

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



Université des frères Mentouri Constantine 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de biologie animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

**Mémoire de master 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 :

---

**Thème**

**Implication du polymorphisme rs3025039 du gène *VEGF* et la  
susceptibilité au cancer du rein : méta-analyse**

---

Présenté et soutenu par : BOUFABA Hanane

Le : 22 / 9 /2021

**BOUHALFAYA Afaf**

**Jury d'évaluation :**

**Président :** SEDRATI Khadidja (MCB. Université des frères Mentouri, Constantine 1)

**Encadrant :** CHELLAT Djalila (Prof. Université des frères Mentouri, Constantine 1)

**Examineur :** SEMMAME Ouarda (MCB. Université des frères Mentouri, Constantine 1)

**Année universitaire  
2020-2021**



## REMERCIEMENTS

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

*Nos plus beaux et tendres remerciements s'adressent au **Pr CHELLAT Djalila** l'encadreur de ce travail, pour son intérêt et son soutien, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de notre mémoire.*

*Précieux et Sincères remerciements :*

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

*A Dr **SEMMAME Ouarda** d'avoir accepté d'examiner ce travail, nous la remercions également pour ses conseils pertinents.*

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

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

## *Dédicaces*

Tout d'abord je remercie **Allah** de m'avoir donné la force de faire ce travail et de le terminer avec succès

Je remercie mon amie et partenaire dans cette recherche

**"Afaf Bouhalfaya"**

**Je dédie ce travail à :**

À ma famille, mes très chers parents **Ahcène** et **Houria**. Source d'amour et d'affection et le secret de mon succès

**À mon frère Abdennour,**

À mes chères sœurs

**Roukia, Kaouther, Malek et Ouissale**

**Et El Hassen**

À ma grand-mère **mama Aziza**

À mes chers cousins **Azzedine** et **Youcef**

À toute ma famille **Boufafa** et ma famille **Boudoucha**

À tous mes amis du groupe de la **Génétiq**

Promotion 2020-2021

À mes chers amis :

**Amira Chili, Amel Bara, Meriem Bensiroud, Maroua Ayad, Nada Ait- Hamoudi, Nihed Imami et Rayane Boukaabour**

*Hanane*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail ...*

*A la lumière de mes yeux et le bonheur de ma vie **mon père Noureddine** qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance et courage.*

*A **ma chère maman***

*Pour son affection, sa patience, sa compréhension, son écoute permanente et son soutien sans égal dans les moments les plus difficiles de ma vie. Je prie Dieu, le tout puissant, de vous accorder santé et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour sans jamais vous décevoir.*

*A **ma grand-mère**, merci pour tout ce que vous faites pour moi, depuis tant d'années, tu resteras la plus proche de mon cœur, que Dieu te fasse miséricorde et te mette en paix.*

*A **ma chère sœur Hanane** et **mon frère Fathi** pour leurs soutiens et leurs encouragements tout au long de la réalisation de ce travail.*

*A toute ma famille*

*A mes meilleures amies que j'aime beaucoup : **Linda, Amina, Hanane, Mona, Djahida, Nessrine, Wissal, Sihem, Rayen, Rania.***

# Table des matières

Remerciements et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction ..... 1

## Partie bibliographique

**Chapitre 1 : Le rein** 3

1. Le rein ..... 3

1.1. Généralités ..... 3

1.2. Anatomie et histologie du rein ..... 3

1.2.1. Anatomie ..... 3

1.2.2. Vascularisation rénale ..... 4

1.2.3. Histologie du rein ..... 4

1.3. Physiologie rénale ..... 5

**Chapitre 2 : Cancer du rein** 7

1. Epidémiologie..... 7

2. Anatomopathologie ..... 7

2.1. Classification OMS..... 8

2.2. Types histologiques..... 8

2.2.1. Carcinome rénale à cellules claires (CRCC)..... 8

2.2.2. Carcinome papillaire ..... 9

2.2.3. Carcinome chromophile..... 9

3. Facteurs de risque du cancer du rein ..... 9

3.1. Facteurs de risque exogènes ..... 9

3.1.1. Tabagisme ..... 9

3.1.2. Excès de poids corporel ..... 10

3.1.3. Consommation d'alcool ..... 10

3.1.4. Activité physique ..... 10

3.1.5. Régime alimentaire ..... 11

3.2.	Antécédents médicaux .....	11
3.2.1.	Hypertension artérielle .....	11
3.2.2.	Maladie rénale chronique et calculs rénaux .....	11
3.2.3.	Diabète .....	11
3.3.	Facteurs de risque professionnels .....	12
3.3.1.	Amiante .....	12
3.3.2.	Hydrocarbures aromatiques polycycliques .....	12
3.3.3.	Tétrachloroéthylène .....	12
3.3.4.	Essence et autres produits pétroliers.....	12
3.3.5.	Hémodialyse .....	12
3.3.6.	Rayonnement .....	12
3.4.	Facteurs de risque endogènes .....	13
3.4.1.	Maladie de von Hippel-Lindau (VHL).....	13
3.4.2.	Sclérose tubéreuse de Bourneville .....	13
3.4.3.	Syndrome de Birt-Hogg-Dubé .....	13
3.4.4.	Léiomyomatose héréditaire .....	13
3.4.5.	Carcinome rénal papillaire héréditaire (CRPH).....	13
3.5.	Facteurs pronostiques .....	14
3.5.1.	Facteurs anatomiques .....	14
3.5.1.1.	Classification TNM.....	14
3.5.1.2.	Stadification TNM .....	14
3.5.1.3.	Facteurs histologiques.....	15
3.5.2.	Facteurs biologiques, moléculaires et génétiques .....	15
4.	Diagnostic .....	15
4.1.	Circonstances de diagnostic .....	15
4.1.1.	Symptômes.....	15
4.1.2.	Examen clinique .....	16
4.1.2.1.	Interrogatoire .....	16
4.1.3.	Examen physique .....	16
4.1.4.	Examen radiologique .....	16
4.1.4.1.	Echographie abdominale .....	16

4.1.4.2. Tomodensitométrie abdominale (TDM) ou scanner .....	16
4.1.4.3. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).....	17
4.1.5. Examens biologiques .....	17
4.1.6. Place de la biopsie tumorale .....	17
5. Traitement .....	17
5.1. Traitement chirurgical .....	17
5.1.1. Tumeurs localisées (stade T1 et T2 de la classification TNM).....	17
5.1.2. Tumeurs localement avancées (de stade T3a à T4) mais non métastatiques.	17
5.2. Traitements médicamenteux .....	17
5.3. Radiothérapie.....	18

### **Chapitre 3 : Génétique du cancer du rein** 19

1. Génétique de la maladie de VHL : gène <i>VHL</i> .....	19
2. Génétique du syndrome BHD : gène <i>FLCN</i> .....	20
3. Génétique du HLRCC : gène <i>FH</i> .....	21
4. Syndrome des paragangliomes héréditaires lié à <i>SDHB</i> .....	21
5. Complexe de sclérose tubéreuse .....	22
6. Variants pathogènes de <i>BAP1</i> .....	22
7. Syndrome de Cowden .....	22
8. Gène étudié .....	23
8.1. Vascular Endothelial Growth Factor .....	23
8.1.1. Protéine de VEGF .....	23
8.1.2. Structure de VEGF .....	23
8.1.3. Fonctions et rôles de VEGF .....	24
8.2. Gène <i>VEGF</i> et son polymorphisme .....	24
8.2.1. Gène VEGF .....	24
8.2.2. Polymorphisme génétique du VEGF .....	24

### **Partie pratique**

1. Type d'étude.....	26
2. Prélèvement et extraction d'ADN.....	26

3. Génotypage du polymorphisme I/D du gène <i>ECA</i> pour l'ADN des témoins extrait....	27
3.1. Réaction en chaine de polymérisation : PCR.....	27
3.1.1. Préparation du mélange réactionnel.....	27
3.1.2. Contrôle des produits de PCR.....	28
4. Méta-analyse.....	29
4.1 Conduite de recherche.....	29
4.1.1. Sélection des études.....	29
4.1.1.1. Critères d'inclusion.....	29
4.1.1.2. Critères d'exclusion.....	30
4.2 Extraction des données.....	30
4.3 Analyse statistique.....	30
<b>Résultats et discussions.....</b>	<b>31</b>
1. Caractéristiques des études incluses.....	31
2. Association entre le polymorphisme rs3025039 du <i>VEGF</i> et le carcinome rénal...	32
<b>Conclusion et prospectives. ....</b>	<b>37</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>39</b>
<b>Annexes</b>	
<b>Résumés</b>	

## Liste des abréviations

<b>ADN:</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>AGE :</b>	Alteration de l'État Générale
<b>BBP :</b>	Bleu de Bromophénol
<b>BET:</b>	Bromure d'Ethidium
<b>BHD :</b>	syndrome Birt-Hogg-Dubé
<b>BRCA1 :</b>	abréviation de <i>Breast Cancer 1</i> , ou BAP1.
<b>Ca IX :</b>	Anhydrase Carbonique IX
<b>CCR :</b>	Carcinome des Cellules Rénales
<b>CR :</b>	Cancer du Rein
<b>CRCC :</b>	Carcinome Rénale à Cellules Claires
<b>CRP :</b>	<i>C Reactive Protein</i> , en français : Protéine C Réactive
<b>CRPH :</b>	Carcinome Rénal Papillaire Hériditaire
<b>CST :</b>	Complexe de Sclérose Tubéreuse
<b>dNTP:</b>	Désoxyribonucléotides Triphosphates
<b>ECA :</b>	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
<b>EDTA :</b>	Acide Éthylène Diamine Tétracétique
<b>EPO:</b>	Érythropoïétine
<b>FH :</b>	Fumarate Hydratase
<b>FLCN :</b>	Folliculine
<b>GLUT 1:</b>	<i>Glucose Transporter 1</i> , en français : Transporteur de Glucose 1.
<b>HIF :</b>	<i>Hypoxia-Inducible Factor</i> , en français : Facteur Induit par l'Hyoxie
<b>HLRCC :</b>	<i>Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma</i>
<b>HWE :</b>	Equilibre de Hardy Weinberg
<b>IC :</b>	Intervalles de Confiance
<b>IMC :</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>IRM :</b>	Imagerie par Résonnance Magnétique
<b>KDa:</b>	Kilo Dalton
<b>LAM :</b>	Lymphangioliomyomatose
<b>LDH :</b>	Lactate DésHydrogénase (enzyme)

<b>LOH:</b>	<i>Loss Of Heterozygosity</i> , en français: Perte d'Hétérozygotie
<b>MET :</b>	Gène MET appelé aussi <i>tyrosine-protein kinase Met</i>
<b>MITF :</b>	<i>Melanocyte Inducing Transcription Factor</i> , en français : facteur de transcription induisant les mélanocytes
<b>MiTF :</b>	<i>Microphthalmia Associated Transcription Factor</i> , en français : Facteur de Transcription associé à la Microphthalmie.
<b>mTOR :</b>	<i>mammalian Target Of Rapamycin</i>
<b>Nrf2 :</b>	<i>Nuclear factor erythroid-2-related factor 2</i> , en français : Facteur nucléaire lié à 2
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ORs :</b>	<i>Odds Ratios</i>
<b>PCR :</b>	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>PCR-RFLP :</b>	<i>PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
<b>PDGF :</b>	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i> , en français : Facteur de croissance Dérivé des Plaquettes
<b>PGL:</b>	Paragangliomes
<b>PHD:</b>	<i>Prolyl Hydroxylase Domain</i>
<b>PIGF :</b>	<i>Placental Growth Factor</i>
<b>PNN :</b>	PolyNucléaire Neutrophile
<b>PTEN :</b>	<i>Phosphatase and TENsin homolog</i> , en français : homologue de la Phosphatase et de la TENsin.
<b>pVHL:</b>	protéine VHL
<b>Rbx1:</b>	<i>RING-box protein 1</i>
<b>SDH :</b>	Succinate DésHydrogénase.
<b>SDHB :</b>	Succinate DésHydrogénase B
<b>SDHD :</b>	Succinate DésHydrogénase D
<b>SDS :</b>	Dodécylsulfate de sodium
<b>SNP :</b>	Polymorphismes Nucléotidiques Simples
<b>STB :</b>	Sclérose Tubéreuse de Bourneville
<b>TBE:</b>	Tris Borate EDTA
<b>TDM :</b>	Tomodensitométrie abdominale
<b>TFE3 :</b>	<i>Transcription Factor E3</i>

<b>TFEB:</b>	<i>Transcription Factor EB</i>
<b>TGF:</b>	<i>Transforming Growth Factor</i> , en français : facteur de croissance transformant.
<b>TNM:</b>	<i>Tumor-Nodes-Metastasis</i> , en français : Tumeur-Nœuds (ganglions)-Métastases.
<b>TSC1 et TSC2:</b>	<i>Tuberous Sclerosis 1/2</i> , en français : Sclérose Tubéreuse 1/2
<b>UTR:</b>	<i>Untranslated Regions</i> , en français : les Régions non Traduites
<b>UV:</b>	Ultra-Violet
<b>VEGF:</b>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> , en français : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
<b>VHL:</b>	Von Hippel-Lindau

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b>	Anatomie du rein .....	<b>3</b>
<b>Figure 2 :</b>	Schéma montrant la localisation des reins.....	<b>4</b>
<b>Figure 3 :</b>	Schéma montrant une coupe sagittale d'un rein .....	<b>5</b>
<b>Figure 4 :</b>	Schéma montrant la structure du néphron.....	<b>6</b>
<b>Figure 5 :</b>	Les mutations de VHL entraînent l'augmentation des gènes impliqués dans la tumorigénèse via l'accumulation de HIF.....	<b>20</b>
<b>Figure 6 :</b>	Structure du VEGF.....	<b>23</b>
<b>Figure 7 :</b>	Position chromosomique du gène VEGF.....	<b>24</b>
<b>Figure 8 :</b>	Profil de migration électrophorétique sur gel d'agarose à 2% des fragments amplifiés par PCR .....	<b>30</b>
<b>Figure 9 :</b>	Forest plot pour les études des populations caucasiennes.....	<b>34</b>
<b>Figure 10 :</b>	Funnel plot (biais de publications) .....	<b>37</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Composition du mélange réactionnel de la PCR .....	<b>28</b>
<b>Tableau 2 :</b> Programmation du thermocycleur .....	<b>29</b>
<b>Tableau 3 :</b> Caractéristiques des 8 études cas-témoins sur le polymorphisme rs3025039 du <i>VEGF</i> et le carcinome rénal incluses dans cette méta-analyse.....	<b>32</b>
<b>Tableau 4 :</b> Résultats de la méta-analyse incluant les 8 études cas-témoins.....	<b>34</b>
<b>Tableau 5 :</b> Résultats d'analyse pour les asiatiques.....	<b>35</b>
<b>Tableau 6 :</b> Résultats d'analyse pour les caucasiens.....	<b>35</b>

Le cancer est une maladie de l'ADN conduisant à une prolifération cellulaire incontrôlée en rapport avec l'accumulation d'altérations génétiques, parfois constitutionnelles (**Lièvre et Puig, 2005**).

Le cancer du rein (CR) représente environ 3% des cancers de l'adulte et 85% de l'ensemble des tumeurs rénales (**El Roumy, 2007**). Le type de cancer le plus courant qui prend naissance dans le rein est le carcinome à cellules rénales (CCR) (**Graham et al., 2018**). Ce dernier est l'un des cancers les plus létaux de tous les cancers urologiques (**Campbell et Lane, 2012**).

Le CCR est une pathologie complexe qui se compose de plusieurs sous-types histologiques, dont les plus fréquents sont le carcinome rénal à cellules claires (CRCC), le carcinome papillaire et le carcinome chromophile (**Zhan et al., 2020**).

Il présente une évolution extrêmement variable, allant de la petite tumeur de découverte fortuite à la maladie agressive d'emblée métastatique observée dans près d'un tiers des cas.

Les facteurs de risque identifiés du cancer du rein comprennent le tabagisme, l'obésité ainsi que certaines expositions professionnelles. Il se développe plus fréquemment chez l'homme que chez la femme avec un âge médian au moment du diagnostic autour de 60 ans (**Edeline & Rioux, 2008**).

Le CCR est une maladie très hétérogène dont le pronostic est très variable. Les facteurs de pronostic du CCR comprennent des facteurs anatomiques (classification TNM, taille de la tumeur), histologiques (grade de Fuhrman, sous-type histologique), cliniques (symptômes et état de performance) et moléculaires (**Volpe et Patard, 2010**). En plus le stade tumoral et le grade nucléaire sont les facteurs pronostiques les plus anciennement connus et les mieux identifiés dans la littérature (**Benjelloun et al., 2009**).

Des études moléculaires récentes ont suggéré que le polymorphisme des gènes contribue à la tumorigenèse. Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), un mitogène spécifique des cellules endothéliales, a été considéré comme un contributeur majeur au développement du CCR. Le VEGF est un stimulateur essentiel de l'angiogenèse pathologique et physiologique qui agit sur les cellules endothéliales vasculaires et favorise la croissance des vaisseaux sanguins humains pendant la croissance tumorale, permettant l'invasion et les métastases, et le rôle de l'angiogenèse a été un dénominateur récurrent du CCR lié au VEGF. Par conséquent, il sera utile de mieux comprendre la pathogenèse moléculaire du CCR, ce qui

peut aider à prédire le CCR et à développer des agents ciblés pour traiter cette maladie (**Wang et al., 2017**).

Dans cette étude, nous avons réalisé une méta-analyse actualisée pour le polymorphisme rs3025039 afin de clarifier davantage les associations gène-pathologie.

### **Notre travail consiste à faire :**

- Une recherche bibliographique sur le rein (anatomie, histologie et physiologie), le cancer du rein (épidémiologie, facteurs de risque, carcinogenèse, diagnostic, traitement et pronostic) ainsi sur la génétique du cancer du rein et le facteur de croissance endothélial vasculaire VEGF.
- Une prospection par une méta-analyse sur l'implication du polymorphisme rs3025039 du gène *VEGF* dans la carcinogenèse rénale.

## 1. Le rein

### 1.1. Généralités

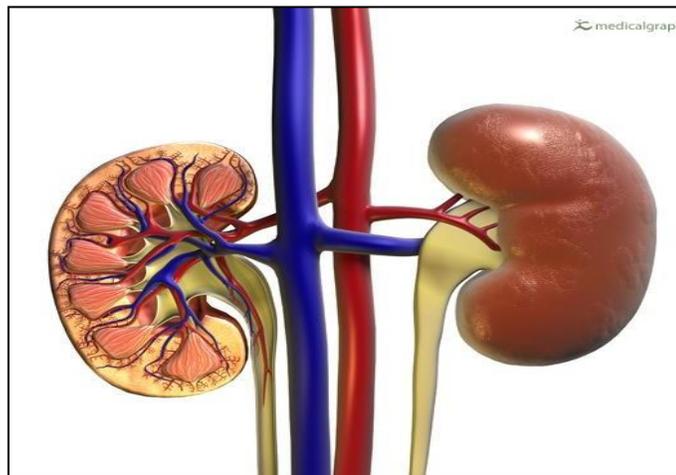
Les reins font partie de l'appareil urinaire, ils sont normalement au nombre de deux (**Rabiller, 2013**). Les reins sont des organes complexes et sont essentiels au maintien des fonctions normales du corps (**Miriam, 1998**).

Les deux reins siègent à droite et à gauche du rachis juste en dessous de diaphragme (**Schäffler et Menche, 2004**).

### 1.2. Anatomie et histologie du rein

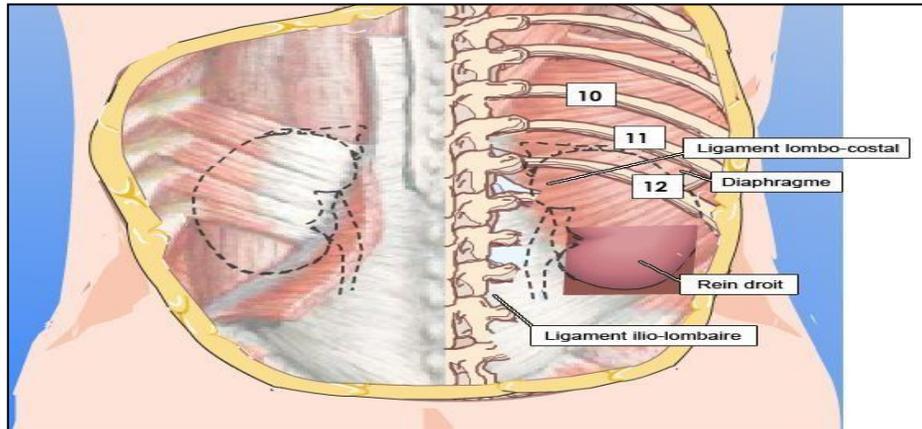
#### 1.2.1 Morphologie

Les reins sont des organes de couleur brun-rouge, chaque rein dont la forme ressemble à celle d'un haricot, mesure environ 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur, il pèse environ 150g (**Schäffler et Menche, 2004 ; Hamaidi, 2017**) (Figure 1).



**Figure 1** : Anatomie du rein (W1).

Le rein droit est habituellement un peu plus bas et un plus peu petit (différence de 0,5 cm) que le rein gauche (**Gougoux, 2004**). Situés dans l'espace rétropéritonéal, où ils se projettent par leur face postérieure dans la région lombaire, ils sont placés entre la 11<sup>ème</sup> vertèbre thoracique et la 3<sup>ème</sup> lombaire pour le rein gauche et 12<sup>ème</sup> vertèbre thoracique et l'espace entre la 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> lombaire pour le rein droit à cause de la pression du foie sus-jacent (**Hamaidi, 2017**) (Figure 2).



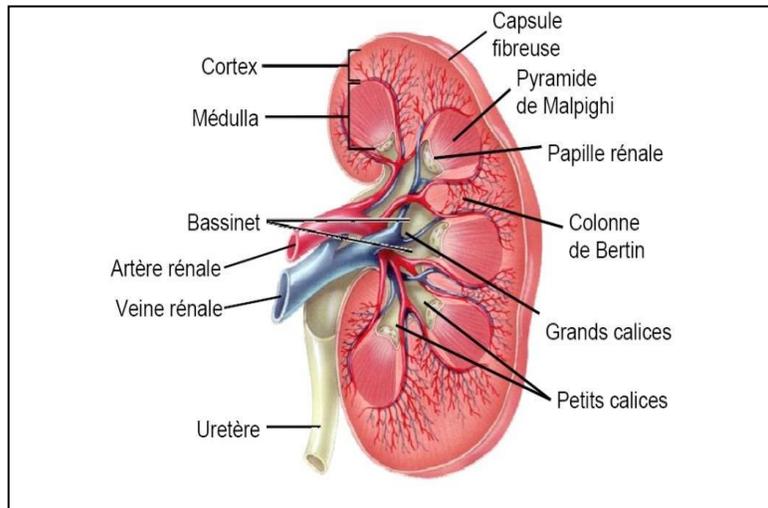
**Figure 2** : Schéma montrant la localisation des reins (W2).

### 1.2.2 Vascularisation rénale

La vascularisation rénale est assurée par l'artère rénale et la veine rénale (Rabiller, 2013). Les reins reçoivent 20% du débit cardiaque de 5 à 6 L par minute (Gougoux, 2004).

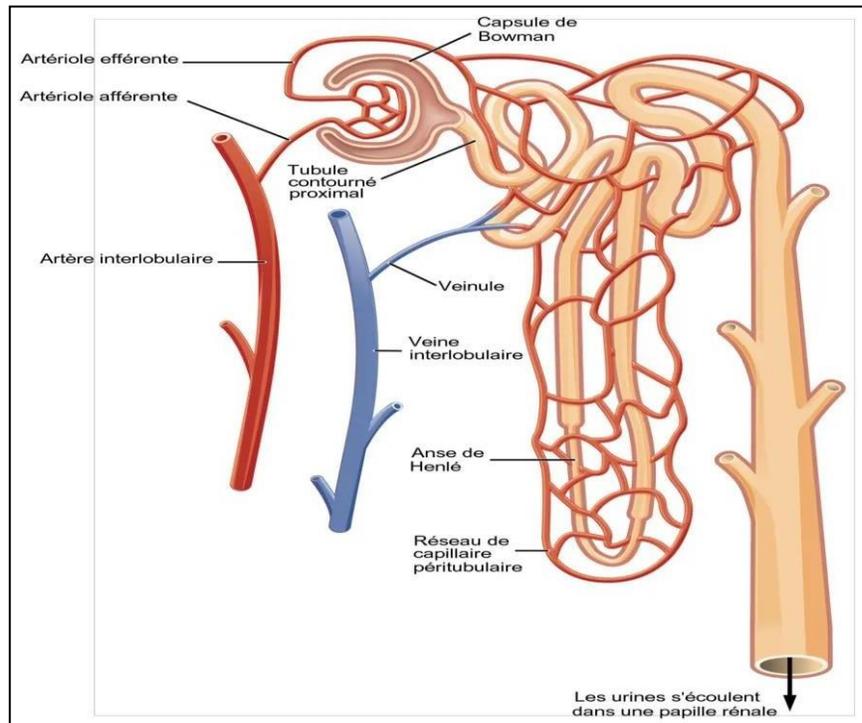
### 1.2.3 Histologie du rein

Une coupe sagittale des reins montre une région externe d'environ 1 cm d'épaisseur, le **cortex**, entourant une région interne, la **médullaire** (Gougoux, 2004). La partie médullaire est formée par les pyramides de Malpighi, dont la base s'appuie sur le cortex et le sommet pénètre dans la médullaire profonde. Le sommet des pyramides forme les papilles rénales (Figure 3) (Bernard, 2013).



**Figure 3 :** Schéma montrant une coupe sagittale d'un rein  
(W4).

Chaque rein contient environ un million d'unités fonctionnelles ou **néphrons**, chaque néphron est constitué de deux structures ; un corpuscule rénal et un système tubulaire (**Aparicio et al., 2009 ; Hamaidi, 2017**). Le corpuscule rénal est la réunion d'une composante vasculaire (la glomérule) et d'une composante épithéliale (la capsule de Bowman), le système tubulaire constitué de trois parties : le tube contourné proximal, l'anse de Henlé (situé dans la médullaire, en forme de U) et le tube contourné distal (Figure 04) (**Goucoux, 2004 ; Hamaidi, 2017**).



**Figure 4** : Schéma montrant la structure du néphron (W5).

### 1.3. Physiologie rénale

Le rôle le plus connu des deux reins consiste en la production d'urine (Rabiller, 2013). Les fonctions des reins sont :

- Maintien de l'homéostasie de l'organisme : les reins sont des organes impliqués dans le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique (Hamaidi, 2017 ; Hoibian, 2018).

- Elimination d'une variété de déchets produits par le métabolisme normal de l'organisme ().

- Réabsorption des nutriments essentiels tels que le glucose et les acides aminés

**(Hamaidi, 2017).**

- Sécrétion d'une variété d'hormones telles que l'érythropoïétine, le calcitriol (la forme active de vitamine D), les prostaglandines et la rénine **(Bessaguet & Desmoulière, 2020).**

Le cancer du rein (CR) est l'une des dix formes de cancer les plus courantes chez l'homme et la femme (**Li et Kaelin, 2011**). Le CR n'est pas une maladie unique ; il est composé d'un certain nombre de cancers qui se produisent dans le rein, chacun ayant une histologie différente, présentant une évolution clinique différente, répondant différemment à la thérapie et causé par un gène différent (**Linehan et al., 2010**). 90% ou plus de ces cancers sont considérés comme étant d'origine épithéliale et sont désignés sous le nom de carcinome des cellules rénales (CCR) (**Li et Kaelin, 2011**).

Le CCR est un adénocarcinome, qui représente 90 à 95% des tumeurs rénales malignes primitives, moins de 10% des tumeurs du rein sont bénignes (**Hamaidi, 2017 ; Ryan, 2019**). Il englobe plus de 10 sous-types histologiques et moléculaires (**Hsieh et al., 2017**).

Le CCR tend à entraîner la formation de thrombus dans la veine rénale, qui s'étend parfois à la veine cave, le CCR métastase le plus souvent aux ganglions, aux poumons, aux glandes surrénales, au foie, au cerveau et aux os (**Ryan, 2019**).

## 1. Epidémiologie

Le CR représente 3% des cancers, il est situé en troisième position des tumeurs urologiques après le cancer de la prostate et le cancer de la vessie mais c'est le plus meurtrier.

En Amérique du Nord, en Australie/Nouvelle-Zélande et en Europe, les taux étaient supérieurs à 10 pour 100 000 chez les hommes et à 5 pour 100 000 chez les femmes (sauf en Europe du Sud) (**Ferlay et al., 2015**).

En Afrique et dans les îles du pacifique, les taux d'incidence sont les plus faibles (moins de 1,5 pour 100 000). Sur les 144 000 décès par cancer du rein (1,7% de tous les décès) estimés en 2012, 75 000 (52%) se situaient dans des régions plus développées (**Ferlay et al., 2015**).

En Algérie, le cancer du rein est plus rare tant chez l'homme que chez la femme, et le taux de mortalité est très élevé. 150 cas de CR sont enregistrés chaque année (**Harira et al., 2016**).

## 2. Anatomopathologie

L'examen pathologique de la pièce est essentiel dans l'identification des tumeurs rénales, qui suit les recommandations internationales (**Charles et al., 2010**). Il est actuellement basé sur la classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (2016).

Cet examen est réalisé à partir des pièces de néphrectomie totale ou partielle, il est basé sur une première étape macroscopique suivie de prélèvements de la tumeur et des tissus environnants (tissu rénal non tumoral, sections chirurgicales vasculaires et des ganglions, l'uretère et surrénale, etc.) qui permettront de porter un diagnostic histologique de la tumeur et de préciser les facteurs pronostiques histopathologiques (Eble, 1998 ; Charles *et al.*, 2010).

### 2.1 Classification OMS

L'OMS a détaillé les tumeurs du rein au niveau anatomopathologique et génétique en 2016. Cette classification définit les différents types histologiques de cancer du rein (Duval, 2018 ; Bensalah *et al.*, 2019) (Annexe 01).

### 2.2 Types histologiques

Il existe un certain nombre de types de cancers du rein, avec des caractéristiques histologiques différentes (Linehan *et al.*, 2003). Les sous types histologiques les plus fréquents de CR sont : le carcinome rénal à cellules claires, le carcinome papillaire et le carcinome chromophile (Bensalah *et al.*, 2019).

#### 2.2.1 Carcinome rénale à cellules claires (CRCC)

Le carcinome rénal à cellules claires (CRCC) est le type histologique le plus fréquent (Bai *et al.*, 2021). Il est responsable de la plupart des décès liés au cancer (Hsieh *et al.*, 2017). Il représente 65% des tumeurs rénales et 75% des CCR (Hamaidi, 2017 ; Bai *et al.*, 2021). Le CRCC trouve son origine à partir du tube contourné proximal (Hamaidi, 2017).

Macroscopiquement, les tumeurs sont globulaires et bien délimitées, saillantes à partir du cortex rénal, avec une pseudo-capsule, la tumeur est typiquement jaune dorée en raison du contenu riche en lipides des cellules, les nécroses, les hémorragies et la calcification sont communément présentes (Hamaidi, 2017).

Microscopiquement, le CRCC se caractérise par un cytoplasme riche en lipides et en glycogène, son architecture peut varier avec des modèles solides, alvéolaires et/ou acinaires, et contient fréquemment un réseau de vaisseaux à parois fines (Hsieh *et al.*, 2018). Au niveau histologique, le CRCC est constitué de cellules à cytoplasme clair ou éosinophile dans un réseau vasculaire fin (Hamaidi, 2017).

### 2.2.2 Carcinome papillaire

Le carcinome papillaire est le deuxième type le plus couramment rencontré de CCR (Hamaidi, 2017). Il représente 10 à 15% des CCR (Sibony et Vieillefond, 2008). Il survient également plus fréquemment chez l'homme autour de cinquième décennie (Compérat et Camparo, 2012). Les carcinomes papillaires sont divisés en deux types, chacun avec des caractéristiques spécifiques :

**Type 1** : constitué de papilles bien dessinées bordées de cellules basophiles ;

**Type 2** : comportent des papilles moins bien dessinées, le revêtement épithélial est pseudostratifié, fait de grandes cellules éosinophiles (Sibony et Vieillefond, 2008).

Macroscopiquement, le carcinome papillaire est bien délimité avec une pseudocapsule, de couleur jaune ou marron (Hamaidi, 2017). Microscopiquement, les carcinomes papillaires sont des carcinomes comportant des papilles, c'est-à-dire des structures plus ou moins fines centrées par un axe vasculaire bordé par un revêtement épithélial (Sibony et Vieillefond, 2008). Au niveau histologique, le carcinome papillaire contient généralement des cellules épithéliales malignes formant des papilles et des tubules (Hsieh *et al.*, 2018).

### 2.1.3 Carcinome chromophile

Le carcinome chromophile représente 5 à 10% des carcinomes rénaux et se forme à partir des cellules intercalaires B et du canal collecteur, le CCR chromophile ne peut pas être classé avec le système de grade de Fuhrman en raison de son atypie nucléaire innée (Hamaidi, 2017).

Macroscopiquement, le CCR chromophile se présente sous forme d'une grande masse solide relativement homogène sans nécrose ou calcification, bien délimitée, sans capsule, de couleur chamois. La taille médiane de la tumeur est de 6 cm, plus grande que dans les autres sous-types (Compérat *et al.*, 2012 ; Hamaidi, 2017).

Microscopiquement, l'architecture tumorale est le plus souvent sous forme de grappes de cellules solides ou trabéculaires avec un cytoplasme léger et flocculant (Yddoussalah *et al.*, 2018).

## 3. Facteurs de risque du cancer du rein

### 2.3 Facteurs de risque exogènes

#### 3.1.1 Tabagisme

Le tabagisme a été classé par le centre international de recherche sur le cancer et le ministère américain de la santé et des services sociaux comme cancérigène. L'impact du

risque de cancer du rein est modeste : chez les fumeurs actuels, le risque d'infection est modeste : chez les fumeurs actuels, le risque d'infection est d'environ 30% et 15% pour les anciens fumeurs par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé.

Sur la base des preuves épidémiologiques, le tabagisme a une relation entre le risque et la quantité de tabac consommée. Le risque et la quantité de tabac fumé par jour, ainsi que le risque diminuent avec l'augmentation du nombre d'années d'arrêt du tabac. Dans les pays développés, le nombre total de décès par cancer est de 6% dû au tabagisme (Scelo et Larose, 2018).

### 3.1.2 Excès du poids corporel

L'association entre l'excès de poids corporel et le risque de cancer du rein a été largement rapportée dans de grandes cohortes (Wang et Xu, 2014). L'excès de poids corporel a été très majoritairement évalué par une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC ; en kilogrammes par mètre carré). Il a été estimé qu'un IMC élevé est responsable de 26 % des cas de cancer du rein dans le monde. Les résultats sont cohérents d'une étude à l'autre, démontrant une augmentation significative du risque avec l'augmentation du tour de taille et du rapport taille-hanche. Il n'existe pas non plus de données sur les avantages de la perte de poids et/ou de la stabilisation à long terme d'un IMC plus faible en association avec le risque de cancer du rein.

### 3.1.3 Consommation d'alcool

Plusieurs méta-analyses et de vastes études de cohorte prospectives ont été réalisées sur l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer. Toutes les études ont signalé une réduction du risque chez les buveurs 20% par rapport aux non-buveurs ou aux buveurs légers (Lee *et al.*, 2007). Comme il n'y a pas d'association entre la consommation de boissons non alcoolisées, ni l'apport total en liquides et le risque de cancer du rein, et comme l'effet de la consommation d'alcool ne diffère pas en fonction du type de boissons alcoolisées, l'exposition à l'éthanol joue probablement un rôle mécaniste (Wozniak *et al.*, 2015).

### 3.1.4 Activité physique

Une vaste analyse de cohortes prospectives a montré que l'activité physique était associée à une réduction modeste du risque de cancer (Boorjian, 2014).

Tous les types d'activités physiques confondus, la catégorie d'activité la plus élevée peut réduire le risque de 13% par rapport à la catégorie la plus faible (Moore *et al.*, 2016).

Le comportement sédentaire, mesuré par le temps passé assis, ne semble pas augmenter le risque de cancer du rein. L'influence de l'activité physique sur le risque de cancer du rein n'est pas claire. L'activité physique comme facteur de risque indépendant de l'excès de poids corporel et de l'hypertension n'a pas été démontrée.

### 3.1.5 Régime alimentaire

Il n'existe pas de preuves épidémiologiques concluantes sur l'alimentation et le risque de cancer du rein dans la littérature. Les résultats sur l'apport en fruits et légumes provenant des études de cohortes prospectives sont non significatifs, où une réduction modeste du risque dans les catégories dont la consommation de fruits et légumes a été la plus élevée. En outre, les études qui ont examiné l'apport en matières grasses et en protéines en relation avec le risque de cancer du rein ont pour la plupart rapporté des associations nulles (Scelo et Larose, 2018).

## 3.2 Antécédents médicaux

### 3.2.1 Hypertension artérielle

Les médicaments anti hypertenseurs ont également été associés à un risque accru de cancer du rein, mais il est difficile de distinguer l'effet de l'affection de celui du traitement (Sun *et al.*, 2015).

### 3.2.2 Maladie rénale chronique et calculs rénaux

Les données suggèrent que l'augmentation du risque est plus prononcée chez les noirs que chez les blancs (Hofmann *et al.*, 2015). Un lien entre des antécédents de calculs rénaux et un risque ultérieur de cancer du rein a été rapportée dans plusieurs études cas-témoins, mais les études de cohorte prospectives n'ont pas été concluantes, ce qui indique que les biais de surveillance et de déclaration peuvent avoir augmenté artificiellement les estimations de risque dans les études cas-témoins (Shih *et al.*, 2014).

### 3.2.3 Diabète

L'association entre le diabète sucré et le risque de cancer du rein a été évaluée dans plusieurs études de cohorte prospectives, avec quelques preuves suggestives d'un effet biologique indépendant des comorbidités du diabète, telles que l'obésité et l'hypertension. Des antécédents de diabète seraient associés à un risque excédentaire de 40 % de cancer du rein (Harding *et al.*, 2015).

### **3.3 Facteurs de risque professionnels**

#### **3.3.1 Amiante**

Deux études de cohortes, l'une portant sur des isolateurs et l'autre sur l'amiante ont rapporté des taux de mortalité significativement élevés pour le cancer du rein. Les enquêtes sur les autopsies et les études d'autopsies et des études sur les animaux ont montré que le risque de cancer des cellules rénales est plus élevé chez les travailleurs exposés à l'amiante que chez les travailleurs exposés à d'autres substances (**Janout et Janoutová, 2004**).

#### **3.3.2 Hydrocarbures aromatiques polycycliques**

Les travailleurs des fours à coke et à charbon exposés à des niveaux élevés d'hydrocarbures aromatiques polycycliques ont été signalés comme présentant un risque accru de cancer du rein (**Janout et Janoutová, 2004**).

#### **3.3.3 Tétrachloroéthylène**

Des études de mortalité ont suggéré que les travailleurs de la blanchisserie et du nettoyage à sec de blanchisserie pouvaient présenter un risque accru de cancer du rein (**Janout et Janoutová, 2004**).

#### **3.3.4 Essence et autres produits pétroliers**

Les ouvriers des raffineries de pétrole et les employés des stations-service ont été suggérés comme étant plus exposés au risque de cancer du rein. Mais, de récents examens d'études de cohorte ont rapporté des résultats contradictoires. Dans l'ensemble, les preuves d'associations entre le cancer du rein avec des expositions professionnelles spécifiques sont encore peu concluantes (**Janout et Janoutová, 2004**).

#### **3.3.5 Hémodialyse**

Il existe une incidence accrue de la maladie kystique acquise du rein, qui prédispose au cancer des cellules rénales, chez les patients sous dialyse rénale, surtout chez les hommes. Certains patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (à long terme) qui sont traités par dialyse sur une longue période peuvent développer des kystes dans leurs reins. Des cancers des cellules rénales peuvent se développer à partir des cellules qui tapissent ces kystes (**Janout et Janoutová, 2004**).

#### **3.3.6 Rayonnement**

Les radiations ionisantes semblent augmenter le risque de cancer des cellules rénales, en particulier chez les patients traités pour une ankylose rénale, et chez les patients traités pour une spondylarthrite ankylosante et le cancer du col de l'utérus, mais les effets

sont faibles (Janout et Janoutová, 2004).

### 3.4 Facteurs de risque endogènes

Les formes héréditaires de cancer du rein sont rares (2% des cancers du rein). Les patients développent souvent des lésions bilatérales ou multifocales à un âge plus jeune, comparées aux formes sporadiques. De nombreuses maladies génétiques sont associées à une augmentation de la fréquence des cancers du rein. Les principales sont les suivantes :

#### 3.4.1 Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)

C'est la cause la plus fréquente des formes familiales de cancer du rein. C'est une phacomatose héréditaire rare (1/36 000 naissances) à transmission autosomique dominante impliquant la mutation du gène *VHL* sur le bras court du chromosome 3. Cette maladie est caractérisée par la formation de tumeurs et de kystes dans différentes parties du corps, dont les reins. Les tumeurs apparaissent habituellement chez les jeunes adultes. La maladie de VHL fait augmenter le risque de carcinome à cellules claires du rein (Ait Driss, 2018).

#### 3.4.2 Sclérose tubéreuse de Bourneville

La STB est une affection héréditaire autosomique dominante. Elle est associée à des angiomyolipomes et des kystes rénaux multiples dans 57% des cas et à des CCR dans 4%. Les gènes suppresseurs impliqués sont les gènes *TSC1* et *TSC2*. Des hamartomes multiples sont associés (Ait Driss, 2018).

#### 3.4.3 Syndrome de Birt-Hogg-Dubé

La maladie BHD est une maladie génétique à transmission autosomique dominante rare. Les patients développent préférentiellement des carcinomes chromophobes ainsi que des oncocytomes. Des lésions cutanées (fibrofolliculomes), ainsi que des pneumothorax. Le syndrome est lié à la mutation du gène *BHD* (Ait Driss, 2018).

#### 3.4.4 Léiomyomatose héréditaire

Syndrome autosomique dominant lié à une mutation du gène de la fumarate hydratase, cette maladie associe des léiomyomes cutanés et utérins ainsi que des CCR papillaires de type 2 agressifs (Ait Driss, 2018).

#### 3.4.5 Carcinome rénal papillaire héréditaire (CRPH)

Est une forme héréditaire de cancer du rein caractérisée par le développement de multiples carcinomes papillaires dans les deux reins. On l'appelle aussi carcinome papillaire à cellules rénales de type 1 (Ait Driss, 2018).

### 3.5 Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostic sont des facteurs essentiels qui permettent de renseigner les patients sur leur maladie, de leur proposer les traitements adéquats. On distingue des facteurs pronostiques anatomiques, histologiques, cliniques et biologiques ou moléculaires (**Letang et al., 2009**). Les facteurs pronostiques du cancer du rein bien établis sont : la taille tumorale, le stade tumoral, le grade nucléaire et le type histologique (**Benjelloun et al., 2009**).

#### 3.5.1 Facteurs anatomiques

On distingue parmi les facteurs pronostiques classiques, les facteurs anatomiques pris en compte par la classification TNM (*Tumor-Nodes-Metastasis*) (**Benjelloun et al., 2009**). Et aussi la stadification TNM. Les facteurs anatomiques sont : la taille de la tumeur, l'invasion veineuse (veine rénale, veine cave inférieure), le dépassement de la capsule rénale, l'envahissement des ganglions loco-régionaux et l'existence de métastases à distance (**Patard et al., 2007**).

##### 3.5.1.1 Classification TNM

La classification TNM considérée comme la norme internationalement acceptée pour déterminer le stade tumoral, elle permet d'évaluer les caractéristiques d'un cancer selon des critères de propagations anatomiques locales, régionales et métastatiques à distance (**Davody, 2015 ; Hamaidi, 2017**). Chaque aspect individuel de TNM est appelé catégorie, la catégorie T décrit le site de la tumeur primaire, la catégorie N décrit la participation des ganglions lymphatiques régionaux, et la catégorie M décrit la présence ou non d'une propagation métastatique distante (**Hamaidi, 2017**) (Annex 02).

##### 3.5.1.2 Stadification TNM

Le stade TNM évalué régulièrement pour s'adapter aux nouvelles connaissances en matière de définition du pronostic ainsi qu'aux nouvelles techniques chirurgicales (**Edeline et Rioux-Leclercq, 2008**) (Annex 3).

### 3.5.1.3 Facteurs histologiques

Les facteurs histologiques comprennent le grade de la tumeur, le sous-type histologique du CCR (**Hamaidi, 2017**). Grade de Fuhrman était le premier système publié en 1982. Ces différents éléments permettent de définir quatre grades nucléaires (**Fuhrman et al., 1982**). Ce grade basé sur l'aspect des noyaux et des cellules cancéreuses à savoir leur taille, leur forme du noyau et leur prééminence du nucléole (**Hmaidi, 2017**) (Annexe 4).

### 3.5.2 Facteurs biologiques, moléculaires et génétiques

**Facteurs biologiques** : Hémoglobine, calcémie corrigée, LDH, CRP, plaquettes, PNN.

**Facteurs moléculaires et génétiques** : Anhydrase carbonique IX (CaIX), les facteurs de croissance et de l'endothélium vasculaire (VEGF), les facteurs induits par l'hypoxie (HIF), p53, PTEN, cadhérine E, CD44 (**Patard et al., 2013**).

## 4. Diagnostic

### 4.1 Circonstances de diagnostic

La grande majorité des tumeurs des cellules rénales sont retrouvées accidentellement (**Jayson et Sanders, 1998**).

L'utilisation de plus en plus répandue de l'échographie, de scanner abdominal et plus récemment de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis d'augmenter auprès de 70% le diagnostic des cancers du rein à un stade présymptomatique (**Charles et al., 2010**).

#### 4.1.1 Symptômes

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était d'environ 9 mois (extrêmes : 1 et 24 mois), car la symptomatologie du CR est polymorphe (**Benjelloun et al., 2009**). Nous résumons les symptômes ci-dessous :

- La douleur,
- L'hématurie isolée ou associée aux autres symptômes, la triade (hématurie + masse + lombalgie),
- Varicocèle,
- Masse lombaire et parfois coliques néphrétiques + insuffisance rénale (**Elroumy, 2007**).

Le CR reste asymptomatique jusqu'à un stade tardif de la maladie (**Hamaidi, 2017**).

- L'altération de l'état générale (AGE), comprenant l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement, ainsi que les sueurs nocturnes sont aspécifiques du CR, car

dans 10% des cas les signes généraux sont isolés et révélateurs du cancer à un stade avancé (**Charles et al., 2010**).

- Il a été rapporté qu'environ 20% de tous les patients diagnostiqués avec un CCR présentent des symptômes paranéoplasiques comme l'anémie, perte de poids, hypertension artérielle, hypercalcémie, fièvre, syndrome de Stauffer, polyglobulie et amylose (**Kim et al., 2003 ; Elroumy, 2007**).

#### **4.1.2 Examen clinique**

##### **4.1.2.1 Interrogatoire**

Il évalue l'état général du patient et l'évolution des signes clinique perçus par le patient. Il recherche des antécédents de cancer du rein dans la famille ou la notion de formes héréditaires (**Elroumy, 2007**).

##### **4.1.3 Examen physique**

Sera orienté vers les fosses lombaires par la palpation bi manuelle avec perception d'un contact lombaire, l'examen des aires ganglionnaires, et la recherche des signes de compression veineuse (varicocèle, et syndrome cave inférieure). La dissémination à distance est recherchée par la palpation du foie, l'examen pulmonaire, la palpation des reliefs osseux (**Elroumy, 2007**).

##### **4.1.4 Examen radiologique**

Le diagnostic repose principalement sur les examens radiologiques (**Hamaidi, 2017**).

###### **4.1.4.1 Echographie abdominale**

C'est le premier examen paraclinique dans la détection des masses rénales (**Elroumy, 2007**). Il permet de mettre en évidence une masse solide avec parfois des calcifications, elle permet simplement la mesure de la taille de la tumeur et l'étude des veines rénales et la cave inférieure à la recherche d'un envahissement (**Hamaidi, 2017 ; Bensalah et al., 2019**). Surtout, elle permet de guider la biopsie vers les territoires non nécrosés lorsque les tumeurs sont volumineuses (**Bensalah et al., 2019**).

###### **4.1.4.2 Tomodensitométrie abdominale (TDM) ou scanner**

La TDM est l'examen de référence en l'absence de contre-indications aux produits de contraste iodés (**Bensalah et al., 2019**). Cet examen sert pour l'évaluation des tumeurs rénales, il permet de diagnostiquer la tumeur, précise ces caractéristiques, il évalue l'extension loco-régionale, veineuse (**Bai et al., 2021**).

#### 4.1.4.3 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM peut être réalisée en complément du scanner afin de caractériser certaines tumeurs ou pour le diagnostic d'extension locale, en particulier de la veine cave inférieure (Hamaidi, 2017).

#### 4.1.5 Examens biologiques

L'examen biologique comprend généralement une formule sanguine et les paramètres permettant l'évaluation de la fonction rénale (Hamaidi, 2017).

#### 4.1.6 Place de la biopsie tumorale

La biopsie percutanée d'une tumeur rénale est recommandée lorsque le diagnostic histologique est susceptible de modifier la prise en charge thérapeutique (Bensalah *et al.*, 2019).

## 5. Traitement

### 5.1 Traitement chirurgical

#### 5.1.1 Tumeurs localisées (stade T1 et T2 de la classification TNM)

Le traitement chirurgical est le plus efficace. La néphrectomie peut être partielle pour des tumeurs de moins de 7cm et totale au-delà de 7cm. Elle peut être élargie si la tumeur rentre en contact avec la surrénale. Pour les petites tumeurs inférieures à 4 cm, il est possible d'avoir un traitement moins invasif, soit par radiofréquence ou cryoablation (Duval, 2018).

#### 5.1.2 Tumeurs localement avancées (de stade T3a à T4) mais non métastatiques

On propose l'exérèse le plus large possible dans un but curatif quand cela est possible. Pour les tumeurs T4, la survie est inférieure à 5% à 5 ans (Duval, 2018). Les lésions sont souvent incurables ou inextirpables, le plus souvent en raison de l'état général du patient (Charles *et al.*,2010).

### 5.2 Traitements médicamenteux

Un traitement médical n'est prescrit qu'aux patients ayant un cancer du rein métastatique. Il peut être envisagé seul ou après une néphrectomie. Historiquement, c'est l'immunothérapie qui était initialement proposée. Elle consiste à stimuler les défenses immunitaires du patient pour combattre plus efficacement la maladie. Depuis quelques

années, les médicaments de thérapies ciblées remplacent généralement l'immunothérapie. En effet, ces médicaments qui agissent sur des anomalies spécifiques aux cellules tumorales présentent une meilleure efficacité et sont mieux tolérés. Des associations de plusieurs thérapies ciblées sont parfois prescrites pour optimiser l'action thérapeutique (Bensalah *et al.*, 2019).

### **5.3 Radiothérapie**

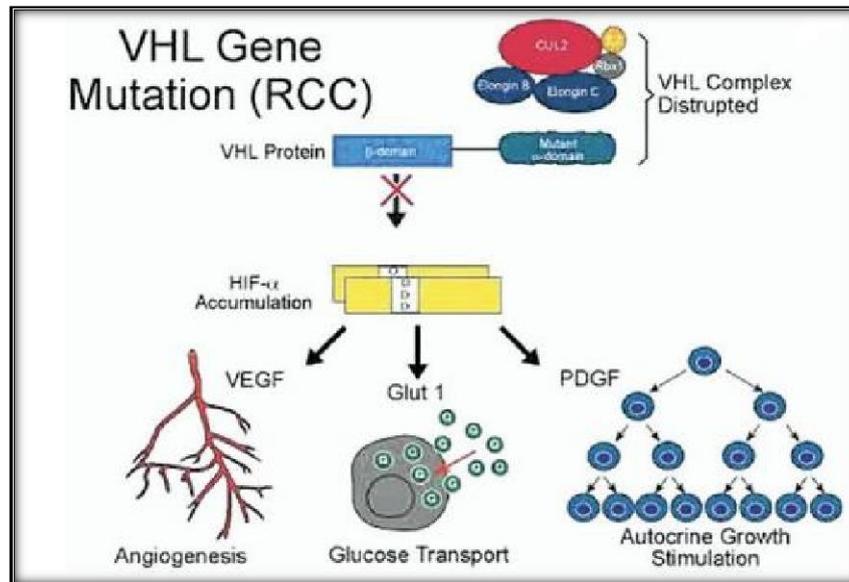
La radiothérapie est peu utilisée dans le traitement du cancer du rein, hormis pour les patients atteints de tumeurs très avancées. Elle est alors utilisée comme traitement palliatif pour soulager les symptômes liés aux métastases formées au niveau du cerveau ou des os (Bensalah *et al.*, 2019).

Le cancer du rein n'est pas une maladie unique et uniforme ; Il s'agit en fait d'un certain nombre de types de cancers différents et spécifiques qui peuvent apparaître dans le rein. Chacun de ces différents types de cancer peut se caractériser par des histologies différentes, des évolutions cliniques différentes, des réponses différentes à un certain nombre de thérapies variées et une association avec des altérations de différents gènes suppresseurs de tumeurs ou oncogènes. Actuellement, il existe au moins douze gènes différents associés au développement du cancer du rein, les *VHL*, *MET*, *FLCN*, *TSC1*, *TSC2*, *TFE3*, *TFEB*, *MITF*, fumarate hydratase (*FH*), succinate déshydrogénase B (*SDHB*), succinate déshydrogénase D (*SDHD*), et *PTEN*. Chacun de ces gènes est impliqué dans la régulation des mécanismes anciens et essentiels impliquant la capacité de la cellule unique à répondre à la privation de nutriments dans le milieu environnant et à modifier son métabolisme en conséquence. Ainsi, ces voies génétiques sont impliquées dans la capacité de la cellule à répondre aux changements d'oxygène, de fer, de nutriments ou d'énergie qui pourraient limiter la croissance et les altérations avantageuses qui peuvent surmonter cela et favoriser la croissance sont intrinsèquement utiles dans la tumorigenèse (**Linehan et Ricketts, 2013**).

### 1. Génétique de la maladie de VHL : Gène *VHL*

Une analyse de liaison génétique a été réalisée dans des familles atteintes de la maladie de VHL afin d'identifier le locus VHL sur le chromosome 3p25. Des mutations germinales du gène *VHL* sont détectées dans près de 100 % des familles. Avec plus de 420 mutations uniques de tous types signalés.

VHL est un gène suppresseur de tumeur classique dans lequel les deux copies du gène doivent être inactivées pour le développement de la tumeur (**Nordstrom-O'Brien et al., 2010**). Des mutations du gène VHL avec inactivation ultérieure de l'allèle sauvage de VHL sont également trouvées dans un pourcentage élevé de tumeurs de patients atteints de CCR sporadique à cellules claires.



**Figure 5** : Mutations de VHL entraînent l'augmentation des gènes impliqués dans la tumorigénèse via l'accumulation de HIF (**Linehan, Walther, Zbar, 2003**).

La protéine VHL (pVHL) fait partie d'un complexe multiprotéique E3 ubiquitine ligase, comprenant les élongines B et C, la culline-2 et Rbx1, qui cible les protéines pour qu'elles soient ubiquitinées par le protéasome. pVHL fonctionne comme le site de reconnaissance du substrat pour la famille des facteurs de transcription HIF (hypoxia-inducible factor alpha). Pendant la normoxie, HIF est hydroxylé sur des prolines critiques par le prolyle de HIF prolyl hydroxylase (PHD), ce qui permet la liaison de HIF à pVHL et sa dégradation par le complexe E3 ligase.

La PHD a besoin de cofacteurs -ketoglutarate, ascorbate, du fer et de l'oxygène moléculaire pour fonctionner. Sous hypoxie, HIF n'est pas hydroxylée par PHD et, par conséquent, n'est pas ciblée par pVHL. Soit une réduction des niveaux d'oxygène cellulaire ou des mutations de VHL qui abrogent l'élongine C ou la liaison HIF conduisent à l'accumulation de HIF, entraînant l'expression des cibles transcriptionnelles de HIF qui soutiennent la néo-angiogenèse [érythropoïétine (EPO), facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)]. La prolifération cellulaire [facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), facteur de croissance transformant (TGF-)] et le métabolisme du glucose [transporteur de glucose 1 (GLUT 1)] (**Majmundar et al., 2010**).

## **2. Génétique du syndrome BHD : Gène *FLCN***

Le locus de la maladie de BHD a été localisé sur le chromosome 17p par une analyse de liaison génétique dans les familles BHD, et des mutations germinales dans un

nouveau gène, la folliculine (FLCN), ont été identifiées chez les personnes atteintes de BHD (Nickerson *et al.*, 2002).

La majorité des 149 mutations uniques de *FLCN* signalées dans les familles BHD sont des protéines tronquées et prédites comme étant inactivantes, bien que des mutations faux-sens de *FLCN* aient été signalées. Le taux global de détection des mutations avoisine les 85 %. (Lim *et al.*, 2010).

### 3. Génétique du HLRCC : Gène *FH*

Il a été décrit une association de léiomyomes cutanés et utérins avec des tumeurs rénales dans deux races et le locus HLRCC a été cartographié sur le chromosome 1q42-44. Par la suite, des mutations germinales dans le gène de la fumarate hydratase (*FH*) ont été identifiées dans des familles de HLRCC. Plus de 130 mutations *FH* uniques de tous types ont été signalées avec un taux de détection des mutations proche de 90%. La *FH* code pour le fumarate hydratase, une enzyme du cycle de Krebs qui convertit le fumarate en malate est située dans la matrice mitochondriale. L'activité de l'enzyme fumarate hydratase est réduite dans les lignées cellulaires lymphoblastoïdes et fibroblastiques établies à partir de patients atteints de HLRCC, et était plus faible dans les lignées cellulaires présentant des mutations faux-sens de la protéine *FH* que dans les cellules portant une protéine *FH* tronquée (Tomlinson *et al.*, 2002)

Les mutations germinales du gène *FH* et d'une LOH sur le chromosome 1q42 entraîne une accumulation de fumarate dans le cytoplasme des cellules rénales et des tissus des patients atteints de HLRCC. Ce qui entraîne une activation aberrante de deux voies : a) la voie HIF et b) la voie de réponse antioxydante Nrf2 (Tong *et al.*, 2011)

### 4. Syndrome des paragangliomes héréditaires lié à *SDHB*

Le cancer du rein déficient en succinate déshydrogénase (*SDH-RCC*) se caractérise par des tumeurs rénales bilatérales, multifocales et précoces (<40 ans), héritées de manière autosomique dominante d'une manière et peuvent être trouvées dans le cadre de paragangliomes héréditaires de la tête du cou (PGL) et de phéochromocytomes surrenaliens ou extra-surrenaliens héréditaires (Vanharanta *et al.*, 2004)

La succinate déshydrogénase (*SDH*) est une enzyme à plusieurs sous-unités qui fonctionne en tant que complexe dans la membrane mitochondriale interne et convertit le

succinate en fumarate, ce qui génère des équivalents réducteurs pour alimenter le processus de production d'énergie (Selak *et al.*, 2005).

## 5. Complexe de sclérose tubéreuse

Le complexe de sclérose tubéreuse (CST) est une maladie autosomique dominante qui présente une variété de manifestations dans de multiples tissus, y compris de sévères atteintes neurologiques graves dues à la présence de tubercules corticaux cérébraux, des angiofibromes faciaux, une lymphangioliomyomatose pulmonaire (LAM) et des angiomyolipomes rénaux (AM). Les patients TSC développent un carcinome rénal à une fréquence similaire à celle de la population générale (2 à 3 %) mais avec un âge d'apparition plus précoce. Des mutations germinales dans le gène *TSC1* sur le chromosome 9q34 qui code pour hamartin ou le gène *TSC2* sur le chromosome 16p13, qui code pour la tubérine, sont responsables de ce trouble multi systémique. TSC1/TSC2 forment un complexe de protéines qui régule négativement l'axe mTOR et les mutations de l'un ou l'autre gène peuvent abroger la fonction du complexe et entraîner l'activation de mTOR (Crino *et al.*, 2006).

## 6. Variants pathogènes de BAP1

La protéine-1 associée à BRCA1 (BAP1), un gène suppresseur de tumeur qui code pour une déubiquitinase nucléaire, qui fait partie du complexe de désubiquitinase répressive du groupe Polycomb qui est impliqué dans la progression du cycle cellulaire et la modification de la chromatine. Il a été trouvé inactivé à la fois somatiquement et germinalement dans le mélanome uvéal et le mésothéliome malin. Les tumeurs associées à la BAP1- présentaient une LOH sur le chromosome 3p où se trouve BAP1 et une perte de coloration de la protéine BAP1 par immunohistochimie, familles de mélanomes uvéaux, de mélanomes cutanés et de mésothéliomes malins avec des mutations germinales de BAP1 (Rai *et al.*, 2016)

## 7. Syndrome de Cowden

Le facteur de transcription associé à la microphthalmie (MiTF), un membre de la famille MiTF joue un rôle essentiel dans l'homéostasie des mélanocytes, et la dérégulation de MiTF est associée à la maladie du mélanome, ce qui le caractérise comme un oncogène du mélanome. Des études épidémiologiques ont noté une association phénotypique entre le mélanome et le cancer du rein, et le séquençage de MITF a révélé une fréquence plus

élevée de la variante germinale MITF p.E318K chez les patients atteints soit de CCR, soit de CCR et de mélanome (Bertolotto et al., 2011)

## 8. Gène étudié

### 8.1 Vascular Endothelial Growth Factor

#### 8.1.1 Protéine VEGF

Le VEGF est un facteur pro-angiogénique majeur, crée en 1989, la famille des VEGFs est constituée de sept (7) protéines, les VEGF : A, B, C, D, E, F et le PlGF (Placental Growth Factor), chacune de ces protéines a un rôle et un mode d'action différent, dont le principal est le VEGF-A (appelé VEGF) (Edeline *etal.*,2010 ; Reille-Seroussi, 2014).

#### 8.1.2 Structure de VEGF

Le VEGF est une glycoprotéine homodimérique antiparallèle de 45 KDa dont deux monomères sont reliés par deux ponts disulfures (cystéines 51 et 60), chaque monomère est constitué de 7 brins  $\beta$  et de 2 hélices  $\alpha$ , La région N-terminale du VEGF est constituée de l'hélice  $\alpha_1$ , Un autre motif particulier de la structure des monomères de VEGF est une région appelée nœud à cystéines. (Reille-Seroussi, 2014).

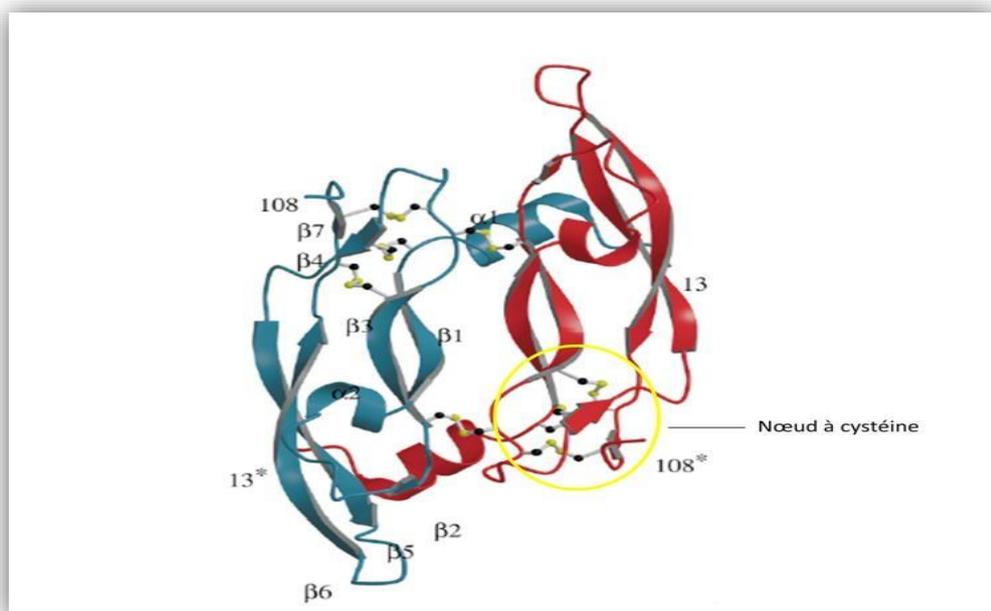


Figure 6 : Structure du VEGF (Reille-Seroussi, 2014).

### 8.1.3 Fonction et rôle du VEGF

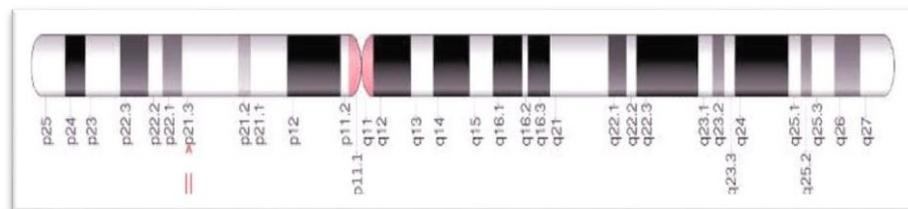
Le VEGF joue un rôle particulièrement important dans la carcinogénèse du CRCC, par son rôle primordial dans la néoangiogénèse (Ferrara&Gerber, 2003). Ainsi que, il joue un rôle clé dans l'angiogénèse tumorale (Reille-Seroussi, 2014).

Ce facteur de croissance est également impliqué dans le développement de différentes pathologies telles que l'arthrite, les maladies cardiovasculaires, certaines complications du diabète, la rétinopathie, le psoriasis ou encore le cancer (Gacche & Meshram, 2014). Ce facteur de croissance est surexprimé dans de nombreux cancers (Ferrara, 2004). Son expression est fortement régulée (Reille-Seroussi, 2014).

## 8.2. Gène *VEGF* et son polymorphisme

### 8.2.1. Gène *VEGF*

Le gène codant pour le VEGF est situé sur le chromosome 6 à l'endroit emplacement 6p21.3, et comprend une région codante de 14 kb avec 8 exons et 7 introns (Vincenti *et al.*, 1996). Et code une forme longue de 206acides aminés (Verhoest, 2014).



**Figure 7 :** Position chromosomique du gène VEGF  
(W3).

### 8.2.2. Polymorphisme génétique du VEGF

Des études précédentes ont examiné l'association des polymorphismes du *VEGF* dans le carcinome à cellules rénales, et plusieurs polymorphismes du *VEGF* ont été typé: *VEGF*-2578C>A (rs699947), -460T>C (rs833061), +405C>G (rs2010963), et +936C > (rs3025039) (Sáenz-López *et al.*, 2012).

De nombreuse SNP dans le promoteur et les régions non traduites (UTR) 5' et 3' sont présents dans les gènes de la famille du VEGF (Scartozzi *et al.*, 2012). Les régions 5' et 3' UTR contiennent des éléments régulateurs clés qui sont sensibles à l'hypoxie (Minchenko *et al.*, 1994), et contribuent à la grande variabilité de la production de VEGF entre les tissus (Vaziri *et al.*, 2010). Par exemple, le SNP 936 C/T dans l'UTR 3' influence

les concentrations plasmatiques circulantes (**Watson *et al.*, 2000**) et l'expression du VEGF dans les tissus tumoraux (**Renner *et al.*, 2000**).

Le polymorphisme +936 C/T : nommé aussi rs3025039, un polymorphisme du gène VEGF spécifiquement VEGF-A, est localisé dans la région 3' UTR sur le chromosome 6 à la position chromosomique 43752536 (**Scartozzi *et al.*, 2012**) et à la position nucléotidique +936.

Les génotypes de *VEGF* 936 C>T pourraient être utilisés pour classer les patients en fonction du risque de développer un CCR post-transplantation afin d'améliorer le dépistage et la gestion des traitements immunosuppresseurs (**Bodeau *et al.*, 2017**).

- **Autres polymorphismes du gène VEGF A**

Le polymorphisme -2578 C/A ou rs699947 : est aussi un polymorphisme du gène VEGF-A (**Scratozzi *et al.*, 2012**). Il s'agissait d'une transition C A à la position nucléotidique -2578 par rapport au site de début de traduction (**Brogan *et al.*, 1999**), située à la position chromosomique : 43736389 dans la région promotrice (**Scratozzi *et al.*, 2012**).

**Le polymorphisme -460 T/C ou rs833061** : polymorphisme du gène VEGF-A situé dans la position chromosomique 34737486 et localisé dans la région promotrice du gène VEGF (**Scratozzi *et al.*, 2012**).

**Le polymorphisme +405 C/G ou rs2010963** : polymorphisme du gène VEGF-A localisée dans la région 5' UTR dans la position chromosomique 43738350 (**Scratozzi *et al.*, 2012**).

### 1. Type d'étude

Afin d'apprendre et d'appliquer les techniques de biologie moléculaire (extraction d'ADN et PCR), nous avons dans un premier temps recruter des sujets en bonne santé apparente. Ces derniers ont été prélevés au sein de nos familles. Au total 10 témoins tout sexe confondu ont été recrutés.

Vu les conditions imposées par la *Covid 19*, nous n'avons pas pu accéder aux services hospitaliers afin de pouvoir prélever des patients atteints d'un CCR, de ce fait, nous avons opté pour faire une méta-analyse d'un polymorphisme du gène le plus étudié, en l'occurrence le gène *VEGF*.

### 2. Prélèvement et extraction d'ADN

Le prélèvement du sang des témoins a été fait par ponction veineuse sur tube EDTA. L'extraction d'ADN a été réalisée au niveau du laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire (Chaab Ersas, Université Frères Mentouri Constantine 1) en utilisant la méthode au NaCl selon les étapes suivantes :

- en premier temps, un traitement de lyse a été fait à l'aide d'une solution hypotonique (tampon de lyse),
- un traitement 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 rajoutée afin de dégrader et d'éliminer les protéines.
- du NaCl a été additionné 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.
- l'ADN obtenue est lavé avec de l'éthanol à 70% dans le but d'éliminer les autres impuretés.

### 3. Génotypage du polymorphisme I/D du gène *ECA* pour l'ADN des témoins extrait

#### 3.1 Réaction en chaîne de polymérisation : PCR

Le principe de la PCR est d'amplifier une région d'ADN d'intérêt, en utilisant une enzyme analogue à celle utilisée *in vivo*, résistante à une haute température pour pouvoir agir dans les conditions de la PCR. Au cours d'une PCR et afin de séparer les deux chaînes complémentaires d'ADN, une haute température est utilisée, en présence d'amorces de la région à amplifier. À chaque cycle, l'ADN est recopié et sa quantité est donc multipliée par deux.

##### 3.1.1 Préparation du mélange réactionnel

La réaction de polymérisation en chaîne est réalisée dans un mélange réactionnel qui comprend l'ADN extrait, la Taq polymérase, le MgCl<sub>2</sub>, les amorces et les quatre désoxyribonucléotides triphosphates (dNTP), dans une solution tampon en présence d'eau (Tableau 01).

**Tableau 1** : Composition du mélange réactionnel de la PCR

Composants	Vol (µl)/tube de PCR
H <sub>2</sub> O	4,02
MgCl <sub>2</sub>	0,3
Amorce sens	1
Amorce anti-sens	1
Tampon	1
Taq polymérase	0,08
dNTP	1,6
ADN	1
Total	10

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

**Amorce sens** : 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3'

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

#### Cycles de la PCR

La PCR est une réaction qui se base essentiellement sur la variation des températures et la redondance des cycles, elle est 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 02).

**Tableau 2 :** Programmation du thermocycleur

Nombre de cycles	Phase	Température	Durée
X 1	Dénaturation initiale	95°C	4 min
X 35	Dénaturation	95°C	30 s
	Hybridation	65°C	30 s
	Élongation	72°C	40 s
X 1	Élongation finale	72°C	4 min

### **3.1.2 Contrôle des produits de PCR**

La détection et l'analyse des produits de PCR peuvent être 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.

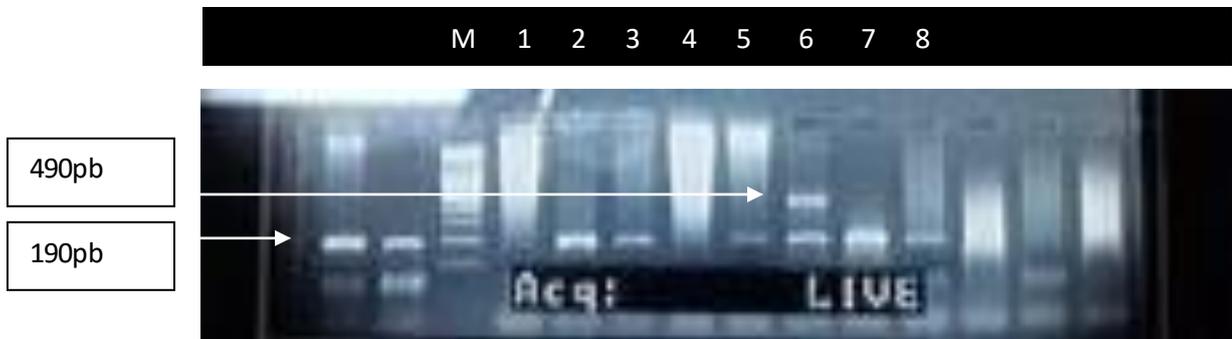
#### **Préparation du gel d'agarose**

- Mélanger 100 ml de tampon TBE (Tris Borate EDTA) avec 2 g d'agarose
- Le mélange précédent est mis dans four à micro-ondes afin de faire fondre l'agarose.
- Après avoir obtenu un liquide homogène, 10 µl de Bromure d'Ethidium (BET) sont ajoutés, un agent intercalant qui se fixe entre les bases nucléotidiques ce qui rendra l'ADN fluorescent lors de l'exposition aux UV.
- Une fois tiédi, le gel est coulé lentement 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**

- 3 µl de Bleu de Bromophénol (BBP) sont mélangés avec 10 µl d'ADN amplifié.
- Dépôt des échantillons dans les puits en laissant un puits pour le marqueur de taille.
- 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, 1-8 témoins

Homozygote II : une seule bande de 490pb ; hétérozygote : deux bandes : 490pb, 190pb ; homozygote DD : 190pb

## 4. Méta analyse

### 4.1 Conduite de recherche

Dans notre recherche, nous avons pris les résultats de diverses études qui ont traité l'association entre le polymorphisme rs3025039 du gène *VEGF* et le CCR. Les études collectées sont tirées de la littérature électronique à l'aide de plusieurs bases de données *Science Research, PubMed, Google Scholar* et *Researchgate*. En utilisant les mots clés suivants : polymorphisme, gène *VEGF*, Renal carcinoma. L'anglais est la langue maitresse de notre étude, en vue de sa facilité et son universalité.

#### 4.1.1. Sélection des études

Les études ainsi trouvées et utilisées pour la méta-analyse ont été sélectionnées selon les critères suivants :

##### 4.1.1.1. Critères d'inclusion

- Des études ainsi que des essais méthanalytiques portant sur l'association entre le polymorphisme rs3025039 du gène *VEGF* et le risque de développer un CCR.
- Les études suivent le plan « cas/témoins », en utilisant des méthodes de génotypage ou de phénotypage.

- Les rapports des odds ratios (ORs), et les intervalles de confiances (IC) à 95% étant fournis ainsi que la valeur P.
- La distribution du génotype parmi la population témoin doit être en équilibre de Hardy Weinberg (HWE).
- Seules les données moléculaires sont incluses dans notre analyse

### 4.1.1.2. Critères d'exclusion

- Les études examinant l'association du polymorphisme rs3025039 du gène *VEGF* et la susceptibilité au cancer de façon générale ou d'autre cancer.
- Les résumés dans lesquels il y a un manque de données.
- Les travaux réalisés sur des animaux ou des cellules, ainsi que les études *in vitro*, sont écartés.

## 4.2. Extraction des données

Les informations suivantes ont été extraites de chaque étude: nom du premier auteur, l'année de publication, région (ou pays), l'origine ethnique, la fréquence des sexes et l'âge moyen des sujets, la valeur de (HWE), la taille de l'échantillon, la méthode de génotypage et les fréquences génotypiques des patients et des témoins, les valeurs des ORs et P valeur.

## 4.3. Analyse statistique

Il s'agit d'une étude statistique basée sur le calcul de l'OR à Intervalle de Confiance (IC) de 95% et une valeur p inférieur à 5% dans le but de déterminer s'il existe une association significative entre le polymorphisme étudié et le CCR en utilisant la plateforme : MetaGenyo: Meta-Analysis of Genetic Association Studies.

## 1. Caractéristiques des études incluses

Au cours de notre investigation, plus de 4676 documents potentiels ont été trouvés dans le cadre de notre stratégie de recherche, dont 4 620 de (Google Scholar), 56 de (Pubmed). Un total de 8 études cas-témoins sont sélectionnées pour cette méta-analyse, selon nos critères d'inclusion et d'exclusion (Abe *et al.*, 2002 ; Bruyère *et al.*, 2010 ; Saenz-Lopez *et al.*, 2013 ; Lu *et al.*, 2015 ; Shen *et al.*, 2015 ; Xian *et al.*, 2015, Yang, 2015 ; Dasgupta *et al.*, 2019).

Les 8 études ont englobé un total de 4419 sujets répartis en : 1666 cas et 2753 témoins présumés sains. Les sujets sont des deux sexes, d'âge variable et venant de 6 pays différents et de deux groupes ethniques: asiatiques et caucasiens. Les caractéristiques détaillées des études incluses sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (**tableau 3**).

**Tableau 3 :** Caractéristiques des 8 études cas-témoins sur le polymorphisme rs3025039 du *VEGF* et le carcinome rénal incluses dans cette méta-analyse

Auteur et année	Groupe ethnique	Population	Technique de géotypage	n		Patients			Témoins			P.value HW-
				cas	tém	CC	TC	TT	CC	TC	TT	
Abe et al, 2002	Asiatique	Japonaise	PCR-RFLP	145	145	97	41	7	90	52	3	0,1461
Bruyère et al, 2010	Caucasien	Française	PCR-RFLP	47	196	29	17	1	141	53	2	0,2178
Saenz-Lopez et al, 2013	Caucasien	Espagnole	TaqMan	215	280	156	57	2	200	73	7	0,9123
Lu et al, 2015	Asiatique	Chinoise	PCR-RFLP	412	825	262	91	59	554	166	104	0
Shen et al, 2015	Asiatique	Chinoise	PCR-RFLP	360	360	224	81	55	240	73	46	0
Xian et al, 2015	Asiatique	Chinoise	PCR-RFLP	266	532	70	127	69	196	236	100	0,0558
Yang, 2015	Asiatique	Taiwanaise	TaqMan	191	375	122	59	10	232	121	22	0,2466
Dasgupta et al., 2019	Asiatique	Indienne	PCR-RFLP	30	40	15	9	6	8	16	16	0,2918

Des variations de l'expression des trois formes géotypiques chez les patients et les témoins ont été observées dans les résultats des études incluses dans la méta-analyse. Dans toutes les études cas-témoin de la méta-analyse, les cohortes des patients atteints d'un CCR présentent des fréquences du géotype CC plus élevées par rapport aux deux autres géotypes (TT et CC) excepté l'étude de Xian, 2015, où le géotype TC prédomine.

Concernant la cohorte des témoins, les fréquences du génotype CC prédominent également les deux autres génotypes (TT et TC) sauf pour **Xian, 2015** qui a déclaré des fréquences du génotype TC plus élevées chez les témoins.

Selon les valeurs de p mentionnées dans le tableau 1, deux études ne sont pas en équilibre de HW, celle publiée par Lu et al, 2015 et l'étude de Shen et al, 2015.

### **2. Association entre le polymorphisme rs3025039 du *VEGF* et le carcinome rénal**

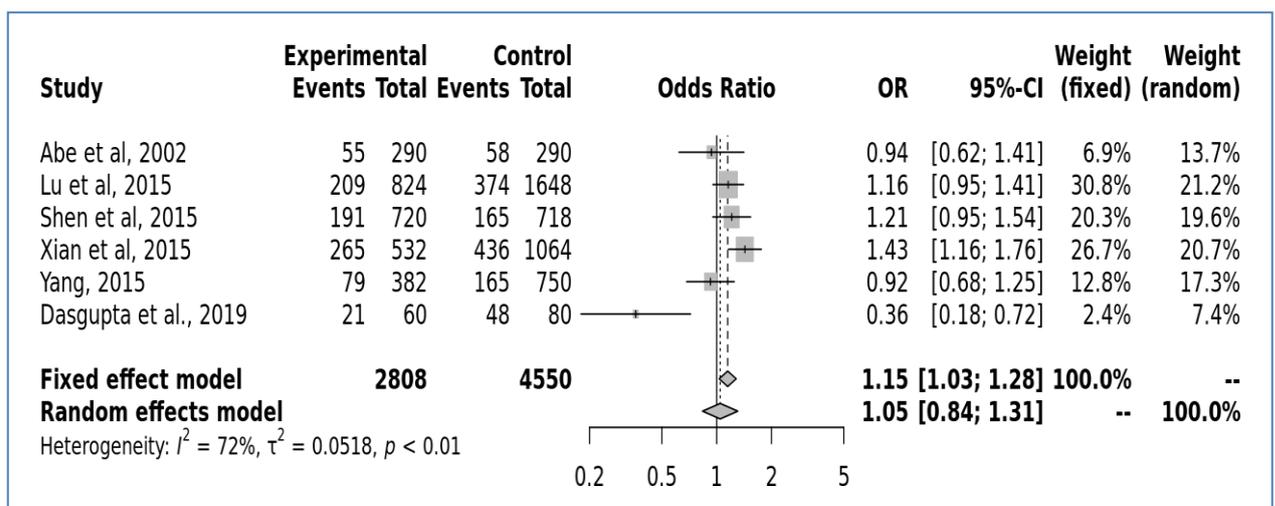
Le VEGF, un facteur de croissance qui régule l'angiogenèse, est impliqué dans la promotion de la prolifération des cellules endothéliales. La protéine VEGF joue probablement un rôle important dans le développement et la progression du cancer. Les chercheurs ont découvert que l'expression du *VEGF* est significativement liée au stade de la tumeur, à sa taille et au grade nucléaire chez les patients atteints de CCR à cellules claires. En outre, la surexpression du *VEGF* a été détectée dans la grande majorité des tissus du cancer du rein (Gong *et al.*, 2017). Actuellement, l'inhibition du VEGF est une thérapie pour le RCC (Albigeset *et al.*, 2011). Cependant, le gène du VEGF est hautement polymorphe et plusieurs SNP fonctionnels dans le gène du VEGF modifient l'expression de la protéine VEGF, affectant ainsi la croissance et la progression de la tumeur (Jakubowska *et al.*, 2008).

Les études de différentes populations ont été contradictoires et le rôle du polymorphisme 936C>T du gène *VEGF* dans la progression du CCR reste controversé. Comme la méta-analyse est un moyen fiable de combiner les informations de nombreuses études et peut donc fournir des réponses plus concluantes, nous avons décidé de regrouper tous ces résultats et d'évaluer l'influence du polymorphisme 936C>T du gène *VEGF* dans l'apparition du CCR.

**Tableau 4:** Résultats de la méta-analyse incluant les 8 études cas-témoins

Model	N d'études	Test d'association			Test d'hétérogénéité		Biais de publication
		OR	95% CI	p-val	p-val	I <sup>2</sup>	p-val (Egger's test)
Allèle (T vs. C)	8	1,0580	[0,8730; 1,2821]	0,565524	0,0043	0,6616	0,0891
modèle Récessif (TT vs. TC+CC)	8	1,2102	[0,9941; 1,4732]	0,057265	0,188	0,3007	0,3382
modèle Dominant (TT+TC vs. CC)	8	1,0784	[0,8581; 1,3552]	0,517303	0,0117	0,6124	0,1601
Overdominant (TC vs. TT+CC)	8	1,0543	[0,9176; 1,2114]	0,455281	0,5763	0	0,3499
TT vs. CC	8	1,1274	[0,7596; 1,6734]	0,551662	0,0219	0,5724	0,3028
TT vs. TC	8	1,1107	[0,8894; 1,3871]	0,354386	0,6273	0	0,6439
TC vs. CC	8	1,0769	[0,8758; 1,3242]	0,482418	0,082	0,4452	0,168

Huit études portant sur la relation entre le polymorphisme 936C>T du gène *VEGF* et le risque de carcinome rénal ont été incluses dans cette méta-analyse, et les données sont présentées dans le tableau 2. Nous avons constaté que le polymorphisme 936C>T du gène *VEGF* n'est pas associé au risque de carcinome des cellules rénales (**allèle T** : OR = 1,0580, IC 95 % : 0,8730; 1,2821, P = 0,56 ; **génotype TT** : OR = 1,12, 95% CI : 0,75-1,67, P = 0,55 ; **génotype TC** : OR = 1,07, 95% CI : 0,87-1,32, P = 0,48) (Tableau 2). L'analyse de sous-groupes en fonction des ethnies a permis de détecter une association significative entre le polymorphisme 936C>T du gène *VEGF* et la susceptibilité au cancer rénal dans la population asiatique dans le modèle génétique récessif (OR = 1.2287 ; CI [1.0071; 1.4990] ; P=0,042).



**Figure 9 :** Forest plot pour les études des populations caucasiennes

**Tableau 5 : Résultats d'analyses pour les asiatiques**

Model	Group	Number of studies	Association test			Heterogeneity			Publication bias
			OR	95% CI	p-val	Model	p-val	I <sup>2</sup>	Egger's test p-val
Allele contrast (T vs. C)	Overall	6	1.0451	[0.8351; 1.3080]	0.6997436702	Random	0.0028	0.724	0.0205
Recessive model (TT vs. TC+CC)	Overall	6	1.2287	[1.0071; 1.4990]	0.0424031714	Fixed	0.1802	0.3414	0.4323
Dominant model (TT+TC vs. CC)	Overall	6	1.0488	[0.7935; 1.3863]	0.7375599579	Random	0.0062	0.6922	0.0663
Overdominant model (TC vs. TT+CC)	Overall	6	1.0391	[0.8929; 1.2092]	0.620323631	Fixed	0.4848	0	0.0503
TT vs. CC	Overall	6	1.1779	[0.7847; 1.7680]	0.4294486336	Random	0.0177	0.6346	0.3423
TT vs. TC	Overall	6	1.1319	[0.9036; 1.4179]	0.2810069897	Fixed	0.6479	0	0.953
TC vs. CC	Overall	6	1.0414	[0.8042; 1.3485]	0.7585015008	Random	0.0441	0.5611	0.0526

Cependant, le variant étudié n'était pas associé à la susceptibilité au CCR dans les populations des caucasiens (Tableau 6).

**Tableau 6 : Résultats d'analyses pour les caucasiens**

Model	Group	Number of studies	Association test			Heterogeneity			Publication bias
			OR	95% CI	p-val	Model	p-val	I <sup>2</sup>	Egger's test p-val
Allele contrast (T vs. C)	Overall	2	1.0323	[0.7632; 1.3962]	0.8365724892	Fixed	0.1437	0.5321	NaN
Recessive model (TT vs. TC+CC)	Overall	2	0.6181	[0.1644; 2.3235]	0.4763717506	Fixed	0.2355	0.2893	NaN
Dominant model (TT+TC vs. CC)	Overall	2	1.0835	[0.7708; 1.5229]	0.6444406619	Fixed	0.1878	0.4236	NaN
Overdominant model (TC vs. TT+CC)	Overall	2	1.1376	[0.8047; 1.6082]	0.465385515	Fixed	0.3157	0.0066	NaN
TT vs. CC	Overall	2	0.6438	[0.1706; 2.4301]	0.5158306384	Fixed	0.2015	0.387	NaN
TT vs. TC	Overall	2	0.5647	[0.1468; 2.1716]	0.4056473484	Fixed	0.3341	0	NaN
TC vs. CC	Overall	2	1.1251	[0.7949; 1.5924]	0.5061757424	Fixed	0.2706	0.1762	NaN

**Conformément** aux résultats obtenus, Zhang et al. (2013) a indiqué que le polymorphisme 936C/T du gène VEGF n'est pas associé au risque de cancer du rein (P=0,87).

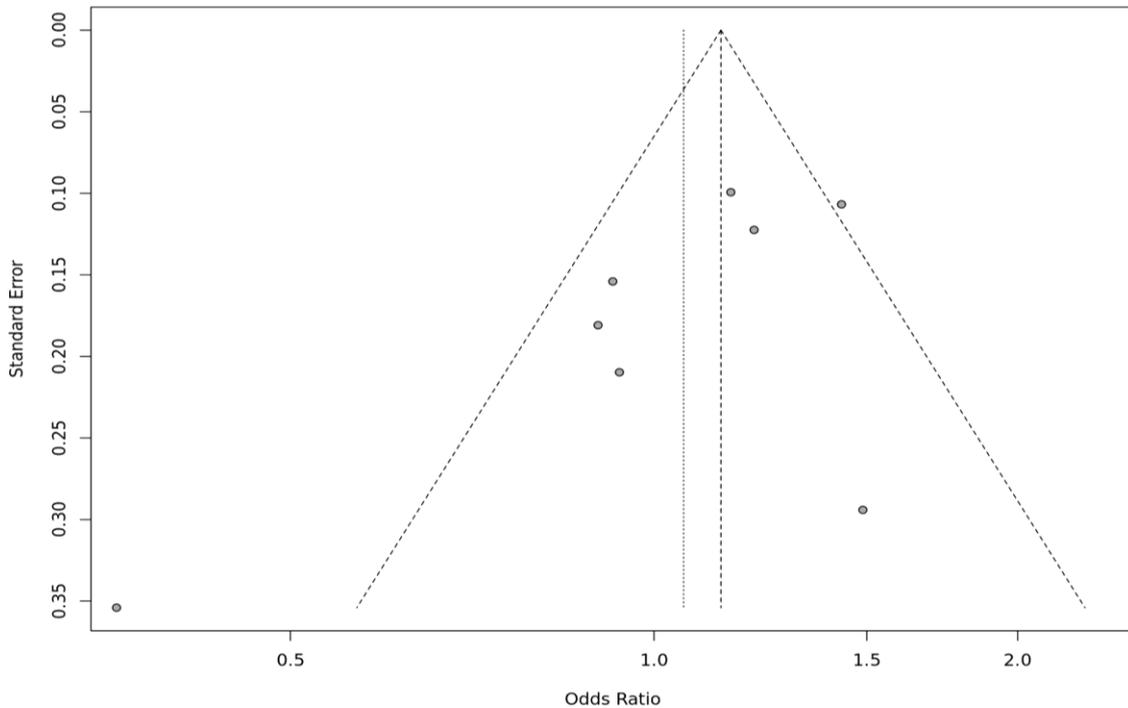
**En revanche**, la méta-analyse réalisée par Hou et al. (2017) a révélé une association significative entre le polymorphisme rs3025039 et la susceptibilité au CCR [CC+CT vs. TT (OR = 0,79 ; 95% CI = 0,65-0,97 ; P = 0,02 ; I<sup>2</sup> = 0%) ; CC vs. TT (OR = 0,75 ; 95% CI = 0,57-0,99 ; P = 0,04 ; I<sup>2</sup> = 25%)]. Les mêmes auteurs ont effectué une analyse de sous-groupe qui a prouvé une diminution similaire du

risque pour la population asiatique avec un allèle C [C vs T (OR = 0,86 ; 95%CI = 0,74-1,00 ; P =0,05 ; I2 = 43%) ; CC+CT vs. TT (OR = 0,78 ; IC à 95 % = 0,64-0,96 ; P =0,02 ; I2 = 0 %) ; CC c. TT(OR = 0,73 ; 95%CI = 0,56-0,94 ; P =0,02 ; I2 = 22%)] (Hou *et al.*, 2017).

De plus, dans la méta-analyse entreprise par Tang *et al.* (2017), des différences significatives ont été trouvées entre le polymorphisme VEGF +936C/T et le risque de cancer du rein en utilisant le modèle allèle : OR groupé = 1,16, IC à 95% : 1,05-1,29 ; modèle homozygote : OR groupé = 1,33, IC à 95% : 1,08-1,65 ; modèle dominant : OR groupé = 1,16, IC à 95% : 1,02-1,33 ; modèle récessif : OR groupé = 1,25, IC à 95% : 1,02-1,52. pour la même méta-analyse, lorsque les études ont été stratifiées en fonction de l'origine ethnique, des différences significatives ont été observées dans la population asiatique dans ces modèles (modèle allèle : OR groupé = 1,18, IC à 95% : 1,06-1,32 ; modèle homozygote : OR groupé = 1,37, IC à 95% : 1,11-1,70 ; modèle dominant : OR groupé = 1,18, IC à 95% : 1,02-1,36 ; modèle récessif : OR groupé = 1,27, IC à 95% : 1,04-1,56), mais aucun résultat significatif n'a été détecté dans la population caucasienne.

Les résultats regroupés de toutes les analyses publiés par Wang *et al.* (2017) ont montré qu'une association significative entre le polymorphisme rs3025039 (+936C/T) et le risque de CCR a été démontrée dans les modèles homozygote, dominant et récessif. Les résultats de l'analyse de sous-groupe a révélé une association positive pour les asiatiques dans le modèle de contraste d'allèles(T vs C : OR =1,21, IC à 95% =1,05-1,40, I2=28%, P=0,007) mais pas pour les caucasiens (T vs C : OR =0,99, IC à 95% =0,48-2,05, I2=78%, P=0,98). Une augmentation significative des risques de cancer a été observée dans la plupart des modèles et allèles génétiques de la méta-analyse effectuée par Gong *et al.* (2017).

Nous avons également testé le biais de publication pour les Asiatiques et l'ensemble des populations et nous avons constaté qu'il n'y avait pas de biais de publication pour les deux ethnies étudiées (Egger's test P-value = 0.0891) (Figure 9).



**Figure 10 :** Funnel plot (biais de publication)

Aucune preuve de biais de publication n'a été aussi observée dans la méta-analyse de Hou et al. (2017) que ce soit pour la méthode de corrélation des rangs de Beggou la méthode de régression pondérée d'Egger [C vs T (test de Begg :  $P = 1,000$  ; test d'Egger :  $P = 0,409$ ). La même constatation a été identiquement signalée par wang et al (2017) montrant que les résultats sont statistiquement robustes (T vs C,  $P=0,468$  ; TT vs CC,  $P=0,877$  ; CT vs CC,  $P=0,765$  ; TT+CT vs CC,  $P=0,707$  ; TT vs CT+CC,  $P=0,881$ ).

Les résultats de cette méta-analyse doivent être interprétés avec prudence en raison de certaines limites. Premièrement, le petit nombre d'études et la taille relativement faible d'échantillon des études référencées diminuent la puissance statistique, ce qui pourrait affaiblir les résultats de la méta-analyse pris ensemble. Deuxièmement, notre méta-analyse est portée seulement sur les populations caucasiennes et asiatiques, nous n'avons pas pu intégrer les autres ethnies telles que les populations africaines et mixtes (manque d'études pour ces populations. Troisièmement, il peut y avoir un biais de publication, car seules les études publiées ont été incluses. Finalement, l'impact des interactions gène-gène et gène-environnement n'ont pas fait l'objet de notre enquête.

En l'occurrence, d'autres études à grande échelle avec des méthodologies adéquates sont nécessaires pour conclure à propos de l'effet du polymorphisme 936C>T du gène VEGF sur les cancers.

Le carcinome des cellules rénales (CCR) est l'une des tumeurs malignes rénales les plus fréquentes chez les adultes, et la maladie métastatique est relativement courante à la présentation et implique fréquemment le poumon, l'os, le cerveau, le foie et les glandes surrénales. Il n'y a pas d'approche diagnostique bien documentée pour prédire le risque de CCR, et l'étiologie du CCR n'est pas claire. Les données actuelles montrent que certains polymorphismes génétiques sont associés à la susceptibilité au CCR.

Le cancer du rein n'est pas rare. Il touche deux fois plus les hommes que les femmes. L'âge moyen au moment du diagnostic est 65 ans. Il est associé à plusieurs facteurs de risque dont les principaux sont le tabagisme, le surpoids et l'obésité et un traitement par dialyse depuis plus de trois ans.

Dans le cas des cancers localisés, le traitement de référence est la chirurgie. Dans le cas des cancers qui présentent des métastases, le traitement repose sur des médicaments anticancéreux (thérapies ciblées, immunothérapie), associés ou non à une chirurgie.

Notre étude consistait à regrouper toutes les études éligibles dans la présente méta-analyse pour évaluer l'association du polymorphisme C936T du gène *VEGF* et CCR. Huit études pertinentes évaluant cette association ont été identifiées. Selon nos résultats, le polymorphisme 936C>T du gène *VEGF* n'est pas associé au risque de carcinome des cellules rénales (**allèle T** : OR = 1,0580, IC 95 % : 0,8730; 1,2821, P = 0,56 ; **génotype TT** : OR = 1,12, 95% CI : 0,75-1,67, P = 0,55 ; **génotype TC** : OR = 1,07, 95% CI : 0,87-1,32, P = 0,48). Cependant, l'analyse de sous-groupes en fonction des ethnies a permis de détecter une association significative entre le variant étudié et la susceptibilité au cancer rénal dans la population asiatique dans le modèle génétique récessif (OR = 1.2287 ; CI [1.0071; 1.4990] ; P=0,042).

En conclusion, notre étude suggère que le polymorphisme C936T du gène *VEGF* est peu susceptible d'être corrélé avec le CCR. Cependant, la taille relativement restreinte des cohortes utilisées pour cette étude ne permet pas de mettre en évidence l'effet réel de ce polymorphisme sur cette pathologie. En plus, l'expression de ce polymorphisme peut être influencée par des interactions subtiles par d'autres gènes ou bien par des facteurs environnementaux.

À la suite de ce travail, nous envisageons les perspectives suivantes :

- Augmenter le nombre d'études incluses et intégrer des études cherchant à prospecter l'association de ce polymorphisme avec le CCR pour des analyses plus stratifiées.
- Inclure des études avec des échantillons de taille suffisante pour augmenter la puissance statistique et visant d'autres ethnies.
- Étudier les interactions gène-gène et gène-environnement entre ce polymorphisme et le risque de CCR.

**Adam J, Hatipoglu E, O'Flaherty L, et al.** Renal cyst formation in Fh1-deficient mice is independent of the Hif/Phd pathway: roles for fumarate in KEAP1 succination and Nrf2 signaling. *Cancer Cell*. **2011**, 20:524–537.

**Ait Driss W.** Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique. Thèse de Doctorat : Université Cadi Ayyad, Faculté de médecine et de Pharmacie, Marrakech. **2018**.

**Ajaz S, Khaliq S, Abid A, et al.** Association of a single-nucleotide polymorphism in the promoter region of the VEGF gene with the risk of renal cell carcinoma. *Genet Test Mol Biomarkers*. **2011**; 15(9):653-657.

**Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC, et al.** Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet*. **2003**, 12:1241–1252.

**Albiges L, Hakimi AA, Xie W, et al.** Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. *Journal of Clinical Oncology*. **6102**, 34(30): 3655–3663.

**Aparicio M, Arnaud C, Aussenac C, et al.** Néphrologie: Rappel anatomo-physiologique du rein. L'infirmière en néphrologie 3ème édition. **2009**, 6.

**Baba M, Hong SB, Sharma N, et al.** Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2006**, 103 :15552-7.

**Bai W, Fadil Y, Chadli A, et al.** Correlation between CT and anatomopathological staging of kidney cancer. *International Journal of Surgery Case Reports*. **2021**, 80(2021):1.

**Baudin B.** Angiotensin I-converting enzyme (ACE) for sarcoidosis diagnosis. *Pathol. Biol.* (Paris). **2005**, 53, 183–188.

**Benjelloun M, Nouri A, Ghannam Y, et al.** Le cancer du rein chez l'adulte. Etude rétrospective à propos de 155 cas. *African Journal of Urology*. **2009**,15(4) :268-273.

**Bensalah K, Albiges L, Bernhard J-C, et al.** Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU-Actualisation 2018- 2020 : prise en charge du cancer du rein. Elsevier Masson SAS. **2019**, 28(2018) : R5-R13.

**Bensalah K, Albiges L, Bernhard, J-C, et al.** Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein. *Progrès En Urologie*.**2019**.

**Bernard L.** Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales : Rappel sommaire de l'anatomie du rein. *Francophone des Laboratoires*. **2013**, 2013(451), 26.

- Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, et al.** A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature*. **2011**, 480:94-8.
- Bessaguet F, Desmoulière A.** le rein. *Actualités pharmaceutiques*. **2020** ; 59(595-596) :60.
- Boorjian S.** Commentary on “The association between physical activity and renal cancer: Systematic review and meta-analysis.” Behrens G, Leitzmann MF, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Regensburg University Medical Center, Regensburg, Germany. *Urologic Oncology : Seminars and Original Investigations*. **2014**, 32(6) : 932.
- Brierley J, James D, Mary K.** TNM classification of malignant tumor. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. Wiley-Blackwell. **2017**, 199.
- Brogan IJ, Khan N, Isaac K, et al.** Novel polymorphisms in the promoter and 5'UTR regions of the human vascular endothelial growth factor gene. *Human Immunology*. **1999**, 60(1999) :1247-1248.
- Bruyere F, Hovens CM, Marson MN, et al.** VEGF polymorphisms are associated with an increasing risk of developing renal cell carcinoma. *J Urol*. **2010**;184(4):1273-1278.
- Camparo P.** Anatomie pathologique des petites tumeurs du rein. *Correspondances en Oncurologie*. **2010**,1(2) :1.
- Charles T, Lindner V, Matau A, et al.** Cancer du rein. EMC Elsevier Masson SAS Paris Urol [Internet]. **2010** [cité 16 août 2017], (18-096-A-10).
- Charles T, Lindner V, Matau A, et al.** Cancer du rein. EMC (Elsevier Masson SAS), Urologie. **2010**, 18-096-A5.
- Compérat E, Camparo P.** Classification histologique des tumeurs malignes du rein à l'heure des révolutions diagnostiques et thérapeutiques. *Journal de Radiologie Diagnostique et interventionnelle*. **2012**, 93(2012) : 243-245.
- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP.** The tuberous sclerosis complexes. *N Eng J Med*. **2006**, 355:1345-56.
- Davody AP.** La classification « TNM » des cancers du rein-critères et caractéristiques. Docteur André Philippe Davody. **2015**.
- Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP.** Hereditary papillary renal carcinoma type I. *Current Molecular Medicine*. **2004** ,4(8) :855–868.
- Duval P.** Cancer du rein et facteurs de risques professionnels : Etat des connaissances et analyse des cas déclarés en maladie professionnelle dans les Hauts de France : Etat actuel des connaissances. Thèse de doctorat en médecine, Université de Lille, Faculté de médecine

Henri Warembourg. **2018**: 2.

**Eble JN**. Recommendations for examining and reporting tumor-bearing Kidney specimens from adults. *Semin Diagn Pathol*. **1998**, 15: 77-82.

**Edeline J, Rioux-Leclercq N**. Carcinome à cellules rénales et facteurs pronostiques. *Annales de Pathologie*. **2008**. 28(5) :374-375.

**El Roumy E-H**. Rappels : Rappel anatomique du rein. Le cancer du rein : étude rétrospective (A propos de 22 cas) : Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, Université Cadi Ayyad, Faculté de médecine et de pharmacie Marrakch. **2007**,4.

**Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al**. Cancer incidence and mortality world wide: source, methods and major patterns in Globocan 2012. *International Journal of Cancer*. **2015**, 136 :359-386.

**Fuhrman S., Lasky L, Limas C et al**. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. **1982**, 6:655-63

**Gougoux A**. Structure et fonction des reins, Circulation rénale. *Physiologie des reins et des liquides corporels*. **2004**,67-77.

**Hamaidi I**. Généralité sur le rein. Implication du facteur développemental Lim1, un nouvel oncogène, dans le cancer du rein humain avancé ; Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, Ecole doctorale des sciences de la vie et de la santé. **2017**,13-49.

**Harira N, Zeggai S, Belkacem A et al**. Epidemiological, clinical, histo-pathological and therapeutic characteristics of renal cancer in western Algeria: about 115 cases. *African Journal of Urology*. **2016**, 22(4): 249-252.

**Hofmann J N, Corley DA, Zhao W K, et al**. Chronic Kidney Disease and Risk of Renal Cell Carcinoma. *Epidemiology*. **2015**, 26(1): 59-67.

**Hoibian E**. L'insuffisance rénale chronique : Physiologie rénal. Impact de l'insuffisance rénale chronique et de l'urémie sur la motilité et la perméabilité intestinale, Thèse de doctorat de l'Université de Lyon, Institut national des sciences appliquées de Lyon. **2018**, 31.

**Holger M, Cubilla A, Humphrey P et al**. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital Organs-Part A: Renal, Penile, and testicular tumours. *European Urology*. **2016**, 70: 93-105.

**Hsieh JJ, Le V, Cao D, et al**. Genomic classifications of renal cell carcinoma: a critical step towards the future application of personalized kidney cancer care with pan-omics precision. *Journal of Pathology*. **2018**, 244 : 525-527.

**Hsieh JJ, Purdue PM, Signoretti S, et al**. Renal cell carcinoma. *Nature Reviews / Disease*

Primers. **2017**, 3(17009): 1.

**Isaacs JS, Jung YJ, Mole DR, et al.** HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: novel role of fumarate in regulation of HIF stability. *Cancer Cell*. **2005**, 8 :143–153.

**Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, et al.** Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J Clin Invest*. **1993**, 91 : 2268–2274.

**Janout V, Janoutova G.** Epidemiology and Risk Factors of Kidney Cancer. *Biomed Papers*. **2004**, 148(1): 95–101.

**Jayson M, Sanders H.** Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. **1998**, 51(2):203-205.

**Jessica L, Harding, Jonathan E, et al.** *Diabetes Care*. **2015**, 38: 264–270.

**Kansanen E, Kuosmanen SM, Leinonen H, et al.** The Keap1-Nrf2 pathway: mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox Biol*. **2013**, 1 :45–49.

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

**Kovacs G.** Molecular differential pathology of renal cell tumours. *Histopathology*. **1993**, 22 :1-8.

**Laraqui A.** Etude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédisposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire. MOHAMMED V-AGDAL. **2006**.

**Larrinaga G, Pérez I, Sanz B, et al.** Angiotensin-converting enzymes (ACE and ACE2) are downregulated in renal tumors. *Regul Pept*. **2010**, 165 :218–223.

**Leclerc AM, Cloutie L, Longpré S, et al.** Traitement pharmacologique de l'HTA partie 2. **2013**.

**Lee J E, Hunter D J, Spiegelman D, et al.** Alcohol Intake and Renal Cell Cancer in a Pooled Analysis of 12 Prospective Studies. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. **2007**, 99(10): 801–810.

**Letang N, Cabaniols L, Pouessel D, et al.** Les facteurs pronostiques du cancer du rein. *John Libbey Eurotesct*. **2009**, 96(4) : 475-484.

**Li L, Kaelin Jr.** New insights into the biology of renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin N Am*. **2011**, 25(2011): 667-668.

**Lim DH, Rehal PK, Nahorski MS, et al.** A new locus-specific database (LSDB) for

mutations in the folliculin (FLCN) gene. *Hum Mutat.* **2010**, 31: E1043-51.

**Linehan W M, Bratslavsky G, Pinto A P, et al.** Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. *Annu.Rev. Med.* **2010**, 61: 329.

**Linehan W M, Ricketts C J.** *Seminars in Cancer Biology* 23. **2013**, 46–55.

**Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, et al.** Comprehensive molecular characterization of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Genome Atlas Research Network. New Eng J Med.* **2016**, 374:135-145.

**Linehan WM, Walther MM, Zbar B.** The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* . **2003**, 170 :2163-2172.

**Lu G, Dong Y, Zhang Q, et al.** Predictive value of vascular endothelial growth factor polymorphisms on the risk of renal cell carcinomas: a case-control study. *Tumour Biol.* **2015**; 36(11):8645-8652.

**Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC.** Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell.* **2010** ,40 :294-309.

**Mihaylova MM1, Shaw RJ.** The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol.* **2011** ,13 :1016-23.

**Minchenko A, Salceda S, Bauer T, et al.** Hypoxia regulatory elements of the human vascularendothelial growth factor gene. *Cell Mol Biol Res* .**1994**, 40: 35–39.

**Miriam A.** Anatomy and physiology of the kidney. *AORN journal.***1998**,68(5),799-820.

**Moore S C, Lee I-M, Weiderpass E, et al.** Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Internal Medicine.***2016**, 176(6): 816.

**Mullen AR, Wheaton WW, Jin ES, et al.** Reductive carboxylation supports growth in tumour cells with defective mitochondria. *Nature.* **2011**,481:385-8.

**Nanus DM, Schmitz-Drager BJ, Motzer RJ, et al.** Expression of basic fibroblast growth factor in primary human renal tumors: correlation with poor survival. *J Natl Cancer Inst.* **1993**,85: 1597–1599.

**Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, et al.** Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res.* **2008**,14 :4726-34.

**Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al.** Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell.* **2002**, 2:157–164.

**Nie X, Liu W, Zhang L.** Association of VEGF gene polymorphisms with the risk and prognosis of cutaneous squamous cell carcinoma. *Med Sci Monit.* **2016**; 22:3658-3665.

**Nigel M.** *Protease in Biology and Disease.* **1996.**

**Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, et al.** Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat.* **2010**, 31 :521-37.

**Ooi A, Wong JC, Petillo D, et al.** An antioxidant response phenotype shared between hereditary and sporadic type 2 papillary renal cell carcinoma. *Cancer Cell.* **2011**, 20:511–523.

**Patard JJ, Verhoest G et Culine S.** Système pronostiques des cancers du rein localisés et métastatiques. *Progrès en Urologie.* **2007**, 17 : 912-914.

**Qin C, Chen J, Li J, et al.** Variants in angiogenesis-related genes and the risk of clear cell renal cell carcinoma. *Mutagenesis.* **2014**; 29(6):419-425.

**Rabiller J.** Rappels anatomiques et physiologiques des reins : Anatomie et vascularisation du rein. Exploration des difficultés dans la prise de traitements au long cours chez le patient transplanté rénal : comment le rendre acteur de sa santé, Diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université Angers, Département pharmacie. **2013**, 20-22.

**Rai K, Pilarski R, Cebulla CM, et al.** Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clin Genet.* **2016**, 89:285-94.

**Renner W, Kotschan S, Hoffmann C, et al.** A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. *J Vasc Res.* **2000**, 37: 443–448.

**Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD, et al.** Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. *J Urol.* **2012**, 188:2063-71.

**Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al.** An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* **1990**, 86, 1343–1346.

**Ryan Mark J.** Carcinome à cellules rénales (Adénocarcinome rénal). *Le manuel MSD.* **2019.**

**Saenz-Lopez P, Vazquez F, Cozar JM, et al.** VEGF polymorphisms are not associated with an increased risk of developing renal cell carcinoma in Spanish population. *Hum Immunol.* **2013**;74(1):98-103.

**Saqer LS, Khammash HA, Shurrab EL, et al.** Association Between Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion\Deletion Polymorphism and Coronary Heart Disease in Gaza Strip. *International Journal of Biomedical Materials Research.* **2016**, 4(3): 18-26.

**Saxena N, Maio N, Crooks DR, et al.** SDHB Deficient Cancers: The Role of Mutations

That Impair Iron Sulfur Cluster Delivery. *J Natl Cancer Inst.* **2016** ,108(1).

**Scartozzi M, Bianconi M, Faloppi L, et al.** VEGF and VEGFR polymorphisms affect clinical outcome in advanced renal cell carcinoma patients receiving first-line sunitinib. *British Journal of Cancer.* **2012**, 108(2013): 1127-1128.

**Scelo G, Larose T L.** Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *Journal of Clinical Oncology, JCO.* **2018**, 79.190.

**Schäffler A, Menche N.** Système urinaire, équilibre hydro-électrique. *Anatomie-Physiologie-Biologie.***2004**,364-365.

**Schiering N, Knapp S, Marconi M, et al.** Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the hepatocyte growth factor receptor cMet and its complex with the microbial alkaloid K-252a. *Proc Natl Acad Sci U SA.* **2003** ,100 :12654-9.

**Schmidt LS, Linehan WM.** Molecular genetics and clinical features of BirtHogg-Dubé syndrome. *Nat Rev Urol.* **2015**,12 :558-69.

**Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, et al.** Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase. *Cancer Cell.* **2005**, 7:77-85.

**Shih CJ, Chen YT, Ou SM, et al.** Urinary Calculi and Risk of Cancer. *Medicine.* **2014**, 93(29), e342.

**Sibony M, Vieillefond A.** Les tumeurs du rein qui ne sont pas des carcinomes à cellules claires. Etat des lieux en 2008. *Annales de pathologie.* **2008**, 28(2008): 381-385.

**Sobczuk P, Szczylik C, Porta C, et al.** Renin angiotensin system deregulation as renal cancer risk factor. *Oncol Lett.* **2017**, 14(5): 5059-5061.

**Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, et al.** Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1988**, 85, 9386–9390.

**Sun LM, Kuo HT, Jeng L-B, et al.** Hypertension and Subsequent Genitourinary and Gynecologic Cancers Risk. *Medicine.* **2015**, 94(16), e753.

**Takada Y, Hiwada K, Yokoyama M, et al.** Angiotensin converting enzyme. A possible histologic indicator for human renal cell carcinoma. *Cancer.* **1985**, 56 :130–133.

**Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, et al.** Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet.* **2002**, 30 :406–410.

**Tong WH, Soubrier C, Kovtunovych G, et al.** The glycolytic shift in fumarate-hydratase-deficient kidney cancer lowers AMPK levels, increases anabolic propensities and lowers

cellular iron levels. *Cancer Cell* .2011, 20:315–27.

**Usmani BA, Janeczko M, Shen R, et al.** Analysis of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme (ACE) gene in patients with renal cancer. *British Journal of Cancer*. 2000, 82(3) :550-552.

**Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, et al.** Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet*. 2004, 74:153-9.

**Vaziri SAJ, Kim J, Ganapathi MK, et al.** Vascular endothelial growth factor polymorphisms: role in response and toxicity of tyrosine kinase inhibitors. *Curr Oncol Rep*. 2010, 12: 102–108.

**Wang F, Xu Y.** Body mass index and risk of renal cell cancer: A dose-response meta- analysis of published cohort studies. *International Journal of Cancer*. 2014, 135(7), 1673– 1686.

**Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, et al.** Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*. 2000, 12:1232–1235.

**Wozniak MB, Brennan P, Brenner DR, et al.** Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*. 2015, 137(8): 1953–1966.

**Yddoussalah O, Lahyani M, Karmouni T, et al.** Carcinome rénal à cellules chromophobes : à propos de quatre cas et revue de la littérature. *The Pan African Medical Journal*. 2015, 22: 123.

**Zhang Y, Li S, Xiao HQ, et al.** Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncol Lett*. 2013;6(4):1068-1078.

**Zheng H, Ji J, Zhao L, et al.** Prediction and diagnosis of renal cell carcinoma using nuclear magnetic resonance-based serum metabolomics and self-organizing maps. *Oncotarget*.2016;7(37):59189-59198.

### **Sites web**

W1:<http://www.medicalgraphics.de/en/freepictures/organs/kidneystructure.tml>.

W2: <https://palli-science.com/articles/Ascite.pdf?page=18>.

W3: <http://www.wikiwand.com/en/Chromosome 6>.

W4:[https://listes.upicardie.fr/wws/d\\_read/physiologie/Catherine%20Vilpoux/Appareil%20urinaire.pdf](https://listes.upicardie.fr/wws/d_read/physiologie/Catherine%20Vilpoux/Appareil%20urinaire.pdf).

W5: <https://microbiologiemedicale.fr/anatomie-appareil-urinaire/>.

**Annexe 01: Classification OMS de CCR (Holger *et al.*, 2016).**

**Tumeurs malignes à cellules rénales**

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

## Annexe 02: Classification TNM 2017 (Bensalah *et al.*, 2019).

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

**Annexe 03: Stadification TNM (Hamaidi, 2017).**

Stade	Classification TNM	Description
Stade I	T1, N0, M0	Tumeur $\leq 7$ et limitée au rein
Stade II	T2, N0, M0	Tumeur $> 7$ cm mais reste limitée au rein
Stade III	T3, N0, M0 T1-3, N1, M0	La tumeur s'est propagée sans avoir cependant franchi les limites de la loge rénale, ni avoir atteint plus d'un ganglion lymphatique voisin
Stade IV	T4, Nx-1, M0 Tx-1, Nx-1, M1	La tumeur s'est étendue au-delà de la loge rénale ou a métastasé aux ganglions et/ou aux organes voisins.

**Annexe 04: Grade de Fuhrman (Hamaidi, 2017).**

Stade	Taille de noyau	Contour du noyau	Nucléole	Cellules monstrueuses
Grade I	Rond petite taille 10µm	Régulier	Absent ou imperceptible	0
Grade II	Plus volumineux 15µm	Discrètes irrégularités	Visible à Gr x400	0
Grade III	Volumineux 20µm	Nettement irrégulier	Visible à Gr x100	0
Grade IV	Volumineux 20µm	Nettement irrégulier	Visible à Gr x100	Cellules monstrueuses multilobées

## **Annexe 05: Fiche de recueil d'information/Témoïn (homme)**

### **CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES:**

**Nom :**.....

**Prénom :**.....

**Date/lieu de naissance :**.....

**Lieu d'habitat :** Urbain  Rural

**Etat civil :** célibataire  marié  divorcé  veuf

**Enfants :** Oui  Non  Si oui, préciser le nb d'enfants (inclure les enfants décédés) :...

**Niveau d'étude :** analphabète  primaire  moyen  secondaire  supérieur

**Profession :** actif  retraité  chômeur  étudiant

Si actif ou retraité, préciser l'activité principale :

.....

### **CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES:**

**Poids actuel :** ..... Kg

**Taille:**.....Cm

### **MODE DE VIE:**

#### **Consommation du tabac :**

Fumeur : Oui  Non  Si Oui,.....paquet/j, depuis... ..ans

Ancien fumeur : oui  Non  Si Oui,.....paquet/j, durée..... ans

Consommateur du tabac à chiquer: Oui  Non  , Si Oui, préciser, ..... fois/j, depuis...ans

Ancien consommateur du tabac à chiquer : OUI  NON  Si Oui, préciser, ..... fois/j, durée.....ans

#### **Consommation d'alcool :**

Actuellement : OUI  NON  Si Oui, préciser, ...fois/mois, depuis... ans

Au passé : OUI  NON  Si Oui, préciser, ...fois/mois, durée..... ans

**Consommation de caféine :** OUI  NON  Si Oui, préciser, ...tasse/j

**Exposition à certains produits :** OUI  NON

Si OUI, préciser : pesticides  herbicides  métaux lourds  produits chimiques

Durée de l'exposition :..... ans.

**ANTECEDENTS MEDICAUX FAMILIAUX : OUI  NON**

Si Oui, préciser :

.....

### **Annexe 06: Fiche de recueil d'information/Témoin (Femme).**

#### **CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES:**

**Nom :**..... **Prénom :**.....

**Date/lieu de naissance :**.....

**Lieu d'habitat :** Urbain  Rural

**Etat civil :** célibataire  mariée  divorcée  veuve

**Enfants :** OUI  NON  Si oui, préciser le nb d'enfants (inclure les enfants décédés) :.....

**Niveau d'étude :** analphabète  primaire  moyen  secondaire  supérieur

**Profession :** active  retraitée  femme au foyer  étudiante

Si active ou retraitée, préciser l'activité principale :.....

#### **CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES:**

**Poids actuel :** ..... Kg

**Taille:**.....Cm

#### **MODE DE VIE:**

##### **Consommation du tabac :**

Fumeuse : OUI  NON  , Si Oui,.....paquet/j, depuis... ..ans

Ancienne fumeuse : OUI  NON  , Si Oui,.....paquet/j, durée.....ans

Consommatrice du tabac à chiquer : OUI  NON , Si Oui, préciser, ..... fois/j, depuis... ans

Ancienne consommatrice du tabac à chiquer : OUI  NON , Si Oui, préciser,..... fois/j, durée.....ans

##### **Consommation d'alcool :**

Actuellement : OUI  NON  Si Oui, préciser, ...fois/mois, depuis... ans

Au passé : OUI  NON  Si Oui, préciser, ...fois/mois, durée.....ans

**Consommation de caféine :** OUI  NON  Si Oui, préciser, ...tasse/j

**Exposition à certains produits : OUI**  **NON**

Si OUI, préciser : pesticides  herbicides  métaux lourds  produits chimiques

Préciser la durée de l'exposition :..... ans

**RENSEIGNEMENTS CLINIQUES SUPPLEMENTAIRES**

**Age de la ménarche :.....ans**

**Cycle menstruel : régulier**  **irrégulier**

**Nb de grossesses normales :**  **Nb de grossesses arrêtées :**  **Pas de grossesses :**

**Nb de fausses couches spontanées :**  **Prise de contraception**  **durée**

**ANTECEDENTS MEDICAUX FAMILIAUX : OUI**  **NON**  **Si oui,**  
préciser:.....

## Résumé

Le cancer du rein représente 2 à 3% des tumeurs malignes de l'adulte, c'est le 3<sup>ème</sup> cancer urologique après celui de la prostate et de la vessie.

**Objectif** : de nombreuses études ont examiné l'association entre le polymorphisme C936T du gène *VEGF* et le cancer du rein; Cependant, les résultats ne sont pas concluants. Dans ce sens, l'objectif de ce travail est d'établir une méta-analyse pour prospecter l'association entre le polymorphisme C936T du gène *VEGF* et le CCR.

**Matériels et méthodes** : une recherche documentaire approfondie a été menée pour recueillir les études cas-témoins pertinentes publiées jusqu'à 2021. Les données extraites ont été analysées statistiquement, et les odds ratios (OR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95% ont été utilisés pour estimer la force de l'association.

**Résultats et discussion** : un total de 8 études ont été incluses dans la méta-analyse (1666 cas et 2753). Dans l'ensemble, nous avons constaté une absence d'association entre le polymorphisme étudié et le CCR et cela dans tous les modèles génétiques étudiés. D'autres études avec des échantillons de plus grande taille sont nécessaires à l'avenir pour confirmer nos résultats.

**Mots clés** : Cancer de rein, méta-analyse, facteur de risque, cas-témoins, *VEGF*, polymorphisme, C936T.

## **Abstract**

Kidney cancer accounts for 2-3% of adult malignancies and is the third most common urological cancer after prostate and bladder cancer.

**Objective:** Numerous studies have examined the association between the C936T polymorphism of the VEGF gene and kidney cancer; however, the results are not conclusive. In this sense, the objective of this work is to establish a meta-analysis to investigate the association between the C936T polymorphism of the VEGF gene and CRC.

**Materials and methods:** an extensive literature search was conducted to collect relevant case-control studies published up to 2021. The extracted data were analyzed statistically, and odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were used to estimate the strength of the association.

**Results and discussion:** A total of 8 studies were included in the meta-analysis (1666 cases and 2753). Overall, we found no association between the studied polymorphism and CRC in any of the studied genetic models. Further studies with larger sample sizes are needed in the future to confirm our results.

**Keywords:** Kidney cancer, meta-analysis, risk factor, case-control, VEGF, polymorphism, C936T.

## الملخص

يمثل سرطان الكلى 2-3% من الاورام الخبيثة لدى البالغين و هو ثالث اكثر انواع سرطان المسالك البولية شيوعا بعد سرطان البروستاتا و المثانة.

**الهدف:** حددت العديد من الدراسات العلاقة بين تعدد الأشكال C936T لجين VEGF و سرطان الكلى.

و مع ذلك ، النتائج غير قاطعة. بهذا المعنى ، فإن الهدف من هذا العمل هو انشاء تحليل تلوي للتحقيق في الارتباط بين تعدد الاشكال C936T لجين VEGF و CRC.

**المواد و الطرق:** تم اجراء بحث موسع في الأدبيات لجمع دراسات الحالات و الشواهد ذات الصلة المنشورة حتى عام 2021. تم تحليل البيانات المستخرجة إحصائياً، و استخدمت نسب الأرجحية (ORs) بفواصل ثقة 95%(CIs) لتقدير قوة الجمعية .

**النتائج و المناقشة:** تم تضمين ما مجموعه 8 دراسات في التحليل التلوي (1666 حالة و 2753). بشكل عام ، لم نجد اي ارتباط بين تعدد الاشكال المدروس و CCR في اي من النماذج الجينية المدروسة . هناك حاجة الى مزيد من الدراسات بأحجام عينات أكبر في المستقبل لتأكيد نتائجنا.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان الكلى، التحليل التلوي، عامل الخطر ، التحكم في الحالة ، VEGF ، تعدد الاشكال C936T.

Année universitaire : 2020-2021	Présenté par : BOUFABA Hanane BOUHALFAYA Afaf
<b>Implication du polymorphisme rs3025039 du gène <i>VEGF</i> et la susceptibilité au cancer du rein : méta-analyse</b>	
<b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique</b>	
<p>Le cancer du rein représente 2 à 3% des tumeurs malignes de l'adulte, c'est le 3<sup>ème</sup> cancer urologique après celui de la prostate et de la vessie.</p> <p><b>Objectif</b> : de nombreuses études ont identifié l'association entre le polymorphisme C936T du gène <i>VEGF</i> et le cancer du rein; Cependant, les résultats ne sont pas concluants. Dans ce sens, l'objectif de ce travail est d'établir une méta-analyse pour prospecter l'association entre le polymorphisme C936T du gène <i>VEGF</i> et le CCR.</p> <p><b>Matériels et méthodes</b> : une recherche documentaire approfondie a été menée pour recueillir les études cas-témoins pertinentes publiées jusqu'à 2021. Les données extraites ont été analysées statistiquement, et les odds ratios (OR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95% ont été utilisés pour estimer la force de l'association.</p> <p><b>Résultats et discussion</b> : un total de 8 études ont été incluses dans la méta-analyse (1666 cas et 2753). Dans l'ensemble, nous avons constaté une absence d'association entre le polymorphisme étudié et le CCR et cela dans tous les modèles génétiques étudiés.</p> <p>D'autres études avec des échantillons de plus grande taille sont nécessaires à l'avenir pour confirmer nos résultats.</p>	
<p><b>Mots clés</b> : Cancer de rein, méta-analyse, facteur de risque, cas-témoins, <i>VEGF</i>, polymorphisme, C936T.</p>	
<p><b>Laboratoires de recherche</b> :</p> <p>Laboratoire de Biologie Moléculaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.</p> <p>Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.</p>	
<p><b>Président</b> : SEDRATI Khadidja (MCB. Université des frères Mentouri, Constantine 1)</p> <p><b>Encadreur</b> : CHELLAT Djalila (Prof. Université des frères Mentouri, Constantine 1)</p> <p><b>Examineur</b> : SEMMAME Ouarda (MCB. Université des frères Mentouri, Constantine 1)</p>	