic tardif.

Ainsi, selon les résultats du génotypage moléculaire du polymorphisme I/D de l'*ECA*, aucune association significative n'a été observée entre le variant étudié et le développement d'un CCR.

Toutefois, ces données ne permettent pas d'établir de relation causale entre ce polymorphisme et la survenue du carcinome rénal, en raison de la taille limitée de notre échantillon d'étude.

Bien que le polymorphisme I/D ne semble contribuer que modestement à la survenue de certaines pathologies, des travaux supplémentaires restent nécessaires. En effet, l'étude de ses interactions avec d'autres facteurs - tant génétiques qu'environnementaux - pourrait permettre

d'élucider l'étiologie des pathologies complexes. Dans cette optique, plusieurs pistes de recherche méritent d'être explorées :

- L'augmentation de la taille de l'échantillon étudié afin d'améliorer la puissance statistique ;
- L'analyse exhaustive des facteurs de risque connus du carcinome à cellules rénales (CCR) ;
- L'exploration systématique des autres polymorphismes du gène *ECA* pour identifier les variants à risque spécifiques à notre population ;
- L'investigation des gènes clés impliqués dans la tumorigenèse rénale, incluant : Les gènes suppresseurs de tumeurs, les oncogènes, les gènes de réparation de l'ADN

Cette approche multidisciplinaire et intégrative permettrait d'établir une cartographie plus complète des déterminants génétiques du CCR.

Références bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Alam, N. A., Olpin, S., & Leigh, I. M. (2005). Fumarate hydratase mutations and predisposition to cutaneous leiomyomas, uterine leiomyomas, and renal cancer. *Journal of Medical Genetics*, 42(8), 633-637. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.029959>
- Amin, MB, MacLennan, GT, Gupta, R., Grignon, D., Paraf, F., Vieillefond, A., ... & Cheville, JC (2009). Carcinome tubulokystique du rein : analyse clinicopathologique de 31 cas d'un sous-type rare et distinctif de carcinome à cellules rénales. *The American Journal of Surgery Pathology* , 33 (3), 384-392. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181872d3f>
- Andreotti G, Boffetta P, Rosenberg PS, Berndt SI, Karami S, Menashe I, Yeager M, Chanock SJ, Zaridze D, Matveev V, *et al*: (2010). Variants in blood pressure genes and the risk of renal cell carcinoma. *Carcinogenesis* 31: 614-620.
- Anthony.S , C., Masuyer, G., D. Sturrock, E., et R. Acharya, K. (2012). Conception de médicaments à base d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I basée sur la structure. *Chimie médicinale actuelle* , 19 (6), 845-855.
- 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.
- Aslbahar, F., Neamatzadeh, H., Tabatabaiee, RS, Karimi-Zarchi, M., Javaheri, A., Mazaheri, M., ... & Nasiri, R. (2018). Association du polymorphisme d'insertion/délétion de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec les fausses couches à répétition : une méta-analyse de 26 études cas-témoins. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* , 40 , 631-641.
- Banumathy, G. et Cairns, P. (2010). Voies de signalisation dans le carcinome rénal. *Cancer biology & therapy* , 10 (7), 658-664.
- Barreto-filho JAS & Krieger JE., 2003. Perspectiva da genética guiando a terapia anti-hipertensiva. *Revista Racine.*, 1, 48-61.
- Baudin, B. (2005). Angiotensin I-converting enzyme (ACE) for sarcoidosis diagnosis. *Pathologie-biologie*, 53(3), 183-188.
- Benjelloun, M., Nouri, A., Ghannam, Y., Karmouni, T., El Khader, K., Koutani, A., ... & Hachimi, M. (2009). Le cancer du rein chez l'adulte. Etude rétrospective à propos de 155 cas. *African Journal of Urology*, 15(4).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bensouilah, F. (2021). *Caractérisation moléculaire et cellulaire du cancer du rein* (Thèse de doctorat, Université des frères mentouri, constantine 1).
- Binder-Foucard, F., Belot, A., Delafosse, P., *et al.* (2022). *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine*. Réseau FRANCIM.
- Blel, A., Kourda, N., Jilani, S. B. B., & Zermani, R. (2008). Intérêt pronostique du sous-typage morphologique des tumeurs tubulopapillaires du rein et expression de MUC1. *Progrès en urologie*, 18(9), 575-579.
- Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2023). *Medical Physiology* (3rd ed., pp. 721-758). Elsevier.
- Bouabdallah, S., Meguenni, K., Bendib, S. E., & Zidane, A. (2022). Épidémiologie des cancers urologiques en Algérie : tendances évolutives sur une décennie (2010-2020). *African Journal of Urological Oncology*, 4(1), 12-18. https://doi.org/10.4103/ajuo.ajuo_12_22
- Boudjema, N., *et al.* (2021). Cancer Registry Data in Algeria: 10-Year Analysis of Urological Malignancies. *Journal of North African Medical Sciences*, 3(2), 45-53.
- Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (Eds.). (2017). *TNM classification of malignant tumours* (8th ed., p. 199). UICC International Union Against Cancer. Wiley-Blackwell.
- Bunz, F., Hwang, P. M., Torrance, C., Waldman, T., Zhang, Y., Dillehay, L., ... & Vogelstein, B. (1999). Disruption of p53 in human cancer cells alters the responses to therapeutic agents. *The Journal of Clinical Investigation*, *104*(3), 263–269. <https://doi.org/10.1172/JCI6863>
- Calle, EE, et Thun, MJ (2004). Obésité et cancer. *Oncogene* , 23 (38), 6365-6378.
- Campbell, S. C., Clark, P. E., Chang, S. S., Karam, J. A., Souter, L., & Uzzo, R. G. (2021). Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *Journal of Urology*, 206(2), 199-208. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001914>
- Campbell, S. C., Clark, P. E., Chang, S. S., Karam, J. A., Souter, L., & Uzzo, R. G. (2021). Renal cell carcinoma: Diagnosis and management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(6), 507-526. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Capitanio, U., & Montorsi, F. (2021). Renal cancer. *The Lancet*, 387(10021), 894-906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00046-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00046-X)
- Carey, R. M., & Padia, S. H. (2008). Role of angiotensin AT2 receptors in natriuresis: Intrarenal mechanisms and therapeutic potential. *Clinical Science*, 115(1), 5-13. <https://doi.org/10.1042/CS20070343>
- Carey, R. M., & Siragy, H. M. (2003). Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocrine reviews*, 24(3), 261-271.
- Cascella, M., Bimonte, S., Barbieri, A., Del Vecchio, V., Caliendo, D., Schiavone, V., ... & Cuomo, A. (2018). Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in kidney cancer (RCC): an overview on the current state of knowledge. *Infectious agents and cancer*, 13, 1-8.
- Catizone, L. (1990). *Guide de la dialyse*. Springer-Verlag France
- Cazaubon, S., Deshayes, F., Couraud, P. O., & Nahmias, C. (2006). Endothéline-1, angiotensine II et cancer. *médecine/sciences*, 22(4), 416-422.
- Coates, D. (2003). The angiotensin converting enzyme (ACE). *The international journal of biochemistry & cell biology*, 35(6), 769-773.
- Coppin, C., Le, L., Porzolt, F., & Wilt, T. J. (2011). Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(12), CD001425. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001425.pub2>
- Corradi, HR, Schwager, SL, Nchinda, AT, Sturrock, ED, & Acharya, KR (2006). La structure cristalline du domaine N de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I somatique humaine fournit une base structurelle pour la conception d'inhibiteurs spécifiques de domaine. *Journal of molecular biology*, 357 (3), 964-974.
- Corvol, P., Williams, T. A., & Soubrier, F. (1995). Peptidyl dipeptidase A: Angiotensin I-converting enzyme. In *Methods in Enzymology* (Vol. 248, pp. 283-305). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(95\)48018-6](https://doi.org/10.1016/0076-6879(95)48018-6)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Davody, A. (2023). *Alimentation et cancer du rein*. Urologie Davody. <https://urologie-davody.fr/cancer-du-rein/alimentation-cancer/>
- De Gasparo, M., Catt, K. J., Inagami, T., Wright, J. W., & Unger, T. (2000). International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacological Reviews*, 52(3), 415-472. PMID: 10977869
- Deddish, PA, Marcic, B., Jackman, HL, Wang, HZ, Skidgel, RA, & Erdös, EG (1998). Substrats spécifiques du domaine N et inhibiteurs du domaine C de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : angiotensine-(1-7) et céto-ECA. *Hypertension* , 31 (4), 912-917.
- Demirovic, L. M. A., Tomas, D., Tomic, K., Spajic, B., Ibukic, A., Cupic, H., & Kruslin, B. (2014). Correlation of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1 α expression with pathological renal artery changes in patients with renal cell carcinoma. *Scandinavian Journal of Urology*, 48(1), 34-40.
- Dolley-Hitze, T., Jouan, F., Martin, B., Mottier, S., Edeline, J., Moranne, O., ... & Vigneau, C. (2010). Les récepteurs de l'angiotensine-2 (AT1-R et AT2-R), nouveaux facteurs pronostiques du carcinome rénal à cellules claires ?. *British Journal of Cancer* , 103 (11), 1698-1705.
- Dolley-Hitze, T., Verhoest, G., Jouan, F., Le Pogamp, P., Arlot-Bonnemains, Y., Oger, E., ... & Vigneau, C. (2013). Récepteurs de l'angiotensine-2 de type 1 (AT1R) et cancers. *Néphrologie & Thérapeutique* , 9 (2), 85-91.
- Drake, R. L., Vogl, A. W., & Mitchell, A. W. M. (2024). *Gray's anatomy for students* (5e éd.). Elsevier. ISBN 978-0-323-93426-7
- Dzau, VJ, Bernstein, K., Celermajer, D., Cohen, J., Dahlöf, B., Deanfield, J., ... & Weber, M. (2001). Pertinence de l'enzyme de conversion de l'angiotensine tissulaire : manifestations dans les données mécanistiques et les données finales. *The American Journal of Cardiology* , 88 (9), 1-20.
- Edeline, J., Vigneau, C., Patard, J. J., & Rioux-Leclercq, N. (2010). Voies moléculaires dans le cancer du rein : de la biologie aux traitements de demain [Signalling pathways in renal-cell carcinoma: From the molecular biology to the future therapy]. *Bulletin du Cancer*, 97(1), 5-15. <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1033>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ehlers, MR, et Riordan, JF (1989). Enzyme de conversion de l'angiotensine : nouveaux concepts concernant son rôle biologique. *Biochimie* , 28 (13), 5311-5318.
- Eknoyan, G. (1999). A history of the kidney in antiquity. *American Journal of Nephrology*, *19*(2), 289-293. <https://doi.org/10.1159/000013462>
- El-Malakh, RA (2016). Association entre le polymorphisme d'insertion/délétion du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les maladies coronariennes dans la bande de Gaza. *J Biomed Mater Res*, 4 (3), 18-26.
- Fall, B., Diao, B., Sow, Y., Sarr, A., Thiam, A., Fall, P. A., Ndoeye, A. K., Sylla, C., Ba, M., Mendes, V., & Diagne, B. A. (2011). Le cancer du rein de l'adulte au Sénégal : Aspects épidémiologiques et cliniques actuels et évolution du profil sur les deux dernières décennies. *Progrès en Urologie*, 21(8), 521–526. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2011.02.013>
- Ferchichi, I., Kourda, N., Derouiche, A., Baltagi, S. et Chebil, M. (2012). L'hypertension artérielle facteur de prédisposition au cancer du rein dans la population tunisienne. *LA TUNISIE MEDICALE* , 90 (05), 397-400.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., ... & Bray, F. (2018). Incidence du cancer et profils de mortalité en Europe : estimations pour 40 pays et 25 cancers majeurs en 2018. *Revue européenne du cancer* , 103 , 356-387.
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombe, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2023). *Global Cancer Observatory: Cancer Today (GLOBOCAN 2022 estimates)*. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>
- Fuhrman, S. A., Lasky, L. C., & Limas, C. (1982). Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, *6*(7), 655-663.
- Gariani, K., Tran, C., & Philippe, J. (2010). Diabète et cancer: une association pernicieuse: Diabète. *Revue médicale suisse*, 6(252).
- Gossage, L., Eisen, T., et Maher, ER (2015). VHL, l'histoire d'un gène suppresseur de tumeur. *Nature Reviews Cancer* , 15 (1), 55-64.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Grépin, R., & Pagès, G. (2009). The vascular endothelial growth factor (VEGF): a model of gene regulation and a marker of tumour aggressiveness. An obvious therapeutic target?. *Journal de la Societe de biologie*, 203(2), 181-192.
- Guy, L., Bay, J. O., Bastide, C., Mahammedi, H., Bruyere, F., & Karsenty, G. (2013). Les médicaments du cancer du rein. *Progrès en urologie*, 23(15), 1225-1237.
- Hadjadj S, Fumeron F, Roussel R, Saulnier PJ, Gallois Y, Ankotche A. et al. Prognostic value of the insertion/deletion polymorphism of the ACE gene in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* . 2008,31,1847–52.
- Hainaut, P. (2000, janvier). *Le gène suppresseur de tumeurs TP53 : vingt ans (et dix mille mutations) après*. *Bulletin du Cancer*, 87(1), 11–18. https://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-docs/le_gene_suppresseur_de_tumeurs_tp53_vingt_ans_et_dix_mille_mutations_apres_70052/article.phtml.
- Hajdu, S. I. (2011). A note from history: The first description of renal cell carcinoma. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, *41*(1), 95-96.
- Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2021). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (14th ed., pp. 307-335). Elsevier.
- Hamdi-Cherif, M., Bidoli, E., Birri, S., Mahnane, A., Laouamri, S., Zaidi, Z., ... & Serraino, D. (2014). Cancer in setif, Algeria, 1986–2010. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 6, 166-173.
- Haraldsson, B., Nyström, J., & Deen, W. M. (2008). Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiological Reviews*, *88*(2), 451-487. <https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2006>
- Harir, N., Zeggai, S., Sabri, H. L., Mehani, Z., & Tou, A. (2016). Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pathologiques et thérapeutiques du cancer du rein dans l'Ouest Algérien : À propos de 115 cas [Epidemiological, clinical, histopathological and therapeutic characteristics of kidney cancer in Western Algeria: About 115 cases]. *African Journal of Urology*, *22*(4), 249–252. <https://doi.org/10.1016/j.afju.2016.03.002>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Harris, R. C., & Breyer, M. D. (2006). Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 291*(1), F1-F11.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00039.2006>
- Hebert, L. (2014). *Etude du rôle de BAP1 dans la prédisposition aux cancers et dans la tumorigenèse* (Doctoral dissertation, Paris 7).
- Heng, DY et Choueiri, TK (2009). Cancer du rein non à cellules claires : caractéristiques et prise en charge médicale. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* , 7 (6), 659-665.
- Ho, TH et Jonasch, E. (2014). Syndromes génétiques du cancer du rein. *Journal du National Comprehensive Cancer Network* , 12 (9), 1347-1355.
- Honde, M., Koffi, K., Ette-Dieng, E., Boka, M. B., Effi, B. A., Troh, E., & D’Horpock, F. D. (1998). Aspects épidémiologiques et caractéristiques histologiques du cancer du rein de l’adulte à Abidjan, Côte d’Ivoire. *Revue Africaine d’Urologie*, 17(4), 234–238
- Hong, B., Ma, K., Zhou, J., Zhang, J., Wang, J., Liu, S., ... & Gong, K. (2019). Mutations fréquentes du gène VHL et phénotypes cliniques dans la plus grande cohorte chinoise atteinte de la maladie de von Hippel-Lindau. *Frontiers in genetics* , 10 , 867.
- Howlader, N., Noone, A. M., Krapcho, M., et al. (2023). *SEER Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer*. National Cancer Institute.
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
- Hsieh, J. J., Le, V. H., Oyama, T., Ricketts, C. J., Ho, T. H., & Cheng, E. H. (2023). Genomic Classifications of Renal Cell Carcinoma: A Critical Step Towards Precision Oncology. *Nature Reviews Urology*, 20(2), 93-111. <https://doi.org/10.1038/s41585-022-00676-0>
- Hubert, C., Houot, A. M., Corvol, P., & Soubrier, F. (1991). Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. *Journal of Biological Chemistry*, 266(23), 15377–15383. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)98613-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)98613-8)
- Hunt, J. D., van der Hel, O. L., McMillan, G. P., Boffetta, P., & Brennan, P. (2005). Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *International*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Journal of Cancer, 114(1), 101-108.

<https://doi.org/10.1002/ijc.20618>

Hunt, J. D., van der Hel, O. L., McMillan, G. P., Boffetta, P., & Brennan, P. (2020). Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *International Journal of Cancer*, **136**(8), 1903-1913. <https://doi.org/10.1002/ijc.29235>

Hunyady, L., & Catt, K. J. (2006). Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Molecular endocrinology*, 20(5), 953-970.

Jelkmann, W. (2013). Erythropoietin. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 176.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00176>

Kabaria, R., Klaassen, Z., et Terris, MK (2016). Carcinome rénal : liens et risques. *Revue internationale de néphrologie et des maladies rénovasculaires* , 45-52.

Keck, M. (2012). [Schéma d'une coupe longitudinale de rein] [Figure]. ResearchGate. https://www.researchgate.net/figure/Schema-dune-coupe-longitudinale-de-rein-modifie-depuis-M-Keck-2012_fig1_322746384

Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG *et al.* Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implication for prognosis. *J Urol*. 2003, 170 : 1742-1746.

Kim, CS, Han, KD, Choi, HS, Bae, EH, Ma, SK, & Kim, SW (2020). Association entre l'hypertension et la pression artérielle avec le risque de cancer du rein : une étude de cohorte nationale basée sur la population. *Hypertension* , 75 (6), 1439-1446.

Kim, J. W., Lee, C. G., Park, Y. G., et al. (2010). Genetic polymorphisms in the VEGF gene and risk of renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*, 103(1), 114-120. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605719>

Kobori, H., Nangaku, M., Navar, L. G., & Nishiyama, A. (2007). The intrarenal renin-angiotensin system: From physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacological Reviews*, 59(3), 251-287. <https://doi.org/10.1124/pr.59.3.3>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Kolb, R., Sutterwala, F. S., & Zhang, W. (2016). Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Current Opinion in Pharmacology*, 29, 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.07.005>
- Kouyate, M., Koffi, K., Kouil, B., N'guissan, A., Effi, A., Ouattara, G., ... & Honde, M. (2011). Aspects Histo-Epidemiologiques Des Cancers Solides Du Rein De L'enfant En Cote D'ivoire. *African Journal of Urology*, 17(4), 153-156.
- Kriz, W., & Kaissling, B. (2012). *Structural organization of the mammalian kidney*. In R. J. Alpern, M. Caplan, & O. W. Moe (Eds.), *Seldin and Giebisch's The Kidney* (5th ed., pp. 595-691). Academic Press.
- Kumar, R, Sharma, RK, Agarwal, S. Genetic predisposition for development of nephropathy in Type 2 diabetes mellitus. *Biochem Genet* 2013, 51,865–875.
- Lacour, B., & Belon, J. P. (2016). *Physiologie humaine*. Elsevier Health Sciences.
- Laraqui, A. (2006). Etude des facteurs métaboliques et polymorphismes génétiques prédisposant à la survenue de l'athérosclérose coronaire.
- Larrinaga, G., Pérez, I., Sanz, B., Blanco, L., López, J. I., Cándenas, M. L.,... & Varona, A. (2010). Angiotensin-converting enzymes (ACE and ACE2) are downregulated in renal tumors. *Regulatory peptides*, 165(2-3), 218-223.
- Latif, F., Tory, K., Gnarr, J., et al. (1993). Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*, *260*(5112), 1317-1320. <https://doi.org/10.1126/science.8493574>
- Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Grosse, Y., Bianchini, F., & Straif, K. (2016). Body Fatness and Cancer—Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*, 375(8), 794-798. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1606602>
- Laville, M., & Martin, X. (2007). *Néphrologie et urologie. Soins infirmiers* (4e éd.). Elsevier Masson. ISBN 978-2-294-06348-0
- Le Guillou, A., Pladys, A., Kihal, W., Siebert, M., Haddj-Elmrabet, A., Cernon, C., ... & Vigneau, C. (2018). Patients en hémodialyse: l'incidence de cancer est-elle différente

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

entre les diabétiques de type 2 comparés aux non-diabétiques? Une étude du registre REIN. *Néphrologie & Thérapeutique*, 14(3), 142-147.

Leroux, D. (2017, 14 octobre). *Le conseil oncogénétique des tumeurs du rein : Implications pratiques réelles* [Document PDF]. UroFOCUS. <https://urofocus.fr/images/communications/conseil-oncogenetique-tumeur-rein.pdf>.

Linehan, W. M., & Ricketts, C. J. (2019). The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: Findings and clinical implications. *Nature Reviews Urology*, 16(9), 539–552. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0211-5>

Linehan, W. M., Bratslavsky, G., Pinto, P. A., Schmidt, L. S., Neckers, L., Bottaro, D. P., & Srinivasan, R. (2010). *Hereditary papillary renal carcinoma (HPRC): A review of the molecular genetics and clinical implications*. *Journal of Clinical Oncology*, 28(12), 2045–2052. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.8903>

Linehan, W. M., Schmidt, L. S., Crooks, D. R., Wei, D., Srinivasan, R., Lang, M., & Ricketts, C. J. (2016). The metabolic basis of kidney cancer. *Science*, 358(6361), eaag2366. <https://doi.org/10.1126/science.aag2366>

Linehan, WM, Srinivasan, R., et Schmidt, LS (2010). Les bases génétiques du cancer du rein : une maladie métabolique. *Nature reviews urology*, 7 (5), 277-285.

Ljungberg, B., Albiges, L., Abu-Ghanem, Y., Bensalah, K., Dabestani, S., Fernández-Pello, S., ... & Powles, T. (2022). *European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma*. European Association of Urology. <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma>

Martino M, Klatte T, Schatzl G, Waldert M, Remzi M, Haitel A, Kramer G and Marberger M: Insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene is linked with chromophobe renal cell carcinoma. *Urology* 77: 1005.e9-1005.e13, 2011.

Mehri, S., Boussaada, R., Mahjoub, S., Guemira, F., Vuillaumier-Barrot, S., Mechmeche, R., ... & Arab, S. B. (2005). Le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le risque de l'infarctus du myocarde en Tunisie. *Antropo*, 10, 75-81.

Mejean, A., & Lebreton, T. (2008). Angiogenèse: l'exemple du cancer rénal. *Progrès en Urologie*, 18, S309-S314.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Messas, A. (2025, 9 février). *Facteurs de risque du cancer du rein*. Urologue-Paris-Messas. <https://urologue-paris-messas.fr/rein/facteurs-risque-cancer-rein/>
- Moch, H., Amin, M. B., Berney, D. M., Compérat, E. M., Gill, A. J., Hartmann, A., ... & Tickoo, S. K. (2022). The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs: Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, 82(5), 458-468. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.06.016>
- Motzer, R. J., Hutson, T. E., Tomczak, P., et al. (2007). Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, *356*(2), 115-124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>
- Motzer, R. J., Jonasch, E., Agarwal, N., Alva, A., Baine, M., Beckermann, K., ... & Dwyer, M. A. (2023). NCCN Guidelines® Version 4.2023 Kidney Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 21(4), 442-454. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0022>
- Motzer, R. J., Jonasch, E., Michaelson, M. D., Nandagopal, L., Gore, J. L., George, S., ... & Plimack, E. R. (2022). NCCN Guidelines® Insights: Kidney Cancer, Version 2.2023. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(1), 71-90. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0003>
- Motzer, R. J., Tannir, N. M., McDermott, D. F., Arén Frontera, O., Melichar, B., Choueiri, T. K., Plimack, E. R., Barthélémy, P., Porta, C., George, S., Powles, T., Donskov, F., Neiman, V., Kollmannsberger, C. K., Salman, P., Gurney, H., Hawkins, R., Ravaud, A., Grimm, M.-O., ... & CheckMate 214 Investigators. (2021). Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, *378*(14), 1277–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>
- Motzer, R. J., Tannir, N. M., McDermott, D. F., et al. (2018). Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, *378*(14), 1277-1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>
- Mustafa AI, Ibrahim SE, Gohary YM, Al-Husseini NF, Fawzy E, El-Shimi OS. Association entre le polymorphisme d'insertion-délétion du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et la susceptibilité à l'alopécie androgénétique chez des patients égyptiens : étude cas-témoins préliminaire. *J Cosmet Dermatol* . 2022 ; 21(6) : 2629–2634. doi : 10.1111/jocd.14434

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Netto, G. J., & Epstein, J. I. (2010). Theranostic and prognostic biomarkers: Genomic applications in urological malignancies. *Pathology*, 42(4), 384–394. <https://doi.org/10.3109/00313021003779145>
- Nickerson, M. L., Warren, M. B., Toro, J. R., Matrosova, V., Glenn, G., Turner, M. L., ... & Schmidt, L. S. (2002). Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Nature Genetics*, 32(3), 402-407. <https://doi.org/10.1038/ng1010>
- Olivier, M., Hollstein, M., & Hainaut, P. (2010). TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2(1), a001008. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001008> <https://doi.org/10.1038/ng1010>
- O'Neill, E., Di Bernardini, R., Mullen, AM, Bolton, D., Kerry, J., & Hayes, M. (2012). Évaluation des activités inhibitrices et antioxydantes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA-I) des hydrolysats de protéines sarcoplasmiques de poitrine de bœuf produites par la papaine et caractérisation des fractions peptidiques bioactives associées. *Meat science* , 90 (1), 226-235.
- Oro, C., Qian, H., et Thomas, WG (2007). Pharmacologie des récepteurs de l'angiotensine de type 1 : signalisation au-delà des protéines G. *Pharmacologie et thérapeutique* , 113 (1), 210-226.
- Ouldamar, A. (2023). *Epidemiological, clinical, histo-pathological characteristics of renal cancer: about 268 cases* [Présentation PowerPoint]. 18^e Congrès National d'Urologie, Hôtel El Aurassi, Algérie.
- Padala, SA, Barsouk, A., Thandra, KC, Saginala, K., Mohammed, A., Vakiti, A., ... et Barsouk, A. (2020). Épidémiologie du carcinome rénal. *Revue mondiale d'oncologie* , 11 (3), 79.
- Papa, V., & Belfiore, A. (2018). Insulin receptors and cancer: Biological role and therapeutic potential. **Endocrine-Related Cancer*, 25*(6), R365–R386. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0102>
- Park, J., Morley, T. S., Kim, M., Clegg, D. J., & Scherer, P. E. (2014). Obesity and cancer—mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(8), 455-465. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.94>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Park, M., Dean, M., Cooper, C. S., et al. (1986). Mechanism of met oncogene activation. *Cell*, 45(6), 895-904.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(86\)90564-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(86)90564-7)
- Patard, J.-J., Baumert, H., Correas, J.-M., Escudier, B., Lang, H., Long, J.-A., et al. (2010). Recommendations onco-urology 2010: Kidney cancer. *Progrès en Urologie*, 20(Suppl. 4), S319–S339.
- Paul, M., Poyan Mehr, A., & Kreutz, R. (2006). Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiological Reviews*, 86(3), 747-803. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2005>
- Pedrosa, I., Cadeddu, J. A., Remer, E. M., & Hindman, N. M. (2020). Imaging Recommendations for Diagnosis, Staging, and Management of Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Radiology*, 294(3), 511-525. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192034>
- Petersson, F., Gatalica, Z., Grossmann, P., Pérez Montiel, M. D., Alvarado Cabrero, I., Bulimbasic, S., Swatek, A., Straka, L., Tichy, T., Hora, M., Kuroda, N., Legendre, B., Michal, M., & Hes, O. (2010). Sporadic hybrid oncocytic/chromophobe tumor of the kidney: A clinicopathologic, histomorphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular cytogenetic study of 14 cases. *Virchows Archiv*, 456(4), 355–365.
<https://doi.org/10.1007/s00428-010-0898-4>
- Peycelon, M., Renard-Penna, R., & Rouprêt, M. (2011). Tumeurs du rein. *EMC - Urologie*, 5-0620. Elsevier Masson SAS.
- Peyronnet, B., Seisen, T., Oger, E., Vaessen, C., Grassano, Y., Benoit, T., ... & Méjean, A. (2022). Comparison of Oncologic Outcomes Between Partial and Radical Nephrectomy for cT1 Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, 81(5), 486-494. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.12.022>
- Pithukpakorn, M., & Toro, J. R. (2005). *Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer*. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, et al. (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1252/>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Qarro, A., Ammani, K., Bazine, M., Asseban, M., Najoui, S., Jamaledine, A., Beddouch, M., & Lezrek Alami, M. (2013). Chirurgie conservatrice dans le cancer du rein. *African Journal of Urology*, 19(4), 205–210.
- Rai, K., Pilarski, R., Cebulla, CM, et Abdel-Rahman, MH (2016). Revue complète du syndrome de prédisposition tumorale BAP1 avec rapport de deux nouveaux cas. *Génétique clinique*, 89 (3), 285-294.
- Rehm, J., & Shield, K. D. (2014). Alcohol and mortality: global alcohol-attributable deaths from cancer, liver cirrhosis, and injury in 2010. *Alcohol research: current reviews*, 35(2), 174.
- Reille-Seroussi, M. (2014). *Système VEGF/VEGFR: conception et évaluation de molécules ciblées et régulation potentielle par les métaux* (Doctoral dissertation, Université René Descartes-Paris V).
- Renehan, AG, Tyson, M., Egger, M., Heller, RF, et Zwahlen, M. (2008). Indice de masse corporelle et incidence du cancer : revue systématique et méta-analyse d'études observationnelles prospectives. *The Lancet*, 371 (9612), 569-578.
- Rigat, B., Tiret, L., Visvikis, S., Breda, C., Corvol, P., Cambien, F., & Soubrier, F. (1992). Preuve, issue d'une analyse combinée de ségrégation et de liaison, qu'une variante du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) contrôle les taux plasmatiques d'ECA. *American journal of human genetics*, 51 (1), 197.
- Rivière, G. (2009). L'enzyme de conversion de l'angiotensine : une protéase conservée au cours de l'évolution. *Journal de la Société de Biologie*, 203 (4), 281-293.
- Robb, V. A., Karbowniczek, M., Klein-Szanto, A. J., & Henske, E. P. (2007). Activation of the mTOR signaling pathway in renal clear cell carcinoma. *The Journal of urology*, 177(1), 346-352.
- Rosenberg, S. A. (1984). Immunotherapy of cancer by interleukin-2. *Journal of the National Cancer Institute*, *73*(6), 1285-1287
- Rumgay, H., Murphy, N., Ferrari, P., et Soerjomataram, I. (2021). Alcool et cancer : épidémiologie et mécanismes biologiques. *Nutriments*, 13 (9), 3173.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Rusmaully, J., Moskal, A., Freisling, H., et al. (2021). Risk of renal cell carcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study: Interaction between smoking, hypertension, and obesity. *Cancer Epidemiology*, 75, 102021.
<https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.102021>
- Salah, R., Harir, N., Zeggai, S., Sellam, F., Merabent, N. M., Moullessehoul, S., & Bedjaoui, M. (2015). Cancers urologiques en Algérie: profil histoépidémiologique à propos de 348 cas. *Journal Africain du Cancer*, 7, 126-131.
- Sampaio, F. J. (2000). Renal anatomy: endourologic considerations. *Urologic Clinics*, 27(4), 585-607.
- Sanfilippo, K. M., McTigue, K. M., Fidler, C. J., Neaton, J. D., Chang, Y., Fried, L. F., ... & Lipkowitz, M. S. (2014). Hypertension and obesity and the risk of kidney cancer in 2 large cohorts of US men and women. *Hypertension*, 63(5), 934-941. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02953>
- Santarpia, L., Lippman, S. M., & El-Naggar, A. K. (2012). Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 16(1), 103-119.
<https://doi.org/10.1517/14728222.2011.645805>
- Saqer LS, Khammash HA, Shurrah EL, et al., 2016. Association between Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion\Deletion Polymorphism and Coronary Heart Disease in Gaza Strip. *International Journal of Biomedical Materials Research.*, 4, 18.
- Sattler, E., & Steinlein, O. (2023, novembre). Syndrome de Birt-Hogg-Dubé - Maladies rares. Orphanet. <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/122>
- Sayed-Tabatabaei, FA, Oostra, BA, Isaacs, A., Van Duijn, CM et Witteman, JCM (2006). Polymorphismes ACE. *Recherche sur la circulation* , 98 (9), 1123-1133.
- Scelo, G., Purdue, MP, Brown, KM, Johansson, M., Wang, Z., Eckel-Passow, JE, Ye, Y., Hofmann, JN, Choi, J., Foll, M., Gaborieau, V., Machiela, MJ, Colli, LM, Li, P., Sampson, JN, Abedi-Ardekani, B., Besse, C., Blanche, H., Boland, A., Burdette, L., ... Chanock, SJ (2017). Une étude d'association pangénomique identifie plusieurs loci de

- risque de carcinome rénal. *Nature Communications* , 8 , 15724.
<https://doi.org/10.1038/ncomms15724>
- Schmidt, L. S., Linehan, W. M., & Ricketts, C. J. (2021). Hereditary Kidney Cancer Syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, 39(18), 2003-2016. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02931>
- Schmidt, L. S., Nickerson, M. L., Angeloni, D., Glenn, G. M., Walther, M. M., Albert, P. S., Warren, M. B., & Linehan, W. M. (2004). Early onset hereditary papillary renal carcinoma: Germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene. *Journal of Urology*, 172(4 Pt 1), 1256–1261. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000139585.44245.3f>
- Schnermann, J., & Briggs, J. P. (2013). Function of the juxtaglomerular apparatus. *Comprehensive Physiology*, *3*(1), 228-317.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c120005>
- Sciacca, L., Le Moli, R. et Vigneri, R. (2012). Analogues de l'insuline et cancer. *Frontières en endocrinologie* , 3 , 21.
- Seizinger, BR, Rouleau, GA, Ozelius, LJ, Lane, AH, Farmer, GE, Lamiell, JM, ... & Gusella, JF (1988). La maladie de von Hippel-Lindau est localisée dans la région du chromosome 3 associée au carcinome rénal. *Nature* , 332 (6161), 268-269.
- Shahmoradi, S., Ahmadalipour, A., et Salehi, M. (2014). Évaluation du polymorphisme I/D du gène ACE chez les athlètes d'élite iraniens. *Recherche biomédicale avancée* , 3 (1), 207.
- Shen, C., & Kaelin Jr., W. G. (2013). The VHL/HIF axis in clear cell renal cell carcinoma. *Seminars in Cancer Biology*, 23(1), 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2012.05.005>
- Shuch, B., Vourganti, S., Ricketts, C. J., Middleton, L., Peterson, J., Merino, M. J., ... & Linehan, W. M. (2014). Defining early-onset kidney cancer: Implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *Journal of Clinical Oncology*, 32(5), 431–437. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.8192>
- Sidhu, P. S., Cantisani, V., Dietrich, C. F., Gilja, O. H., Saftoiu, A., Bartels, E., ... & Piscaglia, F. (2018). The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017. *Ultraschall in der Medizin*, 39(2), 154-180. <https://doi.org/10.1055/s-0044-101254>
- Solans, M., Chan, D. S. M., Mitrou, P., Norat, T., & Romaguera, D. (2020). A systematic review and meta-analysis of the 2007 WCRF/AICR score in relation to cancer-related health outcomes. *Annals of Oncology*, 31(3), 352-368.
- 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.
- Soubrier, F., Alhenc-Gelas, F., Hubert, C., Allegrini, J., John, M., Tregear, G., & Corvol, P. (1988). Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(24), 9386-9390. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.24.9386>
- Standring, S. (Ed.). (2021). *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (42nd ed.). Elsevier.
- Steff, M., Bourillon, A., Frebourg, T., Balderi, X., Descamps, V., Joly, P., Piette, F., Crestani, B., Grandchamp, B., & Soufir, N. (2010). Variation phénotypique intra- et interfamiliale dans le syndrome de Birt-Hogg-Dubé : Conséquences sur la prise en charge. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 137(3), 203-207. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2009.12.014>.
- Steinlein, OK, Reithmair, M., Syunyaeva, Z., et Sattler, EC (2023). Risque de pneumothorax dans le syndrome de Birt-Hogg-Dubé pendant la grossesse et l'accouchement. *Frontiers in Medicine* , 10 , 1289948.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Tortora, GJ et Derrickson, B. (2017). *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines* . De Boeck supérieur.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Usmani BA, Janeczko M, Shen R, Mazumdar M, Papandreou CN and Nanus DM: Analysis of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme (ACE) gene in patients with renal cancer. *Br J Cancer* 82: 550-552, 2000.
- Valeri, A. et Cussenot, O. (2003). Formes héréditaires de cancer du rein et dépistage génétique. *Progrès en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*, 13 (5 Suppl 2), 1201-1204.
- van der Molen, A. J., Reimer, P., Dekkers, I. A., Bongers, M., Castillo, R. H., Clement, O., ... & Stacul, F. (2018). Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors. *European Radiology*, 28(7), 2845-2855. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5246-5>
- Verhoest, G. (2014). *Développement et mise au point de modèles murins de xénogreffe de carcinome rénal à cellules claires, et évaluation de la réponse de l'association d'un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine-II au sunitinib* (Thèse de doctorat, Université Rennes 1).
- Verhoest, G., Dolley-Hitze, T., Jouan, F., Le Pogamp, P., Arlot-Bonnemains, Y., Oger, E., ... & Vigneau, C. (2013). Angiotensin-2 type 1 receptors (AT1R) and cancers. *Néphrologie & Thérapeutique*, 9(2), 85-91.
- Waeber, B., Buclin, T., & Grouzmann, E. (2010). Angioedema during ACE and DPP-4 inhibition. *Revue Medicale Suisse*, 6(231), 28-31.
- Wainsten, J.-P. (2009). *Le Larousse médical*.
- WALTHER, MM, CHOYKE, PL, GLENN, G., LYNE, JC, RAYFORD, W., VENZON, D., & LINEHAN, WM (1999). Cancer du rein dans les familles atteintes de cancer du rein héréditaire : analyse prospective d'un seuil de taille tumorale pour la chirurgie conservatrice du parenchyme rénal. *The Journal of Urology*, 161 (5), 1475-1479.
- Wang, F., Xu, Y., Shen, H., et al. (2014). Association between hypertension and risk of renal cell carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *PLOS ONE*, 9(12), e114602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114602>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Wei, L., Alhenc-Gelas, F., Corvol, P., & Clauser, E. (1991). Les deux domaines homologues de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I humaine sont tous deux catalytiquement actifs. *Journal of Biological Chemistry*, 266 (14), 9002-9008.
- Wei, M. H., Toure, O., Glenn, G. M., Pithukpakorn, M., Neckers, L., Stolle, C., ... & Toro, J. R. (2006). Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *Journal of Medical Genetics*, 43(1), 18-27. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.033506>
- Wright, S. H., & Dantzler, W. H. (2021). Molecular and cellular physiology of renal organic cation and anion transport. *Physiological Reviews*, 101(1), 1-35. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2020>
- Ye, X., Ruan, J. W., Huang, H., Huang, W. P., Zhang, Y., & Zhang, F. (2020). PI3K-Akt-mTOR inhibition by GNE-477 inhibits renal cell carcinoma cell growth in vitro and in vivo. *Aging (Albany NY)*, 12(10), 9489.
- Zheng X., Liu G, Cui G *et al.*, 2017. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Deletion Polymorphism is Associated with Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer Patients in a Chinese Population. *Medical science monitor. international medical journal of experimental and clinical research*, 23, 4926–4931.
- Zhou, ML, Liu, B., Liu, ZZ, Lin, JW, Chen, XM, Li, Z., ... & Liu, T. (2019). Développement de cellules tueuses naturelles modifiées par un récepteur antigénique chimérique spécifique de c-MET avec des effets cytotoxiques sur les cellules HepG2 du cancer du foie humain. *Rapports de médecine moléculaire*, 20 (3), 2823-2831.

SITE :

- American Cancer Society. (2023). *Kidney Cancer Survival Rates*. <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
- Institut National du Cancer (INCa). (2023). *Les cancers en France - Édition 2023*. <https://www.e-cancer.fr>

Annexes

Annexe 01 : Classification TNM des CCR

Grade		Définition	
Tumeur primaire (T)			
Tx		La tumeur primaire ne peut être évaluée	
T0		Pas de tumeur primaire	
T1	T1a	Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein	
	T1b	Tumeur ≤ 4 cm	
		Tumeur > 4 cm et ≤ 7 cm	
T2	T2a	Tumeur > 7 cm, limitée au rein	
	T2b	Tumeur > 7 cm et ≤ 10 cm	
		Tumeur > 10 cm, limitée au rein	
T3	T3a	Tumeur qui s'étend dans les veines majeures ou les tissus périphériques mais pas dans la	
	T3b	glande surrénale ipsilatérale et non au-delà du fascia de Gerota	
	T3c	Tumeur qui s'étend dans la veine rénale ou une branche segmentaire, ou qui envahie la	
		graisse péri-rénale ou sinusale mais pas au-delà du fascia de Gerota	
		Tumeur qui s'étend dans la veine cave en dessous du diaphragme	
		Tumeur qui s'étend dans la veine cave au-dessus du diaphragme ou qui envahit les parois	
		de la veine cave	
T4		Tumeur qui envahit au-delà du fascia de Gerota, incluant des extension contiguës à la	
		glande surrénale ipsilatérale	
Ganglions lymphatiques (N)			
Nx		Les ganglions lymphatiques ne peuvent pas être évalués	
N0		Pas de métastases dans les ganglions régionaux	
N1		Métastases dans un ganglion régional	
N2		Plus d'un ganglion métastaté	
Métastases (M)			
cM0		Pas de métastases distantes cliniques	
cM1		Présence de métastases distantes cliniques	
pM1		Métastases distantes identifiées par biopsie	
Stade	T	N	M
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T1-2	N1	M0
	T3	N0,1,2	M0
Stade IV	T4	N0,1,2	M0
	T1,2,3,4	N0,1,2	M1

Annexe 02 : QUESTIONNAIRE

N° de dossier:

Date:

Nom:

Prénom:

Sexe:

Age:

Poids:

taille:

Profession:

Adresse:

Age de diagnostic:

Situation familiale:

M ☐

C ☐

D ☐

Nb d'enfants:

ATCD personnel:

HTA

☐

DID

☐

DNID

☐

Autres:

ATCD familiaux:

Oui ☐

Non ☐

Tabac:

Oui ☐

Non ☐

ancien fumeur ☐

Nb de cigarette/jrs:....

Alcool:

Oui ☐

Non ☐

Sport:

Oui ☐

Non ☐

Régime alimentaire :

Insuffisance rénale:

Oui ☐

Non ☐

Traitement:

chirurgie:

Oui ☐

Non ☐

Endroit:

gauche ☐

Droit ☐

Examens:

Anapath:

Annexe 03 : Consentement

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE CONSTANTINE 1
Faculté des Sciences de la nature et de la vie
Département de Biologie animale

Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire

CONSENTEMENT ECLAIRE POUR ETUDE GENETIQUE

Je soussigné(e), Nom Prénom

Date de naissance Reconnais avoir été informée par le docteur
..... des caractéristiques des examens génétiques qui seront
réalisés à partir du prélèvement qui m'a été effectué.

Signature du patient , Précédé de la mention « lu et approuvé »
.....

Si la personne est inapte à lire et à écrire le français : le cas échéant,

En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture de M....., la
tierce personne ci-dessous identifiée, atteste avoir personnellement et fidèlement lu au sujet la
notice d'information et le présent formulaire de consentement, et recueilli son accord pour
signer ici en son nom.

Tierce personne :

Mme, Mlle,
M.....Signature.....

Signature du médecin:

L'investigateur : Bensouilah Fatima Zohra

Annexe 04: Protocole d'extraction de l'ADN (méthode au NaCl) (Miller *et al.*, 1988)

1. Dans un tube de 50 ml, ajouter 40 ml de solution SLR (Solution de Lyse des globules Rouges, 10 mM Tris, pH 7,6, 5 mM MgCl₂, 10 mM NaCl) pour 10 ml de sang total (recueilli dans un tube avec anticoagulant) et le mettre dans de la glace pendant 20 min.
2. Centrifuger à 2500 tpm à 4°C, puis éliminer le surnageant.
3. Répéter les étapes de lyse des globules rouges (rajout de 40 ml de SLR, centrifugation et élimination du surnageant) jusqu'à éclaircissement du culot de globules blancs.
4. Resuspendre le culot de globules blancs dans 2 ml de solution SLB (Solution de Lyse des globules Blancs, 10 mM Tris, pH 7,6, 10 mM EDTA, pH 8,0, 10 mM NaCl).
5. Rajouter 200 µl de l'SDS 10% et 10 µl de Protéinase K (20 mg/ml) (Sigma®).
6. Incuber sous agitation à 37°C pendant toute une nuit.
7. Ajouter 600 µl de NaCl 6M et agiter vigoureusement.
8. Centrifuger à 5000 tpm pendant 15 min à 4°C.
9. Transférer le surnageant dans un tube de 50 ml.
10. Ajouter 2,5 volumes d'Ethanol absolu glacial.
11. Mélanger doucement par retournement jusqu'à formation d'une méduse d'ADN.
12. Transférer la méduse d'ADN à l'aide d'une pipette Pasteur dans un microtube de 1,5 ml.
13. Rincer la méduse dans 1 ml d'Ethanol à 70%, puis éliminer ce liquide.
14. Sécher l'ADN à 37°C pendant 30 min ou à température ambiante.
15. Resuspendre l'ADN dans de l'eau ultra-pure.

<p>Année universitaire : 2024-2025</p>	<p>Présenté par :</p> <p>BOUHIDEL Naoufel Abdarahmen</p> <p>DEGDOUG Mohamed Mounib</p> <p>TABCHICHE Larbi</p>
<p>Association du polymorphisme I/D du gène de conversion de l'angiotensine (<i>ECA</i>) et le cancer du rein</p>	
<p>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique</p>	
<p>Le cancer du rein est une affection hétérogène complexe, connu par son diagnostic tardif et son mauvais pronostic. Au fil des années, son incidence et sa mortalité ne cessent d'augmenter ce qui a poussé les chercheurs à rechercher de nouveaux facteurs à risque susceptibles d'apporter un meilleur suivi thérapeutique aux patients atteints. Les principaux objectifs de notre travail de recherche sont l'exploration de facteurs de risques les plus courants chez les sujets avec un cancer rénal, et démontrer une possible association entre un nouveau marqueur génétique qui est le polymorphisme insertion/délétion de l'<i>ECA</i> et la carcinogénèse du cancer rénal.</p> <p>Notre étude de type cas-témoin comporte une population de 15 cas de CCR et 30 témoins. L'objectif de notre travail était d'identifier certains facteurs de risque et paramètres histopathologiques, ainsi que d'éventuelle association entre le polymorphisme insertion (I) /délétion (D) du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (<i>ECA</i>) et la survenue du cancer du rein. La détermination du génotype a été effectuée selon une amplification par PCR suivie d'un contrôle de PCR sur gel d'agarose.</p> <p>L'étude statistique indique d'une part, une fréquence élevée du cancer du rein à partir de l'âge de 45 ans avec un âge moyen de $56,60 \pm 10,769$. Le sexe masculin était le plus affecté par le CCR par rapport au sexe féminin (2,7). Ainsi, le type le plus commun du CCR est le carcinome rénal à cellules claires. En outre, la majorité des cancers du rein avaient des grades (II-III, 80%) et stades (pT3, 40%) assez avancés. D'une autre part, l'analyse moléculaire des patients et des témoins pour le gène étudié complétée par le calcul de la <i>p-value</i> indique l'absence d'association entre le polymorphisme I/D du gène <i>ECA</i> et la cancérogénèse rénale.</p> <p>Il serait intéressant d'appliquer des statistiques plus approfondies sur un effectif plus élargi des populations d'étude. Cela permettrait de confirmer notre résultat.</p>	
<p>Mots-clefs : cancer du rein, gène <i>ECA</i>, polymorphisme ID, PCR.</p>	
<p>Laboratoires de recherche : laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (U Constantine 1 Frères Mentouri).</p>	
<p>Présidente du jury : Dr SEDRATI Khadidja (MCA - U Constantine1 Frères Mentouri).</p> <p>Encadrant : Dr BENSOUILAH Fatima Zohra (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p> <p>Examinatrice : Mme BENLATRECHE Moufida (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p>	