

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
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

*Implication du polymorphisme C677T de la MTHFR dans la
genèse du cancer du rein*

Présenté et soutenu par : BELHAMAR Khadidja Zouleikha

Le 01/07/2018

Jury d'évaluation :

Président : SATTA D - Prof - Université des Frères Mentouri, Constantine 1

Encadreur : REZGOUN-CHELLAT Dj - MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1

Examineur : BENHIZIA HAYET - MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1

Année universitaire
2017 - 2018

*Je remercie le bon Dieu le tout puissant de m'avoir
donné le courage, la force et la volonté d'entreprendre
et d'achever ce modeste travail.*

Remerciements et dédicaces

Remerciements

En premier lieu, je tiens à exprimer ma gratitude et mes sincères remerciements pour mon encadreur Mme le docteur REZGOUN-CHELLAT Djalila, pour son écoute, son aide, ses conseils, sa présence, et sa gentillesse, et cela pendant toute la période de travail et même bien avant.

Je remercie particulièrement madame le professeur SATTA Dalila, et monsieur le docteur REZGOUNE.ML, pour leurs disponibilité, professionnalisme, et écoute, et pour tout ce qu'ils nous ont permis d'acquérir ces dernières années.

J'adresse mes remerciements les plus chaleureux aux membres du jury, Mme le docteur REZGOUN-CHELLAT Djalila, madame le professeur SATTA. Dalila, madame le docteur BENHIZIA. Hayet, pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de siéger dans mon jury.

Un GRAND MERCI à tous mes enseignants du parcours génétique, qui nous ont donné le meilleur apprentissage.

Et pour finir merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

A ma très chère mère AIDOUNI Aïcha

*A toi maman, la personne la plus affable, honorable, aimable, tu es pour moi la source de tendresse et l'exemple du dévouement, tu n'as pas cessé de croire en moi, de m'encourager, et de prier pour moi...
merci maman.*

A la mémoire de mon défunt père, BELHAMAR Mohammed

*Je te dédie ce modeste travail, merci d'avoir cru en moi, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et l'estime que j'ai pour toi...
merci papa.*

A mon petit frère Khaled : à qui je souhaite du plus profond de mon cœur la réussite au BAC.

A ma très chère petite nièce Racha, qui m'a été d'une aide précieuse, et à qui je souhaite un bon rétablissement.

A ma tante, NEDJAR Salima, ma deuxième maman, merci pour ton soutien et ta présence.

A mes cousines, Wissem et Imen, Bouchra et Anouar.

Remerciements et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des illustrations

Liste de tableaux

Introduction **1**

BIBLIOGRAPHIE

I. Le rein

1.	Anatomie descriptive du rein	3
1.	Histologie du rein	3
2.	Physiologie du rein	5
2.1	Homéostasie des liquides corporels	5
2.2	Excrétion des produits de déchets	5
2.3	Fonction hormonale	5

II. La carcinogénèse du rein

1.	Historique	6
2.	Épidémiologie	7
2.1	Dans le monde	7
2.2	En Algérie	7
2.3	Sexe ratio	7
3.	Les facteurs à risque	8
3.1	Facteurs environnementaux	8
3.1.1	L'obésité	8
3.1.2	Le tabagisme	8
3.1.3	Radiation ionisante et molécule carcinogénique	8
3.2	Pathologies associées	9
3.2.1	L'hypertension	9
3.2.2	Maladie rénale kystique acquise (ACKD)	9
3.3	Les facteurs génétiques	9
3.3.1	Le syndrome de Von Hippel-Lindau (VHL)	9
3.3.2	HLRCC La léiomyomatose héréditaire et le cancer à cellules rénales	10
3.3.3	La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	10
3.3.4	Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD)	10
3.3.5	Le carcinome rénal à cellules claires familial	10
4.	Diagnostic clinique	10
4.1	Signes et symptomatologie cliniques	11
4.2	Examens et tests	11
4.2.1	Écographie abdominale	11
4.2.2	Image par résonance magnétique de l'abdomen (IRM)	11

4.2.3	Tomodensitométrie abdominale (TDM)	11
4.2.4	Dosage sanguin	12
4.2.5	Biopsie percutanée	12
4.2.6	Anatomopathologie	12
5.	Types de tumeurs rénales	12
5.1.1	Tumeurs malignes du rein	12
5.1.2	Tumeurs bénignes du rein	14
6.	Classification des tumeurs	14
6.1	Système TNM	14
6.2	Grade Fuhrman	15
7.	Traitement clinique	16
7.1	Chirurgie	16
7.2	Traitement thermique ablatif	17
7.3	Suivis post opératoire	17
7.4	Chimiothérapie	17
III. La génétique du cancer rénal		
1.	Les marqueurs moléculaires associés aux RCC	18
1.1	Anhydrase carbonique	18
1.2	CXCR4	18
1.3	ARNmi	18
1.4	Vimentine	19
2.	Gènes impliqués	19
2.1.1	Gène <i>VHL</i>	19
2.1.2	Gène <i>MET</i>	19
2.1.3	Gènes <i>TSC1/TSC2</i>	20
2.1.4	Gènes FH et SDH	20
2.1.5	Gène FLCN	20
2.1.6	Gène <i>C-MYC</i>	21
2.1.7	Gène P53	21
3.	Epigénétique	21
4.	Les voies de signalisation cellulaire	21
4.1	Voie VHL/HIF	21
4.2	Voie PI3K/AKT/mTOR	22
4.3	Voie des MAP Kinase	23
4.4	Voie EGFR	23
5.	Interaction des gènes	24
6.	Néoangiogenèse tumorale	25
6.1	Implication des facteur EGFR dans le CCR	26
7.	Gène d'intérêt dans l'étude (MTHFR)	26
7.1	Le polymorphisme C677T de la MTHFR et CCR	27

	Patients et méthodes	28
1.	Type d'étude	28
2.	Patients et témoins	28
2.1	Patients	28
2.1.1	Critères d'inclusion	28
2.1.2	Critères d'exclusion	28
2.2	Témoins	28
2.2.1	Critères d'inclusion	29
2.2.2	Critères d'exclusion	29
3.	Étude statistique	29
3.1	Questionnaire	29
3.2	Consentement	29
3.3	Paramètres étudiés	29
4.	Étude moléculaire	30
4.1	Prélèvement sanguin	30
4.2	Extraction d'ADN	30
4.2.1	Principe et protocole	30
4.3	Génotypage du polymorphisme C677T de la MTHFR	31
4.3.1	Réaction en chaine de polymérisation : PCR	31
	Résultats et Discussion	36
1.	Résultats de l'étude statistique	36
1.1	Nombre annuel de patients enregistré depuis 2015	36
1.2	Répartition des patients selon le sexe	37
1.3	Répartition des patients selon l'âge	37
1.4	Répartition des patients selon le type histologique	38
1.5	Répartition des patients selon le grade Fuhrman	39
2.	Résultats de l'étude moléculaire	41
2.1	Répartition des fréquences génotypiques et alléliques des patients et des témoins	42
	Conclusion et perspectives	45
	Références bibliographique	46
	Annexes	
	Résumés	

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN :	Acide désoxyribonucléique
AKT :	AKT sérine thréonine kinase
APOE :	apolipoprotéine E
ARNm :	Acide ribonucléique messenger
ARNmi :	Micro- Acide ribonucléique messenger
BET :	Bromure d'éthidium
BHD :	Birt-Hogg-Dubé
BRAF :	B-Raf proto-oncogène, sérine/thréonine kinase
CA :	Anhydrase carbonique
CC RCC	: Carcinome rénal à cellules conventionnelles
CXCR4 :	C-X-C Motif chemokine 4
CXCL12 :	C-X-C Motif chemokine 12
CXCR CXC :	Chemokine receptors 4
EDTA :	Ethylenediaminetetraacetic acid
EGFR :	Epidermal growth factor receptor
EPO :	L'érythropoïétine
FH :	Fumarate Hydratase
FGF :	Fibroblast growth factor
FLCN :	Folliculine
HGF :	Hépatocyte growth factor
HIF :	Hypoxia-inducible factor
HLRCC :	La léiomyomatose héréditaire et le cancer à cellules rénales
IRM :	Image par résonance magnétique
MAPK :	Mitogen-activated protein kinase
MET :	Mesenchymal-epithelial transition factor
MTHFR :	5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase
mTOR :	Mammalian target or rapamycinPCR Polymerase chain reaction
P17 :	Protéine 17
P53 :	Protéine 53
PCR :	Polymerase chain reaction
PDGF :	Platelet-derived growth factor
PI3K :	Phosphoinositide 3-kinase
PRB :	Protéine du rétinoblastome
PTEN :	Phosphatase and tensin homolog
RFLP :	Restriction Fragment Length Polymorphism
SDS :	Sodium dodecyl sulfate
SHD :	Succinate déshydrogénase
STB	Sclérose tubéreuse de Bourneville
TBE .:	Tris, Borate, EDTA
TDM :	Tomodensitométrie.
TNM :	Tumeur , nodes, metastases.
TSC1 :	Tuberous sclerosis complex 1

LISTE DES ABRÉVIATIONS

TSC2 :	Tuberous sclerosis complex2
TGF :	Transforming growth factor
TGFα :	Transforming growth factor alpha
TFE3 :	Transcription factor binding to IGHM enhancer 3
TFEB :	Transcription factor EB
Taq p :	Thermus aquaticus polymerase
VEGF :	Vascular endothelial growth factor
VEGFR :	Vascular endothelial growth factor receptor
VHL :	Von Hippel Lindeau

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Anatomie du rein.....	4
Figure 2 :	Structure de l'unité fonctionnelle du rein, le néphron.....	4
Figure 3 :	Classification TNM des stades tumoraux.....	15
Figure 4 :	Les quatre grades nucléaires de FUHRMAN.....	16
Figure 5 :	L'interdépendance des différentes voies de signalisation dans le CCR.	24
Figure 6 :	Les différents modes de la néoangiogenèse.....	25
Figure 7 :	Structure du gène MTHFR.....	27
Figure 8 :	Profil de migration électrophorétique sur gel d'agarose à 2% des fragments amplifiés (198pb) par PCR	34
Figure 9 :	Représentation schématique des sites de restriction de l'enzyme <i>Hinf</i> .	34
Figure 10 :	Répartition des patients sur les quatre dernières années.....	36
Figure 11 :	Répartition des patients selon le sexe.....	37
Figure 12 :	Répartition des patients selon l'âge	38
Figure 13 :	Répartition des patients selon le type histologique.....	38
Figure 14 :	Répartition des patients selon les stades tumoraux.	39
Figure 15 :	Profil de migration électrophorétique sur gel d'agarose à 3% des fragments de restriction après digestion par <i>Hinf</i> I.	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	Tableau de contingence.....	29
Tableau 2 :	Composition du mélange réactionnel de la PCR.....	31
Tableau 3 :	Programmation du thermocycleur.....	32
Tableau 4 :	Caractéristiques cliniques et démographiques des patients.	40
Tableau 5 :	Répartition des fréquences génotypiques et alléliques chez les deux populations malade et témoin.....	42

Introduction

Le carcinome à cellules rénales (CCR) est une tumeur maligne commune du système urinaire, qui représente 3% des tumeurs malignes adultes. Il s'agit du troisième cancer urologique après ceux de la prostate et de la vessie [1,2]. Il est considéré comme l'un des plus rares au niveau de la population, sa symptomatologie ainsi que la gravité et l'évolution de la maladie diffère d'un cas à un autre, car jusqu'à présent il ne peut être considéré comme une maladie unique mais plutôt comme un certain nombre de cancers différents, chacun ayant une histologie, une évolution clinique propre à lui et chacun est provoqué par un gène donné [3].

Le cancer du rein est parmi les plus difficiles à diagnostiquer et reste un des plus mortels, car son développement se fait de façon très silencieuse, de même que dans certains cas, les patients peuvent ne présenter aucun symptôme et la maladie est découverte fortuitement. Cependant, dans la majeure partie des cas, les signes et les symptômes peuvent se manifester sous forme de : douleurs lombaires, hématurie (présence de sang dans l'urine), palpation d'une masse dans la bas du dos ou sur le côté, ces dernières sont considérées comme les signes spécifiques et sont appelés la triade. D'autres symptômes non spécifiques peuvent se manifester comme : une fatigue, une perte d'appétit et du poids, un déséquilibre hormonale, une fièvre inexplicquée, une anémie, une sécheresse buccale, des nausées et des brûlures d'estomac [4].

Le CCR se présente principalement sous trois formes : CCR à cellules claires, CCR tubulopapillaire, et CCR à cellules chromophores. La quatrième forme appelée carcinome de Bellini est très rare (<1%) [5].

L'identification des nombreux gènes en cause dans le cancer du rein et la mise en évidence de leur fonction biologique, a permis d'affirmer que le cancer du rein est une maladie métabolique du fait que chacun des gènes identifiés jusqu'à présent aurait un rôle dans une voie métabolique et essentiellement énergétique [3].

La survenue d'un carcinome à cellules rénales peut être due à certains facteurs environnementaux tels que : le tabac, le diabète, l'obésité, mais aussi à des facteurs génétiques comme certaines maladies héréditaires ou également être due à des polymorphismes génétiques touchant des gènes clés du métabolisme du folate comme la « **MTHFR** ». Des équipes de scientifiques ont prouvé que la modification de l'activité enzymatique de la MTHFR semble être impliquée dans l'apparition de plusieurs pathologies et est particulièrement responsable du développement de carcinome rénal multiple [6].

Les objectifs de notre travail de master :

- de définir les facteurs de risque et d'identifier les causes génétiques du cancer du rein à travers une étude bibliographique et une étude statistique.
- de rechercher d'éventuelles implications du polymorphisme C677T de la MTHFR dans la carcinogénèse rénale.

Bibliographie

Le système urinaire est composé de deux reins, deux uretères : un gauche et un droit, une vessie et un urètre [7].

1. Anatomie descriptive du rein

Le rein est logé dans l'espace rétro péritonéal au niveau des fosses lombaires de part et d'autre de la colonne vertébrale sous les dernières cotes.

De couleur rouge brune, de consistance ferme et entouré par un parenchyme lisse et résistant, la forme du rein est comparée à un haricot, sa face externe est convexe et sa face interne concave, cette dernière est orientée vers la ligne médiane pour constituer le hile qui correspond au pôle excrétoire de l'urine. Chacun des deux reins mesure 12 cm de longueur, 6 cm de largeur et environ 3 cm d'épaisseur, leur poids est de 150 g chez l'homme et de 130 g chez la femme [8].

2. Histologie du rein

Le rein est enveloppé dans une capsule de tissu fibreux résistant, il est divisé en zone externe périphérique, la corticale ou cortex et en zone interne la médullaire, cette dernière est formée d'unités avec un aspect pyramidale appelée pyramide de Malpighi, qui sont séparées par des expansions du tissu cortical, et qui sont constitués de milliers de petites structures appelées néphrons. Les sommets des pyramides de Malpighi sont appelés les papilles rénales, ces papilles se rejoignent et forment de petits espaces sous forme d'entonnoir appelés les calices. Les calices convergent pour former le bassinet, en forme d'entonnoir plus volumineux.

La base des pyramides de Malpighi adhère à la zone interne du cortex, et forme des rayons courts qui y pénètrent, appelés les pyramides de Ferrein (Figure 1) [7].

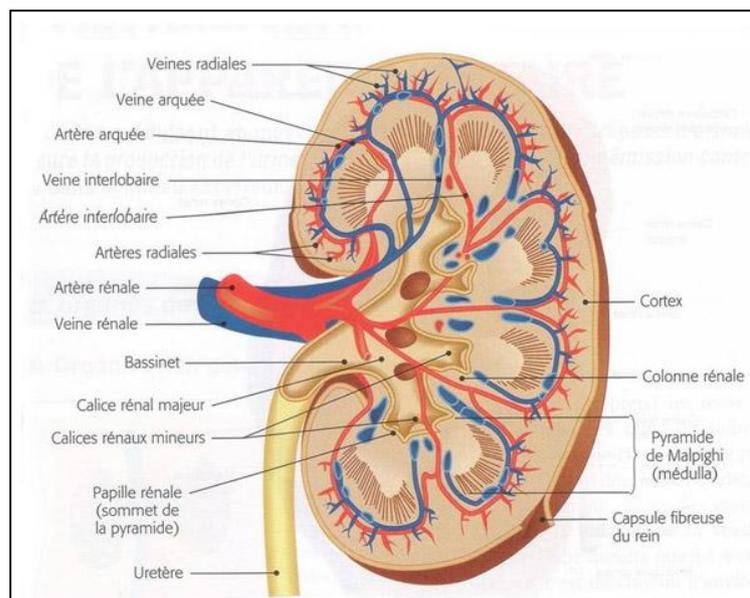


Figure 1 : Anatomie du rein (<http://www.urovelay.fr/pathologies-traitees/les-cancers/cancer-du-rein>)

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein, c'est la partie filtrante où se déroulent les étapes de formation de l'urine, il est composé du glomérule ou corpuscule de Malpighi qui est le siège de la filtration initiale, et d'un système tubulaire corticale et médullaire formé d'un tube contourné proximal, d'une hanse de Henlé et d'un tube contourné distal. Chaque rein peut contenir entre 0,5 et un million de néphron (Figure 2) [7].

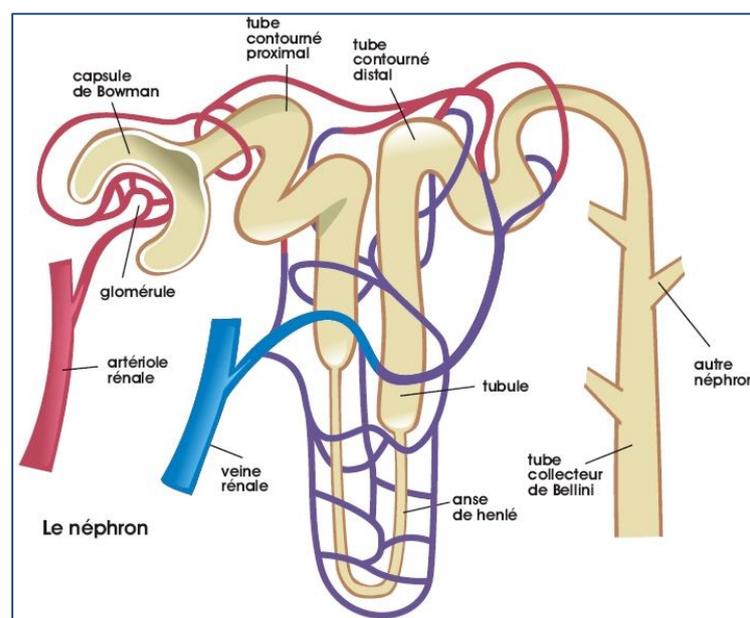


Figure 2 : Structure de l'unité fonctionnelle du rein, le néphron.

(<https://www.cloudschool.org>).

3. Physiologie du rein

Le rein est considéré comme le principal organe responsable de la balance hydro-électrolytique ou homéostasie.

3.1 Excrétion des produits de déchets

Cette fonction des reins qui consiste à épurer les liquides corporels des produits de déchets endogènes et exogènes est bien connue. D'abord, les reins excrètent les déchets métaboliques azotés, tels que l'urée et la créatinine. Ils éliminent aussi de l'organisme de nombreuses substances exogènes anioniques ou cationiques, qu'elles soient ingérées accidentellement ou prises en tant que médicaments lors de la production de l'urine qui se forme durant la filtration du sang [9].

3.2 Homéostasie des liquides corporels

La fonction la plus importante des reins est de maintenir constants le volume, la tonicité et la composition des liquides et fluides corporels. Cette fonction essentielle des reins requiert la filtration continue au niveau du glomérule de grandes quantités de liquide plasmatique qui est ensuite presque complètement réabsorbé par le tubule. Les reins corrigent les changements du contenu d'eau et d'électrolytes (sodium, chlore, calcium, phosphate, potassium...) dans l'organisme en adaptant rapidement leur excrétion urinaire et en maintenant ainsi constant leur bilan externe. Une excrétion urinaire diminuée accompagne un déficit de liquide ou d'électrolytes, tandis qu'un excès de liquide ou d'électrolytes augmente l'excrétion urinaire. Malgré les variations importantes de l'ingestion quotidienne d'eau et d'électrolytes, les reins doivent conserver à l'intérieur des limites physiologiques étroites, appelée homéostasie [9].

3.3 Fonction hormonale

Plusieurs hormones sont synthétisées par le rein comme la rénine, l'angiotensine, l'aldostérone, l'érythropoïétine (EPO), et le calcitriol [9].

1. Historique

En 1810, le scientifique Miril publie un article à la suite d'une observation très claire décrivant un cancer du rein, faite sur une femme décédée en fin de grossesse dont l'autopsie révèle une tumeur volumineuse du rein droit.

En 1841, Rayer, médecin français rapporte la première série de 13 cas de tumeurs rénales et présente ensuite une première classification du cancer du rein puis décrit les premières invasions et métastases.

En 1855, Robin émet l'hypothèse que le cancer du rein proviendrait de l'épithélium des tubes rénaux, Waldeyer le confirme en 1867.

En 1883, le pathologiste allemand Grawitz introduit le terme de « restes surrénaliens aberrants » pour décrire les tumeurs rénales et se base sur l'aspect macroscopique jaunâtre des tumeurs similaires au cortex surrénalien pour conclure que les tumeurs du rein proviendraient de tissu surrénalien situé dans le rein.

En 1894, les scientifiques allemands Grawitz, Sudeck, et Lubarsch proposent le terme d'hypernéphrome pour désigner les tumeurs rénales.

En 1903, Albarran et Imbert notent que les cellules claires contiennent de la graisse et suggèrent que les tumeurs rénales peuvent dériver de résidus surrénaliens ou de l'épithélium tubulaire rénal, et classent les tumeurs rénales en adénome, adénocarcinome et épithélioma.

En 1960, Oberling démontre que les tumeurs rénales ont pour origine les cellules du tube contourné proximal au niveau du cortex rénal.

En 1968, Robson propose une classification anatomoclinique des tumeurs du rein, en 1978, cette classification a été remplacée par une nouvelle classification anatomoclinique TNM.

En 1993, Kovacs propose une nouvelle classification associant la cytogénétique et l'anatomopathologie.

2. Épidémiologie

Le cancer du rein prend la 13^{ème} place des cancers les plus fréquents, et la 3^{ème} place des cancers urologique après celui de la vessie et de la prostate, le taux de son incidence ne fais qu'augmenter alors que le taux de mortalité commence à se stabiliser [10].

2.1 Dans le monde

À l'échelle mondiale, chaque année le cancer du rein touche environ 270 000 nouveau cas, et est responsable de 110 000 décès [10].

Parmi les cancers urologiques, bien qu'il soit beaucoup plus rare que celui de la vessie et de la prostate, il reste le plus mortel, car plus de 40% des patients atteints décèdent de la maladie, il représente la dixième tumeur maligne chez les hommes et la quatorzième chez les femmes. La survie dans les cinq années qui suivent est estimé à 57% chez les femmes et à 54% chez les hommes [11].

Son incidence varie selon les pays :

- Dans les pays développés : 256 cas / 100 000.
- Dans les pays sous-développés : 148 cas / 100 000.
- Dans le monde : 181 cas / 100 000.

2.2 En Algérie

Le cancer du rein représente l'un des cancers les plus rares tant chez l'homme que chez la femme dans la population algérienne, cependant son taux de mortalité est très élevé. En 2008, les hôpitaux ont enregistré 28700 nouveau cas.

Il est rapporté qu'au niveau de l'hôpital d'Oran :

- 493 nouveaux cas de sexe masculin avec une incidence de 71,1 /100 000
- 444 nouveaux cas de sexe féminin avec une incidence de 70,7 / 100 000

L'incidence totale dans la population de la wilaya d'Oran en 2008 est de 70,9/100 000

2.3 Sexe ratio

Le sexe ratio est de **3:2** pour le cancer du rein [12].

3. Facteurs de risque

Les études menées jusqu'à présent tentent d'énumérer les différents facteurs de risque associés à chaque type de cancer. Cependant, il est encore très difficile de savoir dans quelle mesure ces facteurs vont contribuer au développement du cancer. Les scientifiques ont pu identifier jusqu'ici de nombreux facteurs favorisant la survenue d'un carcinome à cellules rénales [12].

3.1 Facteurs environnementaux

3.1.1 Tabagisme

En s'appuyant sur la causalité entre le tabagisme et le développement d'un cancer du rein, il est montré que le risque global pour les fumeurs serait moins élevé chez un ancien fumeur par rapport à un nouveau fumeur. Le risque augmente avec la quantité de tabac consommée quotidiennement et peut varier de 1,31% pour 1-9 cigarettes jusqu'à 2,06% pour plus de 40 cigarettes, et commence à diminuer une dizaine d'années après l'arrêt de la consommation, donc le risque est directement liée à la durée du tabagisme [13].

3.1.2 Obésité

Une méta-analyse menée sur plusieurs populations d'Asie, d'Europe et des États-Unies, a démontré l'existence d'un risque accru entre l'obésité et la survenue d'un CCR. Il a été trouvé que près de 40% des patients atteints d'une tumeur rénale souffraient d'obésité, celle-ci cause l'altération d'un certain nombre de mécanismes influençant la croissance tumorale. Ces mécanismes comprennent une perturbation du milieu endocrinien et de la production d'adipokines, une hypoxie tissulaire chronique, une insulino-résistance et une hyperinsulinémie compensatoire, une peroxydation lipidique et un stress oxydatif [12].

3.1.3 Radiation ionisante et molécules carcinogénique

Le risque d'un cancer rénal est légèrement plus élevé chez les patients déjà atteints de tuberculose osseuse, ou de spondylarthrite ankylosante, ayant été traités par du radium 224. Le risque de développer un CCR augmente aussi lors de l'exposition à certaines substances en milieu professionnel, comme le cadmium, les solvants organiques en particulier le trichloréthylène et certains herbicides [11].

3.2 Pathologies associées

3.2.1 Hypertension artérielle

Une hypertension artérielle augmente le risque d'un CCR de deux à trois fois chez les personnes qui en souffrent. Néanmoins, ce risque peut être modifié et réduit grâce à un bon contrôle de la tension artérielle. Les mécanismes impliquant l'hypertension artérielle dans l'apparition des tumeurs rénales reste encore très mal connu, de nombreuses théories ont d'abord incriminé les antihypertenseurs mais les études actuelles ont suggéré que c'est plutôt l'hypoxie rénale chronique, conséquence de l'hypertension qui contribuerait à l'apparition et la prolifération des cellules rénales cancéreuses [13].

3.2.2 Maladie rénale kystique acquise (ACKD)

Les études ont montré que plus de la moitié des personnes atteintes d'insuffisance rénale et sous dialyse depuis plus de trois années développent des kystes rénaux et courent un risque énorme face à la survenue d'un CCR [13].

3.3 Facteurs génétiques

Les études menées jusqu'à présent ont bien montré que la majorité des tumeurs malignes rénales sont sporadiques et non familiales, néanmoins environ 4% ont été associées à des syndromes héréditaires de cancer.

3.3.1 Syndrome de Von Hippel-Lindau (VHL)

Le syndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante avec une pénétrance presque complète, elle est due à une mutation du gène suppresseur de tumeurs *VHL* situé sur le chromosome 3, ce syndrome touche une personne sur 36 000. Cette pathologie induit l'apparition de multiples tumeurs bénignes et malignes, ainsi que des kystes au niveau de plusieurs organes, les personnes souffrant de ce syndrome développent des carcinomes rénaux à cellules claires observés chez plus de 45% des porteurs de la mutation [14].

3.3.2 Léiomyomatose héréditaire et le cancer à cellules rénales (HLRCC)

La léiomyomatose héréditaire est une affection génétique héréditaire à transmission autosomique dominante due à une mutation du gène de la fumarate hydratase (*FH*) qui agit comme un suppresseur de tumeur [14].

3.3.3 Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une pathologie héréditaire à transmission autosomique dominante causée par des mutations au niveau de deux gènes suppresseurs de tumeurs *TSC1* (tuberous sclerosis complex 1) et *TSC2* (tuberous sclerosis complex2), elle provoque une atteinte constante de la peau et du système nerveux central et périphérique avec des manifestations neuropsychiatriques et induit parfois des tumeurs du rein [14].

3.3.4 Syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD)

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé est une affection héréditaire rare (1/200 000), à transmission autosomique dominante, elle est due à une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur *BHD* localisé sur le chromosome 17 et codant pour une protéine appelée folliculine. Cette pathologie se caractérise spécifiquement par des lésions cutanées bénignes, provoque plusieurs pneumopathies et s'associe à la survenue précoce de CCR dans 30% des cas avec des formes unilatérales ou bien bilatérales et multifocales [14].

3.3.5 Carcinome rénal à cellules claires familiale

Certains patients ne présentant aucun signe du syndrome De Von Hippel-Lindau présentent un CCR à cellules claires multiple et bilatérale due à une translocation entre le chromosome 3 et le chromosome 8 [11,14].

4. Diagnostic clinique

Dans plus de 60% des cas, le cancer du rein est découvert par hasard à la suite d'un examen de routine, car son comportement clinique reste à nos jours imprévisibles avec une symptomatologie qui peut différer d'un patient à un autre. Les recherches en cours tentent d'établir l'étiologie et les manifestations cliniques de la maladie dans le but d'un diagnostic précoce et une prise en charge adéquate et efficace [15].

4.1 Signes et symptomatologie clinique

L'ensemble des symptômes suivants ont été identifiés chez la plupart des patients atteints d'un CCR et ceci avant et juste après l'annonce du diagnostic :

- hématurie, fatigue, lombalgie.
- douleur du tronc abdominal.
- anémie.
- infections des voies urinaires inférieures à répétitions.
- marqueurs inflammatoires élevés dans le sang.
- test de la fonction hépatique surélevée.
- taux de créatinine supérieure à la normale [15].

4.2 Examens et tests

Le diagnostic d'un cancer du rein repose essentiellement sur des examens d'imagerie médicale.

4.2.1 Échographie abdominale

Le premier examen suggéré par le médecin est l'échographie abdominale.

4.2.2 Image par résonance magnétique de l'abdomen (IRM)

L'IRM est parfois utilisée à la place ou en complément du scanner de l'abdomen pour caractériser certaines tumeurs ou déterminer si la tumeur s'est étendue à la veine cave inférieure.

4.2.3 Tomodensitométrie abdominale (TDM)

Aussi appelé le scanner de l'abdomen, réalisé sous rayons X, il permet d'obtenir des images en coupes de certaines zones du corps, avant et après injection d'un produit contraste à base d'iode. Cet examen permet évaluer l'extension du cancer dans et en dehors du rein (invasion et métastases), il détermine aussi si la forme du cancer est uni ou multifocale.

4.2.4 Dosage sanguin

Ces analyses fournissent des renseignements sur l'état de santé général du patient, elles incluent un hémogramme et le taux de créatinine afin d'évaluer la fonction rénale.

Une fois le diagnostic posé, le patient est orienté vers un établissement d'urologie où il sera pris en charge par une équipe spécialisée qui confirmera le diagnostic par chirurgie, le plus souvent, ou dans certains cas, par biopsie.

4.2.5 Biopsie percutanée

Réalisée sous échographie ou TDM, elle consiste à prélever un échantillon de la tumeur rénale en insérant une aiguille à travers la peau jusqu'à l'intérieur du rein, après analyse cela permettra de déterminer si les tissus sont de nature cancéreuse ou pas.

4.2.6 Anatomopathologie

Réalisée sur la pièce opératoire, un examen indispensable pour confirmer le diagnostic du cancer, il permet de déterminer les caractéristiques du tissu cancéreux [14].

5. Types des tumeurs rénales

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

5.1 Tumeurs malignes du rein

Le plus souvent, il se développe à partir d'une cellule du parenchyme rénale d'où l'appellation carcinome à cellules rénales « CCR ».

5.1.1 Formes sporadiques

5.1.1.1 Carcinome rénal à cellules claires

Il représente plus de 80% des carcinomes rénaux, et survient généralement après soixante ans, la tumeur est de forme alvéolaire, de texture massive et richement vascularisée. La survenue d'un CCC est due généralement à des pertes alléliques, des mutations ponctuelles ou des modifications épigénétiques.

5.1.1.2 Carcinome papillaire à cellules rénales

Il représente entre 10 et 15% des CCR, ce type de tumeurs est généralement uni-focale, de bas grade avec un bon pronostic. L'étude de ce type histologique a permis de distinguer deux classes :

- le type 1 qui correspond à des tumeurs à cellules basophiles de taille réduite, et de bas grade avec un bon pronostic.
- le type 2 qui correspond à des tumeurs à cellules éosinophiles de taille plus grande, ces tumeurs sont uni-focales mais présentent un haut grade et un mauvais pronostic.

5.1.1.3 Carcinome à cellule rénale chromophile

Compte environ 5 à 7% des CCR, il est généralement intra-rénal et de bas grade nucléaire, il est soit de type clair ou de type éosinophile, ce dernier est parfois confondu avec des tumeurs d'oncocytome (tumeur bénigne du rein).

5.1.1.4 Carcinome kystique multiloculaire à cellules rénales

Tumeur mésenchymateuse agressive sous forme d'une masse unique, mais repartis à l'intérieur en multiples cavités kystiques, représente 1 à 4% des carcinomes rénaux, l'âge moyen de survenue est de 50 ans, souvent ce sont des tumeurs de haut grade avec un taux élevé de récurrence et de mortalité.

5.1.2 Formes héréditaires

Les formes familiales du carcinome à cellules rénales sont relativement peu fréquentes et se rattachent dans la majorité des cas à certains syndromes héréditaires :

- le syndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), la léiomyomatose héréditaire et le cancer à cellules rénales (HLRCC), la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) carcinome rénal à cellules claires familiale

5.1.3 Formes rares

- Carcinome rénal lié à la translocation XP11.2
- Carcinome des tubes collecteurs de Bellini
- Carcinome rénal associé au neuroblastome
- Carcinome rénal tubulo-mulcineux à cellules fusiformes
- Le carcinome rénal dit inclassable

5.2 Tumeurs bénignes du rein

Est une formation non cancéreuse, provoquée par un dysfonctionnement cellulaire, mais ne pouvant causer ni des métastases ni la mortalité. Ces tumeurs ont une évolution inoffensive et nécessitent une simple surveillance pour éviter une transformation maligne, certaines sont observées fréquemment dans plusieurs maladies et syndromes mais aussi lors d'une hémodialyse à long terme, et d'autres sont très rares. Nous citons :

- **Poncocytome** : est la tumeur bénigne la plus répandue, représentant près de 7% de l'ensemble des CCR.
- **Angiomyolipome** : tumeur bénigne hétérogène, qui est composé de plusieurs types cellulaires.
- **Adénome papillaire.**
- **Adénome métanéphrique.**
- **le néphrome kystique** [17,18]

6. Classification des tumeurs

Après le diagnostic du cancer rénal, le médecin détermine le stade de la tumeur, il caractérise donc cette tumeur en identifiant la taille, et par la suite détecte l'atteinte des structures avoisinantes principalement les vaisseaux sanguins, les ganglions lymphatiques ou encore des organes éloignés, en se référant aux systèmes de classification.

6.1 Système TNM

C'est un système de classification international, qui repose sur les caractéristiques d'un cancer selon des critères de propagations anatomiques locales, régionales et métastatiques à distance.

Le système TNM est basé sur 3 éléments d'information clés :

- la taille de la tumeur principale (primaire) et si elle a grandi dans les zones voisines indiquer par la lettre « T »
- la propagation aux ganglions lymphatiques voisins indiquée par la lettre « N »
- développement de métastases au niveau des autres organes « M » (Annexe 1, figure 3) [17].

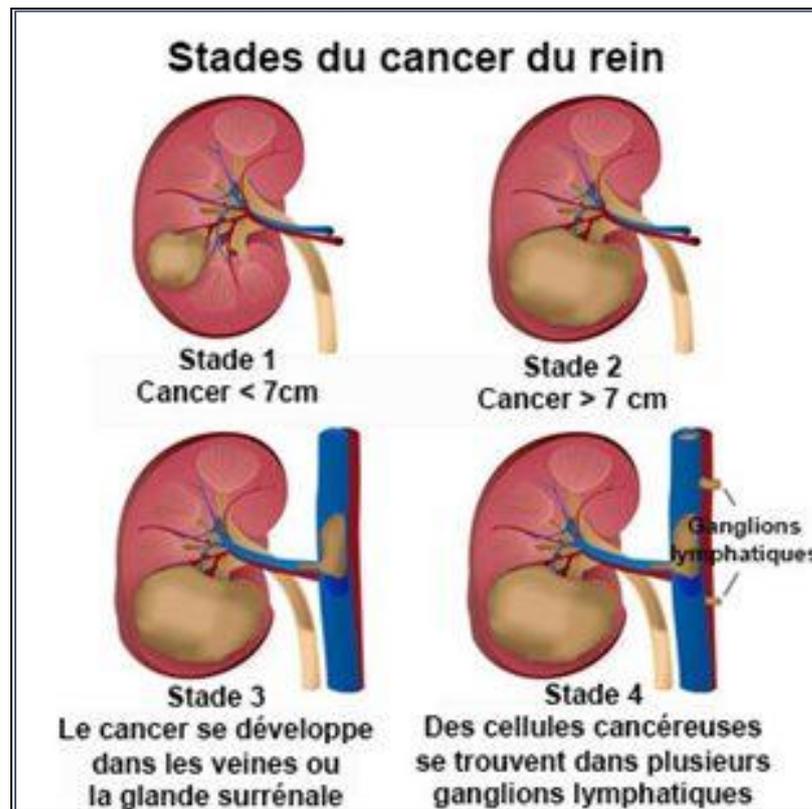


Figure 3 : Classification TNM des stades tumoraux.

(<http://www.docteurclic.com/maladie/cancer-du-rein.aspx>)

6.2 Grade de Fuhrman

Le grade de Fuhrman se base uniquement sur la morphologie et la taille des noyaux sous microscope optique, il constitue un facteur pronostique et permet d'évaluer la malignité d'une tumeur, en mesurant le degré et la vitesse de sa différenciation cellulaire.

La classification sur l'échelle de Fuhrman est répartie en 4 grades d'agressivité tumorale :

- G1 : membranes nucléaires et noyaux ronds et de forme régulière, aspect normal, indiquant un bon pronostic.

- G2 : membranes nucléaires peu irrégulières, noyaux un peu plus gros et visibles, cellules se divisant plus vite, indiquant un pronostic intermédiaire
- G3 : membrane nucléaire irrégulière, noyaux volumineux et de formes variables, cellules se multipliant rapidement, indiquant un pronostic intermédiaire
- G4 : membranes nucléaires très irrégulières, noyaux très gros, cellules se multipliant très rapidement, indiquant un mauvais pronostic (Figure 4) [18].

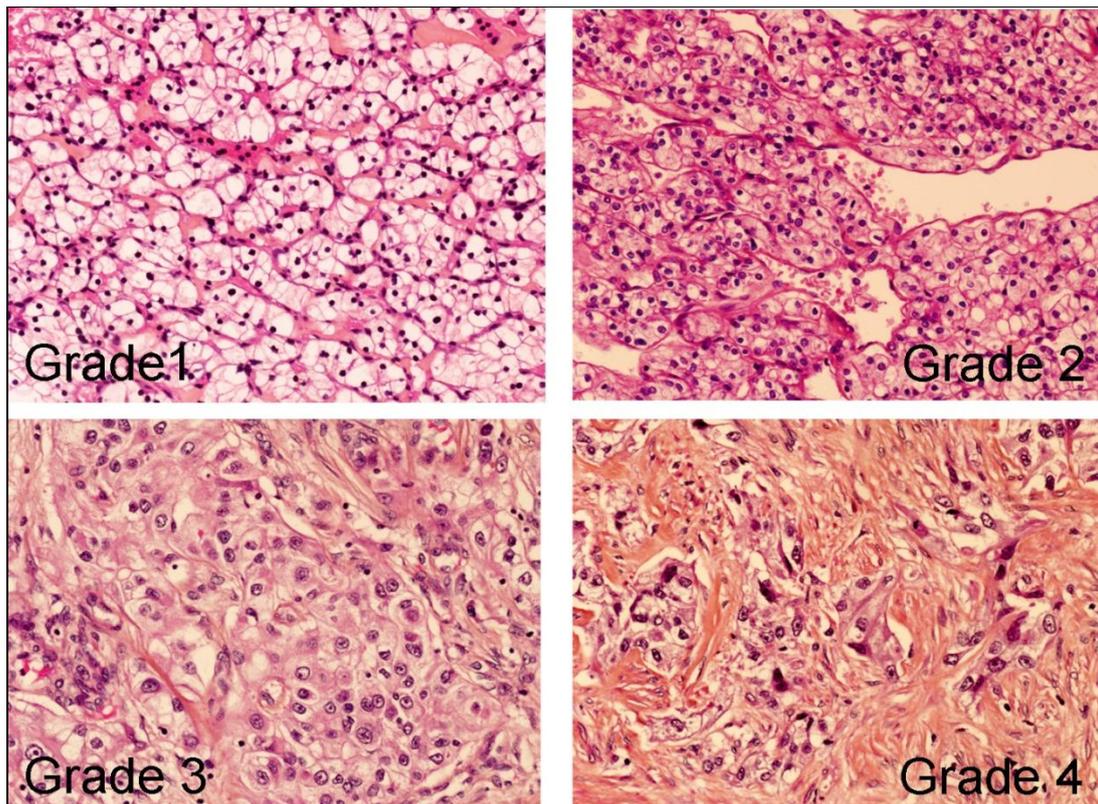


Figure 4 : Les quatre grades nucléaires de Fuhrman.
(http://www.campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anopath_34/site/html/4.html)

7. Traitement clinique

7.1 Chirurgie

L'ablation chirurgicale reste la seule méthode permettant une potentielle guérison d'un CCR que ce soit par une néphrectomie radicale ou par une néphrectomie partielle. Le choix entre les deux techniques reste difficile à faire car la première démunie le risque de récurrence et de morbidité avec la perte de la fonction rénale, alors que la deuxième permet de préserver la fonction rénale mais avec un risque plus élevé de récurrence.

7.2 Traitements thermiques ablatifs

Dans le cas où le patient présente des contre-indications opératoires ou anesthésiques et dont la tumeur rénale est de moins de quatre centimètres, on peut recourir à des techniques peu invasives : la radiofréquence, ou la cryoablation qui constituent des techniques alternatives à la chirurgie.

7.3 Suivi post opératoire

Chaque patient représente un cas différent, et donc un suivi qu'il lui est propre et spécifique, néanmoins une TDM de l'abdomen est à faire chaque 3 à 6 mois qui suivent l'intervention, et au-delà de six années, elle est recommandée chaque deux ans dans le but de repérer au plutôt une éventuelle récurrence

7.4 Chimiothérapie

La chimiothérapie, en tant qu'adjuvant post opératoire n'a pas été efficace et il a été observé que lorsqu'elle est utilisée en préopératoire, elle peut diminuer la récurrence locale mais ne semble pas améliorer la survie. Jusqu'à présent aucun agent chimio thérapeutique capable de modifier de manière significative l'évolution du carcinome rénal n'a été identifié, et les essais sur les immunothérapies cytokiniques n'ont montré aucun bénéfice[19] .

Les études menées sur les causes génétiques à l'origine de l'apparition et du développement des CCR ont permis d'identifier actuellement une vingtaine de gènes, chacun de ces gènes est impliqué dans un processus vital pour la cellule, et dont l'altération cause le dérèglement du cycle cellulaire. L'aspect génétique a pu être révélé en partie grâce à certaines prédispositions héréditaires au CCR et la possibilité d'étudier les mécanismes moléculaires et génétiques responsables de l'apparition de plusieurs types de tumeurs malignes rénales [3,20].

1. Marqueurs moléculaires associés aux CCR

Il existe de nombreux marqueurs moléculaires associés aux carcinomes à cellules rénales mais qui sont à ce jour en cours d'investigation, leur compréhension et leurs maîtrises pourraient aider au diagnostic, au pronostic et au traitement spécifique des CCR.

1.1 Anhydrase carbonique (CA)

L'anhydrase carbonique est une famille de treize protéines enzymatiques de localisation variée, elles peuvent se trouver à l'intérieur de la cellule, liées à la membrane cellulaire, ou encore sécrétées dans la salive. L'anhydrase carbonique IX (CA IX) est une protéine membranaire, dont l'expression est totalement absente au niveau du tissu rénal adulte normal. De nombreuses études ont corrélé la présence d'un CCR avec une surexpression de l'enzyme CA IX ce qui en fait un biomarqueur pronostique potentiel pour ces tumeurs[21].

1.2 CXCR4

Le récepteur de chimiokine CXC 4 (CXCR4) est l'un des 19 récepteurs de chimiokines reconnus et appartenant à la famille des récepteurs de chimiokines couplés aux protéines G. Récemment les études ont révélé que le récepteur CXCR4 est surexprimé dans plus de 20% de tumeurs malignes humaines notamment les CCR [22].

1.3 Micro ARNs (ARNmi)

Les ARNmi sont des molécules simple-brin d'environ 22 nucléotides qui ne codent pas de protéine mais jouent un rôle dans la régulation des ARNs. Ils contribuent principalement dans la formation de complexes entraînant l'inhibition de la traduction des ARNm qui leurs sont spécifiques ou favorise leurs dégradations et conduit à l'inactivation génique post-transcriptionnelle. Il a été récemment prouvé que les ARNmi jouent un rôle de cibles et

d'effecteurs dans l'hyperméthylation et l'extinction génique des cellules cancéreuses et que leurs fonctions dans ce processus physiopathologique constituent une opportunité dans l'identification des cibles thérapeutiques appropriées et des biomarqueurs diagnostiques ainsi que pronostiques pour les patients atteints de CCR [23].

1.4 Vimentine

La vimentine est une protéine membre des filaments intermédiaires qui constitue le cytosquelette et procure une certaine stabilité à la cellule eucaryote. Des études ont montrées qu'elle est principalement exprimé dans le CCR à cellules claires et a été décrite comme marqueur différentiel dans le diagnostic des CCR [24].

2. Gènes impliqués

Parmi la multitude de gènes suppresseur de tumeurs et oncogènes identifiés en cause dans le CCR à ce jour, seulement quelques-uns ont été étudié. Des mutations dans chacun de ces gènes entraînent une dérégulation des voies métaboliques conduisant à un déficit dans les voies de signalisation et du métabolisme cellulaire, ce qui nous permet de dire que le cancer du rein est une maladie du métabolisme cellulaire.

2.1 Gène *VHL*

Gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 3, sa découverte remonte à la caractérisation du syndrome VHL responsable du carcinome rénal héréditaire, ce gène est aussi responsable du développement des CCR sporadiques dans plus de 80% des cas. Sa fonction prédominante est de réguler la réponse de la cellule à la disponibilité de l'oxygène dans le microenvironnement cellulaire. La protéine codée par le gène VHL appartient au complexe elongine, et est impliquée dans la dégradation des facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF).

2.2 Gène *MET* (Mesenchymal epithelial transition)

Le proto-oncogène *MET* est situé au niveau du chromosome 7, c'est un récepteur tyrosine kinase à la surface cellulaire pour le HGF. Le CCR papillaire a permis la découverte des mutations ponctuelles activant le domaine tyrosine kinase du MET qui sont retrouvées dans seulement 13% des cas sporadiques.

La mutation activatrice du gène *MET* est corrélée avec le carcinome papillaire à cellules rénales héréditaire et sporadique, les mutations ponctuelles du gène *MET* sont rarement retrouvées car ce qui est le plus fréquemment observé est une surexpression résultant principalement d'anomalies de nombre du chromosome 7 plus précisément une trisomie 7.

2.3 Gènes *TSC1/TSC2*

TSC1 et *TSC2* sont des gènes suppresseurs de tumeurs situés respectivement au niveau des loci 9q34 et 16p13.3. Le gène *TSC1* code pour la protéine lamartine et le *TSC2* code pour la tubérine, ces deux protéines forment un hétérodimère qui par son activité GAP (GTPase activating protein) agit comme une protéine activatrice de la GTPase qui entraîne à son tour une cascade de réactions aboutissant à la régulation négative de la protéine m TOR. Les cellules déficientes en *TSC1* ou *TSC2* présentent une phosphorylation accrue de la protéine kinase, de la protéine ribosomale, et d'un facteur de transcription.

2.4 Gènes *FH* et *SDH*

Les gènes fumarate hydratase (*FH*) et succinate déshydrogénase (*SDH*) codent pour les enzymes du cycle TCA (tricarboxylic acid cycle) mitochondrial, essentiellement dans le but de la production d'énergie, en catalysant la conversion du fumarate en malate et le succinate en fumarate respectivement. Le gène *FH* est un gène suppresseur de tumeur, situé en 1q43 et qui en catalysant la conversion du fumarate en malate entraîne l'oxydation du pyruvate pour la production d'énergie cellulaire. La mutation de ce gène a été identifiée comme responsable du carcinome rénal à cellules léiomyomatose héréditaires (HLRCC), conférant une prédisposition héréditaire rare à des CCR papillaires très agressifs. Le *SDH* est également suppresseur de tumeurs localisé en 1p36.13. Les premières mutations ont été découvertes en association avec des tumeurs rénales héréditaires pour les trois membres de la famille *SDH* (*SDHB*, *SDHC*, *SDHD*). Les protéines codées par ces gènes sont utilisées comme marqueurs moléculaire par certains laboratoires.

2.5 Gène *FLCN*

FLCN est considéré comme un gène suppresseur de tumeur, localisé en 17p, il a été détecté et étudié la première fois dans le syndrome de Birt-Hogg-Dubé chez des patients présentant en plus du syndrome, un CCR chromophobe.

2.6 Gène C-MYC

Le gène *C-MYC* est un oncogène localisé en 8q24.21, il a été trouvé qu'il est amplifié et surexprimé et cette altération est associée à des types de CCR héréditaire. Les chercheurs n'ont pas encore pu expérimenter son rôle causal dans la transformation maligne du rein.

2.7 Gène P53

C'est le gène avec le mécanisme mutationnel le moins connu car jusqu'aujourd'hui aucune information n'est disponible sur la causalité de la p53 dans le développement d'un CCR, hormis le fait que les mutations ont été observées dans 30% des CCR chromophobes [19, 25].

3. Epigénétique dans le CCR

L'altération épigénétique la mieux étudiée dans le CCR est l'hyperméthylation aberrante de régions promotrices de gènes associés à l'extinction transcriptionnelle qui dans les conditions normales sont non méthylées. Plusieurs gènes impliqués dans les voies de signalisation cellulaire ou des gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être inactivés par une hyperméthylation aberrante, en tant que mécanisme alternatif de silencing, notamment le gène *VHL* qui se trouve hyperméthylé dans 10-15% du carcinome rénal à cellules claires. L'hyperméthylation des gènes ainsi que la modification des histones sont retrouvées dans tous les types de CCR et sont présentes à chaque grade et stade [25].

4. Les voies de signalisation cellulaire

Les altérations génétique ou épigénétique observées dans le CCR entraînent des dérèglements des voies de signalisation cellulaire, car la plupart des modifications touchent des gènes clés du développement, de la migration, et de la prolifération cellulaire [26,27].

4.1 Voie VHL /HIF

Les HIF sont des facteurs de transcription hélice-boucle-hélice basiques et exprimés de manière constitutive, extrêmement sensibles à l'oxygène, qui régulent les processus biologiques qui facilitent l'apport d'oxygène et l'adaptation cellulaire à la privation d'oxygène.

Dans des conditions normoxiques, l'oxygénation du HIF par l'intermédiaire du catalyseur prolylhydroxylase HIF (HPH) permet à la protéine VHL de former un complexe multiprotéique avec l'élongine B, l'élongine C et de reconnaître, de cibler et par la suite permettre une dégradation induite par l'ubiquitine conduisant à une extinction génique d'un certain nombre de gènes en aval. Ces derniers sont considérés comme étant importants dans le processus de cancérisation, tels que le facteur de croissance transformant alpha (TGF α), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). En revanche, au cours de l'hypoxie, HIF n'est pas hydroxylé, et par conséquent ne se lie pas à la protéine VHL et n'est pas dégradé, ce qui lui permet de remplir sa fonction de facteur de transcription.

L'aberration dans la fonction du gène VHL, soit par mutation ou hyperméthylation du promoteur, produit un effet similaire à l'hypoxie, en inhibant la liaison du complexe VHL et en empêchant la dégradation du facteur inductible par hypoxie alpha (HIF α), ce dernier se dimérise ensuite avec HIF β permettant sa translocation vers le noyau, où il régule positivement une série de gènes sensibles à l'hypoxie, induisant la stimulation de la néoangiogenèse, les changements métaboliques de croissance et de migration cellulaire.

L'altération du gène *FH* est aussi en relation étroite avec les HIF, car une fois le gène *FH* muté, sa protéine étant non fonctionnelle et conduit à des niveaux accrus de fumarate intracellulaire menant à un état de pseudo hypoxie qui inhibent l'activité de la HIF entraînant une accumulation de HIF et à l'activation transcriptionnelle des gènes cible de HIF [26].

4.2 Voie PI3K/AKT/mTOR

PI3K est un hétérodimère à activité kinase constitutive, composé de deux sous-unités, une sous-unité catalytique portant une activité de lipide kinase, et une sous-unité régulatrice, la protéine PI3K oncogénique est habituellement inactivée par une phosphatase appelée PTEN qui est considérée comme un gène suppresseur de tumeurs. La PI3K peut être activée par une protéine G, conduisant à l'activation de AKT, une sérine/ thréonine kinase, considérée comme un proto-oncogène, qui a de nombreuses cibles en aval capable de réguler positivement la protéine mTOR (mammalian target of rapamycin) soit par phosphorylation directe ou de manière indirecte par phosphorylation et inactivation de TSC2 l'inhibiteur de la protéine mTOR.

La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR, joue un rôle clé dans la régulation de différents effecteurs cellulaires et participe ainsi à l'équilibre entre survie et mort cellulaires,

différentes anomalies de cette voie peuvent constituer à un événement favorisant le développement d'une tumeur [27].

4.3 Voie des MAP Kinase

Les MAPK sont apparentés à une famille de sérine/thréonine protéines kinases, ils sont impliqués dans un certain nombre de processus cellulaires comme la prolifération, la différenciation, et l'apoptose.

Dans la voie de signalisation cellulaire induite par les MAP Kinases, plusieurs kinases (Ras, Raf, MEK, ERK) sont successivement activées, les unes activant les autres dans une cascade de signalisation et sont finalement responsables de modification d'expression de gènes multiples clés dans le processus du développement tumoral [27].

4.4 Voie EGFR

L'amplification du gène EGFR est observée dans des événements oncogéniques fréquent et précoce, cette amplification est rencontrée dans la plupart des cancers épithéliaux et spécifiquement le CCR à cellules claires, elle induit d'un côté la prolifération cellulaire et de l'autre elle inhibe les voies de l'apoptose [26].

Ces voies de signalisation peuvent avoir des inducteurs différents, mais ceci ne les empêchent pas d'être interdépendante (Figure 5) [26,27].

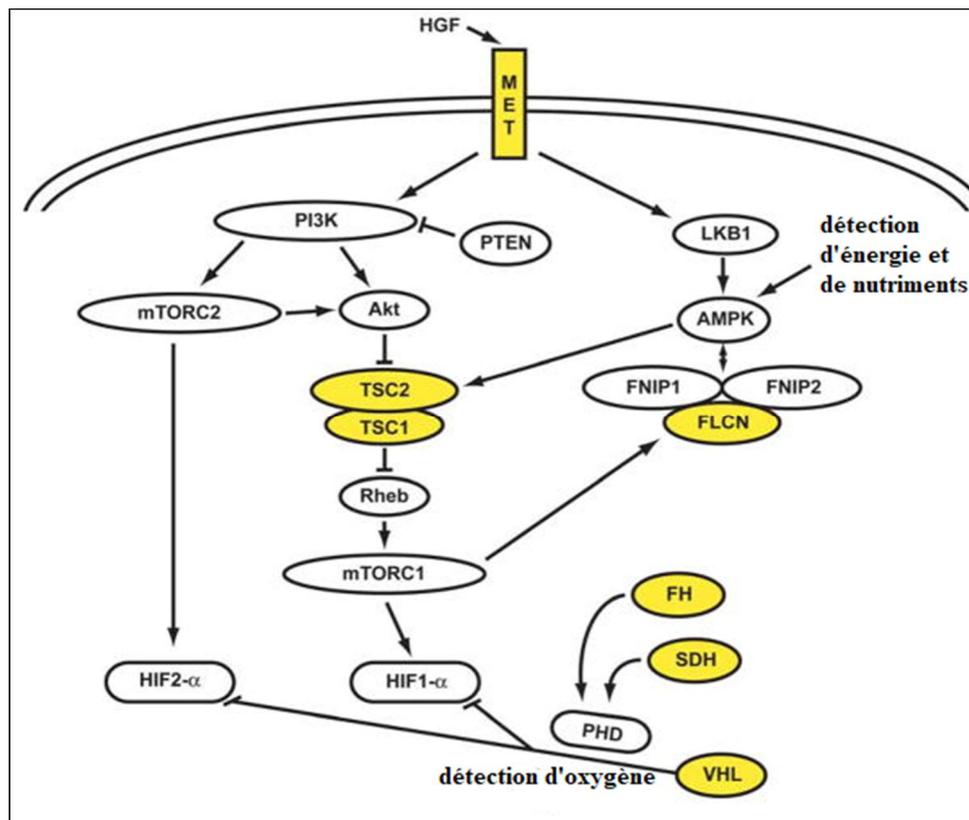


Figure 5 : L'interdépendance des différentes voies de signalisation dans le CCR
 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2929006/>)

5. Interaction des gènes

La mutation ou le dysfonctionnement d'un seul gène sont insuffisants pour expliquer la pathogenèse du cancer, c'est qui a poussé les chercheurs d'explorer les domaines d'interaction gène-gène et gène-environnement, car ils pourraient être une cause dans le désordre cellulaire conduisant à la prolifération tumorale.

L'interaction gène-gène identifiée dans le CCR concerne des polymorphismes des gènes APOE, VHL, et MTHFR. Cette interaction n'a pas encore été étudiée et son mécanisme reste encore flou aux yeux des chercheurs, cependant l'hypothèse est que ces polymorphismes combinés affecteraient les processus clés du contrôle de la prolifération, la croissance cellulaire et l'apoptose [4]

6. Néoangiogenèse tumorale

La néoangiogenèse est un mécanisme pathologique dynamique, considéré comme un événement clé lors du développement tumoral, qui correspond à la formation et l'apparition de nouveaux vaisseaux sanguins destinés à répondre au besoin métabolique en nutriment et en oxygène des cellules tumorales. Ce processus se caractérise par une organisation et des dimensions vasculaires anarchiques, conséquence des différents modes de formations, ainsi qu'une perméabilité vasculaire accrue.

L'événement marquant lors de la néoangiogenèse tumorale est « le Switch angiogénique », qui se traduit par un déséquilibre dans la balance des activateurs et inhibiteurs de l'angiogenèse aboutissant principalement à la prolifération des cellules endothéliales vasculaires, leur migration puis leur agencement en vaisseaux fonctionnels par une stabilisation et un modelage des structures cellulaires[28].

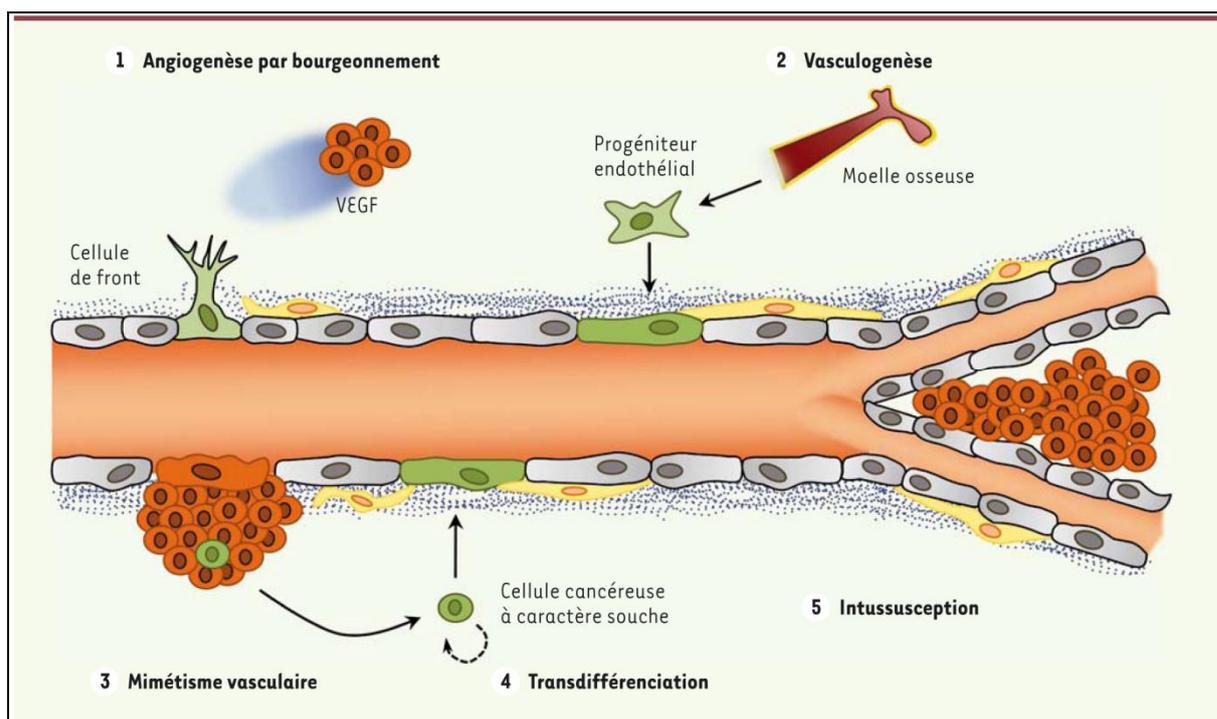


Figure 6 : Les différents modes de la néoangiogenèse.

(https://www.researchgate.net/figure/Les-differents-modes-de-formation-des-vaisseaux-tumoraux-1-Langiogenese-par_fig3_284172815)

6.1 Implication des facteurs VEGF dans le CCR

Ces facteurs sont des glycoprotéines agissant en tant que médiateurs de l'angiogenèse grâce à la présence de récepteurs à activité tyrosine kinase à la surface des cellules endothéliales vasculaires. Le facteur VEGF est le principal inducteur de la néoangiogenèse tumorale, une étude sur des patients atteints de carcinome à cellules rénales a montré des taux sériques et une concentration au niveau rénal très élevés du VEGF, de même pour son transcrit messager et celui de son récepteur VEGFR-1 qui étaient co-localisés dans les cellules épithéliales et stromales rénales. De même, l'expression du VEGF dans le CCR est corrélée positivement avec le grade et la taille de la tumeur rénale.

L'hypoxie est un régulateur clé du VEGF, car ce dernier fait partie d'un groupe de gènes dont l'expression et la transcription sont sous le contrôle de facteurs inductibles par l'hypoxie, donc l'augmentation de cette dernière induit la surproduction du facteur VEGF.

En outre, il a été montré que lors du développement d'un carcinome rénal à cellules claires qui est principalement caractérisé par l'inactivation du gène suppresseur de tumeur *VHL*, celui-ci entraîne un dysfonctionnement des gènes de réponse hypoxique, aboutissant à une surexpression du gène *VEGF*, qui une fois produit favorise l'angiogenèse tumorale. Il existe également des preuves que le VEGF constitue un facteur de survie pour les cellules lorsqu'elles sont dans un état de stress extrême leur permettant de survivre, de se diviser et de proliférer [29].

7. Gène d'intérêt dans l'étude (MTHFR)

Le gène *MTHFR* est localisé en 1p36.3, d'une taille de 2,2 kb, constitué de 11 exons dont la taille va de 102 pb à 432 pb. Les introns au niveau de ce gène ont une taille qui varie de 250 pb à 1,5 kb avec une exception de 4,2 kb. Il code pour l'enzyme méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) qui est une enzyme clé de l'homéostasie et le métabolisme des folates intracellulaires. Elle catalyse de manière irréversible la conversion du 5,10-méthylènetétrahydrofolate en 5-méthyltétrahydrofolate (5-MTHF), un co-substrat pour la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. C'est une protéine homodimérique retrouvée un peu partout dans le corps, spécifiquement dans le cerveau et dans le rein et composée de 656 AA, son poids moléculaire est de 74597 DA. Cette enzyme influence aussi indirectement les taux de nucléotides, puisque son substrat, le 5,10-méthylène tétrahydrofolate est utilisé pour la synthèse de la thymidine et qu'il peut aussi être converti

en d'autres dérivés foliques qui participent à la synthèse des purines ; elle participe aussi au métabolisme et à la conversion de certains acides aminés.

Plusieurs mutations et polymorphismes ont été identifiés au niveau de ce gène, parmi les plus connus, la transversion en position 1298 d'une adénine par une cytosine et la transition en position 677 d'une cytosine par une thymine [30].

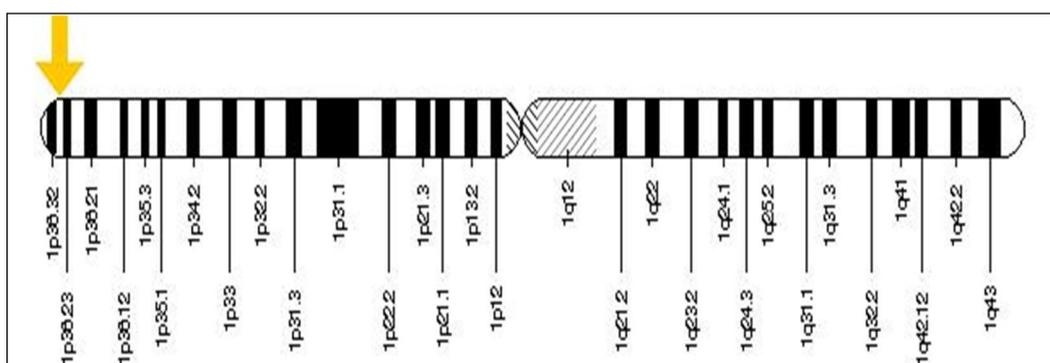


Figure 7 : Structure du gène MTHFR.

(<http://www.drkendrabecker.com/extra-chromosome-look-syndrome-mthfr/>)

7.1 Polymorphisme C677T de la MTHFR et CCR

Le polymorphisme C677T est l'un des plus observés, il survient au niveau de l'exon 4 par une substitution d'une cytosine par une thymine en position 677, ce qui entraîne la conversion de la valine en alanine au niveau du codon 222, et conduit à la production d'un variant thermolabile de structure différente et à activité réduite, qui diminue la stabilité et la spécificité d'action, une diminution de l'activité MTHFR induit des taux d'homocystéine assez élevée.

Les études ont montré que ce polymorphisme conduirait chez les patients homozygotes (TT) à une hyperhomocystéinémie et seulement à une augmentation légère de la concentration de l'homocystéine chez les hétérozygotes (CT) avec une réduction de l'activité de la MTHFR respectivement de 70 et 40%, alors que l'atteinte rénale a été identifiée dans les deux cas ce qui pourrait influencer de très près le développement d'un CCR soit par l'atteinte de la filtration glomérulaire, ou l'altération du métabolisme de l'ADN. De plus l'homocystéine accumulée peut être convertie en S-adénosyl homocystéine, un inhibiteur de plusieurs méthyltransférases provoquant des changements de méthylation de l'ADN qui affectent l'expression des gènes, donc une déficience de MTHFR peut influencer le développement de processus oncogéniques [30,31].

Patients et méthodes

1. Type d'étude

Nous avons réalisé deux types d'études :

- une étude rétrospective (patients diagnostiqués entre 2015 et Mars 2018) qui a porté sur une population de malades atteints d'un CCR confirmé ayant été admis au centre d'hémodialyse de Constantine (EHS),
- une étude moléculaire de type cas-témoins et qui a porté sur le polymorphisme C677T de la MTHFR réalisée au niveau du laboratoire de biologie et génétique moléculaire du CHUC (Extraction de l'ADN) et au niveau du laboratoire de biologie moléculaire de la faculté SNV de l'université des frères Mentouri Constantine 1 (PCR/RFLP).

2. Patients et témoins

2.1 Patients

Notre étude statistique a concerné une centaine de patients ayant été diagnostiqués avec un CCR de différents types histologiques, tous sexes confondus, âgés entre 25 et 88 ans. Parmi l'ensemble des cas recrutés, nous avons pu sélectionner 20 patients pour l'étude moléculaire.

2.2.1 Critères d'inclusion

Tous les patients ayant CCR confirmé par un spécialiste avec une classification TNM et un grade de Fuhrman ont été inclus dans cette étude.

2.2.2 Critères d'exclusion

- Patients présentant une tumeur rénale d'origine secondaire (métastases).
- Patients présentant une tumeur rénale bénigne.
- Patients transfusés.

2.2 Témoins

Nous avons recruté une vingtaine de témoins volontaires et présumés sains, originaires de la wilaya de Constantine, tous sexes confondus et appariés avec les patients selon l'âge.

2.2.1 Critères d'inclusion

- Sujets apparemment sains.

2.2.2 Les critères d'exclusion

- Sujets présentant des antécédents familiaux de cancer.

3. Étude statistique

3.1 Questionnaire

Le questionnaire établi permettra d'inclure ou d'exclure les patients, il nous permet d'acquérir les informations nécessaires à notre étude (Annexe 2).

3.2 Consentement

Les patients et les témoins participant à cette étude ont été informés du but et de l'intérêt de l'étude et ont signé le consentement qui a été établi (Annexe 3).

3.3 Paramètres étudiés

Pour chacun des patients recrutés, nous avons enregistré les paramètres suivants : l'âge, le sexe, le type histologique ainsi que le grade de Fuhrman. Les moyennes des paramètres quantitatifs étudiés ont été calculées par Excel. Le logiciel Epi info version 6.0 a été utilisé pour déterminer s'il existe une relation entre le polymorphisme C677T de la MTHFR et le cancer du rein. Un tableau de contingence a été établi pour le calcul de l'odds ratio. Le caractère malade/non malade est présenté en colonne et le statut exposé/non exposé en ligne (Tableau 1).

Tableau 1: Tableau de contingence

	Patients	Contrôles	Total
Exposé	a	b	a+b
Non exposé	c	d	c+d
	a + c	b+d	a+b+c+d

L'odds ratio est calculé par la formule suivante : $OR = a/b / c/d$

Pour une valeur P inférieure à 0,05, l'association est déclarée statistiquement significative.

4. Étude moléculaire

4.1 Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin a été réalisé dans des conditions stériles, au niveau de la veine du pli du coude du sujet concerné, il est recueilli dans des tubes spécifiques contenant de l'acide

éthylène diamine tétra-acétique (EDTA). Pour chaque patient, nous avons prélevé entre 4 et 10 ml de sang. Chaque prélèvement a été étiqueté et numéroté.

4.2 Extraction de l'ADN

La technique que nous avons appliquée pour extraire l'ADN est celle utilisée au niveau du laboratoire de biologie et génétique moléculaire et qui est la méthode au NaCl.

4.2.1 Principe et protocole

L'extraction d'acides désoxyribonucléiques d'un matériel biologique requiert la lyse cellulaire, l'inactivation des nucléases cellulaires et la séparation ainsi que la purification de l'ADN des débris cellulaires. La procédure de lyse idéale est souvent un compromis de techniques et doit être suffisamment rigoureuse pour éliminer les liaisons de protéines mais suffisamment douce pour préserver l'ADN. Les procédures d'extraction commencent couramment par :

- les traitements de lyse en premier lieu mécanique à l'aide d'une solution hypotonique (tampon de lyse), puis suivis d'un traitement chimique par le dodécylsulfate de sodium (SDS), qui permet de détruire les membranes plasmiques et nucléaires en supprimant les liaisons non covalentes de la protéine, et en rompant les couches lipidiques de la membrane cellulaire, il permet également de dissocier l'ADN des protéines qui l'entourent tout en préservant sa structure.
- la protéinase K a été utilisée pour ses propriétés de digestion enzymatique, afin de dégrader et d'éliminer les protéines.
- du NaCl a été ajouté à la solution afin de faire précipiter les protéines, l'ADN en solution est ensuite récupéré par centrifugation.
- à la phase aqueuse obtenue, de l'alcool pur (éthanol) est ajouté pour précipiter l'ADN sous forme d'une pelote qui a été récupérée par centrifugation.
- l'ADN obtenue est lavé à plusieurs reprises avec de l'éthanol à 70% dans le but d'éliminer les autres impuretés.

4.3 Génotypage du polymorphisme C677T de la MTHFR

4.3.1 Réaction en chaîne de polymérisation : PCR

Le principe est de recopier l'ADN dans un tube de PCR et donc de l'amplifier, en utilisant une enzyme analogue à celle qui le réplique dans les cellules, mais résistante à une haute température pour pouvoir agir dans les conditions de la PCR.

Lors d'une PCR, au lieu d'utiliser des enzymes pour séparer les deux chaînes complémentaires d'ADN, on utilise la chaleur (qui sépare les deux chaînes d'ADN) en présence d'amorces de la région à amplifier. À chaque cycle, l'ADN est recopié et sa quantité est donc multipliée par deux.

4.3.1.1 Préparation du mélange réactionnel

La réaction de polymérisation en chaîne est réalisée dans un mélange réactionnel qui comprend l'extrait d'ADN (ADN matriciel), la Taq polymérase, le MgCl₂, les amorces et les quatre désoxyribonucléotides triphosphates (dNTP), dans une solution tampon en présence d'eau (Tableau 2).

Tableau 2 : Composition du mélange réactionnel de la PCR

Composants	Vol (µl)/tube de PCR
H ₂ O	8,04
MgCl ₂	0,6
Amorce sens	2
Amorce anti-sens	2
Tampon	2
Taq polymérase	0,16
dNTP	3,2
ADN	2
Total	20

Pour parvenir à amplifier sélectivement des séquences nucléotidiques à partir d'un extrait d'ADN par PCR, il est indispensable de disposer d'au moins une paire d'oligonucléotides. Ces derniers sont synthétisés par voie chimique sous forme d'ADN monocaténaire et doivent montrer la meilleure complémentarité possible avec les deux extrémités de la séquence du gène MTHFR. L'une des amorces est conçue pour reconnaître par complémentarité la séquence située en amont du brin 5'-3' du gène et l'autre pour reconnaître, toujours par

complémentarité, la séquence située en amont du brin complémentaire 3'-5', ce qui permettra d'encadrer le gène de la MTHFR par les deux amorces.

Les séquences des amorces utilisées encadrant la région à amplifier sont :

Amorce sens : 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3'

Amorce anti sens : 5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3'

4.3.1.2 Cycles de la PCR

La PCR est une réaction cyclique d'amplification, qui se base essentiellement sur la variation des températures et la redondance des cycles, elle est principalement constituée de 3 étapes, dénaturation, hybridation et élongation. Elle a été réalisée dans un thermocycleur programmé au préalable selon un nombre de cycles précis avec un temps bien déterminé (Tableau 3).

Tableau 3 : programmation du thermocycleur

Nombre de cycles	Phase	Température	Durée
X 1	Dénaturation initiale	94°C	4 min
X 36	Dénaturation	94°C	30 sec
	Hybridation	65°C	30 sec
	Élongation	72°C	40 sec
X 1	Élongation finale	72°C	10 min

- Dénaturation initiale

La première étape s'effectue à une température de 94°C pendant 4 min. À cette température, l'ADN matriciel est dénaturé car les liaisons hydrogène ne peuvent pas se maintenir à une température supérieure à 80°C et les ADN double-brin se transforme en ADN simple-brin (ADN monocaténares).

- Cycles d'amplification

Cette étape comprend pour chaque cycle : une dénaturation, une hybridation et une élongation.

Dénaturation : 94°C pendant 30 secondes

Hybridation : 65°C pendant 30 secondes : la diminution de la température permet aux liaisons hydrogène de se reformer et donc aux brins complémentaires de s'hybrider.

Plus la température d'hybridation est élevée, plus l'hybridation est sélective, plus elle est spécifique.

Élongation 72°C pendant 30 sec : À cette température, la Taq polymérase se lie aux ADN monocaténaux amorcés et catalyse la réplication en utilisant les dNTP présents dans le mélange réactionnel. Les régions de l'ADN matriciel en aval des amorces sont ainsi sélectivement synthétisées.

- **Élongation finale**

Cette dernière étape est réalisée à une température de 72°C pendant 10 min.

4.3.1.3 Contrôle des produits de PCR

Le produit d'une PCR est constitué de plusieurs fragments d'ADN, la détection et l'analyse des produits peuvent être très rapidement réalisées par électrophorèse sur gel d'agarose à 2%, et l'ADN est révélé par une coloration au bromure d'éthidium. Ainsi, les produits sont visibles instantanément sous ultraviolets.

Préparation du gel d'agarose

- Mélanger du tampon TBE (Tris Borate EDTA) et de l'agarose à raison de 2 g pour 100 ml de tampon ;
- Faire fondre l'agarose au four à micro-ondes.
- Après avoir obtenu un liquide homogène, ajouter 10 µl de Bromure d'Éthidium (BET), un agent intercalant qui se fixe entre les bases nucléotidiques à l'intérieur de la double hélice ce qui rendra l'ADN fluorescent lors de l'exposition aux UV.
- Placer les joints fournis avec la cuve pour fermer le support de gel et positionner le peigne à 1 mm du fond et à environ 1 cm de l'extrémité du support.
- Couler lentement le gel sur 3 à 5 mm d'épaisseur en veillant à ce qu'il entoure bien les dents du peigne.
- Laisser refroidir, enlever le peigne et les joints. Le gel est prêt pour le dépôt des échantillons.

Dépôt des échantillons

- Mélanger 3 µl de Bleu de Bromophénol (BBP) avec 10 µl d'ADN amplifié.

- Dépôt des échantillons dans les puits en laissant un puits pour le marqueur de taille.
- Placer le support avec le gel dans la cuve d'électrophorèse remplie de TBE en positionnant les puits du côté de la cathode.
- Laisser migrer jusqu'à ce que BBP arrive à proximité du bord du gel environ 45 min à 100 V.

Après la migration, le gel est exposé aux ultraviolets, les fragments amplifiés seront visibles sous forme de bandes et pourront être photographiés et ceci grâce au Bromure d'Ethidium (Figure 8).

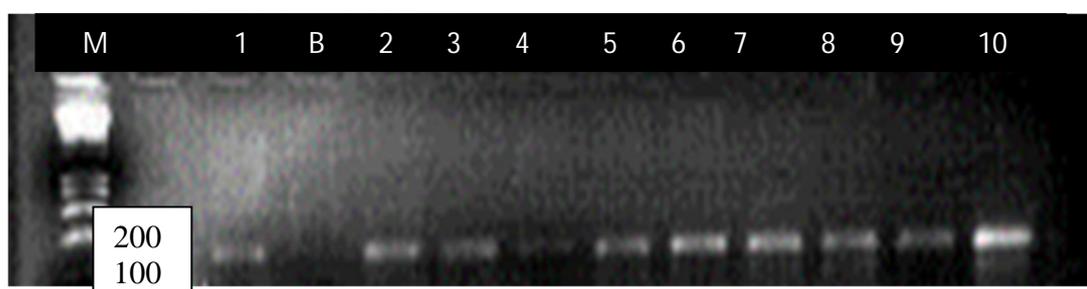


Figure 8: Profil de migration électrophorétique sur gel d'agarose à 2% des fragments amplifiés par PCR.

M : marqueur, 1-10 patients, B : blanc

4.3.1.4 Digestion de l'ADN amplifié

Une digestion enzymatique des ADN amplifiés a été réalisée par une enzyme de restriction, qui coupe les produits amplifiés en des séquences bien précises appelées sites de restriction, toute modification de la séquence d'ADN est susceptible d'entraîner un décalage du site de coupure et donc une modification ou un arrêt de l'action des enzymes de restriction, ce qui conduirait à une modification de la tailles des fragments de restriction, décelable après électrophorèse.

1 µl de l'enzyme de restriction *Hinf* 1 est ajoutée à 10 µl de l'ADN amplifié, le mélange est placé dans l'étuve réglée à 37°C pendant un minimum de 6h.

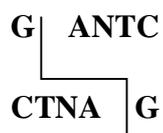


Figure 9 : Représentation schématique des sites de restriction de l'enzyme *Hinf* I

4.3.1.5 Électrophorèse des fragments de digestion

Les fragments d'ADN obtenus après la digestion enzymatique peuvent être séparés par électrophorèse sur un gel d'agarose à 3%, la migration électrophorétique se fait dans la cuve remplie avec le tampon TBE pendant 80 min. La migration des fragments d'ADN dépend de la taille du fragment, plus le fragment à une taille élevée, plus sa migration est lente. À l'opposé, les fragments de petite taille seront plus rapides et auront une distance de migration plus élevée. La détection de l'ADN est réalisée par exposition aux rayons UV.

Résultats et discussion

1. Résultats de l'étude statistique

1.1 Nombre annuel de patients enregistrés depuis 2015

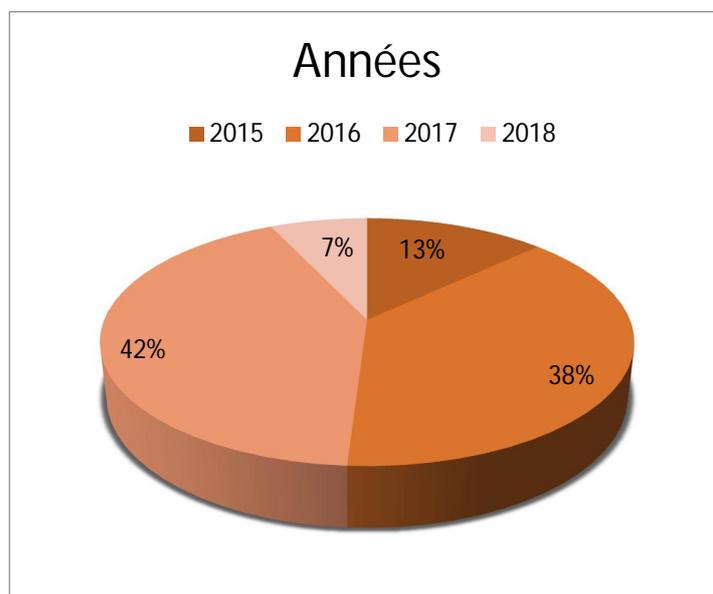


Figure 10 : Répartition des patients sur les quatre dernières années

Selon la figure 10, nous pouvons dire que le nombre de patients diagnostiqués avec un CCR a considérablement augmenté au fil des années en comparaison avec les années précédentes (13% en 2015 ; 38% en 2016 ; 42% en 2017). La faible fréquence enregistrée en 2018 (7%) est due au fait que le nombre de cas enregistrés ne concerne que trois mois de cette année (Janvier à Mars). La recrudescence des cas de CCR peut être due soit à l'amélioration des techniques de diagnostic de ces pathologies cancéreuses, soit être due à l'industrialisation constatée ces dernières années alors que ce type de cancer dépend fortement des facteurs environnementaux.

Une étude réalisée par Kabaria et al en 2016, confirme notre observation, et montre qu'au cours des 10 dernières années, l'incidence du CCR a notablement augmentée dans le monde entier.

Une étude similaire menée en 2013 par Qayyam et al, sur la population de la grande Bretagne confirme le fait que l'incidence du CCR n'a fait qu'accroître lors de la dernière décennie.

1.2 Répartition des patients selon le sexe

La population de patients sur laquelle nous avons réalisé notre étude statistique est composée de 100 patients, répartis entre 40 malades de sexe féminin et 60 malades de sexe masculin.

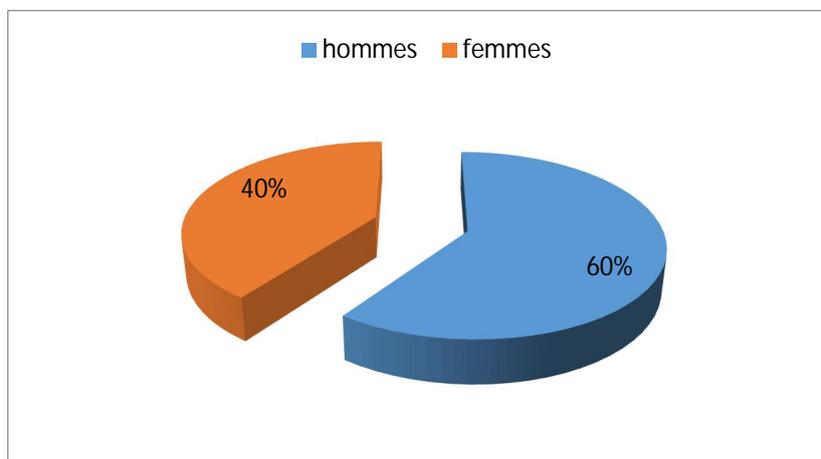


Figure 11 : Répartition des patients selon le sexe

Suivant l'illustration, nous avons remarqué que le nombre de patients de sexe masculin atteint d'un CCR ayant été admis à l'EHS est supérieur à celui des patients de sexe féminin diagnostiqués à la même période, ce qui confirme que le carcinome à cellules rénales touche beaucoup plus les hommes que les femmes avec un sexe ratio de 1,5:1.

La littérature et les études menées jusqu'ici sur plusieurs ethnies ont des résultats presque identiques aux nôtres en ce qui concerne le ratio homme femme qui est de 2:1. Pascual et al (2008) ont affirmé en effectuant une étude démographique que le carcinome rénal touche les hommes plus que les femmes et ont montré que le sexe ratio du CCR était de 3:2. Wong-Ho Chow et al (2010) par à une étude épidémiologique ont rapporté le même résultat. C'est également en 2010, que Charles et al affirment après une étude établie sur une large population de malades que le CCR touche plus de patients de sexe masculin.

1.3 Répartition des patients selon l'âge

Pour répartir les malades selon leurs âges de diagnostic, nous les avons classés par tranche d'âge de 10 ans. La moyenne d'âge était de 57,79 avec des extrêmes allant de 25 à 88 ans.

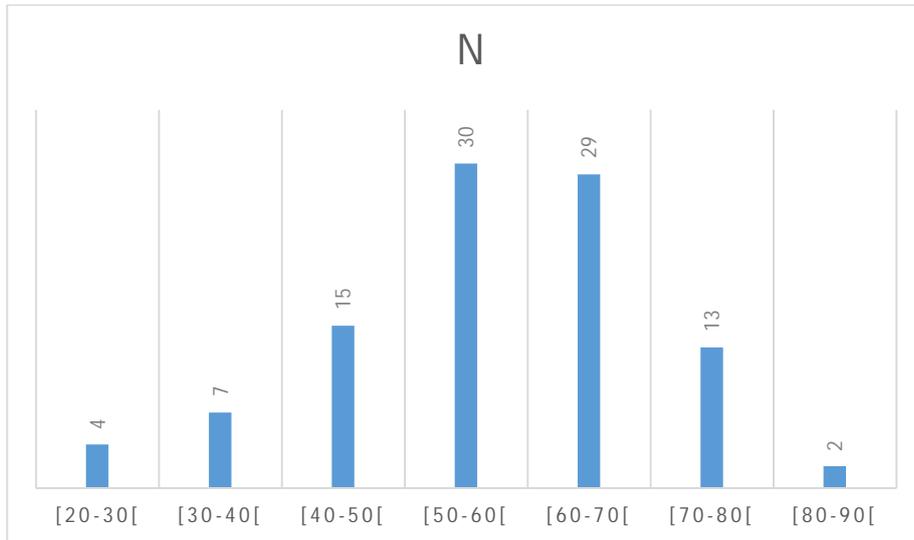


Figure 12 : Répartition des patients selon l'âge

Selon l'histogramme, nous pouvons dire que le CCR peut survenir même chez les jeunes à partir de 20 ans mais il est beaucoup plus observé entre 50 et 70 ans.

En 2009, Ferrera et al, ont défini la tranche d'âge de la survenue d'un CCR entre 30 et 50 après avoir étudié une population de 35 patients. Cependant, Qayyum et al (2013) prouvent le contraire en étudiant une population beaucoup plus large que la précédente et ont conclu que le CCR survient généralement à partir de 60 ans.

1.4 Répartition des patients selon le type histologique

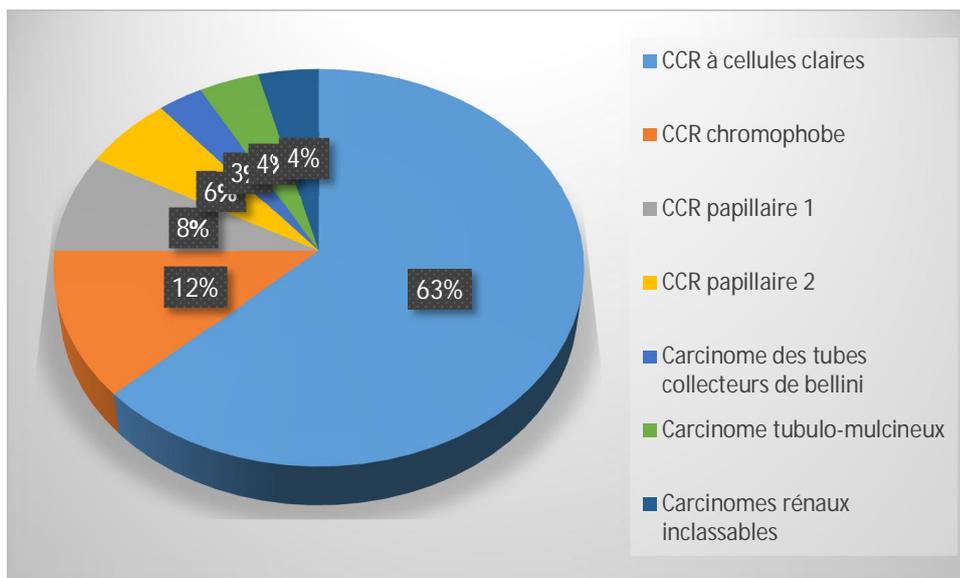


Figure 13 : Répartition des patients selon le type histologique

D'après la figure 13, nous pouvons conclure que le type histologique le plus répandu est le carcinome rénal à cellules claires (63%), contrairement aux autres types histologiques qui sont moins fréquents (CCR chromophile 12%, papillaire 1 (8%), papillaire 2 (6%), carcinomes des tubes collecteurs de Bellini (3%), carcinome tubulo -mulcineux (4%).

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

1.5 Répartition des patients selon le grade de Fuhrman

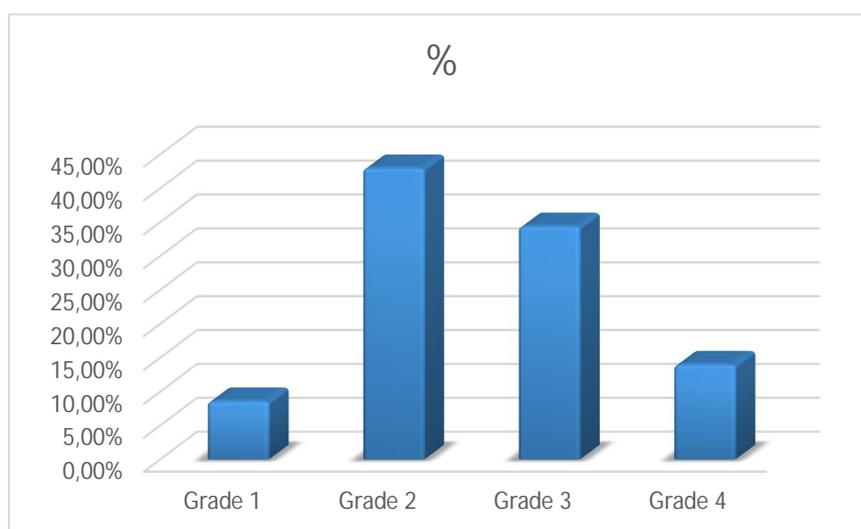


Figure 14 : Répartition des patients selon le grade de Fuhrman.

Ce graphe représente l'un des paramètres qui permettent de confirmer que le CCR est découvert à des stades assez avancés vu que le grade de Fuhrman 2 et 3 sont les plus identifiés, ce qui nous permet de confirmer que le CCR est un cancer découvert tardivement avec plus de risque de métastases, diminuant les chances de survie du patient.

En 2006, Paontanu et al, affirment que les grades les plus observés au sein de la population américaine sont les grades 2 et 3. De plus, Lam et al (2009) par une étude menée sur les marqueurs moléculaires, concluent que dans la plupart des cas, le carcinome rénal est découvert aux stades 2 et 3, stades tardifs ne permettant pas un bon pronostic pour le patient.

D'autres paramètres en plus de l'âge, le sexe, le type histologique et le grade de Fuhrman, ont été également étudiés chez les 20 patients prélevés pour l'étude moléculaire (Tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients

Patients	Nombre	(%)
Sexe		
Homme	11	55
Femme	9	45
Age		
Moyenne	52,9	
Médiane	55	
Max/Min	77/27	
Antécédents familiaux		
Sans ATCD familiaux	11	55
Avec ATCD familiaux	9	45
Antécédents personnels		
HTA	5	25
Diabète	3	15
Tabagisme		
Fumeurs/Anciens fumeurs	5	25
Non-fumeurs	15	75
Alcool		
consommateurs	3	15
Non consommateurs	17	85
Total	20	100

En ce qui concerne les facteurs de risque tels que : l'HTA, le diabète, l'alcool et le tabagisme, ils n'apparaissent pas impliqués dans le développement du CCR car leurs fréquences sont assez basses dans notre échantillon (25%, 15%, 15%, 25%, respectivement). Mais cela ne peut être pris en considération car la taille de l'échantillon étudié par rapport à ces paramètres est réduite (20). En 2013, Qayyum et al, ont également prouvé que le diabète n'était pas une cause dans les CCR, en revanche, ils confirment l'association très étroite entre l'obésité et le carcinome rénal.

À l'opposé de notre observation, Show et al, (2010) ont montré l'impact important de l'hypertension artérielle ainsi que l'obésité dans le déclenchement du processus tumoral et l'apparition d'un CCR, ils ont également énoncé le fait que le risque est plus élevé chez les personnes obèses et hypertendues que chez celles qui ne présentent aucune de ces conditions.

Contrairement aux résultats obtenus par rapport au statut tabagique et la consommation d'alcool, Pascual et al (2008) ont démontré que la consommation d'alcool et de tabac sont parmi les premières causes de la survenue d'un cancer du rein et spécifiquement le tabac car ce dernier contient de multiples substances carcinogéniques. En outre, en 2010, Show et al, confirment le fait que le CCR dans de nombreux cas est provoqué par la consommation du tabac et de l'alcool.

En ce qui concerne les ATCD familiaux, 45% de nos patients avaient au moins un proche atteint d'un CCR ou d'un autre type de cancer, ce qui nous permet d'affirmer que le facteur de prédisposition génétique est bien présent dans notre échantillon. Plusieurs études confirment cette forte corrélation entre les ATCD familiaux et le CCR [32-33-34]. Cependant, l'étude menée en 2012 par Cairns a rapporté que les antécédents familiaux d'un patient ne représentaient que 3 à 4% des causes favorisant la transformation maligne.

2. Résultats de l'étude moléculaire

Parmi l'ensemble des cas (100), nous avons pu prélevés 20 patients qui ont été génotypés pour le polymorphisme C677T de la MTHFR. 20 témoins apparemment sains ont été aussi génotypés pour comparer les fréquences génotypiques et alléliques entre les deux. Ci-dessous le profil électrophorétique obtenu après digestion enzymatique.

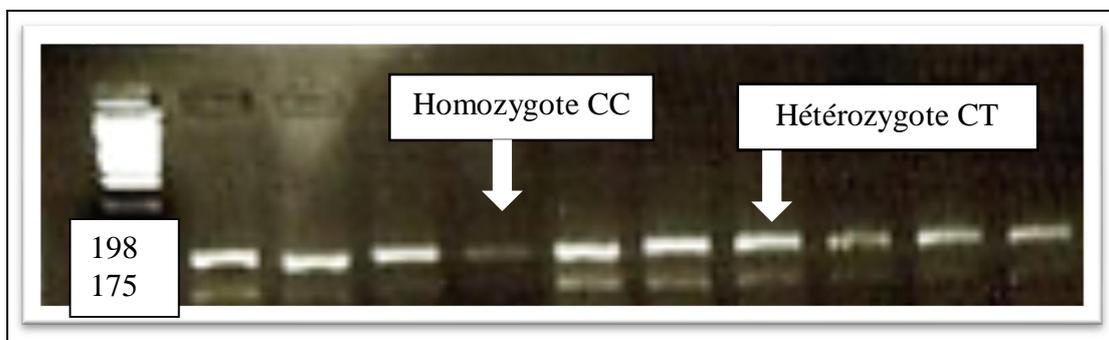


Figure 15 : Profil de migration électrophorétique sur gel d'agarose à 3% des fragments de restriction après digestion par *Hinf* I.

Selon la figure, les homozygotes sauvages dont le site de restriction est absent présentent une seule bande de 198pb, les homozygotes mutés avec une bande de 175pb en raison de la création d'un nouveau site de restriction par la mutation. L'hétérozygote apparaît avec deux bandes de 198pb et de 175pb.

La mutation crée un nouveau site de restriction pour l'enzyme *Hinf* I, ce qui aboutit à la coupure de fragment de 198pb en deux, un de 175pb et l'autre de 23pb, le fragment de 23pb ne peut être observé sur le profil électrophorétique car trop petit donc il migre rapidement et sort du gel.

2.1 Répartition des fréquences génotypiques des patients et des témoins

Tableau 6 : Répartition des fréquences génotypiques et alléliques chez les populations malade et témoin.

	Témoins		Patients		OR	Valeur P
	N	%	N	%		
CC	12	60	5	25	/	/
CT	7	35	14	70	4,80 [1-24,78]	0,05
TT	1	5	1	5	2,40 [0-114,81]	0,83
Allèle C	31	77,5	24	60	/	
Allèle T	9	22,5	16	40	2,30 [0,78-6,85]	0,14
Total	20	100	20	100	/	/

D'après les résultats obtenus suite à l'analyse des profils de migration électrophorétique du gène *MTHFR*, nous avons observé que 25% des patients sont des homozygotes sauvages (CC), 70% sont des hétérozygote (CT), et que seulement 5% sont des homozygotes mutés 5% (TT).

Quant aux témoins les résultats sont identiques pour l'homozygote muté avec une fréquence de 5%, mais différent pour l'homozygote sauvage avec 60% (CC) et 35% pour l'hétérozygote (CT). Nous avons observé que l'allèle C est le plus fréquent dans chacune des populations avec une fréquence de 77,5% chez les témoins et 60% chez les malades.

Nous pouvons conclure selon la valeur P qu'il n'existe pas de différence significative quant aux distributions des fréquences génotypiques et alléliques entre le polymorphisme étudié et le CCR, donc ce variant allélique ne peut être considéré comme un facteur de risque pour le cancer rénal. Ces résultats restent non concluant vu la taille réduite de l'échantillon.

Outre l'âge et le sexe et les facteurs de risque environnementaux, les chercheurs tentent aujourd'hui de définir le rôle des divers mécanismes génétiques reconnus comme étant des

facteurs de risque de la survenue du cancer du rein. L'un des mécanismes génétique visé par les chercheurs est la recherche de l'implication du polymorphisme C677T du gène MTHFR.

Nos résultats concordent avec ceux publiés par Lv et al (2015) qui ont signalé que la distribution des génotypes CT et TT de ce même variant allélique ne présentait aucune discordance évidente entre les cas et les témoins ($P > 0,05$).

En revanche, Ferrara et al (2009) et suite à une analyse statistique réalisée en comparant la fréquence des génotypes de la MTHFR entre patients et témoins dans une grande population italienne ont rapporté que la fréquence des génotypes homozygotes TT et hétérozygotes CT étaient plus élevée chez les patients par rapport aux témoins. De même, Maple et al (2012), et Fung et al (2012) ont observé une augmentation significative du risque de CCR chez les porteurs du génotype C677T par rapport au génotype 677CC. Lerner et al en 2015 ont également fourni des résultats prouvant que le polymorphisme C677T de la MTHFR contribue dans l'apparition et le développement d'un CCR.

Contrairement aux résultats précédents, Travato et al (2015) ont rapporté des résultats contradictoires indiquant que le polymorphisme C677T de MTHFR pourrait être un facteur évolutif favorable, c'est-à-dire un facteur protecteur pour de nombreuses conditions inquiétantes, comme le cancer et l'insuffisance rénale, cependant à cause de la taille réduite de l'échantillon, l'équipe de recherche suggère une deuxième étude plus approfondie. Pareillement, l'équipe de Lv (2015) après avoir mené plusieurs études ont noté une différence statistiquement significative en ce qui concerne la fréquence de l'allèle T entre les deux groupes ($P < 0,05$) et ont suggéré que cet allèle semble inhiber l'apparition de CCR.

L'hypothèse émise concernant le mécanisme provoqué par ce polymorphisme est que les concentrations de folates dans les tissus induisent une hypométhylation cellulaire, conduisant à une transformation cancéreuse.

Suite aux études et méta-analyses menées sur plusieurs décennies, les résultats restent contradictoires sur l'association entre le polymorphisme C677T et le carcinome à cellules rénales, et cela peut être expliqué par le fait que plusieurs facteurs peuvent influencer les résultats tels que : l'origine ethnique de la population étudiée, les facteurs environnementaux qui diffèrent d'un endroit à un autre et surtout la taille de l'échantillon étudié. Pour que les études aboutissent à des résultats concluants et afin de permettre un meilleur diagnostic,

pronostique et une bonne prise en charge, elles doivent être menées sur des échantillons de populations beaucoup plus grandes que ce soit pour les patients ou pour les témoins.

Conclusion et perspectives

L'association et l'implication de plusieurs polymorphismes dans l'apparition et le développement de pathologie complexe tels que le cancer du rein est l'un des domaines les plus prometteurs de la recherche actuellement.

Notre travail avait pour but de prospecter d'éventuelles implications de certains facteurs de risque environnementaux (Tabac, alcool) et génétique (polymorphisme C677T de la MTHFR) dans la carcinogénèse rénale.

Selon les résultats obtenus, nous pouvons dire que le carcinome à cellules rénales est une pathologie complexe qui peut être représentée par plusieurs types histologiques, néanmoins, le type le plus fréquemment diagnostiqué reste le carcinome rénal à cellules claires. Le sexe masculin était le plus affecté par le CCR par rapport au sexe féminin. La tranche d'âge la plus touchée est celle de 50 à 70 ans. Ainsi, selon les résultats du génotypage moléculaire du polymorphisme C677T de la MTHFR, aucune association significative n'a été observée entre le variant étudié et le développement d'un CCR. Cependant ces résultats ne peuvent ni affirmer ni rejeter l'existence d'une relation cause à effets entre ce polymorphisme et la survenue d'un carcinome à cellules rénales, du fait de la taille de notre échantillon étudié qui reste assez réduite.

Il serait intéressant de prévoir dans nos perspectives à venir :

- d'élargir la taille de l'échantillon étudié ;
- d'étudier l'implication de tous les facteurs de risque du CCR
- de prospecter d'autres gènes (mutations et polymorphismes) les plus incriminés dans le développement du CCR comme les gènes suppresseurs de tumeurs, les oncogènes et les gènes de réparation.

Une étude approfondie avec des résultats évocateurs permettrait une meilleure prise en charge thérapeutique pour les patients atteints d'un CCR, et permettrait même d'améliorer les techniques de dépistage précoce pour un meilleur pronostic.

Références bibliographiques

- [1] **Le Nobin. J**, Néphrectomie partielle ou totale pour les carcinomes à cellules rénales de haut grade de Furham. Thèse en médecine, Université du Droit et de la Santé– Lille 2. 2012; 50p.
- [2] **Klemperer. E. M, Hughes. J. R**, Commentary on Wu et al Do very brief reduction interventions increase quitting among smokers not ready to quit. *Addict. Abingdon Engl* 2017 ; 112:41-42.
- [3] **Lerner. S. P, Linehan. W. M., et Rathmell. W. K.**, *Kidney Cancer. Urol. Oncol* 2012 ; 30:948-951.
- [4] **Harding. G, Cella. D, Robinson. D, Mahadevia. P. J, Clark. J, et Revicki. D. A**, Symptom burden among patients with Renal Cell Carcinoma (RCC): content for a symptom index. *Health Qual. Life Outcomes* 2007 ; 5:34.
- [5] **Mejean A, De Fromont. M, Escudier. B, Correas. J.M, Long. J. A, Patard. J. J, et al**, Tumeurs du Rein. *Progrès en Urologie* 2007 ; 17:1101-1144.
- [6] **Lv. C, Bai. Z, Liu. Z, Luo. P, et Zhang. J**, Renal cell carcinoma risk is associated with the interactions of APOE, VHL and MTHFR gene polymorphisms. *Int. J. Clin. Exp. Pathol* 2015 ; 8:57-81.
- [7] **Balas. D**, histologie de l'appareil urinaire. 2008.
- [8] **Boukabache. L**, Les reins. 2016.
- [9] **Gueutin. V, Deray. G, Isnard-Bagnis. C, et Janus. N**, La physiologie rénale. *J. Pharm Clin* 2011; 30(4) : 209-14.
- [10] **Qayyum. T, Oades. G, Horgan. P, Aitchison. M, et Edwards. J**, The Epidemiology and Risk Factors for Renal Cancer. *Curr. Urol* 2013 ; 6:169-174.
- [11] **Pascual. D, et Borque. A**, Epidemiology of Kidney Cancer. *Adv. Urol* 2008; 2008: 1-7.
- [12] **Chow. W.-H, Dong. L. M, et Devesa. S. S**, Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat. Rev. Urol* 2010 ; 7:245-257.
- [13] **Kabaria. R, Klaassen. Z, et Terris. M. K**, Renal cell carcinoma: links and risks. *Int. J. Nephrol. Renov. Dis* 2016 ; 9:45-52.
- [14] **Pfaffenroth. E. C. et Linehan W. M**, Genetic Basis for Kidney Cancer. *Expert Opin. Biol. Ther* 2008 ; 8:779-790.
- [15] **Shephard. E, Neal. R, Rose. P, Walter. F, et Hamilton. W. T**, Clinical features of kidney cancer in primary care: a case-control study using primary care records. *Br. J. Gen. Pract* 2013 ; 63:250-255.

- [16] **Rossi. D**, Le cancer du rein de l'adulte : facteurs pronostiques, bilan d'extension, surveillance et traitement. *Prog Urol* 1996; 7: 13-19.
- [17] **Balch. C. M, Gershenwald. E. J, Soong. S. J, Thompson. J.F, Atkins. M.B, Byrd. D. R, et al**, Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J. Clin. Oncol* 2009 ; 27:199-206.
- [18] **Margolese. R. G, Hortobagyi. G. N, et Buchholz. T. A**, Staging and Classification. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12802/>
- [19] **Jonasch. E, Gao. J, Rathmell. W. K**, Renal cell carcinoma. *The BMJ* 2014 ; 10;349
- [20] **Cairns. P**, Renal Cell Carcinoma. *Cancer Biomark* 2011 ; 9:461-473.
- [21] **Genega. E. M, Michael. M. G, Najarian. R, Fu. Y, Wang. Y, Argani. P, et al**, Carbonic Anhydrase IX Expression in Renal Neoplasms: Correlation with Tumor Type and Grade. *Am. J. Clin. Pathol* 2010 ; 134:873-879.
- [22] **Du. Y, Long. Q, Guan. B. et Mu. L**, Prognostic Value of High CXCR4 Expression in Renal Cell Carcinoma: A System Review and Meta-Analysis. *Dis. Markers*. 2015; 2015: 1-7
- [23] **Tang. K, et Xu. H**, Prognostic value of meta-signature miRNAs in renal cell carcinoma: an integrated miRNA expression profiling analysis. *Sci. Rep* 2015 ; 5: 1-12.
- [24] **Williams. A. A, Higgins. J. P, Zhao. H, Ljunberg. B, et Brooks. J. D**, CD 9 and vimentin distinguish clear cell from chromophobe renal cell carcinoma. *BMC Clin. Pathol* 2009 ; 9:9.
- [25] **Linehan. W. M, Srinivasan. R, et Schmidt. L. S**, The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat. Rev. Urol* 2010 ; 7:277-285.
- [26] **Guo. H, German. P, Bai. S, Barnes. S, Guo. W, Qi. X, et al**, The PI3K/AKT Pathway and Renal Cell Carcinoma. *J. Genet. Genomics Yi Chuan Xue Bao* 2015 ; 42:343-353.
- [27] **Chauhan. A, Semwal. D. K, Mishra. S. P, Goyal. S, Marathe. R, et Semwal. R. B**, Combination of mTOR and MAPK Inhibitors—A Potential Way to Treat Renal Cell Carcinoma. *Med. Sci* 2016 ; 4: 1-19.
- [28] **Pavlov. N, et Badet. J**, L'angiogénine : implication dans l'angiogenèse et le développement tumoral. *Bulletin du Cancer* 2011 ; 88:25-32.
- [29] **Kim. B. S, Goligorsky. M. S**, Role of VEGF in Kidney Development, Microvascular Maintenance and Pathophysiology of Renal Disease. *Korean J. Intern. Med* 2003 ; 18:65-75.

- [30] **Fung. M. M, Salem. R. M, Lipkowitz. M. S, Bhatnagar. V, Pandey. B, Schork. N. J, et al**, Methylenetetrahydrofolate 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). *Nephrol. Dial. Transplant* 2012 ; 27:197-205.
- [31] **Trovato. F. M, Catalano. D, Ragusa. A, Martines. G. F, Pirri. C, Buccheri. M. A, et al**, Relationship of MTHFR gene polymorphisms with renal and cardiac disease. *World J. Nephrol* 2015 ; 4:127-137.
- [32] **Clague. D. A, Paduan. J. B, Davis. A. S**, Widespread strombolian eruptions of mid-ocean ridge basalt. 2008; 180: 171-188.
- [33] **Lambe. M, Lindblad. P, Wu. J, Remler. R, et Hsieh. C**, Pregnancy and risk of renal cell cancer: a population-based study in Sweden. *Br. J. Cancer* 2002 ; 86:1425-1429.
- [34] **Mellemgaard. A, Engholm. G, Mc Laughlin. J. K, Olsen. J. H**, Risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. III. Role of weight, physical activity and reproductive factors. *Int. J. Cancer* 1994 ; 56:66-71.

Annexes

Annexe 1 : Classification TNM

La lettre « T » : du stade T0 jusqu'à T4 représentant la taille de la tumeur

T	Tumeur primitive
TX	La tumeur primaire ne peut pas être évaluée, peu d'information sont disponibles.
T0	Pas de tumeur primaire identifiée.
T1	La tumeur est intra-rénale et de taille inférieure à 7 centimètres.
	T1a : la tumeur mesure moins plus 4 cm de diamètre, et de localisation intra-rénale
	T1b : la tumeur mesure entre 4 et 7 cm de diamètre et de localisation intra-rénale.
T2	La tumeur est d'une taille supérieure à 7 cm de diamètre, et de localisation intra-rénale.
	T2a : la tumeur intra-rénale, mesurant entre 7 et 10 cm de diamètre.
	T2b : tumeur intra-rénale, d'une taille supérieure à 10 cm de diamètre.
T3	La tumeur se propage dans les veines ou dans le tissu autour du rein, mais ne se développe pas dans la glande surrénale
	T3a : thrombus de la veine rénale ou de ses branches avec envahissement de la graisse péri rénale.
	T3b : la tumeur se développe dans la veine cave et le thrombus s'étend à la veine cave dans sa portion sous diaphragmatique.
	T3c : développement de la tumeur dans la veine cave et le thrombus atteint l'oreillette droite.
T4	La tumeur s'est propagée au-delà du fascia de Gerota (la loge rénale), et dans certain cas dans la glande surrénale.

La lettre « N » : indicateur du nombre de ganglions lymphatiques atteints

N	Atteinte ganglionnaire
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux (à proximité) ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de propagation tumorale dans les ganglions lymphatiques voisins.
N1	Métastase au niveau d'un seul ganglion.
N2	Plusieurs ganglions métastasés.

La lettre « M » : indicateur de la présence de métastases

M	Stade métastatique
MX	Incapacité d'évaluer la présence de métastases.
M0	Absence de métastases.
M1	Présence d'une ou de plusieurs métastases.

Annexe 2 : consentement éclairé pour étude génétique

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

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

CONSENTEMENT ECLAIRE POUR ETUDE GENETIQUE

Je soussigné(e), Nom Prénom

Date de naissance reconnais avoir été informée par l'étudiant(e)
..... des caractéristiques des examens génétiques qui seront
réalisés à partir du prélèvement qui m'a été effectué.

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

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

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

Tierce personne :

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

Signature du médecin :

Signature du biologiste :

Annexe 3 : 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 personnels:

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

L'objectif de la présente étude est d'identifier les facteurs de risque du CCR dans une population de patients algériens à travers une étude statistique, et de rechercher d'éventuelle association entre le polymorphisme C677T de la MTHFR et la survenue du cancer du rein, à travers la réalisation d'une étude transversale de type cas-témoin.

Patients et méthodes

Notre étude statistique a porté sur une population de 100 malades diagnostiqués avec un CCR, à partir desquels nous avons sélectionné un échantillon de 20 patients pour le génotypage moléculaire. 20 témoins présumés sains ont été également recrutés. L'étude moléculaire a été réalisée sur ces 20 sujets après extraction d'ADN à partir des leucocytes, le génotypage du polymorphisme C677T de la MTHFR a été effectué par PCR/RFLP.

Résultats

Dans notre population d'étude, nous avons remarqué que le sexe masculin est plus affecté par le CCR. La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 50 et 70 ans. Plusieurs types histologiques ont été observés parmi nos patients, mais le type le plus représenté était le carcinome à cellules claires (63%). Ainsi, les grades de Fuhrman 2 et 3 ont été les plus fréquents. Selon les calculs de l'OR et de la valeur P, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes étudiés (patients et témoins) que soit pour le génotype CT ($P=0,05$) ou pour le génotype TT ($P=0,83$).

Conclusion

À travers cette étude nous avons pu constater que le type de CCR le plus commun est le carcinome à cellules claires. Nous pouvons dire que le polymorphisme C677T de la MTHFR ne peut être considéré comme un facteur de risque pour le carcinome à cellules rénales. Cependant compte tenu de la taille de notre échantillon, ces résultats ne peuvent être concluants.

Mots clés : diabète infantile, MTHFR, PCR-RFLP, facteurs de risque, polymorphisme C677T.

Abstract

Kidney cancer is a complex heterogeneous disorder known for its late diagnosis and poor prognosis. Over the years, its incidence and mortality have been increasing, prompting researchers to look for new risk factors that may provide better therapeutic follow-up for patients with the disease.

The objective of the present study is to identify the risk factors of RCC in a population of Algerian patients through a statistical study, and to search for a possible association between the C677T polymorphism of MTHFR and the occurrence of kidney cancer, through the realization of a cross-sectional case-control study.

Patients and methods

Our statistical study focused on a population of 100 patients diagnosed with RCC, from which we selected a sample of 20 patients for molecular genotyping. 20 presumed sound witnesses were also recruited. The molecular study was performed on these 20 subjects after DNA extraction from leukocytes, the genotyping of the MTHFR C677T polymorphism was performed by PCR / RFLP.

Results

In our study population, we noticed that the male sex is more affected by the RCC. The age group most affected is between 50 and 70 years old. Several histological types were observed among our patients, but the most represented type was clear cell carcinoma (63%). Thus, the grades of Fuhrman 2 and 3 were the most frequent.

According to the OR and P-value calculations, no statistically significant difference was observed between the two groups studied (patients and controls) for either the CT genotype ($P = 0.05$) or the TT genotype ($P = 0.83$).

Conclusion

Through this study we have found that the most common type of RCC is clear cell carcinoma. We can say that the C677T polymorphism of MTHFR cannot be considered as a risk factor for renal cell carcinoma. However, given the size of our sample, these results cannot be conclusive.

Keywords: infant diabetes, MTHFR, -PCR-RFLP, risk factors, C677T polymorphism.

ملخص

سرطان الكلى هو حالة مرضية معقدة وغير متجانسة معروفة بتشخيصها المتأخر والتكهن السيئ. على مر السنين، ازداد معدل حدوثه ومعدل وفياته، مما دفع الباحثين للبحث عن عوامل خطر جديدة قد توفر متابعة علاجية أفضل للمرضى الذين يعانون من هذا المرض.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد عوامل الخطر لسرطان الخلايا الكلوية في مجموعة من المرضى الجزائريين من خلال دراسة إحصائية، والبحث عن ارتباط محتمل بين تعدد الأشكال MTHFR C677T وحدث سرطان الكلية، من خلال إجراء دراسة مستعرضة من نوع حالة شاهد.

المرضى والأساليب

ركزت دراستنا الإحصائية على عدد 100 مريض من السكان تم تشخيصهم بسرطان الخلايا الكلوية، والتي قمنا باختيار عينة من 20 مريضا من أجل التتميط الجيني الجزيئي. تم أيضا تجنيد 20 من الشهود من المفترض في صحة جيدة. أجريت الدراسة الجزيئية على هذه الحالات 20 بعد استخراج الحمض النووي من الكريات البيضاء، تم تنفيذ التتميط الجيني لتعدد الأشكال C677T من MTHFR بتقنية PCR / RFLP

النتائج

في مجتمع دراستنا، لاحظنا أن الجنس الذكر هو الأكثر تأثرا بسرطان الخلايا الكلوية. تتراوح الفئة العمرية الأكثر تضرراً بسرطان الخلايا الكلوية بين 50 و70 عامًا. لوحظت عدة أنماط نسيجية بين مرضانا، لكن النوع الأكثر تمثيلاً كان سرطان الخلية الواضح (63%). وكانت الدرجات من 2 و3 Fuhrman الأكثر شيوعاً. وفقاً لحسابات OR و P-value، لم يلاحظ أي فرق معتد به إحصائياً بين المجموعتين المدرستين (المرضى والضوابط) للنمط الجيني CT (P = 0.05) أو النمط الجيني TT (P = 0.83)

الاستنتاج

من خلال هذه الدراسة وجدنا أن النوع الأكثر شيوعاً من سرطان الخلايا الكلوية هو سرطان الخلايا الواضحة. يمكننا القول إن تعدد الأشكال C677T من MTHFR لا يمكن اعتباره عامل خطر لسرطان الخلايا الكلوية. ومع ذلك، نظراً لحجم العينة، لا يمكن أن تكون هذه النتائج قاطعة.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري للأطفال، MTHFR، PCR-RFLP، عوامل الخطر، تعدد الأشكال C677T

Implication du polymorphisme C677T de la MTHFR dans la genèse du cancer du rein

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

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

L'objectif de la présente étude est d'identifier les facteurs de risque du CCR dans une population de patients algériens à travers une étude statistique, et de rechercher d'éventuelle association entre le polymorphisme C677T de la MTHFR et la survenue du cancer du rein, à travers la réalisation d'une étude transversale de type cas-témoin.

Patients et méthodes

Notre étude statistique a porté sur une population de 100 malades diagnostiqués avec un CCR, à partir desquels nous avons sélectionné un échantillon de 20 patients pour le génotypage moléculaire. 20 témoins présumés sains ont été également recrutés. L'étude moléculaire a été réalisée sur ces 20 sujets après extraction d'ADN à partir des leucocytes, le génotypage du polymorphisme C677T de la MTHFR a été effectué par PCR/RFLP.

Résultats

Dans notre population d'étude, nous avons remarqué que le sexe masculin est plus affecté par le CCR. La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 50 et 70 ans. Plusieurs types histologiques ont été observés parmi nos patients, mais le type le plus représenté était le carcinome à cellules claires (63%). Ainsi, les grades de Fuhrman 2 et 3 ont été les plus fréquents. Selon les calculs de l'OR et de la valeur P, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes étudiés (patients et témoins) que soit pour le génotype CT ($P=0,05$) ou pour le génotype TT ($P=0,83$).

Conclusion

À travers cette étude nous avons pu constater que le type de CCR le plus commun est le carcinome à cellules claires. Nous pouvons dire que le polymorphisme C677T de la MTHFR ne peut être considéré comme un facteur de risque pour le carcinome à cellules rénales. Cependant compte tenu de la taille de notre échantillon, ces résultats ne peuvent être concluants.

Mots clefs : Carcinome à cellules rénale, MTHFR, polymorphisme C677T, étude rétrospective, PCR/RFLP.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire du CHUC (Université Salah Bounider, Constantine 3).

Laboratoire de Biologie Moléculaire (Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Date de soutenance : 01/07/2018