



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

ETUDE MOLECULAIRE DU CANCER DU REIN

Présenté et soutenu par : *LAGGOUN Malak*

MEKREBI Fatima Zohra

Le : 19/06/2016

Jury d'évaluation :

Président du jury : *BENCHERIAET S* (Maître de conférences A - UFM Constantine).

Rapporteur : *REZGOUNE - CHELLAT D* (Maître de conférences A UFM Constantine).

Examineur : *CHAOUI N* (Maître de conférences A UFM Constantine).

*Année universitaire
2015 - 2016*

*Tout d'abord on remercie **le Bon Dieu** le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

Remerciements

*Nous tenons à remercier chaleureusement notre enseignante et encadreur **Mme Rezgoune-chellat D** qui a accepté avec toute modestie de nous encadrer, pour sa disponibilité, ses conseils avisés, ses exigences, et son esprit critique qui ont concouru à la réalisation de ce travail.*

Nous remercions par la même occasion les membres du jury :

***Madame Benchereit R**, qui nous a fait l'honneur d'assurer la présidence de ce jury et **Madame Chaoui** d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Nous remercions également le professeur **Satta** responsable de la filière de génétique qui a veillé sur nous et sur le bon déroulement de notre formation,*

*A **Mr le professeur Abadi** qui nous a ouvert la porte du laboratoire de recherche de biologie moléculaire pour réaliser ce travail.*

*A **Mr le professeur Dahdouh** qui nous a accueillis dans le service d'urologie.*

*Aux **personnes** qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.*

Dédicaces

Je dédie ce travail à

*A mes très chers parents **Lazhar et Salima***

Aucun mot ne pourra exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour tous les sacrifices réalisés à mon égard. Vous avez fait plus que des parents puissent faire pour que leurs enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Mama** Tu représentes pour moi le symbole de la bonté, la source de tendresse et l'exemple du dévouement..... je t'aime **mama

Papa** Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.....je t'aime **papa

*A mon futur mari **Nouar Med Adib** qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler. Tu as été présent dans tous mes moments d'examens difficiles par ton soutien moral, sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

*A ma sœur **Zineb** et mon petit frère **Ismail**, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement et l'amour que je porte pour vous.*

*A ma meilleure enseignante **Dr Rezgoune-Chellat. D** vous êtes le model de la femme parfaite, vous méritez tout le respect du monde.*

*A **Madame Satta** et **Monsieur Rezgoune** vous avez tout fait pour m'accepter dans votre formation malgré toutes les contraintesun grand merci à vous*

A ma famille entière.

*A mes amies **Manel, Ahlem, Fatima Zohra, Acyla et Faizouze.***

Laggoun Malak

Dédicaces

Je dédie, ce travail :

*A la mémoire de mon Père **Slimane** : que Dieu Tout Puissant lui accorde sa Sainte*

Miséricorde et l'accueille dans son vaste Paradis.

*A ma très chère **Mère** pour son amour, sa tendresse, son sacrifice, que je ne pourrais*

Jamais assez remercier.

Pour celles et ceux qui ont partagé mes joies et mes peines, qui m'ont tant aidé et soutenu

*A ma très chère sœur **Haoua**.*

*A mes chers frères **Rochdi et Zinou**.*

*A toutes mes **tantes, oncles** et à toutes mes cousines et cousins.*

*A tous mes amis et ma binôme **Malak***

*Je remercie encore et encore une personne ou plutôt c'était un ange pour moi pour leur collaboration, encouragement et soutenance et leur présence réconfortante " **Brikov**".*

Toute ma promotion option Génétique 2015-2016.

A tous ceux qui me sont chers.

FATIMA ZOHRÀ

Table des matières

REMERCIEMENTS ET DÉDICACES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Introduction..... 1

Chapitre I : Introduction bibliographique

I. Anatomie et physiologie du rein.....	3
1. Anatomie du rein.....	3
1.1 Morphologie externe du rein.....	3
1.2 Morphologie interne du rein.....	3
1.3 Le néphron.....	4
2. Vascularisation rénale.....	5
3. Physiologie du rein.....	5
3.1 Les fonctions d'épuration et d'excrétion.....	6
3.2 Fonction de régulation de l'homéostasie.....	6
3.3 Fonction endocrine du rein.....	6
II. Cancer du rein	7
1. Historique.....	7
2. Epidémiologie.....	7
2.1 Dans le monde	7

2.2 En Algérie	8
3. Facteurs de risque	8
3.1 Facteurs de risque non modifiables.....	8
3.2 Facteurs de risque modifiables.....	8
4. Facteurs pronostiques.....	10
4.1 Classification et stade TNM.....	10
4.2 Grade de Fuhrman.....	10
5. types du cancer du rein.....	11
5.1 Le carcinome rénal à cellules claires.....	11
5.2 Les carcinomes papillaires.....	11
5.3 Les carcinomes à cellules chromophobes.....	11
5.4 Le carcinome de type canal collecteur ou de Bellini.....	12
5.5 Les carcinomes non classés.....	12
6. Circonstances de la découverte	12
7. Traitement	13
7.1 Prise en charge des formes localisées.....	13
7.2 Prise en charge des formes métastatiques	13
7.3 Thérapies ciblées.....	13
III. Aspect moléculaire du cancer du rein.....	14
1. Les formes héréditaires du cancer du rein.....	14
1.1 La maladie de Vonhippel-Lindau.....	14
1.2 Le syndrome de carcinome papillaire héréditaire.....	14

1.3 Le carcinome papillaire héréditaire associé à une léiomyomatose cutanée et utérine (HLRCC)	14
1.4 Le syndrome de Birt-Hogg-Dube.....	14
1.5 La Sclérose Tubéreuse De Bourneville.....	14
2. Biologie du carcinome rénal à cellules conventionnelles	15
2.1 La voie VHL/HIF/VEGF.....	15
2.2 Autres voies de signalisation	16
2.2.1 La voie PI3K/AKT/MTOR	16
2.2.2 Les voies de l'EGF et des MAP kinases	17
3. Biologie du carcinome tubulo-papillaire.....	17
4. Les biomarqueurs tumoraux	18
4.1 VEGF.....	18
4.2 CA	19
4.3 CXCR4.....	19
4.4 PAX-2	20
4.5 Les mi ARNs.....	20
IV. La MTHFR.....	21
1. La protéine MTHFR	21
1.1 Fonction	21
2. Gène de la MTHFR	22
2.1.Localisation et structure du gène MTHFR	22
2.2.Polymorphisme du gène MTHFR.....	22
2.2.1. Polymorphisme C677T	22

2.2.2 Le polymorphisme A1298C.....	23
2.2.3 Autres polymorphismes du gène MTHFR	23

Chapitre II : Patients et méthodes

1. Recrutement des sujets.....	24
1.1 Les critères d'inclusions.....	24
1.2 Les critères d'exclusions	24
2. Méthodes.....	24
2.1 Prélèvement sanguin.....	24
2.2 Etiquetage.....	24
2.3 Questionnaire	25
2.4 Etude statistique	25
2.5 Extraction d'ADN	25
2.6 Estimation de la concentration de l'ADN et contrôle de sa qualité	25
2.7 Génotypage de la MTHFR.....	26

Chapitre III : Résultats et discussion

1. Répartition selon le sexe	29
2. Répartition selon la tranche l'âge.....	29
3. Répartition des patients selon le type histologique	30
4. Répartition selon les antécédents médicaux.....	31
5. Répartition selon le statut tabagique	32

6. Répartition selon la consommation d'alcool.....	33
7. Répartition des patients selon les antécédents familiaux	34
8. Répartition de la population d'étude selon le génotype.....	35
- Profils RFLP obtenus.	35
Conclusion et perspectives.....	39
Références bibliographiques	40
Annexe	
Résumés	

Liste des abréviations

ADN :	Acide désoxyribonucléique.
AINS :	Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
AkT :	Protéine kinase B.
ARNm :	Acide ribonucléique messenger.
ARNmi :	Micro- Acide ribonucléique messenger.
BET:	Bromure d'éthidium.
BHD:	Birt-Hogg-Dubé.
CA :	Anhydrase carbonique.
CCR :	Carcinome à cellules rénales.
ccRCC :	Carcinome rénal à cellules conventionnelles.
chRCC :	Carcinome à cellules rénales chromophobes.
cpRCC :	Carcinome tubulo-papillaire.
CTLA-4 :	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4.
CXCR:	Chemokine receptors 4.
CYP450:	Cytochrome P450.
DO:	Densité optique.
EDTA	Ethylene diamine tetra acetic acid.
EGFR:	Epidermal growth factor receptor.
EGLN:	Egl-9 family hypoxia inducible factor 1.
EPO:	Érythropoïétine.
FH:	Fumarate Hydratase.
GLUT:	Glucose transporter.
GST:	Glutathion S transférase.
HAS :	Haute Autorité de Santé.
HCY:	Homocystéine.
HGFR:	Hepatocyte growth factor receptor.
HIF :	Hypoxia-inducible factor.
HTA :	Hypertension artérielle.
IMC :	Index de masse corporelle.
IRM :	Imagerie par résonance magnétique.
ITK :	Inhibiteurs de tyrosine kinases.

MAPK	Mitogen-activated protein kinase.
MboII:	<i>Moraxella bovis</i> .
MTHFR:	Methylene tetrahydro folate reductase.
mTOR:	Mammalian target or rapamycin.
PAX:	Paired box.
PCR:	Polymerase chain reaction.
PDGFβ :	Platelet-derived growth factor.
PI3K:	Phospho inositide 3-kinase.
PIGF:	Placental growth factor.
PTEN:	Phosphatase and tensin homolog.
RFLP:	Restriction Fragment Length Polymorphism
SAM:	S-adénosyl méthionine.
SDF-1:	Stromalcell-derived factor 1.
SDS:	Sodium dodecyl sulfate.
Taq p:	Thermusaquaticuspolymerase.
TBE:	Tris Borate EDTA.
TDM:	Tomo densito métrie.
TE:	Tris EDTA.
TGF:	Transforming growth factor.
TNM :	Tumeur, node, metastases.
TSC :	Tuberous sclerosis complex.
UICC :	Union Internationale Contre Le Cancer.
UV:	Ultra-violet.
VEGF:	Vascular endothélial growth factor.
VEGFR :	Vascular endothélial growth factor receptor.
VHL :	Von Hippel Lindeau.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Coupe coronale, vue postérieure du rein.....	3
Figure 2 :	Structure d'un néphron.....	4
Figure 3 :	Schéma d'un rein et sa vascularisation.	5
Figure 4 :	Coupes histologiques des différents types de CCR. (1) CCR à cellules claires ; (2) CCR de type tubulopapillaire ; CCR de type chromophile...	12
Figure 5 :	Les principales voies de signalisation intracellulaire mise en jeux dans le cancer du rein.	16
Figure 6 :	Schéma général simplifié des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT en interconnexion.	17
Figure 7 :	Localisation du gène MTHFR sur le chromosome 1.	22
Figure 8 :	Profil électro phorétique de la PCR du polymorphisme A1298C de la <i>MTHFR</i>	28
Figure 9 :	Répartition des sujets selon le sexe.	29
Figure 10 :	Répartition des sujets selon la tranche d'âge.	29
Figure 11 :	Répartition des patients selon le type histologique.	30
Figure 12 :	Répartition des patients selon les antécédents médicaux.....	31
Figure 13 :	Répartition des sujets selon le statut tabagique.	32
Figure 14 :	Répartition des sujets selon la consommation alcoolique.	33
Figure 15 :	Répartition des patients selon les antécédents familiaux.	34
Figure 16 :	Arbres généalogiques des patients recrutés présentant des antécédents familiaux.....	34
Figure 17 :	Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose des fragments issus par clivage du <i>MboII</i> présentant différents génotypes du polymorphisme A1298C de la MTHFR.....	35
Figure 18 :	Répartition des sujets selon les fréquences génotypes.	37

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	Composants du mélange réactionnel de PCR pour le polymorphisme A1289C.....	27
Tableau 2 :	Programme d'amplification PCR de la MTHFR.	27
Tableau 3:	Répartition des sujets selon le statut tabagique.	32
Tableau 4:	Taille des différents fragments obtenus selon les différents génotypes..	35
Tableau 5:	Répartition des sujets selon le génotype.	36

INTRODUCTION

Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde, on comptait approximativement 14 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès chaque année (Martel *et al.*, 2012).

Les tumeurs malignes du rein sont estimées à 2 % de nouveaux cas de cancer à travers le monde (Marion, 2013), et occupent le 3^{ème} rang des cancers urogénitaux après celui de la vessie et de la prostate (Irwig *et al.*, 2006). Le profil de ce cancer varie significativement d'une région à une autre mais son incidence ne cesse d'augmenter à travers le monde (Amit *et al.*, 2012). Elle est plus élevée dans les pays occidentaux. Il touche deux fois plus les hommes que les femmes et l'âge moyen de découverte est situé au-delà de 60 ans (Goris *et al.*, 2012). En Afrique bien que peu d'études aient été publiées sur ce cancer, son incidence est considérée comme faible (Parkin *et al.*, 2002), et son profil clinique est caractérisé par la prédominance des cancers localement avancés ou métastatiques. Actuellement, une augmentation de son incidence spécialement dans les pays en voie de développement a été constaté (Fall, 2011).

La quasi-totalité de ces cancers sont des tumeurs primitives développées aux dépens du parenchyme rénal (Amit *et al.*, 2012). Près de 80% des cancers du rein sont des carcinomes à cellules rénales (CCR).

Les principaux facteurs de risque du carcinome rénal sont le tabagisme et l'hypertension artérielle. Il est également plus fréquent chez les patients obèses et ceux qui ont été dialysés. Les formes familiales représentent 1 à 2 % des cancers. D'autres facteurs peuvent également être impliqués comme l'exposition à l'amiante, aux dérivés du pétrole et aux métaux lourds (Goris, 2012).

Des mutations génétiques ont été identifiées comme étant la cause du risque de cancer héréditaire dans certaines familles prédisposées au cancer du rein; ces mutations sont estimées à seulement 1% à 2% des cas de carcinomes à cellules rénales (CCR) globaux. Il est probable que d'autres gènes inconnus et d'autres facteurs génétiques contribuent au développement du CCR familial en conjonction avec des facteurs de risque non génétiques (PDQ Cancer Information Summaries, 2016). De nombreux polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) ont été vérifiés pour être associés à la susceptibilité au CCR. Mais la mutation d'un seul gène est insuffisante pour expliquer la pathogenèse du cancer. Au cours des dernières années, les études ont suggéré que le gène de la MTHFR a été impliqué dans

l'apparition du CCR. L'enzyme codée par le gène *MTHFR* est membre clé dans le métabolisme des folates (Lv *et al.*, 2015).

Les connaissances récentes des voies de signalisation impliquées dans le cancer du rein ont permis de développer de nouveaux médicaments. En effet, la chimiothérapie n'a pas d'efficacité dans ces tumeurs, et l'immunothérapie n'entraîne de réponse objective que dans moins de 15 % des cas. La description des voies moléculaires impliquées dans le cancer du rein et la recherche de marqueurs moléculaires ont permis de désigner des cibles potentiellement intéressantes pour l'émergence de nouvelles thérapies dites ciblées (Edeline, 2010).

L'objectif de ce travail est de rechercher :

- l'étiopathogénie du cancer du rein ;
- d'éventuelles associations entre le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* et la carcinogénèse rénale.

Chapitre I :
Introduction
bibliographique :
Anatomie et
physiologie du rein

1. Anatomie du rein

Les reins font partie de l'appareil urinaire qui est composé de bassinsets, de deux uretères, de la vessie et de l'urètre.

1.1 Morphologie externe du rein

Les reins sont normalement au nombre de deux. Ils ont chacun la forme d'un haricot d'une couleur rouge brun. Le poids du rein varie de 150 à 250 grammes. Sa hauteur varie de 10 cm à 12 cm. Sa largeur est de 6 cm et son épaisseur de 4 cm (Nguyen *et al.*, 2008).

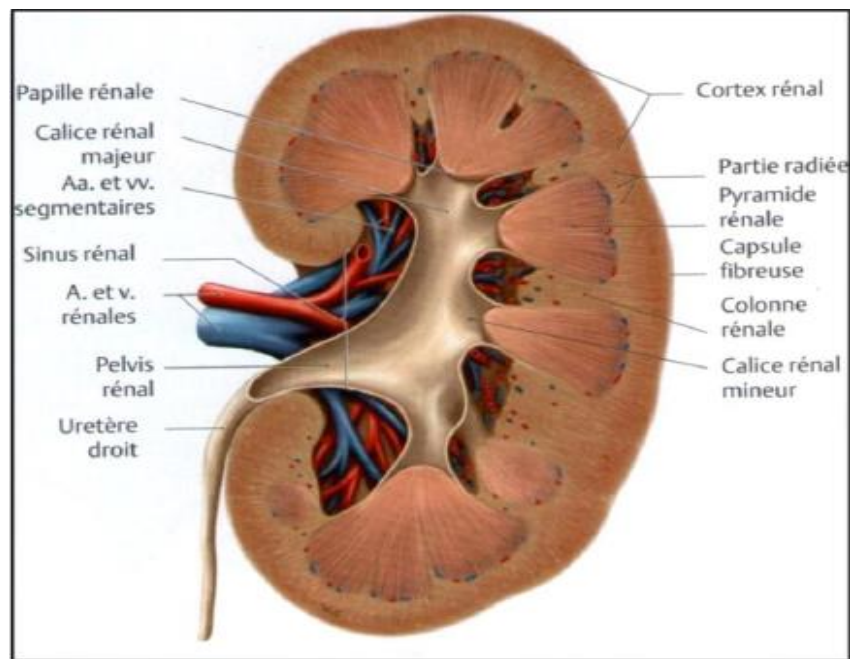


Figure 1: Coupe coronale, vue postérieure du rein (Gilroy *et al.*, 2010).

Chaque rein est recouvert d'une capsule rénale de nature fibreuse qui adhère à l'organe par du tissu conjonctif. Le hile rénal représente la jonction du rein, de l'uretère et du bassinets et contient aussi l'artère et les veines rénales. Au niveau du hile, la capsule rénale est solidement fixée au tissu conjonctif des vaisseaux (Querin et Valiquette, 2012). Les reins sont plaqués contre la paroi abdominale postérieure, de part et d'autre de la colonne vertébrale. Ils sont situés en arrière de la cavité péritonéale : ce sont des organes rétro-péritonéaux. Ils occupent chacun une loge rénale, formée d'une capsule de tissu fibreux d'une part, et d'une capsule adipeuse d'autre part, placée à l'intérieur de la capsule fibreuse. Le rein droit est situé plus bas que le rein gauche dans environ 65% des cas (Gilroy *et al.*, 2010).

1.2 Morphologie interne du rein

Une coupe transversale du rein montre l'existence de deux éléments :

- une cavité, le sinus rénal, dont l'origine est le hile ;
- un tissu, le parenchyme rénal constitué de deux zones distinctes, le cortex rénal en périphérie et la médulla au centre, bordant le sinus rénal. Le parenchyme rénal est la partie du rein qui lui permet d'assurer ses fonctions. En effet, ce dernier est formé d'une multitude d'unités anatomiques et fonctionnelles appelées «néphrons ». Chaque rein en contient environ 400 à 800 000 (Moulin et Peraldi, 2007).

1.3 Le néphron

Le néphron est un tube fermé à une extrémité, l'autre extrémité s'ouvrant dans un tube collecteur. L'extrémité fermée, ou aveugle, est indentée afin de former la capsule glomérulaire (capsule de Bowman) en forme de coupe, qui entoure presque complètement un réseau de capillaires artériels, le glomérule. Le reste du néphron, faisant suite à la capsule glomérulaire, long d'environ 3 cm, comprend trois parties : le tube contourné proximal, l'anse médullaire (anse de Henlé) et le tube contourné distal (Waugh et Allison, 2004). La totalité des néphrons constitue donc à la fois le cortex et la médulla. Celle-ci est constituée de segments coniques appelés « pyramides de Malpighi » qui présentent chacune un sommet (ou papille) saillant dans le sinus. Vers chaque sommet converge une striation caractéristique des pyramides. Le cortex est large d'environ 1 cm et est situé sous la capsule fibreuse. Il reçoit des stries radiales provenant de la médulla subdivisant le cortex en éléments pyramidaux appelés « pyramides de Ferrein » (Waugh et Allison, 2004).

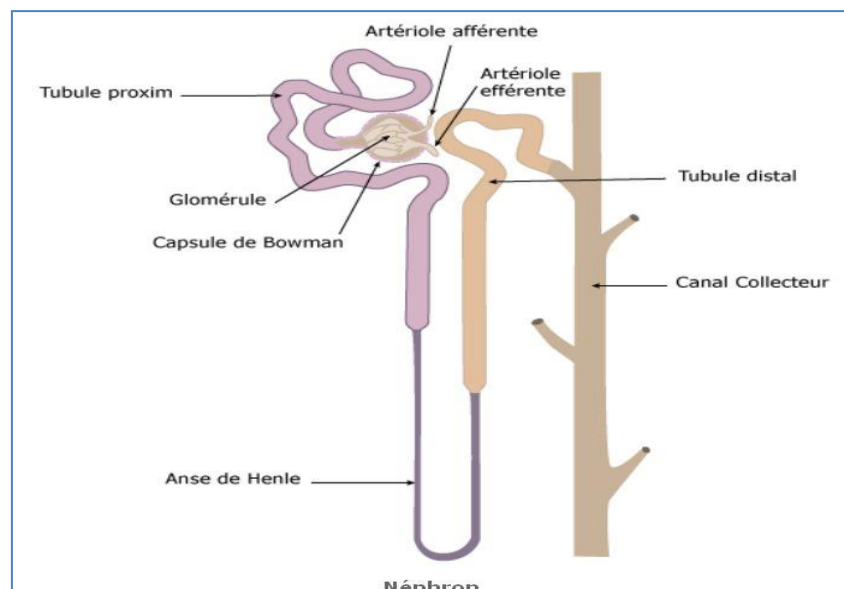


Figure 2 : Structure d'un néphron (Moulin et Peraldi, 2007).

2. Vascularisation rénale

La vascularisation rénale est assurée par l'artère rénale et la veine rénale, qui se placent au niveau du hile dans le pédicule rénal. L'artère rénale est une branche de l'aorte abdominale. C'est une artère à la fois nourricière et fonctionnelle. A l'intérieur du sinus rénal, l'artère se divise en branches, les artères interlobaires qui pénètrent dans la médulla et cheminent entre les pyramides pour se diviser et suivre un trajet en forme d'anneau entre le cortex et la médulla (prenant ainsi le nom d'artères arquées). Dans le cortex, les artères sont disposées de façon radiaire et abandonnent régulièrement des vaisseaux afférents qui forment des pelotons vasculaires : les glomérules. Ceux-ci sont impliqués dans l'ultrafiltration du sang. Ce dernier quitte les glomérules par des vaisseaux efférents qui aboutissent dans le réseau capillaire du cortex, relayé ensuite par le réseau veineux. La médulla reçoit des branches de l'artère arquée ou des vaisseaux efférents proches de la médulla (Nguyen *et al.*, 2008).

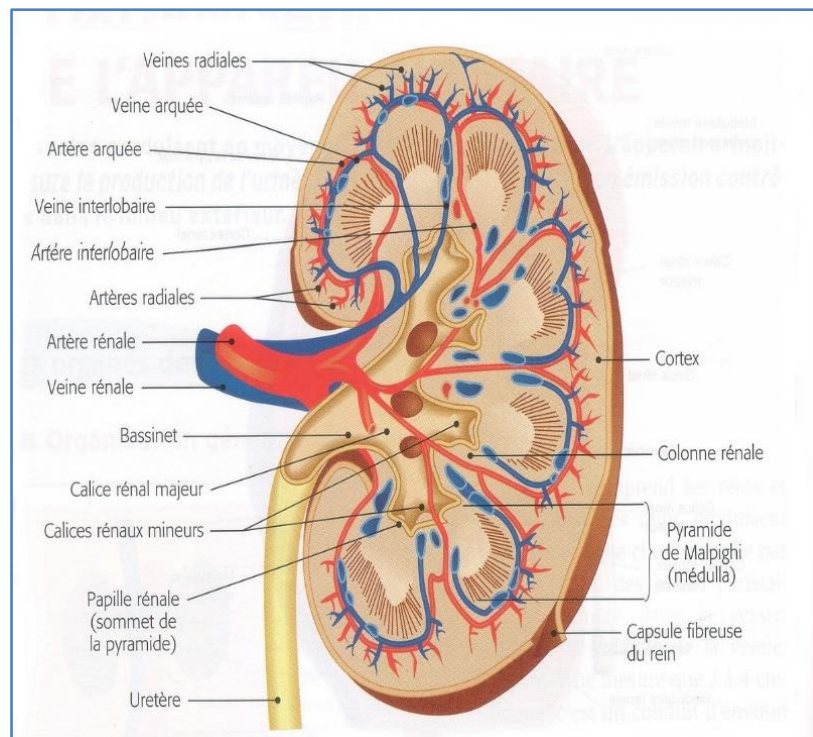


Figure 3 : Schéma d'un rein et sa vascularisation (Nguyen *et al.*, 2008).

3. Physiologie du rein

Le rein assure plusieurs fonctions essentielles pour l'organisme :

3.1. Les fonctions d'épuration et d'excrétion

Chaque jour, les reins transforment plus de 150 litres de plasma en environ 1 à 1,8 litres de liquide hautement concentré et spécialisé : l'urine. Ils excrètent donc dans l'urine les

déchets métaboliques et les ions en excès, et renvoient dans le sang les substances nécessaires dans les bonnes proportions. Bien que les poumons et la peau concourent aussi à l'excrétion, l'élimination des déchets azotés, des toxines et des médicaments relève principalement des reins. La formation de l'urine est le résultat de trois processus : la filtration glomérulaire, la résorption tubulaire et la sécrétion tubulaire (Ader *et al.*, 2003).

3.2. Les fonctions de régulation de l'homéostasie

La composition du sang dépend principalement de trois facteurs : l'alimentation, le métabolisme cellulaire et le débit urinaire. De façon générale, les reins assurent quatre grandes fonctions

- Excrétion des déchets azotés ;
- Maintien de l'équilibre hydrique du sang ;
- Maintien de l'équilibre électrolytique du sang ;
- Régulation du pH sanguin (Waugh et Allison, 2004).

3.3. Fonctions endocrines du rein

De nombreuses substances à activité biologique sont synthétisées dans le rein et exercent un effet systémique endocrine ou le contrôle paracrine de fonctions de transport, d'activités métaboliques, ou de la croissance des cellules rénales.

3.1.1. Production de l'Érythropoïétine (EPO)

Le rein élabore une substance qui stimule la prolifération et la survie des cellules progénitrices des globules rouges par les organes hématopoïétiques. Cette substance a été nommée érythropoïétine (Lacomb, 2004).

3.1.2. Fabrication de la rénine

Le rein sécrète une hormone, la rénine, qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle. La rénine entraîne, à partir d'une protéine hépatique, l'angiotensinogène, la formation d'angiotensine I, elle-même transformée en angiotensine II grâce à l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Fievet et Mercier, 1994).

3.1.3. Activation de la Vitamine D

La vitamine D, qui est fabriquée sous la peau, est transformée en produit actif par le rein. Son rôle est de permettre l'absorption du calcium alimentaire par l'intestin et sa fixation sur l'os. Les reins interviennent donc dans le maintien d'une bonne structure osseuse (Fievet et Mercier, 1994).

Chapitre I :
Introduction
bibliographique :
Cancer du rein

Un cancer apparaît lorsqu'une cellule du rein initialement normale se transforme, puis se multiplie de façon incontrôlée en formant un amas de cellules anormales qu'on appelle une tumeur cancéreuse. Un cancer du rein peut prendre naissance à partir d'une cellule de différentes parties du rein mais, dans la majorité des cas, il se développe à partir d'une cellule du parenchyme rénal. Ce type de cancer du rein porte le nom de carcinome à cellules rénales. Lorsqu'un cancer apparaît, les cellules cancéreuses sont d'abord peu nombreuses et confinées à l'intérieur du rein. On parle de cancer localisé. Avec le temps et si aucun traitement n'est mis en place, les cellules cancéreuses deviennent plus nombreuses ; la taille de la tumeur augmente. Celle-ci peut s'étendre au-delà du rein et toucher les tissus et les organes voisins : la veine rénale, les tissus qui entourent le rein comme la graisse périrénale et le fascia de Gerota, la veine cave, la glande surrénale. Dès lors, le cancer est dit localement avancé. Parfois, des cellules cancéreuses se détachent de la tumeur, empruntent les vaisseaux lymphatiques ou sanguins et s'implantent dans d'autres parties du corps plus éloignées comme notamment les ganglions lymphatiques, les poumons, les os, le foie ou le cerveau, où elles forment des métastases (<http://www.e-cancer.fr/>) Consulté le : 14-02-2016.

1. Historique

Le premier cas de cancer du rein publié, remonte à 1810, découvert lors de l'autopsie d'une femme enceinte de 35 ans. La première classification des tumeurs du rein a été proposée dès 1841 par Rayer.

En 1883 Robson a introduit l'origine surrénalienne du cancer du rein. Cette hypothèse a été controversée en 1960 par Oberling qui a prouvé l'origine rénale du cancer justifiant le terme d'adénocarcinome.

En 1968 Robson a proposé une classification anatomopathologique remplacée en 1978 par la classification TNM (Agouzal, 2009).

2. Epidémiologie

2.1. Dans le monde

Les cancers du rein représentent environ 4% de toutes les tumeurs malignes des adultes, avec un taux d'incidence de 12/100.000 chez l'homme et de 6/100.000 chez la femme. Correspondant au sixième rang par ordre de fréquence chez l'homme (3,6%) et au dixième rang chez la femme (2,3%) (Marion, 2013).

2.1 En Algérie

Le cancer du rein représente 3% des cancers en Algérie en 2011, une maladie asymptomatique, détectée souvent tardivement. En Algérie, on recense chaque année 150 malades atteints du cancer du rein métastatique ([http://www.lequotidien-
oran.com/index.php?news=5150332](http://www.lequotidien-oran.com/index.php?news=5150332)) Consulté le : 07-04-2016, avec un taux d'incidence voisin de 3/100.000 chez l'homme et de 2/100.000 chez la femme ([http://www.sante-
dz.com/printcompterendu.php?params=code=86](http://www.sante-dz.com/printcompterendu.php?params=code=86)) Consulté le : 07-04-2016.

3. Facteurs de risque

3.1. Facteurs de risque non modifiables

3.1.1. L'âge

Le risque de cancer du rein augmente avec l'âge et atteint principalement les sujets de plus de 65 ans (Navai et Wood, 2012).

3.1.2. Le sexe

Le cancer du rein est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme (Navai et Wood, 2012).

3.1.3. Facteurs génétiques

Dans certaines familles, on observe une fréquence importante de cancers du rein. Ce taux élevé de tumeurs est lié à l'existence d'une prédisposition héréditaire: certains membres de la famille sont porteurs d'une modification génétique qui se transmet d'une génération à l'autre et entraîne un risque accru de cancer. Cette prédisposition est à l'origine de 1 à 5% des cas de cancer du rein; on parle alors de risque familial. Les maladies ci-après, qui sont rares et ne concernent pas toujours seulement les reins, peuvent être liées à des prédispositions héréditaires. Ces affections peuvent être bénignes ou malignes :

- Maladie de vonHippel-Lindau (VHL) ;
- Syndrome de Birt-Hogg-Dubé ;
- Léiomyomatose familiale ;
- Carcinome rénal papillaire familial ou héréditaire (Jahn et Lanz, 2009).

3.2. Facteurs de risque modifiables

3.2.1. Le tabac

Le rôle du tabac dans le développement des tumeurs rénales est clairement établi et celui-ci représente le principal facteur de risque de cancer du rein. Ceci s'explique par l'élimination rénale des substances cancérigènes contenues dans le tabac et dans la fumée de

cigarette, qui vont favoriser des conditions hypoxiques et conduire à l'activation de certaines voies cellulaires contribuant au cancer du rein. Le risque relatif de carcinome à cellules rénales est presque deux fois plus important chez un gros fumeur (> 20 cigarettes par jour) qu'un non-fumeur (Theis *et al.*, 2008). Il est dose-dépendant et diminuerait après un arrêt du tabac depuis plus de 10 ans (Navai et Theis, 2012). Le tabagisme passif pendant plus de 20 ans pourrait également augmenter le risque de cancer du rein (Theis *et al.*, 2008).

3.2.2. L'obésité

Le risque relatif de cancer du rein augmente avec l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Il est 1,5 fois plus élevé chez des patients avec un IMC compris entre 25 et 30 et 2,5 fois plus élevé chez des patients avec un IMC > 30 (Navai et Wood, 2012). Cette relation étant le plus souvent plus prononcée chez les femmes que les hommes (Alessandra *et al.*, 2006, Amling, 2004). Le stress oxydatif, la consommation d'acides gras polyinsaturés à risque d'oxydation, ou encore, les espèces réactives de l'oxygène qui sont libérées suite à des lésions cellulaires (Olusi, 2002). Ces différents facteurs conduisent à une peroxydation lipidique accrue des tubules rénaux proximaux dans ces populations (Gago-Dominguez *et al.*, 2002). Également, les femmes obèses surtout ménopausées, ont un taux élevé d'œstrogènes avec un risque plus important de développer un cancer du rein par rapport aux femmes non obèses (Nicodemus *et al.*, 2004).

3.2.3 L'hypertension artérielle (HTA)

L'HTA favorise la survenue d'un cancer du rein, avec un risque relatif estimé à 1,5 selon les études et qui augmente avec l'élévation de la pression artérielle. Une explication possible serait comme dans le cas de l'obésité, une augmentation de la peroxydation lipidique (Gago-Dominguez *et al.*, 2002).

3.2.3. L'insuffisance rénale terminale avec dialyse

Les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale et dialysés depuis plus de trois ans sont à risque de développer des lésions multikystiques qui favorisent la survenue de CCR (incidence 3 à 6 fois plus élevée que dans la population générale) (Ljungberg *et al.*, 2011). De même, le risque de cancer du rein est plus important chez les patients transplantés (Neuzillet *et al.*, 2011).

3.2.4. Consommation d'anti-inflammatoires (AINS)

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

3.2.5. Autres facteurs

Les études menées ces dernières années font apparaître d'autres facteurs pouvant jouer un rôle dans l'apparition des cancers du rein, cependant aucun lien n'est clairement établi. On peut noter les infections urinaires récurrentes, le fait d'avoir eu dans le passé un premier cancer ou encore l'exposition à des produits chimiques comme (amiante, trichloréthylène, plomb, cadmium,...), alimentation hypercalorique, utilisation prolongée de phénacétine ... etc. A l'inverse il semblerait que la pratique d'une activité physique régulière ainsi qu'un régime riche en fruits et légumes réduirait le risque de développer un cancer du rein (Hantraye, 2012).

4. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques sont des facteurs indispensables qui permettent, dans une certaine mesure, de prévoir l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Ils témoignent de l'agressivité de la maladie et de son extension. Ils sont étudiés lors du bilan initial et les plus pertinents d'entre eux servent à adapter le traitement (Patard *et al.*, 2010).

4.1. Classification et stade TNM

4.1.1. Classification TNM

La classification TNM des tumeurs rénales recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) est celle de la 7ème édition publiée en 2009 par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC)(Union Internationale Contre Le Cancer, 2010) (Annexe I). Elle fait référence aux facteurs pronostiques anatomiques en définissant l'extension tumorale selon trois critères: la taille de la tumeur (T), la présence d'adénopathies (N), et l'existence de métastases à distance (M). La taille de la tumeur est elle-même un facteur pronostique indépendant (Haute autorité de Sante,2010).

4.1.2. Stade TNM

En fonction des trois critères TNM, 4 stades tumoraux sont définis (Annexe II). Le pronostic de la tumeur est essentiellement lié à ce stade, le stade IV étant celui de moins bon pronostic. La présence de métastases est systématiquement associée à un stade IV (Wittekind *et al.*, 2010).

4.2. Grade de Fuhrman

Le grade de Fuhrman, utilisé depuis 1982, est un facteur pronostique histologique qui repose sur la morphologie et la taille du noyau des cellules cancéreuses lorsqu'elles sont observées au grossissement X20 et sur la visibilité du nucléole au grossissement X100 et X400 (Coulange *et al.*, 1997). En fonction de ces critères, 4 grades sont définis. Plus le grade est élevé, plus le pronostic est défavorable avec une diminution de la survie à 5 ans et à 10 ans (Annexe III) (Rioux-Leclerc *et al.*, 2008).

5. Types du cancer du rein

La majorité des tumeurs du rein sont d'origine sporadique. Le cancer du rein se développe à partir des tissus épithéliaux. Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein. Ceux-ci sont rassemblés sous le terme de Carcinome à Cellules Rénales (CCR).

5.1. Le carcinome rénal à cellules claires

Il s'agit du type de tumeurs rénales le plus fréquemment observé, qui se développent à partir des cellules du tube contourné proximal (Coulange et Rambeaud, 1997). Il représente environ 65 % des tumeurs du rein et 75 % des CCR. A l'examen histologique, le carcinome rénal à cellules claires est constitué de cellules de tailles variables, classiquement claires, disposées en agrégats. Le stroma est généralement très vascularisé (Banks *et al* 2006 ; Yoshimoto *et al.*,2007).

Sur le plan génétique, les tumeurs sont caractérisées par une délétion du gène VHL dans 78% et hyperméthylation de cette région dans 20% des cas (banks *et al.*, 2006 ; Yoshimoto *etal.*, 2007).

5.2. Les carcinomes papillaires

Ils représentent 10 à 15% des carcinomes rénaux, qui se développent à partir du tube contourné distal (Coulange et Rambeaud, 1997). Au niveau macroscopique, la tumeur se caractérise par une couleur blanc-beige et par un aspect compact et kystique (Benoit, 2000).

Par définition, les papilles sont des structures centrées par un axe vasculaire bordé par du tissu épithélial. Ils se divisent en deux groupes : les carcinomes papillaires de type 1 qui sont constitués de papilles bien dessinées, bordées de cellules basophiles de bas grade de Führman avec des axes papillaires renfermant des macrophages spumeux, et les carcinomes papillaires non de type 1 à grandes cellules éosinophiles et atypiques, de haut grade, que l'on retrouve généralement chez des patients jeunes. L'agressivité des carcinomes papillaires demeure cependant moindre que celle des ccCCR (Kosaka *et al.*, 2008 ; Pignot *et al.*, 2007).

5.3. Les carcinomes à cellules chromophobes

Ils représentent 5 à 10 % des carcinomes rénaux et se forment à partir des cellules intercalaires B du canal collecteur. Il s'agit d'une tumeur arrondie, compacte, homogène, typiquement plus claire que le parenchyme rénal voisin et faiblement nécrosée (Amin *et al.*, 2008). Les carcinomes à cellules chromophobes sont généralement des tumeurs de bas grade et de bon pronostic (Amin *et al.*, 2008).

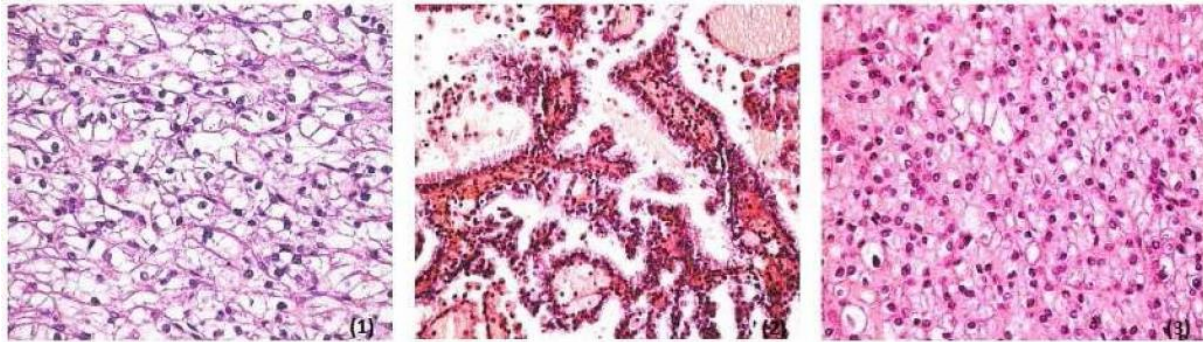


Figure 4 : Coupes histologiques des différents types de CCR. (1) CCR à cellules claires ; (2) CCR de type tubulopapillaire ; CCR de type chromophobe (Corti *et al.*, 2006).

5.4. Le carcinome de type canal collecteur ou de Bellini

C'est le sous-type de CCR le plus rare (moins de 1 % des cas). Il se développe à partir du canal collecteur, mais son diagnostic est difficile car ses aspects morphologiques sont très variables. Aucun profil génétique particulier n'a pu être établi (Amin *et al.*, 2008).

5.5. Les carcinomes non classés

Les carcinomes qui ne peuvent pas être classés après analyses histologiques représentent environ 5% des carcinomes (Amin *et al.*, 2008). Il y a notamment trois dénominations qui ont été décrites :

- Le CCR multiloculaire à cellules claires ;
- Le carcinome rénal mucineux tubuleux à cellules fusiformes ;
- Le carcinome rénal associé aux translocations Xp11.2 (Amin *et al.*, 2008).

6. Circonstances de découverte

- Le cancer du rein est souvent découvert par hasard lors d'un examen de routine comme une échographie ou une tomodensitométrie (TDM) abdominale.
- Il peut aussi être révélé par certains signes cliniques notamment une hématurie, une douleur du flanc ou la palpation d'une masse lombaire. Ces trois signes peuvent être retrouvés ensembles (Patel *et al.*, 2009).
- Une métastase peut également être à l'origine de la découverte. Les localisations les plus fréquentes sont les poumons (75% des cas), les ganglions, les os, le foie et le cerveau.
- La maladie peut aussi être révélée par des symptômes non spécifiques comme une altération de l'état général avec une perte de poids et/ou une fièvre inexplicée. Dans le

cas des formes familiales, la découverte peut se faire au cours du dépistage systématique (Patel *et al.*, 2009).

7. Traitement

7.1 Prise en charge des formes localisées

7.1.1 Néphrectomie

La chirurgie, traitement de référence du cancer du rein localisé, est la seule thérapeutique curative du cancer du rein. La méthode actuellement recommandée est la néphrectomie par voie ouverte même si la voie laparoscopie est parfois utilisée (Haute autorité de santé, 2010).

7.1.2 Techniques mini-invasives et conservatrices

La cryo-ablation et l'ablation par radiofréquence sont des techniques ablatives micro invasives alternatives à la chirurgie qui peuvent être utilisées pour les tumeurs de petite taille. Actuellement, elles ne sont indiquées que pour les patients présentant des contre-indications chirurgicales (Méjean et Correas , 2008).

7.1.3 Surveillance active

La surveillance active peut être conseillée pour des tumeurs de petite taille (<4cm) chez des patients de plus de 75 ans avec co-morbidité élevée. Celle-ci consiste en un suivi régulier par uro-scanner, généralement tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois pendant 2 ans et enfin de façon annuelle par la suite (Patard *et al.*, 2010).

7.2 Prise en charge des formes métastatiques

7.2.1 Traitement chirurgical

La néphrectomie totale par voie ouverte est recommandée chez les patients métastatiques de bon état général en association avec les cytokines. Un essai clinique est actuellement en cours afin d'évaluer l'intérêt de la néphrectomie chez les patients traités par anti-angiogéniques (Hantraye, 2012).

7.2.2 Traitement médical

- La chimiothérapie ;
- La radiothérapie;
- Immunothérapie (Pouessel *et al.*, 2008).

7.3 Thérapies ciblées

- Anticorps monoclonaux anti-VEGF ;
- Inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) ;
- Inhibiteurs de mTOR (Hantraye, 2012).

Chapitre I :
Introduction
bibliographique :

Aspects
moléculaires du
cancer du rein

Le cancer du rein résulte d'évènements impliquant une série complexe de mutations dans les cellules tubulaires du néphron. Une meilleure connaissance de la biologie du cancer du rein a permis de mieux comprendre son processus de développement.

1. Les formes héréditaires du cancer du rein

1.1 La maladie de Von Hippel-Lindau

La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est une pathologie autosomique dominante prédisposant au développement de tumeurs richement vascularisées du système nerveux central, de la rétine, du rein, de la médullosurrénale et du pancréas (Richard *et al.*, 2004), dans laquelle le gène *VHL* (Von Hippel-Lindau) situé sur le bras court du chromosome 3 est muté. L'impact de la maladie au niveau des reins se traduit par:

- Des cancers de type adénocarcinome à cellules claires uniquement ;
- des kystes multiples souvent bilatéraux dans lesquels des tumeurs peuvent se former

(Méjean *et al.*, 2004).

1.2 Le syndrome de carcinome papillaire héréditaire

Affection autosomique dominante rare induisant la survenue de carcinomes papillaires multiples et bilatéraux. Elle est caractérisée par des mutations activatrices du proto-oncogène *MET* qui code pour un récepteur à activité tyrosine-kinase normalement activé par HGF (hepatocyte growth factor) (Lubensky *et al.*, 1999).

1.3 Le carcinome papillaire héréditaire associé à une léiomyomatose cutanée et utérine (HLRCC)

Il est caractérisé par une mutation du gène *FH* de la fumarate hydratase, enzyme du cycle de Krebs impliquée dans les phénomènes d'oxydation dans les mitochondries (Baldewijns *et al.*, 2007). Les patients porteurs de mutations germinales de ce gène développent des CCR papillaires de type 2, mais aucune relation n'a été démontrée entre les mutations somatiques de ce gène et les cas sporadiques de CCR (Valérian Dormoy, 2010).

1.4 Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé

Il s'agit d'une génodermatose autosomale dominante prédisposant notamment les patients à développer des tumeurs rénales dans 15 à 30 % des cas. Le gène *BHD* (Birt-Hogg Dubé) code pour la folliculine, une mutation du gène entraîne la formation d'une folliculine tronquée qui ne peut plus agir comme suppresseur de tumeur (Toro *et al.*, 2008).

1.5 La sclérose tubéreuse de Bourneville

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une affection héréditaire autosomique dominante associant notamment chez l'adulte des angiofibromes et une atteinte rénale. Le

gène incriminé est le gène *TSC* (Tuberous sclerosis) présent sur deux chromosomes : le chromosome 9 (*TSC1*) et le chromosome 16 (*TSC2*). Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs (Méjean *et al.*, 2004).

2. Biologie du carcinome rénal à cellules conventionnelles

2.1 La voie VHL/HIF/VEGF

La voie VHL/HIF/VEGF présente une importance majeure dans le développement des cancers à cellules claires. Elle permet le développement d'une néoangiogénèse via la surexpression de facteurs pro-angiogéniques par les cellules tumorales. Ces facteurs activent les cellules endothéliales et la formation de néo vaisseaux tumoraux (Sudarshan *et al.*, 2013). Le gène *VHL* est situé en 3p25.3 et joue un rôle prépondérant au sein de cette voie. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur. Une altération du gène *VHL* est retrouvée chez 60 à 90 % des patients présentant un cancer du rein (Sudarshan *et al.*, 2013). Le produit du gène *VHL* est la protéine pVHL qui est un régulateur de HIF (Hypoxia-inducible factor), qui est produit en continu au niveau cellulaire mais possède une demi-vie très courte. Il en existe deux formes : HIF 1 et 2 dont les modes de fonctionnement intracellulaires sont superposables et qui sont toutes deux régulées par pVHL et constituées de deux sous unités α et β . En présence d'oxygène, HIF α (codée par le gène HIF1 α situé en 14q23.2 ou HIF2 α , 2p21 p16) est hydroxylée sous l'action de la prolyl-hydroxylase puis reconnue par pVHL ce qui entraîne une ubiquitination de HIF α qui est détruit par les protéasomes cellulaires (Edeline *et al.*, 2010). En revanche en l'absence d'oxygène ou de pVHL, il n'y a pas de destruction de HIF α qui s'hétérodimérise avec HIF β (1q21) au sein du noyau et joue alors le rôle de facteur de transcription de 80 gènes et leurs fonctions sont variées :

- angiogénèse via VEGF-A (Vascular endothelial growth factor) et PDGF β , (Platelet-derived growth factor receptors) ;
- métabolisme du glucose ;
- contrôle du pH (CA (anhydrases carboniques)) ;
- prolifération cellulaire (avec implication de PDGF β et TGF α (Transforming growth factor alpha) ;
- régulation de l'érythropoïèse (EPO) (Edeline *et al.*, 2010).

Ces différents facteurs, notamment le VEGF, ne sont pas sous la dépendance exclusive de HIF, mais peuvent être régulés également par d'autres voies. Au total, l'activation de cette voie est un événement précoce de la carcinogénèse dans le cancer du rein, la conséquence majeure étant l'hyper-expression des facteurs proangiogéniques (Edeline *et al.*, 2010).

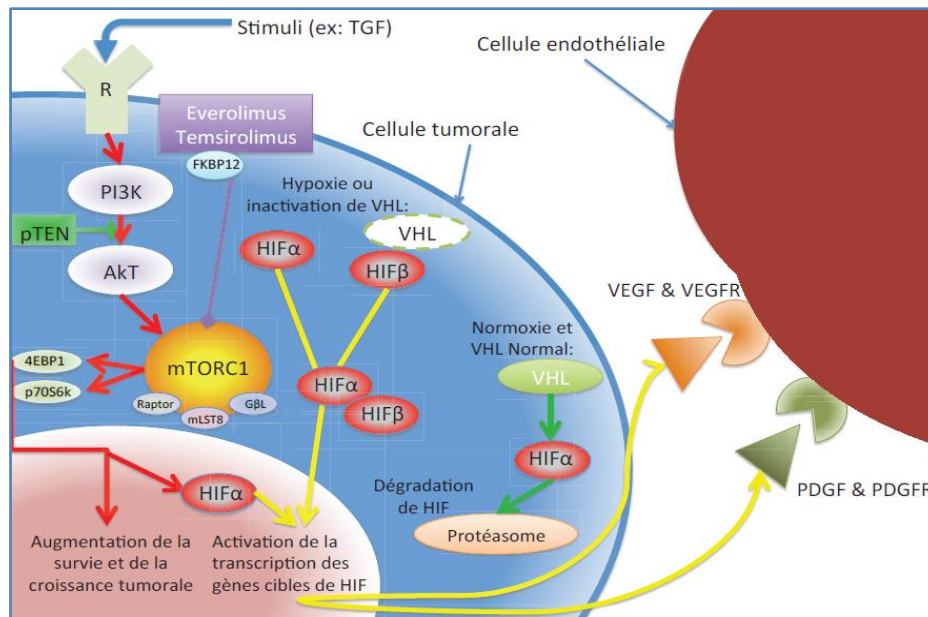


Figure 5 : Les principales voies de signalisation intracellulaire mise en jeux dans le cancer du rein (Nouhaud , 2014).

2.2 Autres voies de signalisation

Deux voies de signalisation principales existent en aval des récepteurs à activité tyrosine kinase tels que l'EGFR : la voie PI3K/Akt/mTOR, et la voie des MAPKinases (Mitogen-activated protein kinase) (Everitt *et al.*, 1997). Le récepteur à l'EGF (Epidermal growth factor) apparaît fréquemment surexprimé dans le cancer du rein. Un de ses ligands est le TGF α , dont l'expression est notamment sous la dépendance de la voie VHL/HIF (Everitt *et al.*, 1997).

2.2.1 La Voie PI3K/Akt/mTOR

La Voie PI3K/Akt/mTOR est également incontournable dans la biologie du cancer du rein. Elle se situe en aval des récepteurs aux facteurs de croissance (ex : EGFR), qui ont le plus souvent une activité tyrosine kinase (Edeline *et al.*, 2010). Dans cette voie, le récepteur active PI3K (Phosphoinositide 3-kinase)(3q26.3) qui active à son tour Akt (Protéine kinase B) (14q32.32) qui agit ensuite sur le complexe mTOR (Mamalian Target Of Rapamycin). A ce niveau, il existe un système de régulation par l'intermédiaire de PTEN (Phosphatase and tensin homolog) (16q23) qui est un inhibiteur d'Akt. Le complexe mTORC1 et 2, joue un rôle majeur dans la carcinogénèse en agissant sur la synthèse protéique par stimulation de la traduction des ARNm en protéines. Ceci entraîne une augmentation de la survie et de la croissance cellulaire (Edeline *et al.*, 2010), également la voie de mTOR Interagit avec la voie VHL/HIF/VEGF, via l'augmentation de la traduction de HIF α (Edeline *et al.*, 2010).

2.2.2 Les voies de L'EGF et des MAP Kinas

Dans cette voie, plusieurs kinases (Ras, Raf, MEK, ERK) sont successivement activées (les unes activant les autres dans une « cascade » de signalisation) par EGFR par exemple et sont finalement responsables de modification d'expression de gènes multiples (Everitt *et al.*, 1997; Edeline *et al.*, 2010). Il est souvent proposé, de manière un peu simplificatrice, que la voie des MAPKinas joue en rôle prépondérant dans la prolifération, tandis que la voie PI3K/Akt/mTOR jouerait plus un rôle dans la survie et la croissance cellulaire. Il convient cependant de souligner l'interconnexion de ces différentes voies de signalisation, comme la surexpression de TGF α par la voie VHL/HIF et l'augmentation de la traduction de HIF α par le complexe mTOR (Everitt *et al.*, 1997; Edeline *et al.*, 2010).

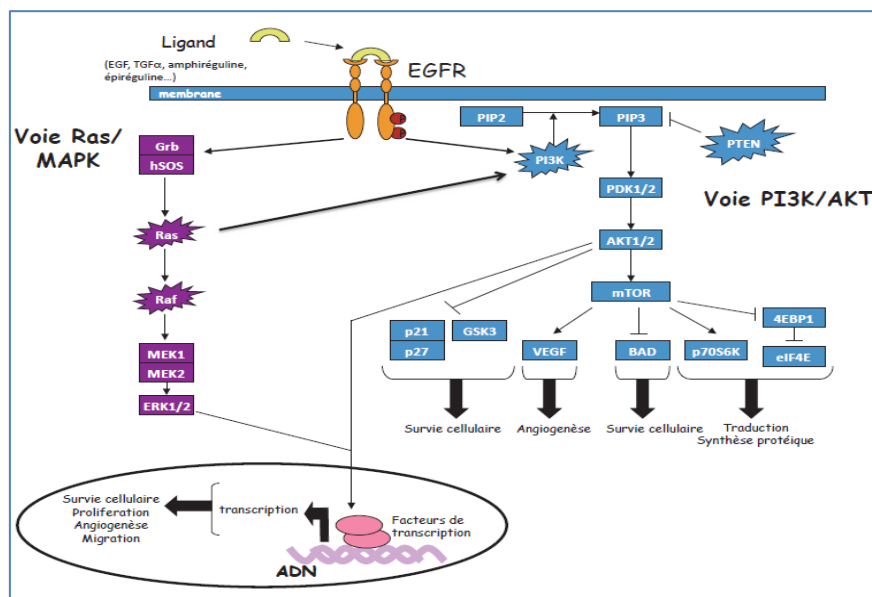


Figure 6: Schéma général simplifié des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT en interconnexion (Astrid et Pierre, 2010).

3. Biologie du Carcinome tubulo-papillaire

Le deuxième type histologique de cancer du rein en terme de fréquence est le cancer tubulo-papillaire. Deux sous-types sont décrits, le sous-type 1 étant associé à une moindre agressivité que le sous-type 2.

Les voies de signalisation du CCR tubulo-papillaire de sous-type 1 ont été décrites à partir de cas de carcinomes tubulo-papillaires héréditaires à transmission autosomique dominante, qui comportent des mutations germinales non-sens sur le domaine tyrosine kinase du protooncogène *MET* situé sur le chromosome 7 et qui lie l'HGF (Hépatocyte Growth Factor). Les mutations de *MET* n'apparaissent pas comme étant le mécanisme le plus fréquent dans

les CCR tubulo-papillaires sporadiques, mais *MET* y apparaît par contre fréquemment surexprimé, notamment par des anomalies de nombre du chromosome 7 (Schmidt *et al.*, 1997). L'activation de *MET* conduit, par l'intermédiaire des voies des MAPKinases et PI3K/Akt à des signaux de survie cellulaire, de prolifération et de modifications du cytosquelette conduisant au phénotype de « branching morphogenesis ». Il est par ailleurs intéressant de noter que l'expression de *MET* est sous la dépendance de HIF (Boccaccio et Comoglio, 2006).

D'autres maladies héréditaires associés à des CCR tubulo-papillaires de sous-type 2 souvent agressifs, comportent des mutations germinales portant sur le gène *FH* codant pour une enzyme du cycle de Krebs, la Fumarate Hydratase, transformant le fumarate en malate. L'anomalie de ce gène entraîne une augmentation de la teneur en fumarate et en amont de succinate. Cette teneur excessive en succinate inhiberait l'action d'une enzyme, EGLN (egl-9 family hypoxia inducible factor 1), qui joue un rôle dans la stabilisation de HIF. C'est probablement par ce mécanisme que la mutation de *FH* jouerait un rôle dans la carcinogénèse des cancers tubulo-papillaires du rein (Tomlinson *et al.*, 2002).

4. Les bio-marqueurs tumoraux

Les bio-marqueurs tumoraux sont le reflet indirect de la présence d'un cancer ou non. Ils sont des substances biologiques, des protéines généralement, présentes dans le sang ou plus rarement dans les urines des malades cancéreux de façon anormale. Dans le cancer du rein les molécules qui peuvent être détectées sont :

4.1 VEGF

4.1.1 Structure

La famille des VEGF comprend six membres, que sont le VEGF A, B, C, D, F et le PlGF (placental growth factor). Ce sont des glycoprotéines homodimériques qui jouent un rôle critique comme un facteur de croissance dans l'angiogenèse au cours du développement embryonnaire (Holmes *et al.*, 2007), et dans des processus d'angiogenèse pathologique, le VEGF est capable de stimuler la néo-vascularisation des tumeurs. Le gène *VEGF* est localisé sur le chromosome 6 (6p21.3). L'expression de ce gène conduit à la synthèse de neuf isoformes dont la taille varie entre 121 et 206 acides aminés. Cependant, le VEGF 165 en est l'isoforme majoritaire (Potgens *et al.*, 1994).

4.1.2 Détection du VEGF

Peu d'études de l'expression du VEGF dans les CCR sont disponibles; elles portent sur les isoformes solubles 121 et 165 du VEGF (Ebos *et al.*, 2004). La concentration sérique du VEGF apparaît corrélée au pronostic dans des groupes prédéfinis par le grade et le stade (Jacobsen *et al.*, 2000). La même équipe a montré une corrélation inverse entre le taux des transcrits et la concentration sérique de VEGF, avec une diminution des transcrits VEGF 121 dans les formes localement avancées par rapport aux formes métastatiques d'une part et aux formes localisées d'autre part (Ljungberg *et al.*, 2003). Une telle diminution des taux de transcrits avait été également observée dans des carcinomes à cellules rénales à fort index mitotique (Hemmerlein *et al.*, 2001).

4.2 L'anhydrase carbonique (CA):

4.2.1 Structure

Le CA, l'anhydrase carbonique, est une enzyme présente à la surface plasmique intracellulaire des globules rouges (Meldrum et Roughton, 1933). Qui catalyse la réaction réversible d'hydratation/ déshydratation du CO₂. Il y a trois familles distinctes d'anhydrase carbonique (α , β et γ). Seule la famille α d'anhydrase carbonique se trouve dans les cellules de mammifères. La localisation cellulaire de la famille α de l'anhydrase carbonique se situe dans le cytosol (CA1, 2, 3, 7,13), sur la membrane (CA4, 9, 12, 14, 15,16), dans les mitochondries (CA5) et elle peut être sécrétée (CA6) (Smith *et al.*, 1999).

4.2.2 Détection du CA

CA9 et CA12 sont des protéines transmembranaires jouant un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire en réponse à des conditions hypoxiques et sont impliquées dans l'oncogénèse et la progression tumorale (Badger et Price, 1989). La protéine CA9 n'est pas exprimée dans le rein adulte normal, alors que la protéine CA12 est exprimée dans le tube contourné distal et les cellules intercalées du canal collecteur. A l'inverse de CA12, CA9 n'est pas exprimée dans les cellules de chRCC (Carcinome à cellules rénales chromophobes) et dans l'oncocytome rénal. La co-expression CA9-CA12 est parfois observée dans les cellules cpRCC (Carcinome tubulo-papillaire). L'utilisation combinée de cette expression en immunohistochimie permettrait d'identifier ces sous-types de RCC (Ivanov *et al.*, 2001).

4.3 Le récepteur de chimiokine (CXCR4)

4.3.1 Structure

Il s'agit d'un récepteur membranaire appartenant à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G (Wu *et al.*, 1993).

4.3.2 Détection du CXCR4

Les cellules cancéreuses exprimant le récepteur de chimiokine CXCR4 métastasent régulièrement vers les organes exprimant son ligand spécifique : le facteur 1 alpha dérivé des cellules stromales (SDF 1-a). L'expression de CXCR4 dans le CCR a été démontrée pour être dépendante de pVHL et HIF. Cela a entraîné une corrélation d'une forte expression du CXCR4 (Klatte *et al.*, 2007 ; Staller *et al.*, 2003).

4.4 Paired box (Pax-2)

4.4.1 Structure

Le gène *PAX-2* situé en 10q24 appartient à une famille de gènes, nommée par la présence d'un motif conservé de l'ADN appelé « paired box », son produit est un facteur de transcription impliqué au cours de l'embryogénèse, les membres de la famille de gènes *PAX* sont également importants pour le maintien de la fonction normale de certaines cellules après la naissance (Eccles *et al.*, 2002).

4.4.2 Détection du PAX-2

L'expression de Pax-2 n'est plus détectée dans les cellules rénales adultes, elle est présente dans 73 % des lignées cellulaires dérivées de carcinomes rénaux et dans 90% des cas de CCR humains (Beland et Bouchard, 2006). Pax-2 exerce un contrôle sur la croissance des cellules cancéreuses. Une corrélation a été établie entre l'expression du gène *PAX-2* dans les carcinomes rénaux de type conventionnel et l'index de prolifération (Beland et Bouchard, 2006). Finalement, Pax-2 a été validé comme cible pour le traitement du cancer du rein et comme cible thérapeutique potentielle pour augmenter l'efficacité d'agents chimiques (Hueber *et al.*, 2008).

4.5 Les mi ARNs

Plus récemment, il a été démontré que la détection d'ARNmi libres dans le sang périphérique et dans les urines est à l'origine du cancer (Mitchell *et al.*, 2008). Les miARNs sont considérés comme des régulateurs des cellules, et ils jouent un rôle important dans le développement des tumeurs (Cho, 2007). Dans le cancer du rein, il a été établi que de nombreux miARNs sont induits par l'hypoxie (Giannakakis *et al.*, 2008) et certains d'entre eux sont sous-régulés dans le cancer rénal (Park *et al.*, 2008). Ces miARNs à effet oncogène ou suppresseur sont des marqueurs potentiels pour diagnostiquer le cancer rénal (Mitchell *et al.*, 2008).

Chapitre I :
Introduction
bibliographique :
La MTHFR

La Méthylation de l'ADN est l'un des mécanismes moléculaires par lesquels l'expression génique est régulée. Par exemple, l'hypométhylation est associée à l'activation d'oncogènes, et l'hyperméthylation du promoteur est associée à une perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeurs (Jacob *et al.*,1998). La méthylène tétra hydrofolate réductase (MTHFR) est l'une des enzymes impliquées dans le métabolisme du folate (Bailey et Gregory, 1999). La MTHFR joue un rôle central dans la fourniture de groupes méthyle par réduction de 5,10-méthylène-tétrahydrofolate en 5-méthyl-tétrahydrofolate, la forme circulante dominante du folate qui sert de substrat pour la reméthylation de l'homocystéine en méthionine avec production subséquente de S-adénosylméthionine, le donneur universel du groupe méthyle, nécessaire pour la méthylation d'ADN (Kim, 2000).

1. La protéine MTHFR

Chez l'homme, le produit du gène *MTHFR* est une protéine catalytique active de 77KDa, c'est la 5,10 méthylènetétrahydrofolate-réductase (5,10-MTHFR) qui est un homodimère présent dans le cytoplasme. La protéine est composée de 656 acides aminés. Elle s'exprime fortement dans les testicules, modérément dans le cerveau et les reins et faiblement dans les autres tissus. Une isoforme plus petite de cette protéine, approximativement de 70 KDa, a été trouvée dans certains tissus (Lorenzo *et al.*, 2000 ; Saffroy *et al.*,2005).

1.1. La Fonction

La 5,10-MTHFR comme mentionné précédemment, catalyse la conversion du 5,10-CH₂-FH₄ en 5-CH₃-FH₄, qui est la forme biologique majeure des folates (Saffroy *et al.*,2005). Cette conversion est très importante pour la biosynthèse des nucléosides, la méthylation de l'ADN, et ainsi le métabolisme de l'homocystéine. Le processus métabolique de la 5,10-MTHFR dépend de plusieurs activateurs et inhibiteurs dont la S-adénosyl méthionine (SAM) est un inhibiteur allostérique et le FAD un coenzyme (Lorenzo *et al.*, 2000). Une activité normale de la protéine MTHFR maintient un pool adéquat en folates circulants et prévient l'augmentation des concentrations de l'homocystéine. Contrairement à une activité diminuée de la protéine induit une diminution des niveaux des folates, une diminution de la biodisponibilité de méthionine ainsi qu'une augmentation des concentrations de l'homocystéine (Lorenzo *et al.*, 2000).

2. Gène de la MTHFR

2.1. Localisation et structure du gène *MTHFR*

Le gène de la MTHFR est localisé sur le bras court (p) du chromosome 1 en position 36.3 (figure 8). L'ADNc de ce gène fait approximativement 2,2 kilo base de longueur et est

constitué de 13 exons rangés selon leur taille de 103 paires de bases jusqu'à 432 paires de bases (Lorenzo *et al.*, 2000 ; Goyette *et al.*, 2004). Le promoteur du gène ne contient pas de TATA box, mais contient des îlots CpG, une région CAAT et des sites de liaison pour les différents facteurs de transcription (Homberger *et al.*, 2000).

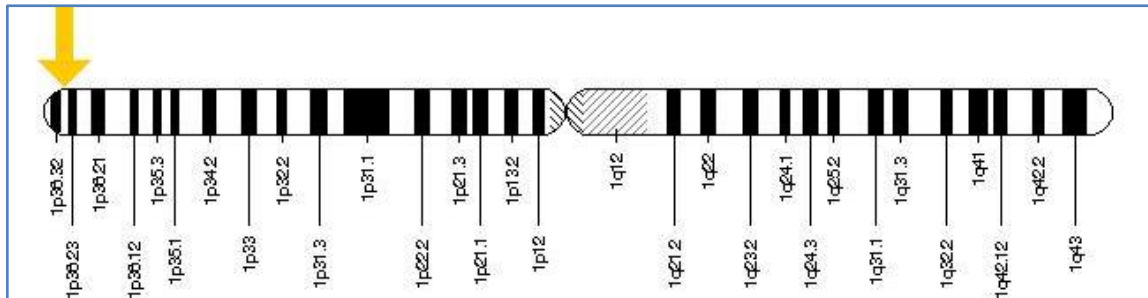


Figure 7 : Localisation du gène MTHFR sur le chromosome 1 (Saffroy *et al.*, 2005).

2.2. Polymorphisme du gène MTHFR

Il existe deux polymorphismes courants et bien décrits du gène *MTHFR*, il s'agit du polymorphisme C677T et A1298C responsables de la synthèse d'une forme caractérisée par activité enzymatique modérément diminuée. Le variant génétique C677T est associé à des maladies cardiovasculaires, à des anomalies de la coagulation et à des malformations congénitales (Robien *et al.*, 2003 ; Goyette *et al.*, 2004). Plusieurs autres mutations rares ont été associées à une déficience sévère de l'enzyme MTHFR (Goyette *et al.*, 1994 ; Martin *et al.*, 2006). Ces derniers polymorphismes sont moins courants que les deux premiers et leur rôle n'est pas encore bien élucidé (Cassandra et Kniffin, 2002 ; Goyette *et al.*, 2004).

2.2.1. Polymorphisme C677T

En 1988 Kang et al ont identifié un variant thermolabile du gène *MTHFR* corrélé avec des concentrations modérément élevées de l'homocystéine. En 1995 Frosst et al ont démontré que ce variant est dû à la mutation C677T qui correspond à une conversion d'une cytosine en une thymine au niveau de l'exon 4 du gène, transmise de façon autosomique récessive. Cette mutation se traduit par une substitution d'une alanine en une valine en position 222 de la protéine et se situe dans le domaine catalytique de l'enzyme au niveau du site de liaison avec le cofacteur Flavine Adénine Dinucléotide (FAD) (Robien et Cornelia, 2003). La protéine résultante de ce polymorphisme présente une activité enzymatique réduite à 37°C et plus, pour cela la protéine est souvent appelée thermolabile. In vitro il a été démontré que la mutation C677T réduit l'activité enzymatique de la protéine MTHFR jusqu'à 70% chez les

individus homozygotes (TT) et 40% chez les individus hétérozygotes (CT) (Robien et Cornelia, 2003).

2.2.2. Le polymorphisme A1298C

Il s'agit d'une mutation dans l'exon 7 résultant en un glutamate au lieu d'une alanine, au niveau du codon 429 (E429A) de la protéine MTHFR et se produisant dans le domaine régulateur de l'enzyme pour la S-adénosylméthionine. Fonctionnellement, la protéine résultante est caractérisée par une diminution modérée de son activité enzymatique (60%).

Contrairement aux individus avec la mutation C677T, les homozygotes et les hétérozygotes pour A1298C ne présentent pas des concentrations élevées en homocystéine, ni des concentrations basses en folates. L'association des deux variants génétiques C677T et A1298C chez les mêmes sujets présente un profil similaire à celui présent chez les homozygotes C677T avec élévation des concentrations d'homocystéine et une diminution des concentrations en folates (Lorenzo *et al.*, 2000 ; Robien *et al.*, 2003).

2.2.3. Autres polymorphismes du gène MTHFR

Un défaut d'activité de la protéine 5,10 MTHFR avec une activité résiduelle est dû à plusieurs autres polymorphismes, la majorité d'entre eux sont découverts chez seulement une ou deux familles, il s'agit des polymorphismes T1317C, G1793A, T1081C, A983G, G1027T, T1084C et T1711C. Certains de ces polymorphismes ont été décrits en association avec le polymorphisme C677T et ceci diminue l'activité enzymatique de la protéine MTHFR de façon remarquable, alors que d'autres n'altèrent pas la séquence des acides aminés et leur rôle n'est pas bien décrit (Kluijtmans *et al.*, 1998 ; Tonetti *et al.*, 2000).

Chapitre II :

Patients et méthodes

L'étude que nous avons entreprise est transversale de type cas témoin, elle a duré 03 mois. Elle a été établie sur deux catégories de populations : une première de témoins (sujets présumés sains) et la seconde de patients ayant un cancer rénal.

1. Recrutement des sujets

1.1 Patients

24 patients des deux sexes, âgés de 19 à 75 ans, tous originaires de l'est algérien et présentant des carcinomes à cellules rénales de différents types, stades et grades ont été recrutés. Ces patients étaient soit admis au service d'urologie de la clinique rénale pour réaliser une chirurgie, ou venaient pour leurs contrôles mensuels.

1.2 Témoins

47 témoins présumés sains des deux sexes âgés de 23 à 77 ans ont été recrutés pour cette étude.

Tous les sujets répondent à nos critères d'exclusion et d'inclusion :

1.3 Critères d'inclusion

- **Patients:** individus présentant un carcinome à cellules rénales prouvé histologiquement.
- **Témoins :** Sujets en bonne santé apparente.

1.4 Critères d'exclusion

- **Patients :** Sujets présentant d'autres cancers associés; ou présence d'une métastase dont l'origine est ignoré, sujets transfusés.
- **Témoins :** Sujets présentant des problèmes sanitaires.

2. Méthodes

2.1 Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins recommandés pour l'extraction de l'ADN ont été recueillis dans des conditions stériles, dans des tubes vacutainer EDTA (acide éthylène diamine tétracétique), en quantité de 5 à 10 ml après avoir obtenu le consentement des patients.

2.2 Etiquetage

Tous les prélèvements sont étiquetés, portant le nom et le prénom des patients, le type histologique et la date du prélèvement.

2.3 Questionnaire

Un questionnaire a été réalisé afin d'enregistrer toutes les informations essentielles à notre étude. Ce questionnaire a été complété pour tous les malades soit en interrogeant le malade lui-même ou en consultant son dossier médical. L'interrogatoire est mené par nous-même pour les sujets que nous avons recrutés (Annexe V).

2.4 Etude statistique

Une étude statistique a été réalisée sur l'ensemble des patients et des témoins dont le but d'établir une répartition de ces derniers selon les paramètres enregistrés (âge, sexe, consommation de tabac, exposition professionnelle, antécédents familiaux) et de déceler lequel de ces facteurs est impliqué dans la carcinogénèse rénale.

2.5 Extraction de l'ADN

L'extraction de l'ADN consiste en l'isolement de 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.
- 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 surnagent ainsi récupéré est traité par de l'éthanol pur, dans lequel une pelote d'ADN se forme par précipitation. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse (eau bi-distillée). Sa pureté ainsi que sa concentration sont estimées par spectrophotométrie à UV.

2.6 Estimation de la concentration de l'ADN et contrôle de sa qualité

- l'ADN absorbe à 260 nm alors que les protéines (témoins de contamination) absorbent à 280 nm.
- l'échantillon est dilué au 1/100 dans l'eau distillée (10 µl de l'ADN solubilisé dans 990 µl de l'eau stérile).
- Les DO (densité optique) sont relevés à 260 et 280 nm dans le même type de cuve que celle ayant servi à faire le zéro (eau stérile).
- Par le moyen du rapport de DO 260 nm/ DO 280 nm, la pureté de l'ADN est déterminée en indiquant la contamination de l'ADN par les protéines.

On considère que l'ADN est suffisamment pur lorsque le rapport $R = DO_{260} / DO_{280}$ est compris entre 1,6 et 2 ($1,6 < R \leq 2$). nous avons obtenu une moyenne de 1.82 sur l'ensemble de nos échantillons.

La pureté de l'ADN est essentielle pour une action efficace des enzymes de restriction utilisées par la suite. Dans le cas où l'ADN est contaminé, ce dernier ne laisserait pas aboutir à un bon résultat dans les étapes suivantes de son analyse par PCR. Il est donc indispensable de procéder par la réextraction de la pelote de l'ADN afin d'obtenir la pureté souhaitée. Les ADN purs sont conservés à 4 °C jusqu'à utilisation.

La qualité de l'ADN peut être vérifiée par une électrophorèse sur gel d'agarose à 1%.

2.7 Génotypage de la MTHFR

Pour aboutir au génotypage du polymorphisme A1298C de la *MTHFR* nous avons réalisé ces différentes étapes :

- La PCR suivie d'un contrôle électrophorétique de sur gel d'agarose.
- Digestion des produits de PCR.
- Migration sur gel d'agarose des fragments obtenus.
- Visualisation après exposition aux UV.

2.7.1 La PCR

La PCR est basée sur le mécanisme de la réplication de l'ADN *in vivo*, elle permet d'amplifier *in vitro* une séquence d'ADN spécifique à un nombre considérable de fois. Elle est réalisée dans un mélange réactionnel qui comprend l'extrait d'ADN (ADN matriciel), la Taq-polymérase, les amorces, les quatre désoxyribonucléosides triphosphates et une solution tampon.

2.7.1.1 préparation du milieu réactionnel (mix)

Ce milieu contient tous les éléments nécessaires pour le déroulement de la PCR, la quantité est multipliée par le nombre de tubes voulus + un tube témoin négatif (uniquement le mélange sans ADN) et un tube témoin positif (avec un ADN amplifié précédemment) (Tableau1).

Tableau 1 : Composants du mélange réactionnel de PCR pour le polymorphisme A1289C.

MIX	Vol (ul) / 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

2.7.1.2 Programmation des cycles de PCR

Nous avons programmé le thermocycleur pour 40 cycles dont chacun est constitué d'une série de trois étapes : dénaturation de l'ADN double brin, hybridation des amorces et élongation par la polymérase (tableau 2).

Tableau 2 : Programme d'amplification PCR de la MTHFR.

Étapes	Température (°C)	Durée
Dénaturation initiale	95	4 min
Dénaturation	95	30s
Hybridation	65	30s
Elongation	72	30s

La séquence des amorces MTHFR A1298C utilisée est :

- Sens : 5'-CTT TTG GGA GCT GAA GGA CTA CTA C-3'
- Antisens: 5'-CAC TTT GTG ACC ATT CCG GTT TG-3'

2.7.1.3 Contrôle de la PCR

Il nous permet de vérifier le bon déroulement de la technique de PCR et d'observer si une éventuelle contamination de l'ADN a eu lieu (grâce au témoin négatif).

Ce contrôle est assuré par une électrophorèse sur gel d'agarose à 2% sur une cuve horizontale. Le gel a été préparé en mélangeant 2g de poudre d'agarose avec 100ml du TBE 1X(Tris Borate EDTA) auquel nous avons ajouté 10 μl de BET (Bromure d'éthidium), un agent intercalant se fixant entre les bases nucléiques rendant l'ADN fluorescent par exposition aux UV.

Dans chaque puits du gel, la quantité de 7µl du produit de PCR mélangée à 3µl de Bleu de Bromophénol a été déposée. Ce dernier, permet de suivre le front de migration.

NB : Dans le premier puits, nous avons déposé 5µl de marqueur de taille qui nous aidera à estimer la taille des fragments.

Après migration des fragments sur le gel et exposition de ce dernier sous UV, nous avons pu visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes.

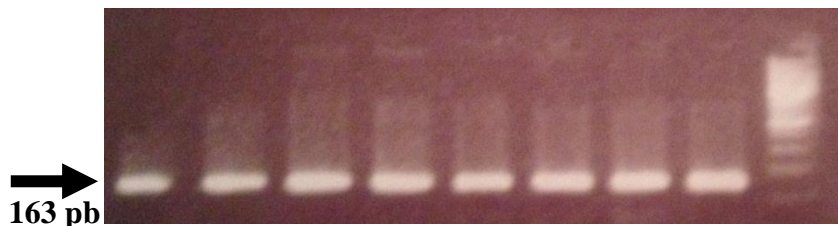


Figure 8 : Profil électrophorétique de la PCR du polymorphisme A1298C de la *MTHFR*.

2.7.2 Digestion des produits de la PCR

Les produits de la PCR de 163 pb sont digérés enzymatiquement, cette digestion s'opérera à des endroits précis appelés sites de restriction. Toute modification génique à leurs niveaux pourrait abolir ces sites de restrictions ou créer de nouveaux sites sous l'action de l'enzyme de restriction. Ces modifications de l'ADN sont détectées par des variations du nombre de la longueur des fragments de restriction obtenus après digestion enzymatique.

2.7.2.1 Digestion par *MboII*

Pour le polymorphisme A1298C de la *MTHFR*, nous avons utilisé comme enzyme de restriction la *MboII*. Cette enzyme est produite par *Moraxella bovis*. Le site de reconnaissance de l'enzyme *MboII* est:

...GAAGANNNNNNNNN...
 ...CTTCTNNNNNNNN...

- 0,5µl de l'enzyme *MboII* est ajouté aux produits de PCR (10µl) qui seront incubés dans l'étuve une nuit à 37°C.

2.7.2.1 Électrophorèse des produits de digestion

Dépôt de 7 µl des produits de digestion obtenus + 3 µl de bleu de bromo-phénol sur gel d'agarose à 4%. Le BET fluorescent sous UV se fixe sur l'ADN et permet ainsi de visualiser les fragments de restriction dans le gel qui sera photographié après trans-illumination aux UV.

Chapitre III :
**Résultats et
discussion**

1. Répartition selon le sexe

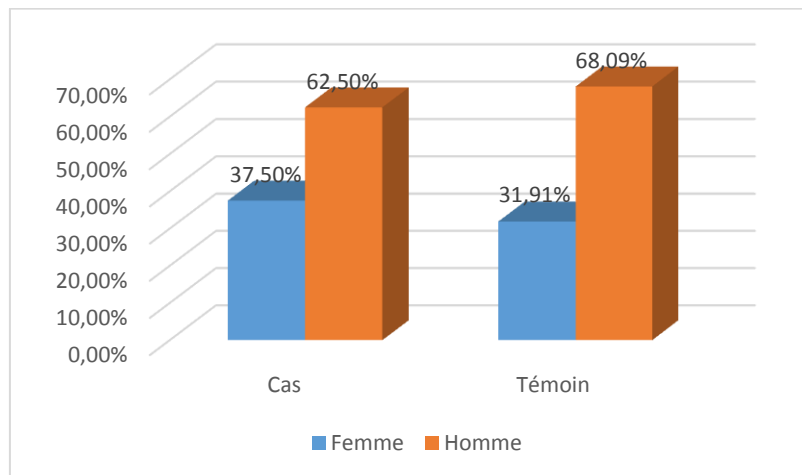


Figure 9: Répartition des sujets selon le sexe.

La répartition des cas selon le sexe montre que le cancer du rein est plus fréquent chez les hommes (15 cas avec une fréquence de 62,50% des cas) que chez les femmes (9 cas avec une fréquence de 37,50% des cas) un sex-ratio de 1,66, ces résultats concordent avec les données d'Arnoux et al. (2013) qui ont rapporté une nette prédominance masculine avec une fréquence de 77,6% soit un sex-ratio H/F de 3,5 et ceux de Navai et Wood (2012), qui ont rapporté que le cancer du rein est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme. De même pour les résultats publiés par Marion (2013) qui ont montré que l'incidence d'atteinte par le cancer du rein est de 12/100.000 chez l'homme et de 6/100.000 chez la femme, correspondant à une fréquence de 3,6% chez l'homme et 2,3% chez la femme.

2. Répartition selon la tranche d'âge

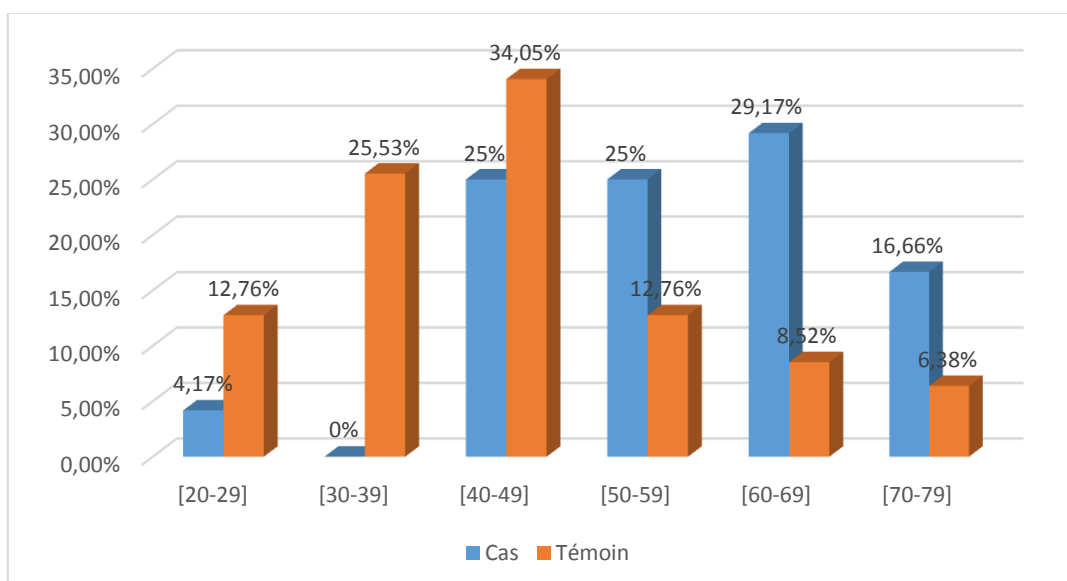


Figure 10: Répartition des sujets selon la tranche d'âge.

La tranche d'âge la plus touchée par le cancer du rein est celle regroupant les individus âgés entre 60 et 69 ans (29,17 %), cela est semblable aux résultats de Navai et Wood (2012) et ceux d'Arnoux et al. (2013) qui confirment que le risque de cancer du rein augmente avec l'âge, et atteint principalement les sujets de plus de 65 ans. De même, Méjean (2005) montre que l'âge moyen de la survenue d'un cancer du rein est de 67 ans, cependant Kosaka et al. (2008) et Pignotet al. (2007) qui ont déclaré que la population jeune est également touchée, surtout pour le type 1 du cpCCR.

3. Répartition des patients selon le type histologique

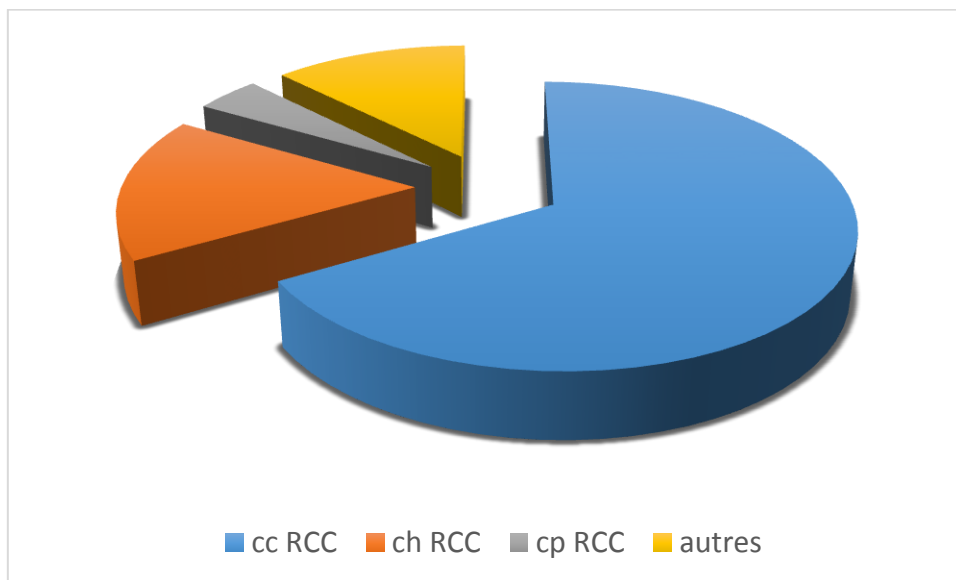


Figure 11 : Répartition des patients selon le type histologique.

16 individus parmi nos patients ont un ccCCR représentant une fréquence de 66.66% de l'ensemble des CCR, c'est le type histologique le plus fréquemment observé, ces données concordent avec les résultats de Banks et al. (2006) et Yoshimoto (2007) qui trouvent que ce type représente environ 65 % des tumeurs du rein et 75 % des CCR.

Pour les chCCR, 4 patients sont atteints par ce type de tumeur soit une fréquence de 16.66%, ce chiffre semble contredire la majorité des études cas-témoins qui montrent que ce dernier est moins fréquent environ 5-10% des CCR. De même, les données d'Amin et al. (2008) ont rapporté une estimation à peu près pareille.

Nous avons constaté également dans notre échantillon que la fréquence des cpCCR est très faible, estimée par 4.18% de l'ensemble des CCR, par opposition à nos résultats, Coulange et Rambeaud (1994) et Vasiliuet al. (2005) ainsi que la plupart des études ont

démonstré qu'il est le deuxième type le plus fréquent après le ccCCR représentant 10 à 15% des CCR.

4. Répartition selon les antécédents médicaux

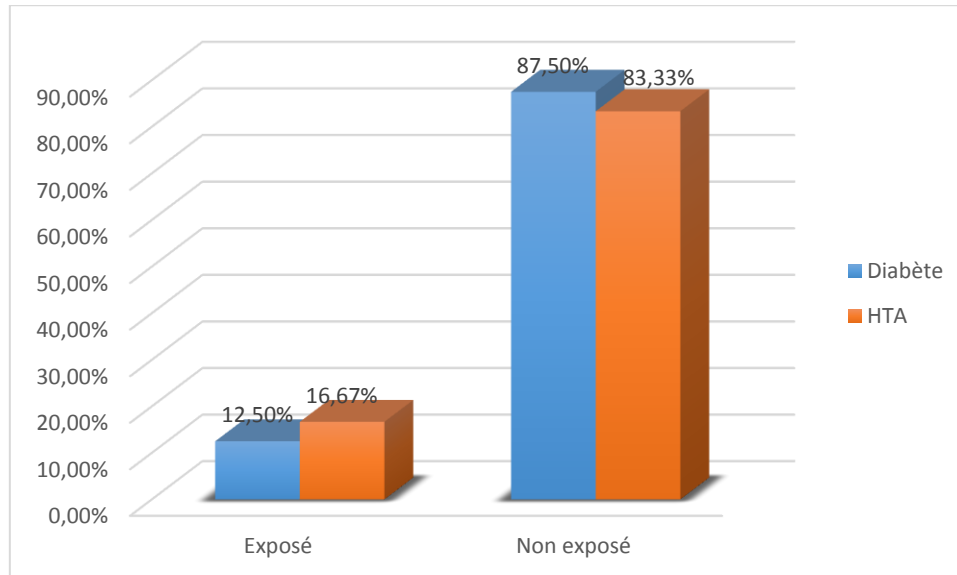


Figure 12: Répartition des patients selon les antécédents médicaux.

L'hypertension artérielle est retrouvée uniquement chez 4 cas parmi les 24 recrutés, de même pour le diabète qui est retrouvé chez 3 autres cas. Ces chiffres faibles soutiennent probablement l'absence de relation avec le cancer du rein. Beaucoup d'études suggèrent que leurs rôles comme facteurs de risque restent discutables (Négrier, 2003). Contrairement à d'autres résultats portés par Gago-Dominguez et al (1994) montrant que le risque relatif de cancer du rein augmente avec l'élévation de la pression artérielle et il est estimé à 1,5% par la même équipe de recherche.

Pour le diabète, il semblerait qu'il présente un risque significativement augmenté de cancer du rein selon les résultats d'une étude rétrospective de Lindblad et Adami (2002) portant sur 153862 patients.

L'absence d'association entre ces deux facteurs de risque (HTA et diabète) et le cancer rénal peut être expliquée par la taille de notre échantillon réduite.

5. Répartition selon le statut tabagique

Tableau 3 : Répartition des sujets selon le statut tabagique.

	Fumeur	Non-fumeur	Total
Cas	8 (33,33%)	16 (66,67%)	24 (100%)
Témoin	7 (14,89%)	40 (85,11%)	47 (100%)
OR/p-value	2,87 [0,77-10,76]/ p= 0,13		

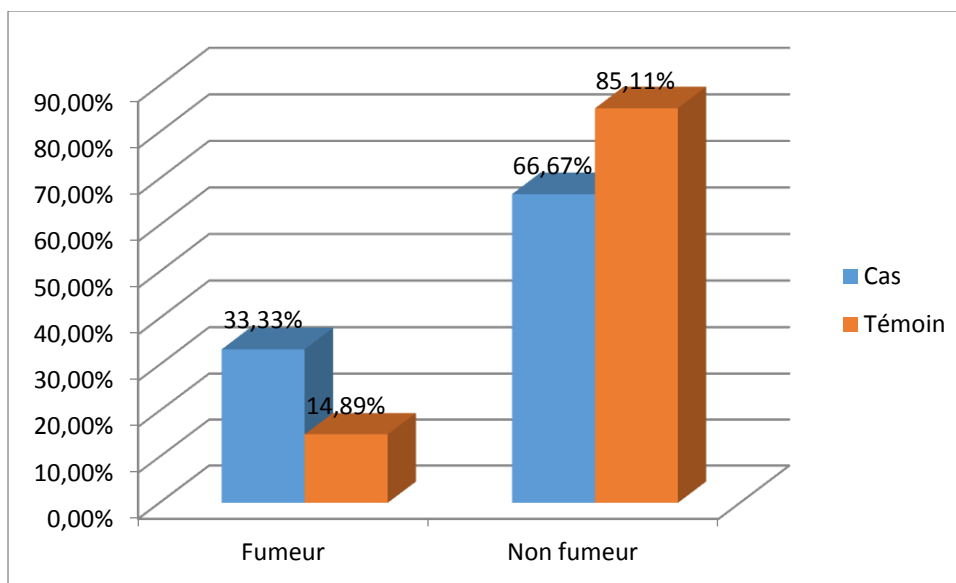


Figure 13: Répartition des sujets selon le statut tabagique.

Sur les 24 patients, 8 étaient des fumeurs avec une fréquence de 33,33%. En parallèle, parmi les témoins, 7 étaient des fumeurs avec une fréquence de 14,89%, la comparaison des 2 fréquences (cas et témoins) avec calcul de l'odds ratio qui était de de 2,87 et la *p*-value (0,13) montrent bien que le tabac n'est pas un facteur de risque pour le cancer du rein. En comparant uniquement le nombre de fumeurs chez les patients par rapport aux sujets non-fumeurs (8 contre 16), nous pouvons dire également que le tabac ne peut être considéré comme un facteur de risque. Contrairement à nos résultats et selon Navai et Theis (2012) le risque d'être atteint par un cancer du rein est presque deux fois plus important chez un gros fumeur qu'un non-fumeur. De même, des études épidémiologiques faites par Longueaux et

al. (2003) démontrent que le tabac est la cause principale d'environ 20 à 30% des cancers du rein qui touchent les hommes et de 10 à 20 % qui touchent les femmes. D'autres études menées par Schlehofer (1995) ont ainsi marqué que l'arrêt du tabac depuis plus de 10 ans permet de réduire significativement son implication de 30 %.

6. Répartition selon la consommation d'alcool

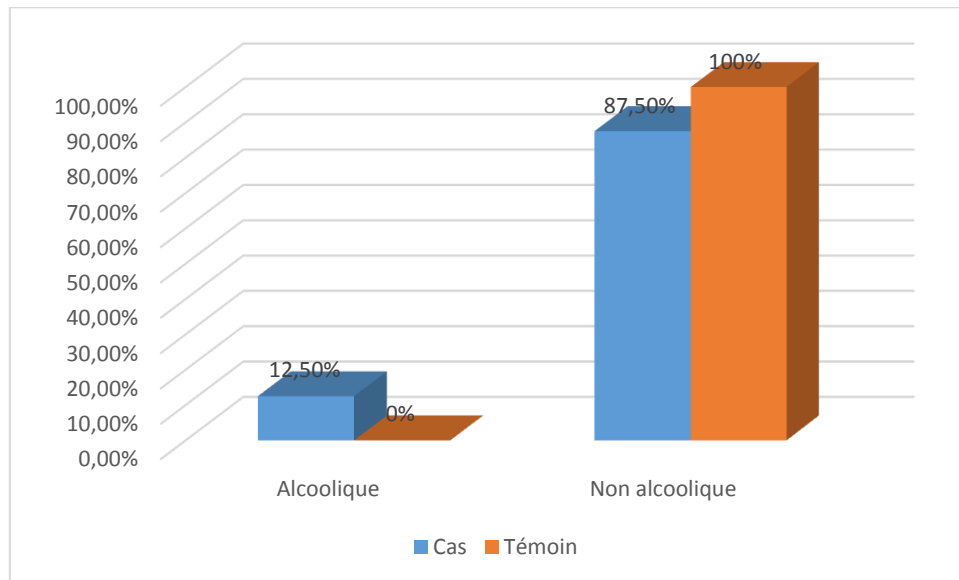


Figure 14: Répartition des sujets selon la consommation alcoolique.

Parmi les 24 patients inclus dans cette étude, 3 consommaient de l'alcool, parallèlement aucun des témoins recrutés ne le consommait, ces résultats sont insuffisants pour juger si la consommation alcoolique intervient dans l'apparition d'un cancer du rein ou non. Des études faites en France où la consommation d'alcool par jour et par habitant est la plus élevée du monde, par Schafferet al. (1991) qui ont rapporté une corrélation positive entre la consommation d'alcool et la genèse d'un cancer rénal.

Malgré tous les concepts qui suggèrent que l'alcoolisme présente un facteur de risque, il y'a par ailleurs d'autres études d'origine américaine menées par Jung et al. (2007) qui ont effectué une synthèse des résultats de 12 études prospectives antérieures évaluant le lien entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du rein, ont conclu que le risque de développer un cancer du rein a été réduit de 28% chez les consommateurs modérés d'alcool.

7. Répartition des patients selon les antécédents familiaux

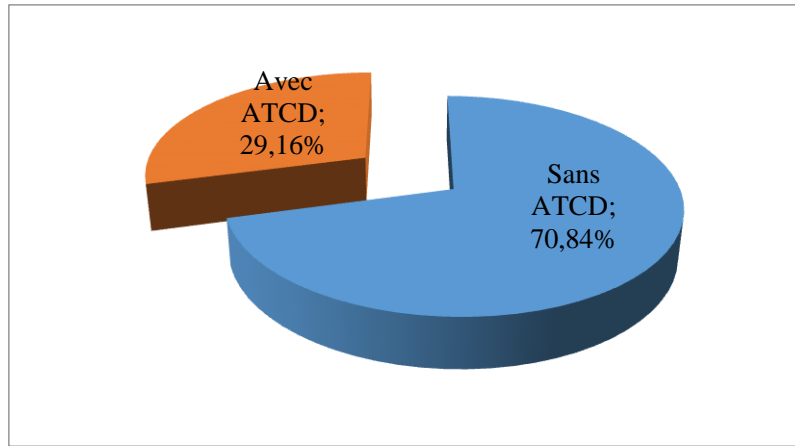


Figure 15: Répartition des patients selon les antécédents familiaux.

7 patients avaient des antécédents familiaux et présentaient différents types de cancer. Les arbres généalogiques ci-dessous montrent le lien de parenté chez ces personnes.

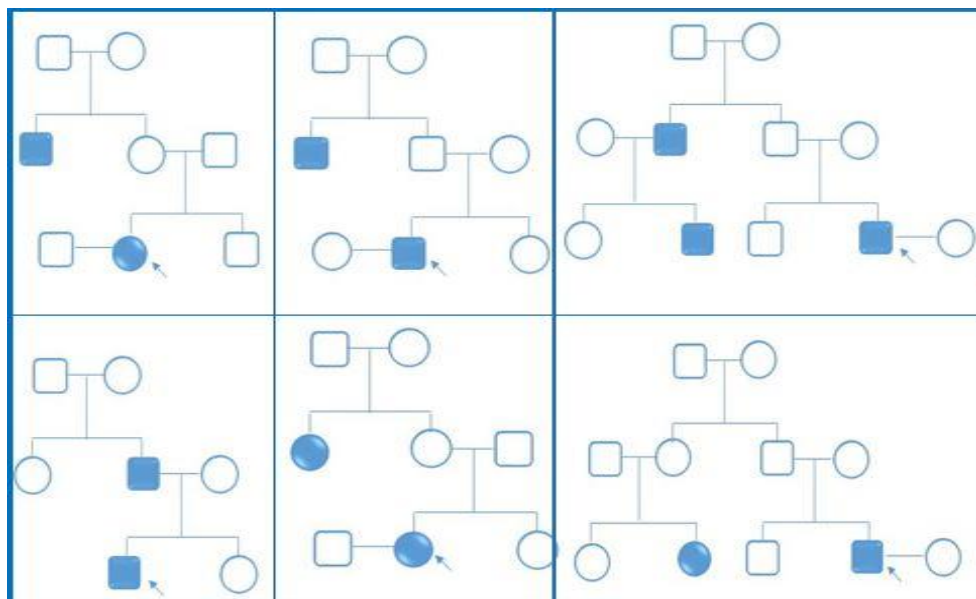


Figure 16 : Arbres généalogiques des patients recrutés présentant des antécédents familiaux.

Nos résultats sont suffisants pour intégrer le facteur génétique et héréditaire dans l'éthologie de la carcinogenèse rénale. Les personnes dont un parent au premier degré (père,

mère, frère, sœur ou enfant) est atteint du cancer du rein risquent davantage de développer elles-mêmes la maladie. Le risque est plus important si le parent est un frère ou une sœur.

8. Répartition de la population d'étude selon le génotype

- Profils RFLP obtenus

Le polymorphisme étudié A1298C, correspond à une substitution d'une adénine par une cytosine en position 1298 de l'exon 7 du gène *MTHFR*, dans la séquence nucléotidique et qui se traduit dans la séquence protéique par la substitution de l'acide glutamique par une alanine sur le codon 429.

La digestion enzymatique des amplifiats de la *MTHFR* par la *MboII* a donné plusieurs fragments (Tableau 4)

Tableau 4 : Taille des différents fragments obtenus selon les différents génotypes.

Génotype	Tailles des fragments obtenus (pb)
Homozygote normal AA	56 ; 31,30
Hétérozygote AC	84 ; 56 ; 31,30
Homozygote muté CC	84 ; 31, 30

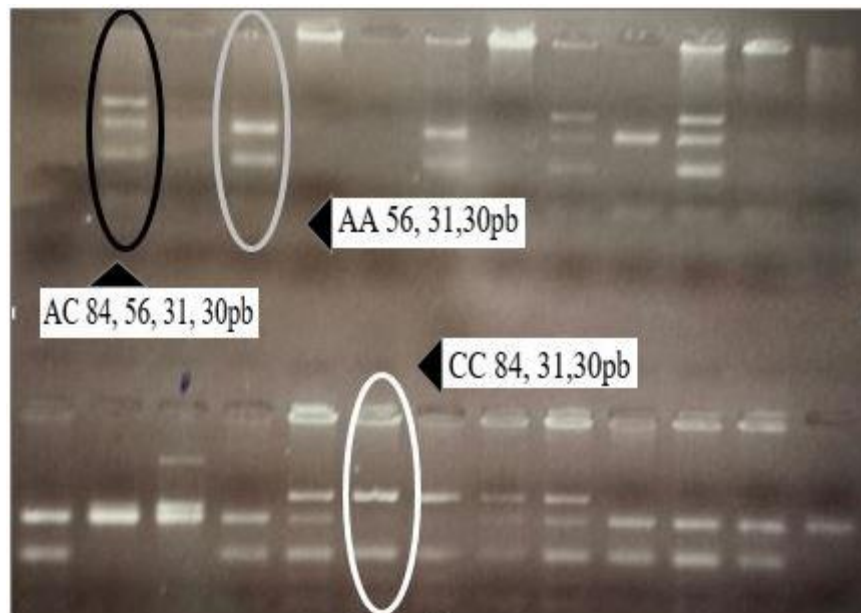


Figure 17 : Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose des fragments issus par clivage du *MboII* présentant différents génotypes du polymorphisme A1298C de la *MTHFR*.

Le premier génotype qui correspond à l'homozygote normal AA entouré en gris sur le profil, apparait sous forme de 2 bandes, avec une bande de 56 pb, la seconde de 31,30pb (ces deux dernières apparaissant sous forme d'une seule bande).

Le deuxième génotype trouvé parmi nos échantillons et entouré en noir, est celui de l'hétérozygote AC qui apparaît sur le profil sous forme de 3 bandes, avec une bande de 84pb une autre de 56pb et celle du 31,30pb.

Le troisième génotype homozygote muté CC encadré en blanc est trouvé également parmi nos patients, apparaît sur le profil sous forme de 2 bandes, une de 84pb et l'autre de 31,30pb (Figure 17).

L'objectif de notre étude génétique est de rechercher d'éventuelle association entre le polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* et le risque de développer un cancer du rein.

Nous avons établi un tableau de contingence pour calculer l'odds ratio et la *p-value* afin de voir si nos résultats sont significatifs ou non. Les résultats seront significatifs quand la *p-value* est inférieure à 0,05.

Le tableau ci-dessous résume l'ensemble des résultats obtenus. L'OR et la *p-value* ont été calculés en comparant d'une part l'homozygote muté versus l'homozygote sauvage ; l'hétérozygote versus l'homozygote sauvage (modèle co-dominant), d'autre part l'hétérozygote + l'homozygote muté versus l'homozygote sauvage (modèle dominant) et enfin l'hétérozygote + l'homozygote sauvage versus l'homozygote muté (modèle récessif).

Tableau 5 : Répartition des sujets selon le génotype.

	Cas		Témoins		OR	<i>p-value</i>
	n	%	n	%		
1298 AA	9	37,5	22	46,81	/	/
1298 AC	13	54,17	25	53,19	1,27[0,41-4,01]	0,84
1298 CC	2	8,33	0	0	OR indéfini	0,19
AC+CC vs AA	15	62,5	25	53,19	1,47 [0,48-4,53]	0,62
AC+AA vs CC	22	91,67	47	100	0 [0-2,07]	0,21
Allèle A	31	64,58	69	73,40	/	/
Allèle C	17	35,41	25	26,60	1,51 [0,67-3,41]	0,37

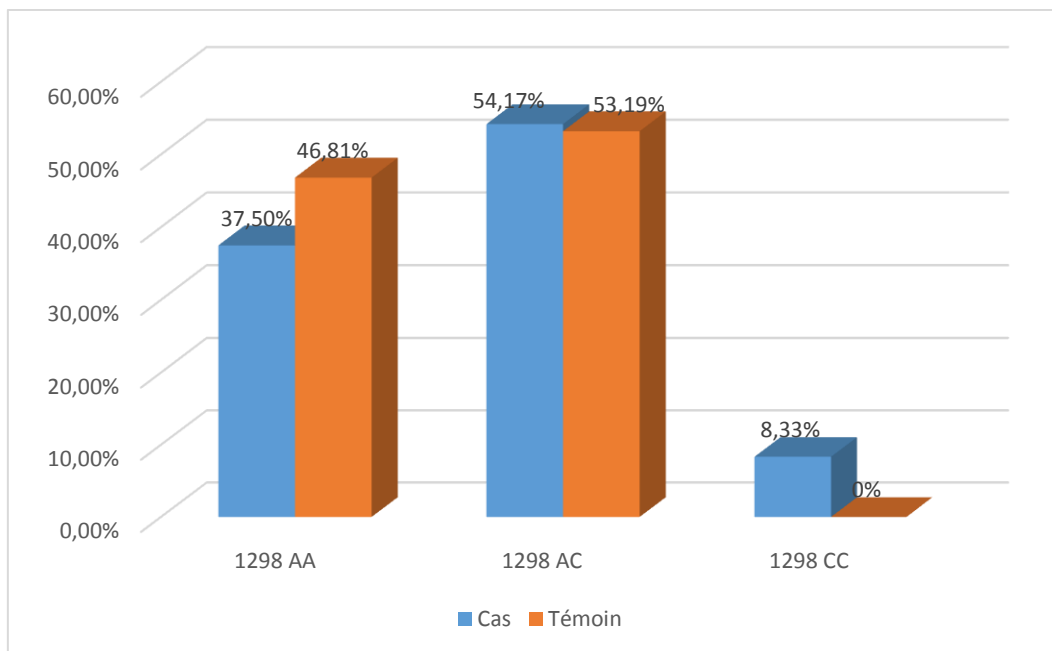


Figure 18: Répartition des sujets selon les fréquences génotypiques.

Dans notre échantillon le génotype hétérozygote AC prédomine que ce soit dans la population des témoins (53,19%) ou dans la population malade (54,17%).

Le génotype homozygote AA se trouve en deuxième position dans les deux populations (cas et témoins), 37,5% vs 46,81%, en ce qui concerne le génotype homozygote muté CC, il est présent uniquement dans la population malade chez deux patients avec une fréquence de 8,33%.

Le calcul des Odds ratio et de la *p-value* (tableau 5) montrent bien qu'il n'existe pas de corrélation entre le polymorphisme A1298C de la *MTHFR* et le cancer du rein pour notre population d'étude, mais ces résultats ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble de la population algérienne vu notre effectif réduit.

Plusieurs études à travers le monde ont évalué la relation entre le polymorphisme étudié et le cancer du rein mais les résultats sont contradictoires.

Parmi les études disponibles réalisées dans ce même contexte, nous n'avons pas trouvé des résultats similaires qui indiquent que ce variant n'est pas impliqué dans la survenue de cancer rénal. Cependant et contrairement à nos résultats, une étude japonaise effectuée par Shigeru Sakano et al. (2009) montre bien que le polymorphisme A1298C de la *MTHFR* était

significativement associé à certaines caractéristiques avancées de ccRCC chez tous les patients, et ces associations étaient plus fortes chez les hommes par rapport aux femmes.

Une autre étude iranienne réalisée par Safarinejad et ses collaborateurs (2012) qui a porté sur 152 cas (hommes) et 304 témoins montre que le polymorphisme A1298C de la MTHFR implique une augmentation significative du risque de CCR, l'allèle C a montré une association positive avec le risque de CCR par rapport au type sauvage. En outre, les sujets porteurs d'au moins une copie de l'allèle muté ont montré 4,4 fois plus de risque de CCR que leurs homologues normaux. Les données statistiques de Sadia et al. (2012) ont révélé aussi que le génotype A1298C du polymorphisme *MTHFR* était significativement corrélé avec le risque de CCR avec un odds ratio égale à 1,6.

Beaucoup d'autres d'études ont mentionné que le polymorphisme A1298C de la MTHFR présente également une association avec un certains nombres de maladies rénales. Des études faites en inde par Aruna et al. (2008) ont rapporté que ce polymorphisme est associé à un risque accru de l'apparition de maladies rénales notamment les insuffisances rénales et les néphropathies diabétiques, cela est dû à la diminution des niveaux de folate et l'élévation des concentrations de l'homocystéine. Une autre équipe de recherche d'origine afro-américaine a montré l'existence d'une forte association entre le polymorphisme en question et les néphroscléroses hypertensives (Maple *et al.*, 2012).

La mutation A1298C du gène *MTHFR* produit une protéine caractérisée par une diminution modérée de son activité enzymatique (60%), cela favorise des niveaux inférieurs de l'acide folique, donc une source diminuée de groupe méthyle ce qui provoque une élévation modérée de la concentration de l'homocystéine parce qu' il est moins méthylé (Stern *et al.*, 2000). Egalement l'apport diminué en folate peut réduire les niveaux de la méthylation de l'ADN et de la synthèse des nucléosides, cette dernière peut conduire à la mauvaise incorporation d'uracile dans l'ADN, ce qui entraîne des cassures d'ADN simple brin. Ces effets pourraient induire l'accumulation des modifications génétiques multiples, conduisant à l'apparition et la progression du CCR (Korenaga *et al.*, 2005).

Conclusion et perspectives

Le cancer du rein représente 2 à 3 % de l'ensemble des cancers de l'adulte et le troisième cancer urologique. Un cancer sur deux est découvert fortuitement du fait d'une utilisation plus répandue des techniques d'imagerie qui sont l'échographie et la tomodensitométrie.

Sa symptomatologie est polymorphe, les facteurs pronostiques les plus déterminants sont le stade (TNM) et le grade histologique de Fuhrman dont le ccCCR est le type histologique le plus fréquent et le plus agressif.

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de mieux appréhender la biologie du cancer du rein ainsi que de préciser les voies moléculaires impliquées dans la carcinogénèse.

L'étude que nous avons entreprise est de type cas-témoin incluant 24 patients et 47 témoins et a pour objectifs :

- la recherche des facteurs de risque favorisant la survenue d'un CCR à travers une étude statistique;
- la recherche d'éventuelle implication du polymorphisme A1298C de la MTHFR dans la survenue du cancer du rein à travers une étude moléculaire.

Les résultats obtenus ont démontré que le tabagisme reste le facteur étiologique le plus incriminé, ainsi 33,33 % des malades sont des fumeurs. Les résultats de notre étude moléculaire suggèrent que le polymorphisme A1298C de la MTHFR ne semble pas être impliqué dans la genèse du CCR. Cependant nous ne pouvons pas tirer des conclusions définitives en raison de la taille de l'échantillon réduite.

En perspective à ces résultats, il serait intéressant de :

- élargir la taille de l'échantillon afin de pouvoir tirer des conclusions sur l'association du polymorphisme A1298C et le cancer rénal.
- d'étudier d'autres polymorphismes impliqués dans la survenue du cancer rénal comme *CTLA-4C60T* (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4), *CYP450* (cytochrome P450), *GST* (glutathion S transférase).

Références bibliographiques

- ADER J.L., CARRE F., DINH-XUAN A.T., DUCLOS M., KUBIS N., MERCIER J., et al., 2003.-Physiologie rénale. In : Physiologie. 2^{ème} édition. Paris : Masson.181, 190-191, 182-229.
- AGOZAL K., 2009.-Cancer du rein de l'adulte. Thèse en Médecine, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V Souissi. -Rabat- Maroc, 238: 29-30.
- AMIN M.B., PANER G.P., ALVARADO-CABRERO I., YOUNG A.N., STRICKER H.J., LYLES R.H., et al.,2008.-Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J. Surg Pathol*, 32: 1822-34.
- AMIT R.P., SANDIP M.P., YA-CHEN T.S., SCOTT E.E.,2012.- Association of human development index and global kidney cancer.*J. Urol*, 187: 1978-1983.
- ARNOUX V., LONG J.A., JUND J., FIARD G., TERRIER N., THUILLIER C., BOILLOT B., RAMBEAUD J.J., DESCOTES J.L., 2013.- Étude rétrospective d'une population de carcinomes à cellules rénales sur 12 ans: épidémiologie, prise en charge thérapeutique et impact sur la survie. *Progrès en urologie*, 23: 15-21.
- ARUNA P., DEBABRATA M., KAMAL S., HARBIR S.K., VINAY S., MADHU K., 2008.- MTHFR A1298C polymorphism is associated with cardiovascular risk in end stage renal disease in North Indians. *Mol Cell Biochem*, 308: 43-50.
- ASTRID L.,LAURENT-PUIG P.,2010.-La voie de signalisation RAS/MAPKRAS/MAPK. In: *Cancérodig. Hôpital Ambroise Paré Boulogne-Billancourt*, 2(1): 38-42.
- BADGER M.R., PRICE G.D., 1989.- Carbonic Anhydrase Activity Associated with the Cyanobacterium *Synechococcus Pcc7942*. *Plant Physiol*, 89(1): 51-60.
- BAILEY L.B., GREGORY J.F.III, 1999.- Polymorphisms of methylene tetra hydro folate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J. Nutr*,129: 919-922.
- BANKS R.E., TIRUKONDA P., TAYLOR C., HORNIGOLD N., ASTUTI D., COHEN D.,et al., 2006.- Genetic and epigenetic analysis of Von Hippel-Lindau (VHL) gene alterations and relationship with clinical variables in sporadic renal cancer. *Cancer Res*, 66: 2000-11.

- BELAND M., BOUCHARD M., 2006.-PAX gène function during kidney tumorigenesis: a comparative approach. *Bull Cancer*,93: 875-82.
- BENOIT G.,2000.-Le cancer du rein de l'adulte. Edité par John Libbey Eurotext, Montrouge, France.
- BOCCACCIO C. COMOGLIO P.M., 2006.-Invasive growth: a MET-driven genetic programme for cancer and stem cells. *Nat Rev Cancer*, 6: 637-45.
- CASSANDRA L., KNIFFIN A., 2002.-5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. mthfr. *Omin*.
- CHO E., CURHAN G., HANKINSON S.E., KANTOFF P., ATKINS M.B., STAMPFER M.,et *al.*, 2011.- Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch. Intern. Med.* 171(16): 1487-93.
- CHO W.C., 2007.- Oncomirs: The Discovery and Progress of Micornas in Cancers. *Mol Cancer*, 6: 60.
- CORTI B., ZUCCHINI N., FABBRIZIO B., MARTORANA G., SCHIAVINA R., GRIGIONI A.D., et *al.*, 2006.- Pathology and Molecular Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma. *European Urology Supplements*. 5(8): 573-9.
- COULANGE C., RAMBEAUD J.J., 1997.-Cancer du rein de l'adulte. Chap. 6 : Anatomie pathologique. *Progrès en urologie*, 7: 775-793.
- DORMOY V., 2010.- Du développement au cancer : implication des voies néphrogéniques dans la croissance du carcinome à cellules rénales humain. Thèse de l'université de Strasbourg Discipline : aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. Spécialité : Pharmacologie cellulaire et moléculaire. Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé, Université de Strasbourg, France, 13,140.
- DR FIEVET, DR MERCIER, 1994.-Le guide pratique du dialysé. Soekami Lefrancq laboratoires. *Saint-Ouen Dialyse*,58.
- EBOS J.M., BOCCI G., MAN S., THORPE P.E., HICKLIN D.J., ZHOU D., JIA X., KERBEL R.S., 2004.-A Natural lyn Occurring Soluble Form of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Detected in Mouse and Human Plasma. *Mol Cancer Res*,2(6): 315-26.

- ECCLES M.R., HE S., LEGGE M., KUMAR R., FOX J., ZHOU C., et *al.*, 2002.- PAX genes in development and disease: the role of PAX2 in urogenital tract development. *Int J. DevBiol*,46: 535-44.
- EDELIN J., VIGNEAU C., PATARD J.J., RIOUX-LECLERCQ N., 2010.- Signal Ling pathways in renal-cell carcinoma: from the molecular biology to the future therapy. Paris. *Bull Cancer*, 97: 5-15.
- EVERITT J.I., WALKER C.L., GOLDSWORTHY T.W., WOLF D.C., 1997.- Altered expression of transforming growth factor-alpha: an early event in renal cell carcinoma development. *Mol Carcinog*,19: 213-9.
- FALL B., DIAO B., SOW Y., SARR A., THIAM A., FALL P., NDOYE A., SYLLA A., BA M., MENDES V., DIAGNE B., 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: 521-526.
- GAGO-DOMINGUEZ M., CASTELAO J.E., YUAN J.,et *al.*, 2002.-Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma. *Cancer causes control*. United States. 13(3): 287-293.
- GBENOU G., FLECHON, BALDE, BOYLE, LEROY, ROMY, RIOUX-LECLERCQ, 2012.- The Fling Publisher Guide to Les Tumeurs rénales.France. 14,106.
- GIANNAKAKIS A., SANDALTZOPOULOS R., GRESHOCK J., LIANG S., HUANG J., HASEGAWA K., LI C., O'BRIEN-JENKINS A., KATSAROS D., WEBER B.L., SIMON C., COUKOS G., ZHANG L., 2008.- Mir-210 Links Hypoxia with Cell Cycle Regulation and Is Deleted in Human Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Biol Ther*,7(2): 255-64.
- GILROY A.M., MACPHERSON, ROSS L.M., 2010.- Atlas d'Anatomie. 4ème édition. Paris: Maloine. Organes internes.13:158-189.
- GOYETTE P., PAI A., MILOS R., FROSST P., TRAN P., CHEN Z., CHAN M., ROZEN R., 2004.-Gene structure of human and mouse methylene tetra hydro folate reductase (MTHFR). Springer New York.

- GOYETTE P., SUMNER J., MILOS R., DUNCAN A., ROSENBLATT D., MATTHEWS R., ROZEN R., 1994.-Human methylene tetra hydro folate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genet*, 7: 195-200.
- HANTRAYE B., 2012.- Les thérapies ciblées par voie orale dans la prise en charge du cancer du rein métastatique. Thèse en Pharmacie, Faculté des sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé, Université Angers, France. 24, 35, 36, 37,184.
- HAUTE AUTORITE DE SANTE, INSTITUT NATIONAL DU CANCER, 2010.-Guide - Affection Longue Durée : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du rein de l'adulte.7, 31, 37.
- HEMMERLEIN B., KUGLER A., OZISIK R., RINGERT R.H., RADZUN H.J.,2001.- Thelen P Vascular Endothelial Growth Factor Expression. Angiogenesis, and Necrosis in Renal Cell Carcinomas. *Virchows Arch*,439(5): 645-52.
- HOLMES K., ROBERTS O.L., THOMAS A.M., CROSS M.J., 2007.-Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signal Ling and therapeutic inhibition. *Cell Signal*19,2003-2012.
- HOMBERGER A., LINNEBANK M., WINTER C., WILLENBRING H., *etal.*, 2000.- Genomic structure and transcript variants of the human methylene tetra hydro folate reductase gène. *European Journal of Human Genetics*,8: 725-729.
- HUEBER P.A., IGLESIAS D., CHU L.L., ECCLES M., GOODYER P., 2008.- In vivo validation of PAX2 as a target for renal cancer therapy. *Cancer Lett*,265: 148-55.
- IVANOV S., LIAO S.Y., IVANOVA A., DANILKOVITCH-MIAGKOVA A., TARASOVA N., WEIRICH G., MERRILL M.J., PROESCHOLDT M.A., OLDFIELD E.H., LEE J., ZAVADA J., WAHEED A., SLY W., LERMAN M.I., STANBRIDGE E.J., 2001.- Expression of Hypoxia-Inducible Cell-Surface Transmembrane Carbonic Anhydrases in Human Cancer. *Am J. Pathol*,158(3): 905-19.
- JACOB R.A., GRETZ D.M., TAYLOR P.C., JAMES S.J., POGRIBNY I.P., MILLER B.J., HENNING S.M., SWENDSEID M.E., 1998.-Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in post menopausal women. *J. Nutr*,128: 1204-1212.

- JACOBSEN J., RASMUSON T., GRANKVIST K., LJUNGBERG B., 2000.- Vascular Endothelial Growth Factor as Prognostic Factor in Renal Cell Carcinoma. *J Urol*,163(1): 343-7.
- KIM Y.I., 2000.-Methylene-tetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: a paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutr. Rev*,58: 205-209.
- KLATTE T., SELIGSON D.B., RIGGS S.B., et al.,2007.- Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*,13: 7388-93.
- KORENAGA Y., NAITO K., OKAYAMA N.,et al., 2005.-Association of the BCRP C421A polymorphism with non papillary renal cell carcinoma. *Int J Cancer*,117: 431-4.
- KOSAKA T., MIKAMI S., MIYAJIMA A., KIKUCHI E., NAKAGAWA K., OHIGASHI T., Et al., 2008.- Papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics in 40 patients. *Clin Exp Nephrol*, 12: 195-9.
- LACOMB M., 2004.- L'appareil génital, précis d'anatomie et de physiologie humaine. 17: 155-166.
- LINDBLAD P., ADAMI H.O., 2002.-Kidney Cancer. In: Text book of cancer epidemiology. Oxford University Press. New York. 467-485.
- LIPWORTH L., TARONE R.E., MCLAUGHLIN J.K., 2006.-The epidemiology of renal cell carcinoma. *J. Urol*, 176: 2353-2358.
- LJUNGBERG B., BENSALAH K., BEX A., CANFIELD S., DEBESTANI S., HOFMANN F., et al., 2013.-Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *EAU Guidelines*.
- LJUNGBERG B., CAMPBELL S.C., CHO H.Y., et al., 2011.- The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European Urology*,60(4): 615-621.
- LJUNGBERG B., COWAN N.C., HANBURY D.C., HORA M., KUCZYK M.A., MERSEBURGER A.S., et al., 2010.-EAU guidelines on renal cell carcinoma. *Eur Urol*,58(3): 398-406.
- LJUNGBERG B., JACOBSEN J., HAGGSTROM-RUDOLFSSON S., RASMUSON T., LINDH G., GRANKVIST K., 2003.-Tumour Vascular Endothelial Growth Factor (Vegf) Mrna in Relation to Serum Vegf Protein Levels and Tumour Progression in Human Renal Cell Carcinoma. *Urol Res*, 31(5): 335-40.

- LONGUEMAUX S., RODRIGUES-LIMA F., DUPRTE J.M., 2003.-Carcinome à cellules rénales et facteurs environnementaux. *Prog Urol*,13: 1194-1196.
- LORENZO D., BOTTO D., YANG Q., 2000.- 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) Gene Variants and Congenital Anomalies. *Epidemiol*,151(9): 862-877.
- LUBENSKY I.A., SCHMIDT L., ZHUANG Z., WEIRICH G., PACK S., ZAMBRANO N.,et al., 1999.- Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J. Pathol*,155: 517-26.
- MAK B.C., YEUNG R.S., 2004.- The tuberous sclerosis complex genes in tumor development. *Cancer Invest* 22,588-603.
- MAPLE M., FUNG, RANY M., SALEM J., MICHAEL S., LIPKOWITZ, VIBHA B., BRAJ P., NICHOLAS J., SCHORK6, DANIEL T., 2012.- Methylene tetra hydro folate reductase (MTHFR) polymorphism A1298C (Glu429Ala) predicts decline in renal function over time in the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK), Trial and Veterans Affairs Hypertension Cohort (VAHC), O'Connor and the AASK Study Investigators.*Nephrol Dial Transplant*, 27: 197-205.
- MARION C., 2013.- Carcinome rénal a translocation, une entité rare. Thèse en Médecine, Université du droit et de la sante – Lille2.
- MARTEL C., FERLAY J., FRANCESCHI S.,et al., 2012.- Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and syntheticanalysis. *The Lancet Oncology*,13: 607-615.
- MARTIN Y., SALAVAGGIONE O., ECKLOFF B., WIEBEN E., SCHAID D., WEINSHILBOUM R., 2006.- Human methylene tetra hydro folate reductase pharmacogenomics: gène resequencing and function algenomics. *Pharmaco genet. Genomics*, 16: 265-277.
- MEJEAN A., CORREAS J.M., 2008.- Le Cancer du Rein: Quelle place pour les traitements mini-invasifs ? Édité par Springer, Paris, France. 5: 85-96.
- MEJEAN A., ANDRE M., DOUBLET J.D., FENDLER J.P., DE FROMONT M., HELENON O., et al., 2004.- Kidney tumors. *Prog*,14(4 Suppl. 1): 997, 999-1035.
- MEJEAN A., 2003.-Epidémiologie des tumeurs du rein. *Prog. Urol*,13: 1193.

- MELDRUM N.U., ROUGHTON F.J., 1933.- The State of Carbon Dioxide in Blood. *J Physiol*, 80(2): 143-70.
- MITCHELL P.S., PARKIN R.K., KROH E.M., FRITZ B.R., WYMAN S.K., POGOSOVA-AGADJANYAN E.L., PETERSON A., NOTEBOOM J., O'BRIANT K.C., ALLEN A., LIN D.W., URBAN N., DRESCHER C.W., KNUDSEN B.S., STIREWALT D.L., GENTLEMAN R., VESSELLA R.L., NELSON P.S., MARTIN D.B., TEWARI M., 2008.-Circulating MicromRNAs Stable Blood-Based Markers for Cancer Détection. USA.*Proc Natl AcadSci*, 105(30): 10513-8.
- MOULIN B., PERALDI M.N., 2007.-Réussir l'ECN Néphrologie. 3ème édition. Paris : Ellipses. Eléments de physiologie rénale. 1: 13-21.
- NAVAI N., WOOD C.G., 2012.-Environmental and modifiable risk factors in renal cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 30(2): 220-224.
- NEGRIER S., 2003.-Rôle de l'hypertension artérielle dans le cancer du rein. *Prog Urol*, 13: 1197-1198.
- NEUZILLET Y., TILLOU X., MATHIEU R., et al., 2011.-Renal Cell Carcinoma (RCC) in Patients with End-Stage Renal Disease Exhibits Many Favourable Clinical, Pathologic, and Outcome Features Compared With RCC in the General Population, *European urology*, 60(2): 366-373.
- NGUYEN S.Y., BOUROUINA R., ALLIN-PFISTER A.C., 2008.-Manuel d'anatomie et de phy-siologie. 4ème édition. Paris: Editions Lamarre.*L'abdomen*,3: 38-53.
- NICODEMUS K., SWEENEY C., FOLSOM A.R., et al., 2004.- Evaluation of dietary, medical and life style risk for incident kidney cancer in post menopausal women. *Int J Cancer*, 108 :115-121.
- NOUHAUD F.X., 2014.-Etude des facteurs pronostiques cliniques, biologiques et moléculaires du carcinome rénal métastatique traité par thérapies ciblées. Thèse en Médecine. Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie. Université de Rouen. France. 20.115.
- OLUSI S.O., 2002.-Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *International Journal of Obesity*, 26(9): 1159-1164.

- PARK S.M., GAUR A.B., LENGYEL E., PETER M.E., 2008.- The Mir-200 Family Determines the Epithelial Phenotype of Cancer Cells by Targeting the E-Cadherin Repressors Zeb1 and Zeb2. *Genes Dev*,22(7): 894-907.
- PARKIN C., WHELAN S., FERLAY J., TEPPLO L., THOMAS D., 2002.-Cancer Incidence in Five Continents.International Agency for Research on Cancer. IARC Scientific Publications.Lyon, France. VIII: 155.
- PATARD J.J., BAUMERT H., CORREAS J.M., ESCUDIER B., LANG H., LONG J.A.,et al., 2010.-Recommendations Onco- Urology: Kidney cancer. *Prog. Urol*, 4(20 Suppl.): S319-339.
- PATARD J.J., BAUMERT H., CORREAS J.M.,et al.,2010.-Recommandations en Onco-Urologie: Cancer du rein, Progrès en urologie. 20(Suppl. 4): S319- S339.
- PATEL P., SENICO P., CURIEL R., MOTZER R., 2009.- Phase I Study Combining Treatment with Temsirolimus and Sunitinib Malate in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*. 7(1): 24-7.
- PIGNOT G., ELIE C., CONQUY S., VIEILLEFOND A., FLAM T., ZERBIB M., et al., 2007.-Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassifications. *Urology*,69: 230-5.
- POTGENS A.J., LUBSEN N.H., VAN ALTENA M.C., VERMEULEN R., BAKKER A., SCHOENMAKERS J.G., RUITER D.J., WAAL R.M., 1994.-Covalent dimerization of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor is essential for its biological activity. Evidence from CystoSer mutations. *J. BiolChem* 269, 32879-32885.
- POUESSEL D., CULINE S., PATARD J.J., 2008.-Thérapeutiques antiangiogéniques en oncologie: Efficacité des antiangiogéniques dans le cancer du rein. Edité par Springer, Paris, France. 6: 105-122.
- QUERIN S., VALIQUETTE L., 2012.- L'essentiel sur la néphrologie et l'urologie. 3ème édition. Canada: Edisem et Maloine. Anatomie et histologie du rein, des voies urinaires et des organes masculins. 1: 3-20.
- RICHARD S., GRAFF J., LINDAU J., RESCHE F., 2004.-Von Hippel-Lindau disease. *Lancet*, 363: 1231-4.

- RIOUX-LECLERC N., FERGELOT P., 2008.-Le Cancer du Rein: Quelles voies moléculaires pour quelle histologie ?Édité par Springer, Paris, France. 2: 35-56.
- ROBIEN K., CORNELIA M., ULRICH C., 2003.-5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and Leukemia Risk. *Epidemiol*,157(7) : 571-82.
- RUBAGOTTI A., MARTORANA G., BOCCARDO M.F., 2006.-Epidemiology of Kidney Cancer. *European urology*, (suppl. 5): 558-565.
- JAHN R., LANZ S., 2009.-Ligue suisse contre le cancer. *Berne*,
- SADIA A., SHAGUFTA K., ALTAF H., NAQVI S.A.A., RIZVI S.A.U.H., SYED QASIM M. 2012.- Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 16(5): 346-352.
- SAFARINEJAD M.R., SHAFIEI N., SAFARINEJAD S., 2012.- Private Practice of Urology and Andrology.Tehran. Iran.Clin Oncol (R Coll Radiol). 24(4): 269-81.
- SAFFROY R., LEMOINE A., DEBUIRE B., 2005.-MTHFR (5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*.
- SCHLEHOFER B., HEUER C., BLETTNER M., NIEHOFF D., WAHRENDORF J., 1995.- Occupation, smoking and demographic factors, adrenal cell carcinoma in Germany. *Int. J. Epidemiol*, 24: 51-57.
- SCHMIDT L., DUH F.M., CHEN F., KISHIDA T., GLENN G., CHOYKE P., et al., 1997.- Germ line and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*,16: 68-73.
- SHIGERU S., YUJI H., NAKO O., YOSHIHISA K., HIDEA K., KAZUHIRO N., TAKAHIKO H., HIDEYASU M., 2009.- Departments of Urology and Oncology and Laboratory Medicine. Graduate School of Medicine. Yamaguchi University. *Ube. Japon Accepted for publication*.
- SMITH K.S., JAKUBZICK C., WHITTAM T.S., FERRY J.G., 1999.-Carbonic Anhydrase Is an Ancient Enzyme Widespread in Prokaryotes.*Proc Nat AcadSci U S A*,96(26): 15184-9.
- STERN L.L., MASON J.B., SELHUB J., CHOI S.W., 2000.- Genomic DNA hypomethylation, a characteristic of most cancers, is present in peripheral leukocytes of individuals who are homozygous for the C677T polymorphism in the methylene tetrahydro folate reductase gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,9: 849-53.

- SUDARSHAN S., KARAM J.A., BRUGAROLAS J., THOMPSON R.H., UZZO R., RINI B., et al., 2013.-Metabolism of Kidney Cancer: From the Lab to Clinical Practice. *EurUrol*,63(2): 333-40.
- THEIS R.P., DOLWICK GRIEB S.M., BURR D., et al., 2008.- Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer*, 8(387).
- TOMLINSON I.P., ALAM N.A., ROWAN A.J., BARCLAY E., JAEGER E.E., KELSELL D., et al., 2002.- Germ line mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids. Skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet*, 30: 406-10.
- TORO J.R., WEI M.H., GLENN G.M., WEINREICH M., TOURE O., VOCKE C., et al., 2008.- BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dube syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet*, 45: 321-31.
- VASILIU V., COMPERAT E.V., FERLICOT S., CAMPARO P., SIBONY M., VIEILLEFOND A., 2005.-Les cancers du rein : nouvelle classification. *Ann. Pathol*, 25 : 117-33.
- WAUGH A., ALLISON G., 2004.- Anatomie et Physiologie Normales et Pathologiques. Paris : Maloine. Le système urinaire. 13: 339-358.
- WITTEKIND C.H., GREENE F.L., HUTTER R.R.P., KIMPFINGER M., SOBIN L.H., 2010.-TNM Classification des tumeurs malignes. Edité par Cassini, 7ème édition, Paris, France.332.
- WU D., LAROSA G.J., SIMON M.I., 1993.-G protein-coupled signal transduction pathways for interleukin-8. *Science*261, 101-103.
- YOSHIMOTO T., MATSUURA K., KARNAN S., TAGAWA H., NAKADA C., TANIGAWA M., et al., 2007.- High resolution analysis of DNA copy number alterations and gene expression in renal clear cell carcinoma. *J. Pathol.*213: 392-401.

ANNEXES

Annexe I: Classification TNM 2009 des tumeurs rénales (Haute Autorite De Sante, 2010)

Stade de la tumeur	renseignement	
T-Tumeur Primitive	Tx-renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive	
	To- pas de signe de tumeur primitive	
	T1-Tumeur intrarénal ≤ 7 cm dans son plus grand diamètre, limité au rein	T1a-tumeur ≤ 4cm
		T1b-tumeur > 4cm et ≤ 7cm
	T2- tumeur intrarénale > 7cm dans son plus grand diamètre, limitée au rein	T2a-tumeur > 7cm et ≤ 10cm
		T2b-tumeur > 10cm et, limitée au rein
	T3-tumeur étendue aux veines majeures ou aux tissus périrénaux mais sans envahissement de la glande surrénale ipsilatérale ni dépassement du fascia de gérota	T3a-tumeur macroscopiquement étendue a la veine rénale ou à ses branches segmentaires (contenant des muscles) ou du sinus rénal (hil rénal) mais sans dépassement du fascia de gerota
		T3b-tumeur macroscopiquement étendue à la veine cave au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi de la veine cave au-dessous du diaphragme
		T3c-tumeur macroscopiquement étendue à la veine cave au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi de la veine cave
	T4-tumeur étendue au-delà du fascia de gérota (y compris l'extension par contiguïté a la glande surrénale ipsilaterale)	
N-Adénopathies Régionales	Nx-renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des	

	ganglions lymphatiques
	N0-pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
	N1-ateinte d'un seul ganglion lymphatique régional
	N2-atteinte de plus d'un ganglion lymphatique régional
M-Métastase A Distance	Pas de métastases à distance
	Métastases à distance

Annexe II: Stade TNM 2009 (Wittekind *et al.*, 2010)

Stade de la tumeur	Critères TNM
Stade I	T1,N0,M0
Stade II	T2,N0,M0
Stade III	T3 ,N0,M0
	T1,T3,N1,M0
Stade IV	T4 ,N0,N1,M0
	Tous les T, N2,M0
	Tous les T, N,M1

Annexe III: Grades de Fuhrman (Rioux-Leclerc *et al.*,2008)

Grade	noyaux	nucléoles	Survie a 5 ans	Survie a 10 ans
I	Ronds réguliers Environ 10µm	Absents ou peu visibles au grossissement *400	76%	88%
II	Ronds un peu Irréguliers environ 15µm	Visibles mais petits au grossissement *400	72%	75%
III	Très irréguliers environ 20µm	Visible large proéminents au grossissement *100	51%	51 à 40%
IV	Pléomorphes multilobés	Proéminents chromatine irrégulier	43%	43 31%

Annexe IV : Le protocole d'extraction d'ADN

1. Préparation des leucocytes

- Dans un tube Falcon de 50 ml ; mettre le sang total (7-10 ml) et compléter à 45ml avec du TE. Laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 rpm).
- Déverser le surnageant prudemment afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond de tube.
- Rajouter le TE au culot jusqu'à 25-30 ml, agiter pour le remettre en suspension et laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger dans les mêmes conditions précédentes.
- Déverser le surnageant : obtention d'un culot de leucocytes (Si on s'arrête à ce niveau, les mettre dans un tube nunc de 15 ml avec du TE et les conserver à -20°C dans un congélateur).

2. Extraction de l'ADN

- Décongeler les leucocytes.
- Centrifuger pendant 15 min à 3900 rpm
- dilacérer le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et les mettre dans un tube Falcon conique de 15 ml.
- Ajouter 3 ml de tampon de lyse (Na Cl 400 mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, PH 8.2)
- Ajouter 200 µL de SDS à 10% (100 g SDS + 1000 ml H₂O)
- Ajouter 100 µL de protéinase K (PK) à 10 mg / ml.
- dans l'étuve, Agiter le tube sur une roue rotative à 37°C pendant une nuit.
- Le lendemain ; refroidir dans la glace.
- Ajouter 1 ml de Na Cl 4 M et agiter rigoureusement à la main.
- Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15 min à 2500 rpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu (100%) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois : la formation de la méduse visible a l'œil nu. (Laisser éventuellement 30 min à -20°C si la pelote d'ADN ne se forme pas).
- Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70% dans un tube nunc (eppendorf) stérile.

3. Solubilisation de l'ADN

- L'ADN est réhydraté en ajoutant entre 300 et 1000 µL de TE selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (de 1 jusqu'à 3 jours).
- Pour la réextraction de l'ADN, dans le cas où il est contaminé (par des protéines ou par un ARN), ajouter à la solution d'ADN, 200 µl SDS et 200 µl PK, agiter et laisser dans la roue à une température de 37°C pendant 7 jours, puis déterminer la DO de cette ADN.

Annexe V : 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:

Résumé

Le cancer du rein est un cancer relativement rare, silencieux et hétérogène, il est le troisième cancer urogénital le plus fréquent, son incidence est en nette augmentation, présentant une prédominance masculine, l'âge moyen de sa découverte est de 65 ans. Il est lié à plusieurs facteurs de risque qui sont soit génétiques ou liés aux habitudes individuelles.

Nos objectifs sont d'une part la recherche d'implication de certains facteurs de risque et d'autre part la recherche d'éventuelle association entre le polymorphisme A1298C de la *MTHFR* et ce type cancer.

Méthodes : un prélèvement sanguin sur tube EDTA et une extraction d'ADN par la méthode au NaCl de 47 témoins et de 25 patients atteints de cancer du rein ont été réalisés. Le génotypage du gène *MTHFR* a été effectué par une PCR-RFLP.

Résultats : Le tabac reste le facteur de risque le plus incriminé dans la survenue du cancer du rein, le principal type histologique représenté dans notre échantillon était le carcinome à cellules claires suivi par le carcinome à cellules chromophobes puis le carcinome à cellule tubulo-papillaire de type 1, les résultats du génotypage du polymorphisme A1298C de la *MTHFR* suggèrent que ce dernier ne semble pas être impliqué dans la genèse du cancer rénal.

Conclusion : nos résultats préliminaires obtenus ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble de la population, des études supplémentaires incluant d'autres facteurs de risque et d'autres gènes de susceptibilité sur un échantillon plus large sont nécessaires.

Mots clés : cancer du rein, facteur de risque, tabac, type histologique, *MTHFR*, polymorphisme A1298C.

Abstract

The renal cancer is relatively rare, silent and heterogeneous, it is the third most frequent urogenital cancer, and its incidence is in clear increase, presenting a predominantly male, the average age of its discovery is 65 years. It is linked to several risk factors which are genetic or related to the individual habits.

Our objectives are on the one hand the search for involvement of some risk factors and on the other hand the search for possible association between polymorphism A1298C of the MTHFR and this type of cancer.

Methods: a blood sample on tube EDTA and an extraction of DNA by the NaCL method of 47 controls and 25 patients with cancer of renal cancer have been achieved. Genotyping of the MTHFR polymorphism was carried out by a PCR-RFLP.

Results: The tobacco remains the most incriminated risk factor in the occurrence of renal cancer, the principal histological type represented in our sample was the cleared cells carcinoma, followed by the carcinoma with chromophobes cells, then the carcinoma with tubulo-papillary cells of type1, the results of the genotyping of A1298C polymorphism of the MTHFR suggest that this latter does not seem to be involved in the genesis of renal cancer.

Conclusion: our preliminary results cannot be generalized to the whole of the Algerian population, additional studies including other risk factors and other genes of susceptibility on a larger sample are necessary.

Keywords: renal cancer, risk factor, tobacco, histological type, MTHFR, polymorphism, A1298C.

المخلص

سرطان الكلى هو سرطان نادر نسبياً، صامت وغير متجانس، وهو السرطان الثالث للمسالك البولية والتناسلية الأكثر ومتوسط عمر الاكتشاف هو 65 سنة. يرتبط بالعديد من عوامل شيوياً، زاد حدوثه بشكل حاد، وبتقدم ملحوظ عند الرجال الخطر التي قد تكون جينية أو متصلة بالعادات الفردية.

أهدافنا هي من جهة البحث عن مشاركة بعض عوامل الخطر ومن جهة أخرى البحث عن إمكانية الارتباط بين تعدد الأشكال 1298 س وهذا النوع من السرطان

الأساليب: اخذ عينة دم في أنبوب خاص واستخراج الحمض النووي بواسطة تقنية كلوريد الصوديوم من 47 شاهداً و25 مريضاً بسرطان الكلى. اجراء التتميط الجيني بواسطة ب س ر غ ف ل ب.

النتائج: لا يزال التدخين أكبر عامل خطر في ظهور سرطان الكلى، النوع الرئيسي للنسيج المتمثل في العينة كان ورم الخلايا الشفافة

. نتائج التتميط الجيني لتعدد الأشكال ام ت ش ف ر تشير إلى أن هذا الأخير لا يبدو أنه مشارك في نشأة سرطان الكلى.

الاستنتاج: النتائج الأولية المتحصل عليها لا يمكن تعميمها على جميع اسكان الجزائر، وهناك حاجة إلى إجراء دراسات إضافية تشمل عوامل أخرى من المخاطر وجينات أخرى في القابلية الجينية على عينة أكبر.

الكلمات المفتاحية: سرطان الكلى، عوامل الخطر، التبغ، النوع النسيجي، متعدد الأشكال.

Etude moléculaire du cancer du rein

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

Résumé

Le cancer du rein est un cancer relativement rare, silencieux et hétérogène, il est le troisième cancer urogénital le plus fréquent, son incidence est en nette augmentation, présentant une prédominance masculine et l'âge moyen de sa découverte est de 65 ans. Il est lié à plusieurs facteurs de risque qui sont soit génétiques ou liés aux habitudes individuelles.

Nos objectifs sont d'une part la recherche d'implication de certains facteurs de risque et d'autre part la recherche d'éventuelle association entre le polymorphisme A1298C de la MTHFR et ce type cancer.

Méthodes : un prélèvement sanguin sur tube EDTA et une extraction d'ADN par la méthode au NaCl de 47 témoins et de 25 patients atteints de cancer du rein ont été réalisés. Le génotypage du gène *MTHFR* a été effectué par une PCR-RFLP.

Résultats : Le tabac reste le facteur de risque le plus incriminé dans la survenue du cancer du rein, le principal type histologique représenté dans notre échantillon était le carcinome à cellules claires suivie par le carcinome à cellules chromophobes puis le carcinome à cellule tubulo-papillaire de type 1, les résultats du génotypage du polymorphisme A1298C de la MTHFR suggèrent que ce dernier ne semble pas être impliqué dans la genèse du cancer rénal.

Conclusion : nos résultats préliminaires obtenus ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble de la population algérienne, des études supplémentaires incluant d'autres facteurs de risque et d'autres gènes de susceptibilité sur un échantillon plus large sont nécessaires.

Mots clés : cancer du rein, facteur de risque, tabac, type histologique, *MTHFR*, polymorphisme A1298C.

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

Jury d'évaluation :

Président du jury : BENCHERIAET R (MCA - UFM Constantine),
Rapporteur : REZGOUNE - CHELLAT Dj (MCA - UFM Constantine),
Examineur : CHAOUI N (MCA - UFM Constantine).

Date de soutenance : 19/06/2016