



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



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

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Association du polymorphisme I/D de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) au cancer du rein

Présenté par : DJEBBAR Wafa

Le : 13/06/2024

TERFIA Sondous

Jury d'évaluation :

Présidente : CHELLAT Djalila (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).

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

Examinatrice: ZIDOUNE Housna (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire

2023 - 2024

Remerciements

Tout d'abord nous remercions du fond du cœur le bon **Dieu** tout puissant qui nous a honorés par ce savoir, et qui nous a donné la force, le courage et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

Nous adressons nos sincères remerciements et notre reconnaissance à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail, et nous souhaitons mentionner en particulier :

Dr. **BENSOUILAH Fatima Zohra**, Nous vous remercions du fond du cœur pour vos conseils avisés et précieux qui nous ont conduit vers la réussite. Merci pour votre gentillesse, votre patience, votre soutien continu et vos encouragements à chaque étape de la préparation de ce travail. Nous avons beaucoup appris de vous, tant sur le plan académique que personnel.

Au professeur **REZGOUNE-CHELLAT Djaila**, Merci d'avoir accepté de présider le jury et pour l'intérêt que vous portez à notre travail. Nous vous exprimons notre gratitude pour votre expérience, votre soutien moral, votre gentillesse et votre présence tout au long de ces années et pour les connaissances que vous avez généreusement partagées avec nous.

Vous trouverez ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect.

Au Dr. **ZIDOUNE Housna**, nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant d'évaluer notre travail. Nous avons eu l'honneur de travailler avec vous.

À Monsieur chef département **MEDASSI Ibrahim**, nous vous remercions pour votre bon traitement avec nous et le bon travail que vous faites et pour avoir pleinement rempli votre responsabilité avec nous.

À tous les professeurs de génétique, nous vous remercions pour ce que vous nous avez apporté tout au long de ces années, pour votre confiance en nous, votre intérêt et votre travail acharné pour notre réussite et notre excellence, votre patience constante à notre égard, et vos conseils et orientations qui nous ont été utiles. À nous pendant ces années, merci beaucoup.

Nous remercions le directeur de l'hôpital Al-DaKsi et le chef médecin docteur **SAYOUD** de nous avoir acceptés pour une formation. Nous remercions également **Mme Fatima** de nous avoir bien traités et de nous avoir offert un coup de main. Nous adressons également nos remerciements au Chef du Service d'Urologie Monsieur **Moustapha**, et **Mme Radhia**, pour sa patience avec nous et son beau traitement, qui a laissé une bonne impression dans nos cœurs, ainsi qu'à **GHOUMRANI Sabri** pour le l'assistance qu'il nous a apporté tout au long de la période de formation.

Enfin, un grand merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à l'élaboration de ce mémoire de Master

Dédicaces

Je dédie cet humble travail à :

À moi-même,

"Je suis reconnaissante pour mes efforts et ma détermination. Je ressens de la fierté et de la gratitude envers moi-même pour le travail acharné et le dévouement montrés pour réaliser ce succès."

À mon père Terfia Ammar,

Tu es le pilier solide qui me soutient à chaque étape de ma vie. Grâce à toi et à ton encouragement constant, j'ai atteint ce point et goûté à ce succès. Avec ton soutien continu, mon succès devient aussi le tien, car tu es véritablement une partie intégrante de cette réussite.

À ma mère Amiour Rachida,

À celui dont le cœur déborde d'amour et de générosité, tu es la source de mes espoirs et de ma joie, et la personne qui m'a le plus inspiré et encouragé dans ma vie. Sans toi, je ne serais pas là où je suis aujourd'hui, dont je suis si fier. Tu es vraiment ma fierté, ce succès porte ta marque personnelle, car c'est toi qui l'as planifié et c'est grâce à toi que j'ai réussi.

À mes frères,

Khiereddine, Fatah, Saber, Saïd ; *Je voudrais vous exprimer toute ma gratitude et mon respect pour le soutien inestimable que vous m'avez apporté tout au long de mes études. Votre encouragement constant et votre aide précieuse ont été des piliers essentiels de mon parcours académique. Chaque geste de votre part, chaque mot d'encouragement et chaque conseil ont contribué à ma réussite. Grâce à vous, j'ai pu exceller et avancer avec confiance. Votre présence à mes côtés a été une source immense de motivation et de réconfort. Je ne pourrai jamais vous remercier suffisamment pour votre générosité et votre dévouement. Vous êtes plus que des frères pour moi, vous êtes mon soutien et mon pilier inébranlable.*

À mes merveilleuses amies,

Khaoula, Raoua, Hanine, Iman, Amira, Amani, Ikram, *vos amitiés sont un cadeau précieux qui illumine ma vie. Vos sourires, vos rires et vos encouragements sont une source de bonheur inépuisable. Je suis reconnaissante de vous avoir à mes côtés, de partager des moments inoubliables et de savoir que vous êtes là pour moi.*

*Sans oublier mon binôme **wafaà** pour son soutien moral, sa patience et compréhension tout long de projet*

Terfia Soundous.

Je dédie cet humble travail à :

À moi-même, Je veux exprimer ma profonde gratitude pour mes efforts constants et ma persévérance au fil des années. Je sens que je mérite toute l'appréciation pour le travail que j'ai accompli pour atteindre ce moment et réaliser mes objectifs et mes rêves. Je suis très fière de moi et de tous les efforts que j'ai déployés pour réussir.

Pour mon cher père, Tu es le pilier solide qui me soutient à chaque étape de ma vie. Grâce à toi et à ton soutien constant, je trouve la force et la confiance pour affronter les défis. Merci pour tout, je suis reconnaissant de t'avoir dans ma vie. C'est pourquoi je te dédie cette œuvre comme un signe de gratitude et d'amour de ma part.

Pour ma chère mère, Il n'y a pas assez de mots pour exprimer ma gratitude pour votre patience sans fin avec moi. Grâce à votre compassion et vos sacrifices, je vous suis vraiment reconnaissant pour tout le temps et l'amour que vous m'avez donné, je vous aime, maman, et j'espère que ce travail. Est un signe de mon appréciation de ma part envers vous.

Ma chère sœur Ghennoudja, c'est avec fierté et bonheur que je te dédie ma remise de diplôme, à ton cœur généreux qui m'a toujours soutenu. Merci pour l'amour et l'inspiration que tu as apportés dans ma vie. Cette remise de diplôme t'est dédiée avec tout le respect et la gratitude. Félicitations à nous pour cette réalisation

À ma grande sœur Amira, cette remise de diplôme t'est dédiée. Merci pour ton soutien, ton encouragement et d'être toujours à mes côtés.

À mes cousines Dounia et Salsabil, que je considère comme mes sœurs, merci pour l'amour et le soutien inconditionnels. Vous êtes toujours dans mon cœur et ma fierté en vous est infinie.

À ma personne préférée, Ta présence à moi pendant la réalisation de ce travail ne peut être mesurée en mots. Tu étais mon compagnon de route, ma source de force, et un trésor inestimable. Tu es l'étoile qui a illuminé ma vie et le cœur qui n'a cessé de battre avec amour et soutien. J'espère que ce travail reflétera une partie de mon amour et de ma gratitude pour toi, et que je te rendrai fier tout au long de ma vie.

À ma chère famille, vous êtes mon premier succès et ma plus grande joie, et j'ajoute aussi : vous êtes ma force et ma source d'inspiration. Je vous dédie à tous ce travail.

À mes chères amies, Ikram, Fouzia et Amal, merci pour votre merveilleuse amitié et votre soutien continu. Sans vous, ce voyage n'aurait pas eu le même goût. Vous êtes toujours dans mon cœur. Merci de rendre ce chemin plus facile pour moi.

*Enfin, à ma précieuse partenaire dans cette recherche, **T.Sondous**, nous avons travaillé dur et réussi. Travailler avec toi était non seulement agréable mais aussi inspirant. Ce succès, nous l'avons obtenu avec un dévouement inébranlable, et cela rend cette réussite d'autant plus significative.*

À toutes les personnes, qui ont prié pour moi, m'ont soutenu et m'ont inspiré, je voudrais ajouter quelques mots pour exprimer ma profonde gratitude. Vos prières et votre soutien ont eu un impact énorme sur ma vie. Vous avez été une lumière sur mon chemin et une source d'inspiration pour moi. Je vous suis infiniment reconnaissant et je prie Dieu de vous récompenser abondamment et de vous accorder le bonheur et le succès en permanence.

Djebber Wafa.

Table des matières

Remerciements et dédicaces
Liste des abréviations
Liste des figures
Liste des tableaux

Page

Introduction.....1

Bibliographique

I Anatomie et physiologie du rein.....	3
1. Anatomie descriptive du rein	3
1.1. Anatomie Morphologie externe	3
1.2. Morphologie interne.....	3
1.3. Néphron	4
1.4. Vascularisation	5
2. Physiologie du rein	6
2.1. Fonction exocrine	6
2.2. Fonction endocrine	6
2.3. Fonctions métabolique.....	6
II Carcinogénèse rénale	7
1. Historique	7
2. Epidémiologie.....	8
2.1. Dans le monde.....	8
2.2.En Afrique	10
2.3.En Algérie.....	10
3. Facteurs de risque.....	11
3.1. Facteurs de risque liés au patient.....	11
3.1.1. Âge	11
3.1.2. Sexe	11
3.2. Facteurs de risque liés à l'environnement	11
3.2.1 Tabac	11
3.3.Exposition professionnelle.....	12
3.3.1. Alimentation	12

3.4. Pathologies associées.....	12
3.4.1. Hypertension artérielle.....	12
3.4.2. Diabète	12
3.4.3. Obésité	12
3.4.4. Insuffisance rénale et dialyse	13
3.4.5. Transplantation rénale	13
3.5. Facteurs génétiques	13
3.5.1. Syndrome de Von Hippel-Lindau	13
3.5.2. Syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD)	13
3.5.3. Sclérose tubéreuse de Bourneville	13
3.5.4. Leiomyomatose héréditaire.....	14
4. Classification histologique des tumeurs rénales	14
4.1. Tumeur maligne	14
4.1.1. Carcinome à cellules rénal à cellules claires (CCRCC).....	14
4.1.2. Carcinome à cellule rénal à cellules papillaire.....	15
4.1.3. Carcinome à cellules rénal à cellules chromophobes	16
4.1.4. Carcinome des tubes collecteurs (Bellini).....	16
4.1.5. Carcinome kystique multiloculaire.....	16
4.1.6. Carcinome médullaire.....	17
4.2. Tumeurs bénignes	17
4.2.1. Adénome papillaire	17
4.2.2. Oncocytome	17
4.2.3. Angiomyolipome	17
5. Classification des tumeurs rénales	17
5.1. Système TNM	17
5.2. Grade de Fuhrman	18
6. Signes et symptomatologie clinique.....	18
7. Diagnostic.....	19
8. Traitement de cancer du rein	20
8.1. Chirurgie	20
8.2. Thérapie ciblée	20
8.3. Immunothérapie	20
8.4. Chimiothérapie	20
8.5. Radiothérapie	20

9. Génétique du cancer rénal	20
9.1.Le gène <i>VHL</i>	20
9.2.Le gène <i>PBRM1</i> (Polybromo 1)	21
9.3.Le gène <i>MET</i>	21
9.4.Le gène <i>BHD</i>	21
9.5.Le gène <i>TP53</i>	22
9.6.Le gène <i>FH</i> (Fumarate Hydratase)	22
9.7.Le gène <i>SETD2</i>	22
10. Voies de signalisation cellulaire et cancer du rein	22
10.1. Voie VHL-HIF-VEGF	22
10.2. Voie PI3K/AKT/	23
10.3. Voie de l'EGFR et des MAP kinases	24
11. Le gène d'intérêt dans l'étude ACE «Enzyme de Conversion de l'Angiotensine".....	25
11.1. Système Rénine Angiotensine (SRA).....	25
11.2. Les récepteurs de l' Ang-II : AT1-R et AT2-R	25
11.3. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)	26
11.4. Structure de l'enzyme	26
11.5. Le rôle de l'enzyme.....	27
11.6. L'implication de l'Angiotensine II dans la carcinogénèse rénale.	27
11.7. Gène ACE	28
11.8. Polymorphismes génétiques du gène ECA	29

Patients et Méthodes

1. Recrutement des sujets	30
2. Méthodes de travail	30
2.1. Recueil des données	30
2.2. Prélèvement sanguin	30
3.Étude moléculaire	31
3.1. Extraction de l'ADN	31
3.1.1. Principe	31
3.2. Génotypage du polymorphisme I/D de l' <i>ECA</i>	31
3.2.1. Préparation du milieu réactionnel (mix)	32
3.2.2. Contrôle des produits de la PCR	34
4. Analyse statistique.....	34

4.1. Statistique descriptive.....	34
4.2. L'enquête analytique.....	35
4.3. Calcul de l'odds ratio.....	35
4.4. Les intervalles de confiance.....	36
4.5. Choix de la "p value ".....	36

Résultats et Discussions

1. Etude statistique.....	37
1.1. Répartition des patients selon le sexe:	37
1.2. Répartition des patients selon la tranche d'âge	38
1.3. Répartition des patients selon le type histologique	38
1.4. Répartition des patients selon le grade de Fuhrman	40
1.5. Répartition des patients selon le stade et la taille de tumeur :.....	41
1.6. Nombre annuel de patients enregistrés depuis 2016.....	42
2. Etude moléculaire.....	44

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives.....	48
--	-----------

Référence Bibliographique

Référence Bibliographique.....	49
---------------------------------------	-----------

Annexes

Résumés

Liste des abréviations

- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique.
- **AKT** : Protéine Kinase B.
- **Ang I** : l'angiotensine I.
- **AR** : Récepteur aux androgènes.
- **AT1-R** : Récepteur de l'Angiotensine II de Type 1.
- **AT2-R** : Récepteur de l'Angiotensine II de Type 2.
- **BHD** : Birt-Hogg-Dubé.
- **CCR** : Carcinome Cellule Rénale.
- **CCRCC** : Carcinome Cellule Rénal à Cellules Claires.
- **CCRCCh** : Carcinome Cellule Rénales à Cellules Chromophobes.
- **CCRCP** : Carcinome Cellule Rénal à Cellules Papillaire.
- **D** : délétion.
- **DNTP** : désoxy-adénine tri-phosphate.
- **ECA** : Enzyme de conversion de l'angiotensine.
- **EPO** : Érythropoïétine.
- **EO** : Exposure Odds.
- **EGFR** : Récepteur du Facteur de Croissance épidermique.
- **FH** : Fumarate Hydratase.
- **GMP** : Monophosphate de Guanosine.
- **HL** : Hereditary Leiomyomatosis.
- **HIF** : Hypoxia Inducible Factor.
- **HGFR** : Récepteur du Facteur de Croissance des Hépatocytes.
- **HTA** : Hypertension Artérielle.
- **IMC** : Indice de Masse Corporelle.
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique.
- **LH_RH** : Hormone Lutéinisante_Hormone de Libération de l'Hormone Lutéinisante.
- **MET** : Mesenchymal-epithelial transition factor.
- **mTOR** : Mammalian Target Of Rapamycin.
- **Nacl** : Chlorure de sodium.
- **NTE** : Néphrectomie Totale l'élagie.
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **OR** : l'Odds ratio

- **PCR** : Polymérase Chain Réaction.
- **PB** : paire de base.
- **PBRM** : Polybromo1.
- **PI3K** : Phosphoinositide 3-Kinase.
- **PK** : Protéinase K.
- **PM** : Poids Moléculaire.
- **SDS** : Dodécylsulfate de sodium.
- **SETD2** : Cet Domain Contenant 2.
- **SRA** : Système Rénine Angiotensine.
- **STB** : Sclérose tubéreuse de Bourneville.
- **TNM** : Tumors, Nodes, Metastasis.
- **TNF_alpha** : Facteur de Nécrose Tumorale alpha.
- **TGF_beta1** : Facteur de Croissance Transformant bêta 1.
- **TP53**: Tumor Protein 53.
- **VEGF**: Vascular Endothelial Growth Factor.
- **VHL**: Von Hippel Lindau.
- **NF_kappaB**: Facteur nucléaire kappa B.

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Rein droit coupé sur plusieurs plans, montrant le parenchyme et le pelvis rénal.	4
2	Structure de néphron.	5
3	L'incidence de cancer du rein dans le monde pour les deux sexes.	10
4	La mortalité due au cancer du rein dans le monde pour les deux sexes.	10
5	Aspect microscopique des CCRCC.	15
6	Aspect microscopique des CCRCP.	16
7	Les quatre grades nucléaires de Fuhrman.	18
8	La voie VHL/HIF/VEGF.	23
9	La voie PI3K/AkT/mTOR dans le CCRCC.	24
10	La cascade du système rénine angiotensine	25
11	Structure de l'enzyme de conversion de L'angiotensine (ECA)	27
12	Localisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur le chromosome 17.	28
13	Localisation des 2 promoteurs.	29
14	Répartition des patients selon le sexe.	37
15	Répartition des patients selon tranche d'âge.	38
16	Répartition des patients selon le type histologique.	39
17	Répartition des patients selon le grade de Fuhrman.	40
18	Répartitions des patients selon le stade et la taille de tumeur.	41
19	Fréquence de cancer du rein par rapport aux autres cancers, chaque Année, et pendant 09 ans.	42
20	Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène de l'ECA sur gel d'agarose à 2 %.	44

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Incidence et mortalité par le cancer dans le monde en 2022.	10
2	Incidence et mortalité par le cancer dans l'Algérie en 2022.	12
3	Les types histologiques préexistants les plus fréquents.	15
4	Préparation du mélange réactionnel.	33
5	Tableau de contingence.	35
6	Caractéristiques cliniques et démographiques des patients.	43
7	Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène <i>ECA</i> dans notre population d'étude.	45

INTRODUCTION

La survenue d'un cancer reste encore de nos jours un véritable problème, notamment pour les cancers diagnostiqués tardivement car se développant à bas bruit. Le cancer du rein en est un parfait exemple. Il est considéré comme cancer relativement rare, son incidence est en augmentation croissante ces dernières années (2 à 4 % par an) [1]. Il occupe le 14^{ème} rang des cancers les plus fréquents dans le monde, et la troisième position des tumeurs malignes urologiques après le cancer de la prostate et le cancer de la vessie [2].

Le carcinome à cellule rénal (CCR) peut se manifester sous différents types, chacun ayant une histologie, une évolution clinique propre à lui et des caractéristiques moléculaires spécifiques, il se présente principalement sous trois formes: CCR à cellules claires, CCR tubulo-papillaire (type 1 et 2), et CCR à cellules chromophobes. La quatrième forme appelée carcinome de Bellini est très rare (<1%) [3,4]. Plusieurs facteurs liés au mode de vie et/ou professionnels peuvent influencer sur le risque du carcinome rénal, comme le tabagisme, l'obésité, l'hypertension et la situation socioéconomique, ainsi que des facteurs de risque génétiques associés à des affections héréditaires, représentant environ 1 à 2% des cas. Cela indique que la majorité des CCR sont sporadiques [5, 6].

Les avancées récentes en biologie moléculaire ont conduit à des progrès significatifs dans la compréhension des mécanismes sous-jacents à l'oncogenèse rénale, offrant ainsi une meilleure appréhension des altérations génétiques ou les variations moléculaires impliquées [7]. Les altérations génétique ou épigénétique observées dans le CCR entraînent des dérèglements des voies de signalisation cellulaire, car la plupart des modifications touchent des gènes clés du développement, de la migration, et de la prolifération cellulaire. Jusqu'à présent, de nombreuses voies de signalisation ont pu être explorées dans le cancer du rein, avec pour conséquence le développement de thérapies ciblées. Malgré tout, de nouvelles approches sont envisagées et l'impact d'autres voies moléculaires comme celle du Système Rénine Angiotensine (SRA) sont étudiées.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une enzyme crucial du système rénine-angiotensine, il joue un rôle important dans la carcinogenèse rénale en raison de son implication dans le processus d'angiogenèse, qui est essentiel à la croissance tumorale en favorisant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour alimenter la tumeur en nutriments et en oxygène. Les variations génétiques du gène de l'*ECA*, notamment le polymorphisme de type insertion (I) / délétion (D), peuvent influencer l'expression de l'enzyme, ce qui pourrait potentiellement affecter le développement et la progression du cancer du rein. Des études ont établi un lien entre ce polymorphisme et différents types de cancers chez l'homme, suggérant un possible rôle de l'*ECA* dans la carcinogenèse rénale [8].

Nous avons assigné comme objectifs d'explorer les facteurs de risques les plus courants chez les sujets avec un CCR, et démontrer une possible association entre un nouveau marqueur génétique qui est le polymorphisme insertion/délétion de l'*ECA* et la carcinogenèse rénale.

Bibliographique

I Anatomie et physiologie du rein :

Le système urinaire est composé de deux reins, des voies excrétrices (les uretères et l'urètre) et la vessie. Les reins, filtrent le sang et excrètent l'urine qui sera véhiculée par les voies excrétrices jusqu'à la Vessie où elle sera évacuée pendant la miction.

1. Anatomie descriptive du rein :

1.1. Morphologie externe :

Les reins (issus du latin *renes*, "reins, lombes") sont des organes qui font partie de l'appareil urinaire. Au nombre de deux, ils sont situés dans la partie arrière de l'abdomen, au niveau des deux dernières côtes, de part et d'autre de la colonne vertébrale. Le rein droit, situé sous le foie, est un peu plus bas que le gauche, qui se situe sous la rate. Chaque rein est entouré d'une capsule de tissu fibreux d'une part, et d'une capsule adipeuse d'autre part, placée à l'intérieur de la capsule fibreuse [8]. Chacun des deux reins mesure 12 cm de longueur, 6 cm de largeur et environ 3 cm d'épaisseur, leur poids varie de 130 à 150 grammes [9].

1.2. Morphologie interne :

Le rein est un organe fascinant de structure complexe. Il est enveloppé dans une capsule de tissu fibreux résistant, Le parenchyme rénal est la partie du rein qui lui permet d'assurer ses fonctions. Ce dernier est constitué de deux zones distinctes, le cortex rénal en périphérie et la médulla au centre. La zone médullaire est formée d'unités avec un aspect pyramidal appelé pyramides de Malpighi, Les sommets des pyramides sont appelés les papilles rénales. En effet ces pyramides coiffent de petits calices qui s'abouchent dans des grands calices qui vont dans le pelvis (le bassin) lequel se poursuit par l'urètre. La substance corticale, quant à elle, enveloppe les pyramides de Malpighi, formant ainsi des unités appelées lobes rénaux [10].

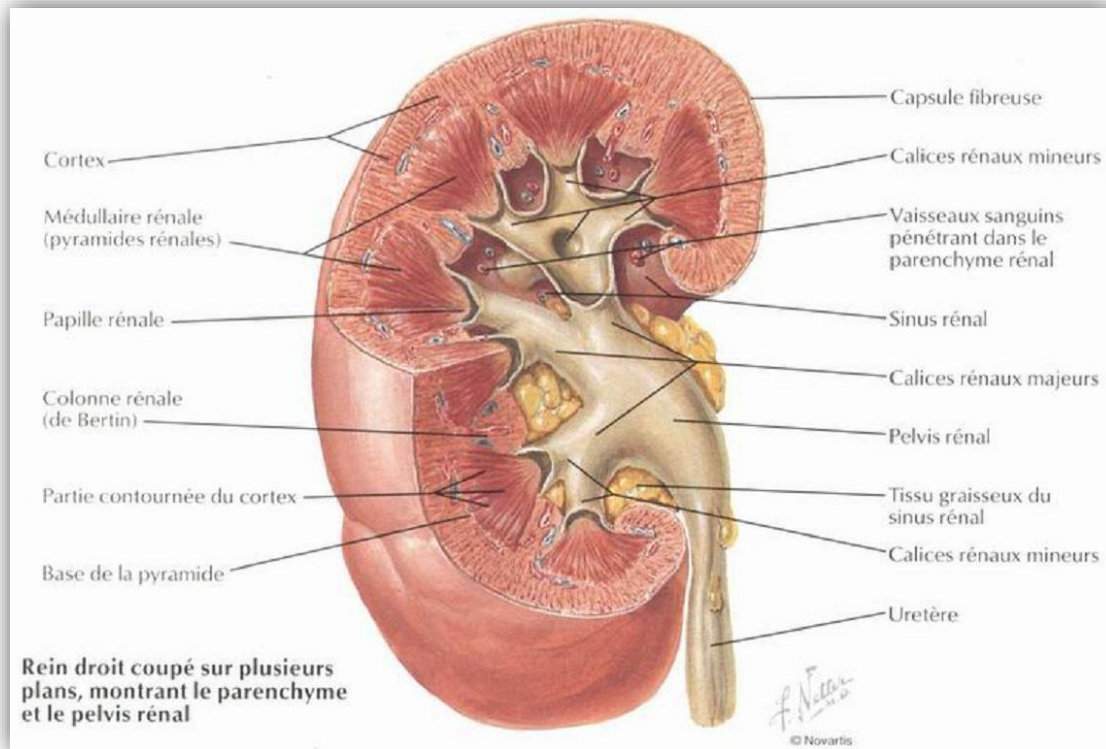


Figure 01 : Rein droit coupé sur plusieurs plans, montrant le parenchyme et le pelvis rénal [10].

1.3. Néphron :

Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle du rein, Chaque rein peut contenir entre 0,5 et un million de néphron. Il est composé du glomérule ou corpuscule de Malpighi qui est le siège de la filtration initiale, et d'un système tubulaire cortical et médullaire formé d'un tube contourné proximal, d'une hanse de Henlé et d'un tube contourné distal. Le néphron agit comme une usine miniature assurant la filtration du sang. Ce processus complexe se déroule en plusieurs étapes :

- **Le glomérule (capsule de Bowman) :** constitué d'un peloton de capillaires minuscules, agit comme un filtre initial. Ici, l'eau, les sels minéraux et les petites molécules du sang sont filtrés et s'échappent dans l'espace de Bowman, formant l'urine primitive [11].
- **Le tubule rénal :** un labyrinthe de tubes, prend ensuite en charge l'urine primitive pour la transformer en urine définitive. Il se compose de trois parties distinctes :
- **Le tube contourné proximal :** réabsorbe la majeure partie de l'eau, des sels minéraux et des nutriments filtrés, les renvoyant dans le sang [12].
- **L'anse de Henlé (l'anse médullaire) :** plongeant profondément dans la médullaire rénale, joue un rôle crucial dans la concentration de l'urine [13].

- **Le tube contourné distal** : effectue les régulations finales de l'équilibre hydrique et électrolytique du corps, sous le contrôle d'hormones spécifiques.
- **Le tube collecteur de Bellin** : structure terminale du néphron, rassemble l'urine des différents tubules contournés distaux et la draine vers les calices rénaux, d'où elle s'écoulera dans les voies urinaires pour être finalement éliminée du corps [14].

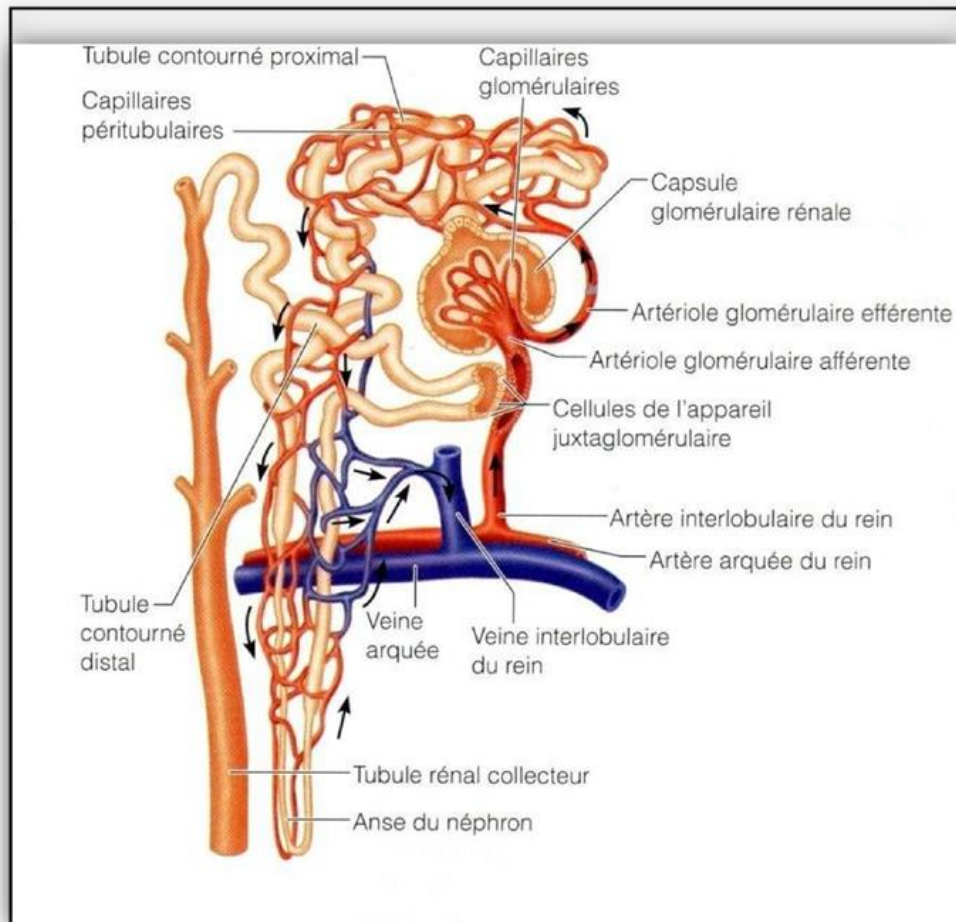


Figure 02 : Structure de néphron [15].

1.4.Vascularisation :

Les reins, organes essentiels à la filtration du sang et à l'équilibre hydrique du corps, bénéficient d'un réseau complexe de vaisseaux sanguins, de nerfs et de lymphatiques qui assurent leur bon fonctionnement.

Deux artères rénales, issues de l'aorte abdominale au niveau de la première vertèbre lombaire (L1), irriguent les reins. Chacune se divise en deux branches, antérieure et postérieure, pour alimenter en sang l'ensemble de l'organe. Le sang filtré s'écoule ensuite par les veines rénales, qui confluent pour former la veine cave inférieure avant de rejoindre le cœur.

L'innervation des reins est assurée par le plexus rénal, un réseau de nerfs provenant des ganglions cœliaque et mésentérique supérieur, ainsi que des nerfs splanchniques petit et grand. Ce plexus joue un rôle crucial dans la régulation du flux sanguin et de la fonction rénale.

Enfin, un réseau de vaisseaux lymphatiques draine la lymphe, un liquide riche en cellules immunitaires et en déchets métaboliques, des reins. Ces vaisseaux se regroupent en trois groupes autour du pédicule rénal, avant de se jeter dans les ganglions lymphatiques du pédicule rénal, latéro-aortiques et rétro-caves [16].

2. Physiologie du rein :

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

2.1.Fonction exocrine :

La principale fonction du rein est le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur et l'équilibre acido-basique par l'élimination d'eau et des électrolytes en excès et l'excrétion de nombreux déchets toxiques du métabolisme en particulier les composés azotés que sont l'urée et la créatinine sous forme d'un liquide jaune limpide, salé Légèrement acide : l'urine. Ces fonctions sont assurées par les néphrons en deux étapes : la filtration glomérulaire donnant l'urine primitive et la fonction tubulaire donnant l'urine définitive [17].

2.2. Fonction endocrine :

Le rein joue un rôle endocrinien important en produisant plusieurs hormones. L'érythropoïétine (EPO) stimule la production de globules rouges dans la moelle osseuse. La forme active de la vitamine D, produite par le rein, est essentielle pour la croissance et la santé des os. La rénine, quant à elle, fait partie du système rénine-angiotensine et joue un rôle crucial dans la régulation de la pression artérielle. De plus, le rein produit également des prostaglandines et participe au système kinine kallikréine. Ces hormones et substances chimiques contribuent à maintenir l'équilibre de notre corps [18].

2.3. Fonctions métaboliques :

Le rein est le siège de diverses voies métaboliques :

- Avec le foie, les reins sont les seuls organes capables de néoglucogenèse. En cas de jeûne prolongé, le rein peut assurer jusqu'à 50 % de la néoglucogenèse à partir d'acides aminés et d'acide lactique.
- Les cellules tubulaires proximales assurent l'hydroxylation de la vitamine D inactive, la 25-hydroxy- vitamine D en 1,25 di hydroxy- vitamine D grâce à la 1- α - hydroxylase.
- Catabolisme de l'homocystéine (Hcy) par les voies de réméthylation et trans-sulfuration [19].

II Carcinogénèse rénale :

La carcinogénèse rénale est le processus par lequel les cellules rénales deviennent cancéreuses. Cela implique généralement des mutations génétiques ou des altérations qui perturbent le contrôle normal de la croissance et de la division cellulaires, conduisant à la formation d'une tumeur maligne dans le rein. La majorité des tumeurs rénales malignes sont des carcinomes à cellules claires, qui représentent 75-85% des cancers du rein. D'autres types histologiques plus rares, comme les carcinomes tubulo-papillaires ou chromophobes, existent également [20].

1. Historique :

1810 : Mirl publie le premier cas de cancer du rein (CR) observé chez une femme de 35 ans décédée en fin de grossesse.

1841 : Pierre François Olive Rayer propose la première classification des tumeurs du rein.

1855 : Robin émet l'hypothèse que le CR proviendrait de l'épithélium des tubes rénaux, confirmée par Waldeyer en 1867.

1883 : Paul Albert Grawitz introduit le terme de «restes surrenaliens aberrants» et suggère que les tumeurs du rein proviendraient de tissus surrenaliens.

1893 : Sudeck décrit une graduation entre les atypies des tubules rénaux et celles de la tumeur voisine.

1903 : Albarran et Imbert classent les tumeurs du rein en adénome, adénocarcinome et épithélioma.

1960 : Oberling montre que le CR a pour origine les cellules du tube contourné proximal au niveau du cortex rénal.

1963 : Robson met en place les bases de la néphrectomie totale élargie (NTE) systématique pour tout CR.

1968 : Robson propose une classification anatomo-clinique des tumeurs du rein.

1978 : Une nouvelle classification anatomo clinique remplace la classification de Robson.

1989 : Novick pose les bases de la chirurgie conservatrice de principe.

1990 : Zbar débute les travaux de clonage du gène de la maladie de Von Hippel Lindeau, base des nouveaux traitements antiangiogéniques. Clayman réalise la première néphrectomie par laparoscopie.

1992 : Clayman réalise la première néphrectomie élargie par laparoscopie.

20ème siècle : Développement de la radiothérapie et de la chimiothérapie pour le traitement du CR.

Amélioration du taux de survie des patients grâce aux progrès du diagnostic et du traitement.

21ème siècle : Développement de nouvelles thérapies ciblées, telles que les inhibiteurs de l'angiogenèse et les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. Le CR devient l'un des cancers urologiques les plus fréquents.

2004 : Élargissement des indications de la néphrectomie partielle, devenant un standard pour les tumeurs inférieures à 4 cm .Mise à jour de la classification histologique par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

2007 : L'immunothérapie avec l'interféron alpha et l'interleukine 2 reste le seul traitement pour les cancers du rein métastatiques.

2016 : L'OMS publie une classification anatomopathologique et génétique détaillée des tumeurs du rein.

Aujourd'hui : Le CCR est l'un des cancers urologiques les plus fréquents. Le taux de survie des patients s'est considérablement amélioré grâce aux progrès du diagnostic et du traitement. De nouvelles recherches continuent d'explorer des options de traitement encore plus efficaces et moins invasives [21].

2. Epidémiologie

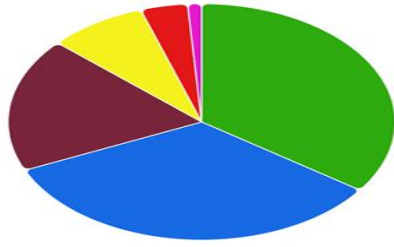
2.1. Dans le monde :

D'après les données de Globocan 2022, le cancer du rein est classé au 14^{ème} rang des cancers les plus fréquents dans le monde, il représente 2,2% des cancers diagnostiqués. C'est le troisième cancer urologique après le cancer de la prostate et les tumeurs de la vessie. Le nombre total de nouveaux cas diagnostiqués pour l'année 2022 a été estimé à 434 840 cas et 155 953 décès [22].

Tableau 01 : Le taux d'incidence et de mortalité dus au cancer à l'échelle mondiale en 2022 [22].

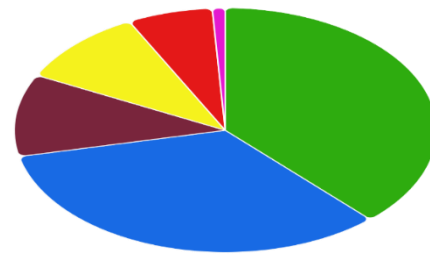
Cancer	New cases				Deaths			
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk
Lung	2 486 675	1	12.4	2.9	1 817 469	1	18.7	2.0
Breast	2 296 840	2	11.5	5.1	666 103	4	6.8	1.4
Colorectum	1 926 425	3	9.6	2.1	904 019	2	9.3	0.84
Prostate	1 467 854	4	7.3	3.7	397 430	8	4.1	0.61
Stomach	968 784	5	4.9	1.1	660 175	5	6.8	0.69
Liver	866 136	6	4.3	1.0	758 725	3	7.8	0.85
Thyroid	821 214	7	4.1	0.91	47 507	24	0.49	0.05
Cervix uteri	662 301	8	3.3	1.5	348 874	9	3.6	0.79
Bladder	614 298	9	3.1	0.64	220 596	13	2.3	0.17
NHL	553 389	10	2.8	0.60	250 679	11	2.6	0.24
Oesophagus	511 054	11	2.6	0.61	445 391	7	4.6	0.50
Pancreas	510 992	12	2.6	0.53	467 409	6	4.8	0.47
Leukaemia	487 294	13	2.4	0.50	305 405	10	3.1	0.29
Kidney	434 840	14	2.2	0.51	155 953	16	1.6	0.16

L'incidence du CCR varie à l'échelle internationale. Les taux d'incidences les plus élevés ont été observés surtout, en Asie, en Europe, Amérique, Amérique latine et caraïbes, Afrique de nord et le Pacifique Sud (Océanie) [22].



Continent	Cases	Percent
Asia ●	151276	34.8%
Europe ●	145721	33.5%
Northern America ●	79769	18.3%
Latin America and the Caribbean ●	35 927	8.3%
Africa ●	17 129	3.9%
Oceania ●	5 018	1.2%

Figure 03 : l'incidence de cancer du rein dans le monde pour les deux sexes [22].



Continent	Deaths	Percent
Asia ●	59 239	38.0%
Europe ●	52 347	33.6%
Northern America ●	16 977	10.9%
Latin America and the Caribbean ●	15 678	10.1%
Africa ●	10 173	6.5%
Oceania ●	1 539	0.99%

Figure 04 : la mortalité due au cancer rein dans le monde pour les deux sexes [22].

En Asie, l'organisation mondiale de la Santé (OMS) a tiré la sonnette d'alarme face à l'augmentation des cas de ce cancer. Elle est classée au premier rang parmi les autres continents en termes d'incidences et mortalités avec 151 276 nouveau cas et 592 391 décès. En Europe le nombre de nouveaux cas diagnostiqués a atteint environ 145 721 cas avec 52 347 décès. Cette maladie se classe au huitième rang des types de cancer les plus courants dans la région. C'est le deuxième continent après l'Asie [22].

2.2. En Afrique :

L'Afrique occupe l'avant-dernière place en termes de prévalence de ce cancer parmi les autres continents, avec 17 129 cas diagnostiqués et 10 173 décès en 2022. Il s'agit du dix-septième cancer le plus fréquent dans la région. En ce qui concerne le nord de ce continent, 4 871 nouveaux cas ont été diagnostiqués avec 2 472 décès, ce qui en fait le seizième cancer le plus fréquent en Afrique du Nord [23].

2.3. En Algérie

Les dernières statistiques de l'année 2022 indiquent que 729 nouveaux cas de cette maladie ont été enregistrés. Cela le classe au 20ème rang des cancers les plus répandus au pays. Mais le plus inquiétant est que ces statistiques ne reflètent pas l'ensemble de la situation. Ce qui est pire, c'est que la moitié de ces cas enregistrés (371 cas) se sont soldés par un décès. Ce qui indique que le cancer du rein est le tueur silencieux qui menace la vie de nombreux Algériens, en particulier chez

les hommes, avec une incidence plus élevée par rapport aux femmes, particulièrement après l'âge de quarante ans [24].

Tableau 02 : Le taux d'incidence et de mortalité dus au cancer dans l'Algérie en 2022 [22].

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

3. Facteurs de risque :

3.1. Facteurs de risque liés au patient

3.1.1. Âge :

Le rein est un organe inaccessible. Le risque de cancer du rein augmente avec l'âge et atteint principalement les sujets de plus de 65 ans [21].

3.1.2. Sexe :

Le cancer du rein est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme [25].

3.2. Facteurs de risque liés à l'environnement :

3.2.1. Tabac :

Le rôle du tabac dans le développement des tumeurs rénales est clairement établi par de nombreuses études et méta-analyses. Il s'agit du principal facteur de risque de cancer du rein [26]. L'élimination rénale des substances cancérigènes contenues dans le tabac et la fumée de cigarette favorise des conditions hypoxiques et l'activation de certaines voies cellulaires contribuant au cancer du rein [27]. Le risque relatif de cancer du rein (CCR) est presque deux fois plus important chez un gros fumeur (> 20 cigarettes par jour) qu'un non-fumeur [28].

- **Tabagisme passif:** Le tabagisme passif pendant plus de 20 ans pourrait augmenter le risque de CCR [29].

3.3. Exposition professionnelle :

L'étude des carcinogènes professionnels augmentant le risque de CCR est complexe. Néanmoins, plusieurs composés chimiques semblent être impliqués: Trichloréthylène, Pentachlorophénol, Tétrachlorophénol, Amiante, Cadmium [30,31].

3.3.1. Alimentation :

Aucune donnée actuelle ne met en évidence une influence directe de la nutrition sur le développement du CCR.

- **Fruits et légumes:** Le rôle protecteur des fruits et des légumes a été controversé dans plusieurs études et méta-analyses [31, 32, 33].
- **Viande rouge:** Une association entre la consommation de viande rouge et l'augmentation du risque de CCR a été observée chez la femme [34, 35], mais aucune association n'a été observée chez l'homme.

3.4. Pathologies associées :

3.4.1. Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est une maladie chronique qui affecte 20 à 40 % de la population mondiale. Il est ainsi difficile d'évaluer l'étendue de sa responsabilité dans le développement du cancer du rein. Néanmoins, il existe plusieurs études démontrant que l'hypertension artérielle prédispose à cette maladie [36]. Une explication possible serait, comme dans le cas de l'obésité, une augmentation de la peroxydation lipidique [37]

3.4.2. Diabète :

Le diabète sucré est associé dans plusieurs études à une augmentation du risque de cancer du rein [38] : néanmoins, les facteurs de confusion associés comme l'obésité et l'HTA ne sont pas faciles à différencier [39].

3.4.3. Obésité :

Elle est considérée comme un facteur de risque indépendant du cancer du rein dans les deux sexes. Le risque relatif de cancer du rein augmente avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC). Il est 1,5 fois plus élevé chez les patients avec un IMC compris entre 25 et 30 et 2,5 fois plus élevé chez les patients avec un IMC > 30 [40].

3.4.4. Insuffisance rénale et dialyse :

Les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale et dialysés depuis plus de trois ans sont à risque de développer des lésions multi kystiques qui favorisent la survenue de CCR [41] (incidence 3 à 6 fois plus élevée que dans la population générale). Le diagnostic est posé à un plus jeune âge chez ces patients, mais dans la majorité des cas, il s'agit d'un CCR tubulopapillaire, de meilleur pronostic que dans le reste de la population (atteinte ganglionnaire et métastases rares) [42].

3.4.5. Transplantation rénale :

Les reins natifs sont principalement exposés au développement d'un carcinome rénal chez les patients transplantés. Le sur risque de cancer du rein est au moins identique à celui des patients dialysés, voire plus élevé [41, 43].

3.5. Facteurs génétiques :

Les formes héréditaires sont rares représentent 2% des cancers du rein. Dans les formes héréditaires les patients développent souvent des lésions bilatérales ou multifocales à un âge plus jeune, comparées aux autres formes sporadiques. De nombreuses maladies génétiques sont associées à une augmentation de la fréquence du cancer du rein [44].

3.5.1. Syndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) :

C'est la cause la plus fréquente des formes familiales des cancers du rein. C'est une phacomatose héréditaire rare à transmission autosomique dominante impliquant la mutation du gène VHL sur le bras court du chromosome 3. L'âge moyen de survenue est de 39 ans. Il s'agit le plus souvent des tumeurs d'évolution lente et de grade faible, mais leur potentiel de croissance est extrêmement variable [45].

3.5.2. Syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) :

C'est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, les patients développent préférentiellement des carcinomes chromophobes ainsi que des oncocytomes, des lésions cutanées (fibrofolliculomes), ainsi que des pneumothorax spontanés sur kystes pulmonaires et des kystes rénaux sont associés. Ce syndrome est lié à la mutation du gène BHD [45].

3.5.3. Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB):

C'est une maladie 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* [45].

3.5.4. Leiomyomatose héréditaire(HL) :

C'est un syndrome autosomique dominant lié à une mutation du gène de la fumarate hydratase ; cette maladie associe des léiomyomes de type 2 agressifs [45].

4. Classification histologique des tumeurs rénales :

Seule l'analyse histologique permet de préciser le type de tumeur concerné lors de la découverte du cancer [46].

4.1. Tumeur maligne :

Le carcinome à cellules rénales (CCR) est le type le plus courant de cancer du rein. Il prend naissance dans le revêtement des tubules du rein, donnant des expressions histologiques différentes [46].

Tableau 03 : Les types histologiques préexistants les plus fréquents [46].

Sous type des CCR	Caractéristiques cliniques	Caractéristiques Morphologiques	Caractéristiques génétiques
CCRCC	80% des CCR	Cellule claire éosinophile.	Perte de la fonction de VHL, délétion Chr3p, SETD2, BAP1, PBRM1.
CCRCP	15-20% des CCR Type1 meilleur pronostic que le type 2	Structure papillaire Type1 : cytoplasme pauvre Type 2 : cytoplasme abondant éosinophile.	Gain du Chr 7 et ou Chr 17, perte du Chr Y. Type 1 : altération MET. Type 2 : mutation SETD2.
CCRCh	5-7% des CCR Pronostic favorable	Membrane cellulaire importante, noyau irrégulier, halo perinucleaire.	Perte des Chromosome 1, 2, 6, 10, 13,17, mutation du TP53, PTEN, duplication déséquilibré de chromosome

4.1.1. Carcinome à cellules rénal à cellules claires (CCRCC) :

Il s'agit du type de tumeurs rénales le plus fréquemment observé. Il représente environ 80% des CCR. Les altérations génétiques jouent un rôle majeur dans l'apparition du cancer du rein. La mutation du gène VHL présente un intérêt particulier. Cela conduit à l'accumulation de HIF, qui favorise la croissance tumorale. Il peut également y avoir d'autres altérations génétiques, tels que des mutations des gènes PBRM1, BAP1 et SETD2. Ces mutations peuvent affecter le pronostic et la réponse au traitement [47].

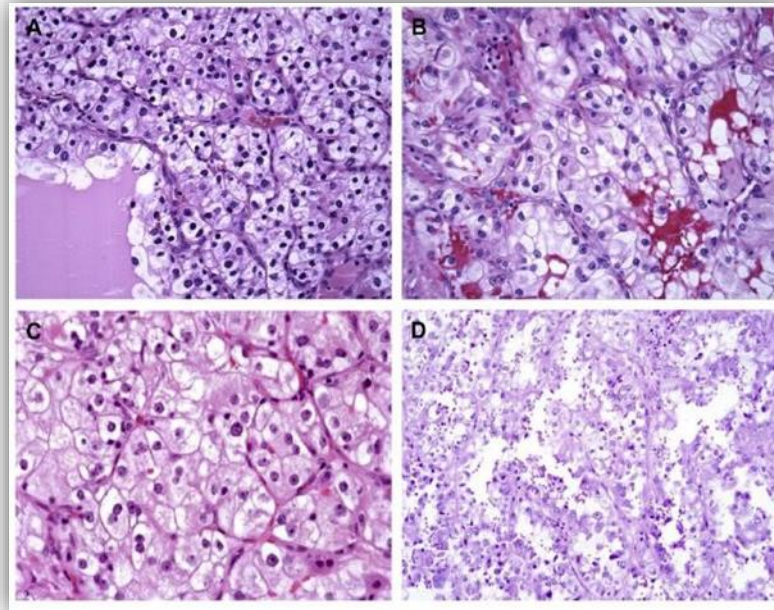


Figure 05: Aspect microscopique des CCRCC [51].

4.1.2. Carcinome à cellule rénal à cellules papillaire (CCRCP) :

C'est le deuxième type le plus courant de CCR. Un type de cancer du rein caractérisé par des tumeurs qui représentent 15 à 20 % des cas de cancer rénal. Le carcinome rénal papillaire se divise en deux sous-types, le type 1 et le type 2, avec des différences notables dans leur histologie et leur pronostic. Le type 1 du carcinome rénal papillaire présente généralement un pronostic plus favorable que le type 2. Microscopiquement, le type 1 se caractérise par des papilles couvertes de cellules présentant un cytoplasme et des noyaux peu abondants, tandis que le type 2 présente des cellules avec un cytoplasme éosinophile abondant et des grands noyaux pseudo-stratifiés. Les anomalies cytogénétiques caractéristiques de ce groupe tumoral sont essentiellement un gain des chromosomes 7 et 17 et une perte du chromosome Y [49].

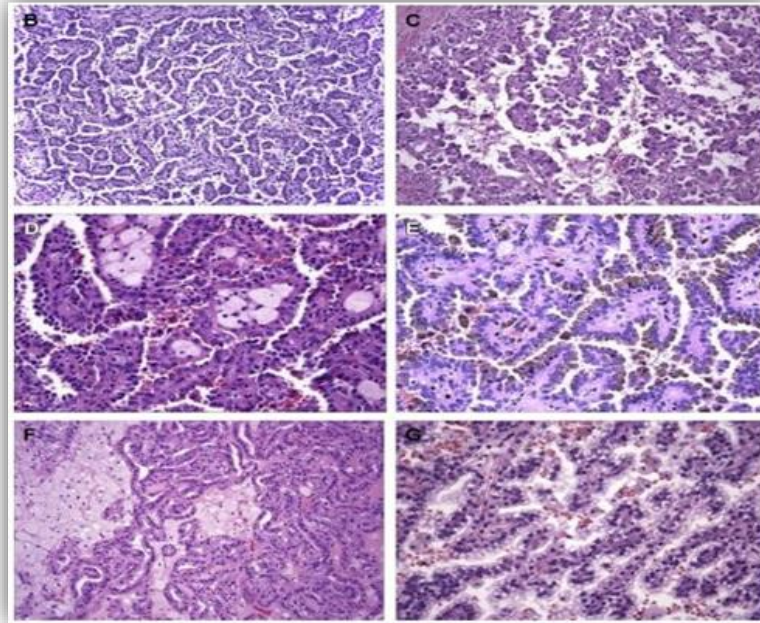


Figure 06 : Aspect microscopique des CCRCCh [42].

4.1.3. Carcinome à cellules rénal à cellules chromophobes (CCRCCh):

Le carcinome chromophobe est un type rare de cancer du rein, représentant environ 5 à 7 % de tous les carcinomes à cellules rénales. Il se distingue par ses caractéristiques macroscopiques, microscopiques et moléculaires uniques. Macroscopiquement, la tumeur est arrondie, compacte, homogène et bien limitée, avec une couleur chamois. Les nécroses et les remaniements hémorragiques sont rares, surtout dans les grandes tumeurs. Microscopiquement, les cellules présentent un cytoplasme riche en mitochondries, un noyau au contour irrégulier avec un halo clair perinucléaire, un cytoplasme plus clair et une membrane cellulaire bien visible. Une étude récente a démontré que les CCRCCh métastatiques sont caractérisés par des mutations TP53, PTEN, et la duplication déséquilibrée du chromosome (ICD), qui sont impliqués dans cette évolution métastatique [50].

- Les carcinomes rénaux qui suivent sont des tumeurs rares qui ont une incidence \leq à 1%

4.1.4. Carcinome des tubes collecteurs (Bellini):

Il est moins courant, et survient le plus souvent chez l'homme dans la cinquième décennie, parfois avant et il est toujours de mauvais pronostic [51].

4.1.5. Carcinome kystique multiloculaire:

Le carcinome kystique multiloculaire rénale, rebaptisée néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité, présente un bon pronostic selon l'OMS. Elle est composée de kystes et de cellules claires sans croissance expansive, avec des similitudes génétiques avec le carcinome rénal à cellules claires [51].

4.1.6. Carcinome médullaire:

Le carcinome médullaire est un type rare et agressif de cancer rénal qui se développe dans la partie centrale (médullaire) du rein. [51].

4.2. Tumeurs bénignes :

4.2.1. Adénome papillaire :

L'adénome papillaire est la tumeur non cancéreuse du rein la plus courante. C'est une petite masse qui se développe lentement et qui ne cause habituellement pas de symptômes. On le détecte souvent lors d'un examen d'imagerie effectué pour d'autres raisons [52].

4.2.2. Oncocytome :

L'oncocytome prend naissance dans les cellules des tubes collecteurs du rein. Cette tumeur peut devenir assez grosse. On peut observer plusieurs oncocytomes dans un seul rein ou dans les deux. Il est possible qu'on le détecte en même temps qu'une tumeur cancéreuse [53].

4.2.3. Angiomyolipome :

L'angiomyolipome est une tumeur du rein faite de graisse, de vaisseaux sanguins et de tissu musculaire lisse. Il apparaît souvent chez des personnes atteintes de sclérose tubéreuse, un trouble génétique qui engendre la formation de tumeurs non cancéreuses dans de nombreux organes, dont les yeux, la peau, le cerveau, les poumons, le cœur et les reins. Même si elle est non cancéreuse, cette tumeur peut se propager au tissu voisin et le détruire. Une tumeur qui mesure plus de 4 cm (1 ½ po) de diamètre peut aussi causer un saignement soudain (hémorragie) du rein dans l'abdomen [54].

5. Classification des tumeurs rénales :

Une fois le cancer rénal diagnostiqué, le médecin évalue le stade de la tumeur en déterminant sa taille et en recherchant toute atteinte des structures avoisinantes, telles que les vaisseaux sanguins, les ganglions lymphatiques ou d'autres organes distants, en se basant sur les systèmes TNM et Grade de Fuhrman [54].

5.1. Système TNM :

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

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

- la taille de la tumeur principale (primaire) et si elle a grandi dans les zones voisines indiquer par la lettre « T »
- la propagation aux ganglions lymphatiques voisins indiquée par la lettre « N »
- développement de métastases au niveau des autres organes « M » [54].

5.2. Grade de Fuhrman :

La gradation de Fuhrman, fondée sur la morphologie et la taille des noyaux observés au microscope optique, joue un rôle crucial dans l'évaluation de la malignité des tumeurs. Elle permet de mesurer le degré et la vitesse de différenciation cellulaire, offrant ainsi des indications pronostiques. Cette classification, divisée en quatre grades d'agressivité tumorale, se présente comme suit :

- Grade 1 : membranes nucléaires et noyaux ronds et réguliers, indiquant un pronostic favorable.
- Grade 2 : membranes nucléaires légèrement irrégulières, noyaux légèrement agrandis et visibles, avec une division cellulaire légèrement accélérée, correspondant à un pronostic intermédiaire.
- Grade 3 : membranes nucléaires irrégulières, noyaux volumineux et variables, avec une multiplication cellulaire rapide, indiquant également un pronostic intermédiaire.
- Grade 4 : membranes nucléaires très irrégulières, noyaux très volumineux, avec une multiplication cellulaire très rapide, annonçant un pronostic défavorable [58].

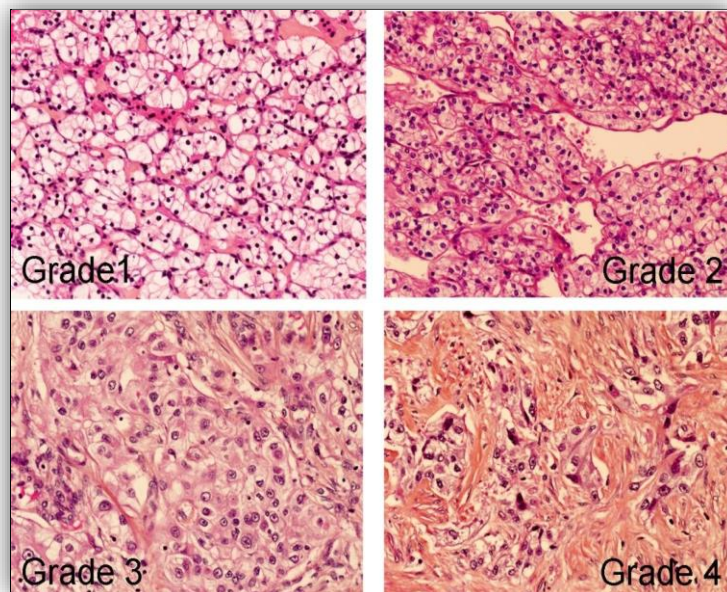


Figure 07 : Les quatre grades nucléaires de Fuhrman [68].

6. Signes et symptomatologie clinique:

Le cancer du rein peut être asymptomatique aux stades précoces, mais certains signes peuvent apparaître à mesure que la maladie progresse. Les symptômes courants incluent :

- Présence de sang dans les urines : est le plus fréquent, il est parfois présent en si petites quantités qu'il ne peut être détecté qu'au microscope.

- Masse palpable dans la région du rein.
- Douleur au flanc.
- Altération de la santé générale.
- Perte de poids.
- Fièvre.
- Fatigue.
- Augmentation anormale du nombre de globules rouges (polyrythmie) due à des taux élevés D'érythropoïétine (une hormone générée par le rein atteint ou par la tumeur elle-même) qui stimulent la moelle osseuse pour accroître la production de globules rouges. Les symptômes correspondant à l'augmentation du nombre de globules rouges peuvent être absents ou inclure céphalées, asthénie, vertiges et troubles de la vision. À l'inverse, le cancer du rein peut induire une diminution du nombre de globules rouges (anémie) à cause d'un lent saignement dans l'urine. L'anémie peut provoquer une tendance à la fatigabilité ou des vertiges.
- Une augmentation du volume du rein.
- La satiété précoce (sensation de plénitude après un repas).
- Une augmentation du taux de calcium dans le sang (hypercalcémie), qui peut provoquer faiblesse, asthénie, allongement des temps de réaction et constipation Il est important de noter que ces symptômes ne sont pas spécifiques au cancer du rein et peuvent être associés à d'autres conditions. En cas de doute, il est recommandé de consulter un professionnel de la santé pour un diagnostic précis [55, 56].

7. Diagnostic

Le diagnostic du cancer du rein repose essentiellement sur des examens d'imagerie médicale [57, 58] :

- **Échographie abdominale.**
- **Imagerie par résonance magnétique de l'abdomen (IRM).**
- **Tomodensitométrie abdominale (TDM).**
- **Dosage sanguin:** Ces analyses fournissent des renseignements sur l'état de santé général du patient, elles incluent un hémogramme et le taux de créatinine afin d'évaluer la fonction rénale [59].
- **Biopsie percutanée:** Réalisée sous échographie ou TDM, elle consiste à prélever un échantillon de la tumeur rénale en insérant une aiguille à travers la peau jusqu'à l'intérieur du rein, après analyse cela permettra de déterminer si les tissus sont de nature cancéreuse ou pas [56].

• **Anatomopathologie** : Réalisée sur la pièce opératoire, un examen indispensable pour confirmer le diagnostic du cancer, il permet de déterminer les caractéristiques du tissu cancéreux [59].

8. Traitement de cancer du rein :

Le traitement du cancer du rein dépend du stade du cancer, du type de cancer du rein et de la santé globale du patient. Les options de traitement peuvent inclure :

8.1. Chirurgie :

C'est le traitement le plus courant pour le cancer du rein. La chirurgie peut être utilisée pour enlever tout ou partie du rein, ainsi que les ganglions lymphatiques voisins [53].

8.2. Thérapie ciblée :

Ce type de traitement utilise des médicaments pour bloquer la croissance et la propagation des cellules cancéreuses. Les thérapies ciblées sont souvent utilisées pour traiter le cancer du rein avancé [53].

8.3. Immunothérapie :

Ce type de traitement aide le système immunitaire du corps à combattre le cancer. L'immunothérapie est souvent utilisée pour traiter le cancer du rein avancé [60].

8.4. Chimiothérapie :

Ce type de traitement utilise des médicaments pour tuer les cellules cancéreuses. La chimiothérapie est moins fréquente utilisé pour traiter le cancer du rein que les autres traitements [60].

8.5. Radiothérapie

Ce type de traitement utilise des rayons X à haute énergie pour tuer les cellules cancéreuses. La radiothérapie est utilisée pour traiter le cancer du rein qui s'est propagé à d'autres parties du corps [60].

9. Génétique du cancer rénal :

Les recherches sur les causes génétiques du cancer du rein ont identifié environ vingt gènes impliqués dans des processus cellulaires vitaux, dont la perturbation entraîne des dysfonctionnements du cycle cellulaire. Cette perspective génétique a été éclairée en partie par des prédispositions héréditaires au cancer du rein, permettant l'étude des mécanismes moléculaires et génétiques sous-jacents à divers types de tumeurs rénales malignes [60].

9.1. Le gène *VHL* :

Le gène suppresseur de tumeur, situé sur le chromosome 3p25.3, a été découvert lors de l'identification du syndrome VHL, responsable du cancer rénal héréditaire. Ce gène joue

également un rôle dans le développement des carcinomes rénaux sporadiques dans plus de 80% des cas. Sa principale fonction est de réguler la réponse cellulaire à l'oxygène dans le microenvironnement, en particulier via la dégradation des facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF), une protéine appartenant au complexe elongine [61].

9.2. Le gène *PBRM1* (Polybromo 1) :

C'est un gène suppresseur de tumeur qui joue un rôle crucial dans la régulation de la croissance et de la division cellulaires. Des mutations dans ce gène sont présentes dans environ 40% des cas de carcinome rénal à cellules claires (CCRCC), dont les plus fréquentes sont des mutations non-sens qui conduisent à la production d'une protéine tronquée non fonctionnelle. Ces mutations peuvent perturber la régulation de la chromatine, la réparation de l'ADN et la croissance cellulaire, ce qui peut contribuer au développement du CCRCC [62].

9.3. Le gène *MET*:

Connu sous le nom de proto-oncogène *MET* ou récepteur du facteur de croissance hépatocytaire (HGFR), est un oncogène qui joue un rôle crucial dans la croissance, la survie et la migration des cellules. Des mutations du gène *MET* sont présentes dans divers cancers, dont le carcinome rénal papillaire (CCRCP), un type de cancer du rein qui représente environ 15% de tous les cancers du rein. Les mutations du gène *MET* dans le CCRCP peuvent être de différents types, les plus fréquentes étant les mutations ponctuelles et les mutations d'exon 14 sautées [60].

9.4. Le gène *BHD* (aussi appelé folliculine) :

C'est un gène suppresseur de tumeur qui joue un rôle crucial dans la régulation de la croissance cellulaire et le développement embryonnaire. Situé sur le chromosome 11q13, il code pour une protéine appelée folliculine qui régule divers processus cellulaires clés.

Des mutations du gène *BHD* sont associées à un syndrome génétique rare appelé syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD). Ce syndrome prédispose les individus à développer des tumeurs bénignes et malignes, notamment :

- Cancer du rein chromophile: Le type de cancer du rein le plus fréquent associé au syndrome de BHD. Ce type de cancer se développe à partir des cellules chromophiles du rein.
- Oncocytome rénal: Une tumeur bénigne qui se développe à partir des cellules oncocytaires du rein [62].

9.5. Le gène *TP53* (également appelé *p53*) :

C'est un gène suppresseur de tumeur crucial qui joue un rôle central dans la protection du génome et la prévention du cancer. Situé sur le chromosome 17p13.1, il code pour une protéine appelée p53 qui agit comme un gardien du génome et une sentinelle du cancer.

Le gène *TP53* est l'un des gènes les plus mutés dans le cancer. Des mutations du gène *TP53* sont présentes dans plus de 50% de tous les cancers humains, y compris le cancer du rein [62].

9.6. Le gène *FH* (Fumarate Hydratase) :

C'est un gène suppresseur de tumeur qui joue un rôle crucial dans la régulation de la croissance et de la division cellulaires. Situé sur le chromosome 1q43, il code pour une enzyme appelée fumarase qui est essentielle au cycle de Krebs, un processus métabolique vital pour la production d'énergie cellulaire.

Des mutations du gène *FH* sont fréquentes dans le cancer du rein à cellules papillaires (CCRCP), un type de cancer du rein qui représente environ 15% de tous les cancers du rein [64].

9.7. Le gène *SETD2* :

Le gène *SETD2* est un gène histone méthyltransférase qui aide à réguler l'expression des gènes. Les mutations du gène *SETD2* sont fréquentes dans le carcinome chromophile rénal, un type de cancer du rein moins courant [63].

10. Voies de signalisation cellulaire et cancer du rein :

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

Ci-dessous, les voies de signalisation cellulaire qui sont souvent dérégées dans le cancer du rein :

Dans le cancer du rein, les voies de signalisation cellulaire peuvent être dérégées, ce qui peut entraîner une croissance et une prolifération cellulaires incontrôlées. Voici quelques exemples de voies de signalisation cellulaire qui sont souvent dérégées dans le cancer du rein [64].

10.1. Voie VHL-HIF-VEGF :

La voie VHL-HIF-VEGF est une voie de signalisation importante dans l'angiogenèse, le processus de formation de nouveaux vaisseaux sanguins. La protéine VHL (Von Hippel-Lindau) est une protéine de liaison à l'ubiquitine qui cible le facteur inductible par l'hypoxie (HIF) pour la dégradation. Lorsque les niveaux d'oxygène sont bas, HIF s'accumule et active

l'expression du facteur de croissance endothelial vasculaire (VEGF), qui est un facteur de croissance important pour les cellules endotheliales.

Dans le cancer du rein, la voie VHL-HIF-VEGF est souvent dérégulée due à des mutations du gène *VHL*. Cela conduit à une accumulation de HIF, qui à son tour active l'expression de VEGF. Ce dernier favorise la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, qui fournissent à la tumeur l'oxygène et les nutriments dont elle a besoin pour se développer. Cette voie moléculaire présente une importance majeure dans le CCRCC. Quand elle est activée, elle permet le développement d'une néo-angiogénèse tumorale par surexpression de facteurs pro-angiogéniques par les cellules tumorales, qui activeront à leur tour les cellules endotheliales entraînant la formation de néo-vaisseaux tumoraux [65].

L'étude de la voie VHL a donc permis d'appréhender les mécanismes impliqués dans la néo-angiogénèse tumorale, cette néo-angiogénèse étant en partie responsable du caractère agressif et du potentiel métastatique de la tumeur et de ce fait, une cible thérapeutique majeure dans le CCRCC [63].

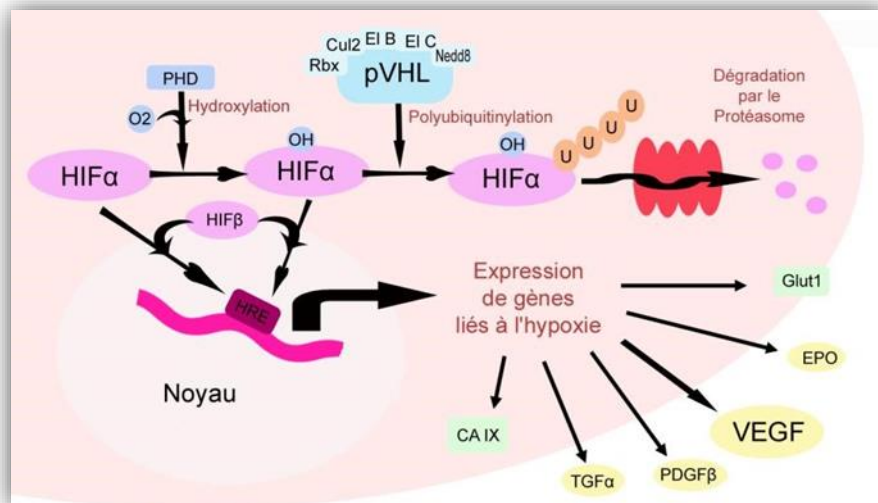


Figure 08 : La voie VHL/HIF/VEGF [62].

10.2. Voie PI3K/AKT/mTOR :

La voie PI3K/AKT/mTOR est une voie de signalisation importante dans la croissance cellulaire, la prolifération et la survie. La phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) est une enzyme qui phosphoryle le phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3). PIP3 active ensuite la protéine kinase B (AKT), qui à son tour active la cible de la rapamycine (mTOR). mTOR est une kinase qui régule la croissance cellulaire, la prolifération et la survie [61].

Dans le cadre du cancer du rein, l'action de mTOR va se dérouler au niveau de deux types cellulaires ; d'une part au niveau de la cellule tumorale elle-même, où mTOR va agir à

différents niveaux du métabolisme tumoral en amplifiant l'expression de facteurs déterminés par d'autres processus oncogénique ; d'autre part, elle agit également au niveau de la cellule endothéliale, en aval de la signalisation par le Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR), favorisant donc son action proangiogénique. mTOR apparaît donc essentiel à la carcinogénèse du cancer du rein, en jouant sur la néo-angiogénèse à la fois au niveau de la cellule tumorale et endothéliale, en agissant par activation non spécifique du métabolisme tumoral [67].

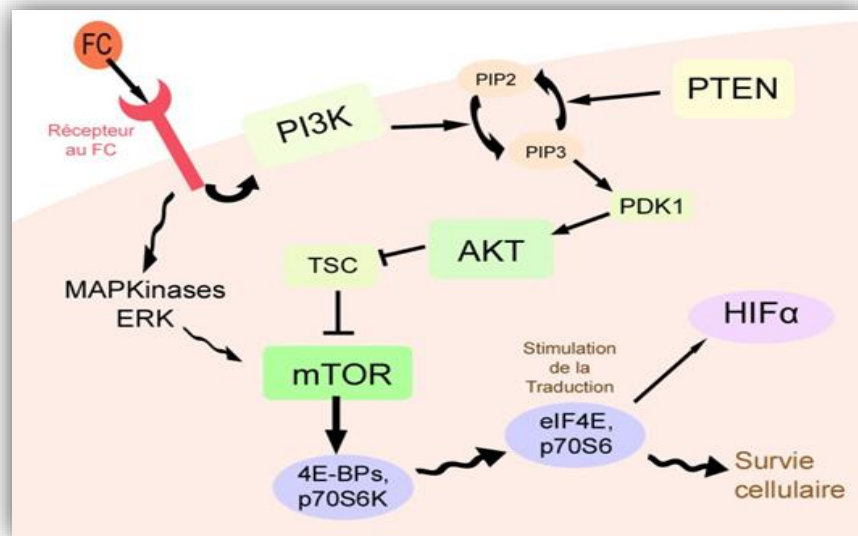


Figure 09 : La voie PI3K/Akt/mTOR dans le CCRCC [68].

10.3. Voie de l'EGFR et des MAP kinases :

La voie de l'EGFR et des MAP kinases est une voie de signalisation importante dans la croissance cellulaire, la prolifération et la différenciation. Le facteur de croissance épidermique (EGF) est un ligand qui se lie au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), une tyrosine kinase transmembranaire. L'activation de l'EGFR déclenche une cascade de réactions de phosphorylation qui aboutit à l'activation des kinases mitogènes activées par les extracellulaires (MAPK). Les MAPK sont des kinases qui régulent la croissance cellulaire, la prolifération et la différenciation.

Dans le cancer du rein, la voie de l'EGFR et des MAP kinases est souvent dérégulée due à des mutations du gène EGFR ou à une surexpression de l'EGFR. Cela conduit à une activation constitutive de la voie, ce qui favorise la croissance et la prolifération des cellules tumorales [69].

11. Le gène d'intérêt dans l'étude : *ECA* "Enzyme de Conversion de l'Angiotensine"

Le gène *ECA* code pour la séquence d'acide aminé de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, qui est l'enzyme clé du système rénine-angiotensine (SRA), impliqué dans la régulation de la pression artérielle, du nombre de globules rouges et l'équilibre électrolytique du sang [71].

11.1. Système Rénine Angiotensine (SRA):

Le système rénine-angiotensine (RSA) est une suite hormonale coordonnée dans la régulation des fonctions cardiovasculaire, rénale et surrénale qui contrôle l'équilibre hydrique et électrolytique du corps, ainsi que la tension artérielle. La rénine circulante (enzyme protéolytique) provenant des cellules juxta-glomérulaires rénales agit sur l'angiotensinogène synthétisé par le foie pour produire de l'Ang I. Cette Ang I est ensuite transformée en Ang II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) généralement présente sur la paroi vasculaire endothéliale des vaisseaux sanguins. L'angiotensine II libérée agit sur des récepteurs spécifiques (AT1 et AT2) membranaires associés à des protéines G. Ils régulent la pression artérielle en provoquant une constriction des vaisseaux sanguins, la réabsorption du NaCl/H₂O et en augmentant le volume sanguin via l'aldostérone [72].

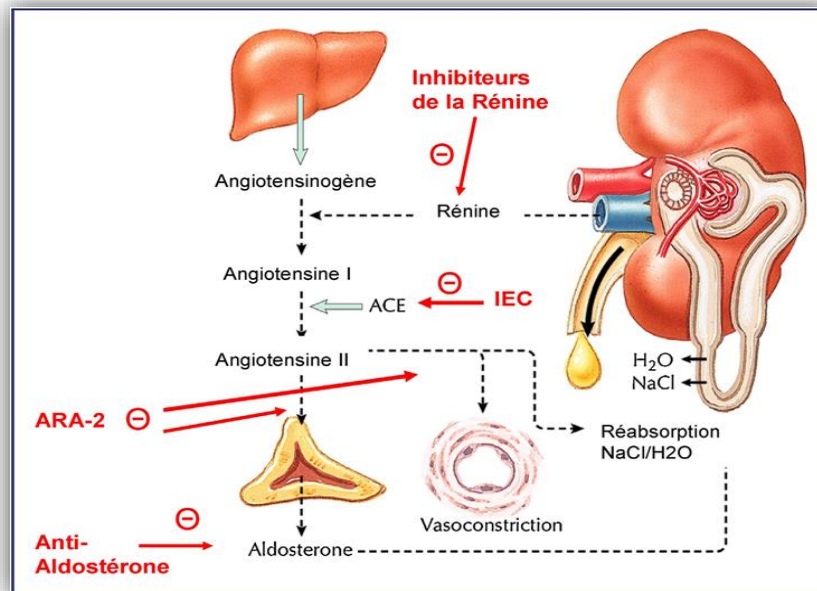


Figure 10: La cascade du système rénine angiotensine (SRA) [73].

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

Ces deux récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs à 7 segments transmembranaires. Après fixation de l'Ang-II, ils s'homodimérisent pour exercer leurs actions

physiologiques : libération de l'aldostérone, vasoconstriction et régulation de l'équilibre hydrosodé [74]. Dans le même temps, AT1-R est phosphorylé, internalisé puis dégradé, pouvant ainsi activer plusieurs voies de signalisation liées aux tyrosines kinases : Erk, MAPK et jun-K et ainsi induire les remodelages rénaux et cardio-vasculaires. Enfin, AT1-R semble pouvoir transactiver certains récepteurs de croissance comme l'EGF-R, comme décrit dans l'hypertrophie cardiaque. AT2-R utilise pour sa part des voies de signalisation différentes en faisant intervenir les phosphatases, la GMP cyclique et la phospholipase-A2 [75]. Il diminue alors la pression artérielle par augmentation de la synthèse d'oxyde nitrique et augmentation de la natriurèse, mais diminue également la prolifération cellulaire tout en augmentant l'apoptose et la différenciation cellulaire. Dans de nombreux types de cancers (sein, estomac, vessie, astrocytome, glioblastome, ovaire, utérus, spino cellulaire, pancréas, rein, prostate, surrénale) une forte concentration d'AT1-R a pu être retrouvée dans les tissus tumoraux, démontrant ainsi un lien entre agressivité tumorale (tumeurs de stade et de grade élevés) et niveau d'expression de ce récepteur. La surexpression d'AT2-R n'est observée que dans certaines tumeurs agressives telles que le glioblastome, le carcinome rénal à cellules claires ou les cancers gastriques [76].

11.3. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) :

L'enzyme de conversion de l'angiotensine est une enzyme omniprésente, à Zinc, fixée sur la face externe de la membrane plasmique des cellules endothéliales et de répartition très étendue. Elle est reconnue sous diverses appellations, telles que la dipeptide carboxypeptidase ou la peptidylpeptide hydrolase ou encore Kininase II. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une enzyme cruciale du système rénine-angiotensine [77, 78]. Deux types d'ECA ont été identifiés chez l'homme : l'ECA dite somatique constitue l'iso-enzyme le plus répandu et se trouve sous une forme soit liée aux membranes cellulaires de différents types de cellules (endothéliales et épithéliales et cellules neuro-épithéliales) et plus spécifiquement dans les lits capillaires des poumons, de poids moléculaire (PM) 160 kDa, soit soluble et en circulation libre dans le plasma, le liquide céphalorachidien, le liquide amniotique et les urines, légèrement plus petite, de PM 140 kDa. Il existe également la forme germinale d'ACE, une forme testiculaire de PM 90 kDa, trouvée exclusivement dans le sperme [79, 80].

11.4. Structure de l'enzyme :

L'ECA est une simple chaîne peptidique de 1340 acides aminés, elle adopte une structure protéique comprenant 4 domaines distincts : un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24 acides aminés, un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire, deux domaines extracellulaires

alignés en série, ayant entre eux une forte homologie (60%) et possédant chacun un site actif capable de lier le zinc [81].

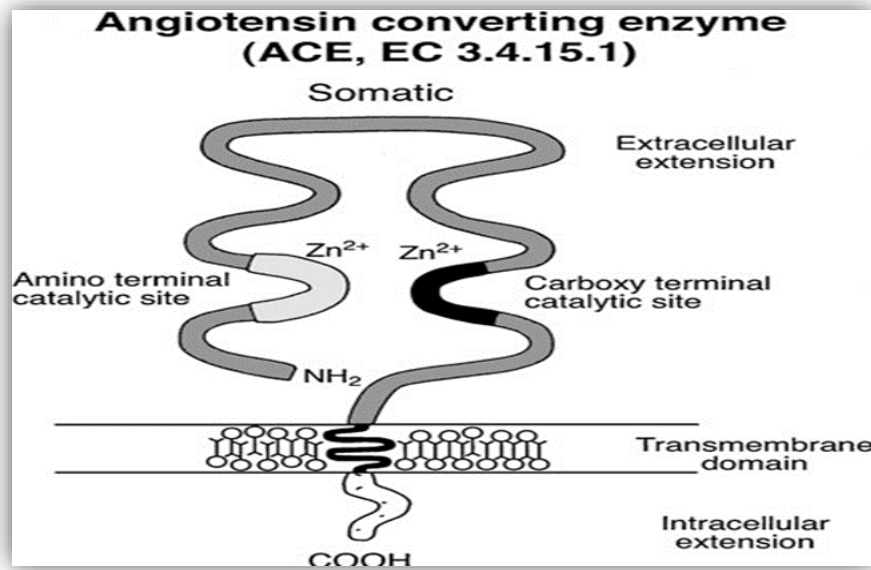


Figure11 : Structure de l'enzyme de conversion de L'angiotensine (ECA) [82].

11.5. Le rôle de l'enzyme :

La fonction principale de l'ACE est de catalyser l'hydrolyse des deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxy-terminale des peptides. Son activité enzymatique est conditionnée par la présence d'anions [77].

L'ECA est une métalloprotéase à zinc dont l'activité enzymatique est conditionnée par la présence à la fois de l'atome de zinc et du chlore, lesquels altèrent la conformation allostérique du site actif, lui conférant ainsi sa spécificité pour les substrats dipeptidiques [78].

L'ECA joue un double rôle : elle convertit l'angiotensine I en angiotensine II, tout en dégradant la bradykinine en kinines inactives et les peptides neuronaux tels que la substance P et les enképhalines, ainsi que la LH-RH. Un niveau élevé d'ACE dans le plasma et dans les parois vasculaires favoriserait la production d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine [78].

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

L'implication de l'Ang-II a été étudiée dans de nombreux cancers y compris les cancers urologiques, plusieurs recherches ont également démontré son rôle potentiel dans la carcinogénèse [80].

• **Dans le cancer du rein :**

L'Ang II, l'aldostérone peut contribuer à endommager les reins via ces actions mitogènes et profibrotiques, il augmente directement l'expression et la production de facteurs de croissance transformateur des cytokines profibrotiques, ces dernières sont responsables de la transformation des cellules épithéliales tubulaires qui sont des fibroblastes en myofibroblastes [80].

Au cours de la dernière décennie, des études indiquent que l'angiotensine II augmente la production de plusieurs facteurs qui ont de nombreux effets sur la pathologie rénale, notamment le facteur de croissance transformant bêta1 (TGF- β 1), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). En outre, elle augmente l'« activité » du facteur nucléaire kappaB (NF-kappaB) et la synthèse de l'angiotensinogène. L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA ou d'antagonistes des récepteurs AT-1 ou AT-2 diminue les niveaux d'angiotensine II ou limite son action, interférant ainsi avec la production et les effets des facteurs décrits.

Par ailleurs, Certaines études ont montré que les inhibiteurs de l'ECA et les inhibiteurs des récepteurs de l'Ang-II (ARA) pouvaient réduire la croissance tumorale et l'angiogenèse dans le cancer du rein [81].

11.7. Gène *ECA*:

Le gène *ECA* est localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q23.3, il mesure environ 21 Kb sa séquence codante est répartie en 26 exons intercalés par 25 introns [71].

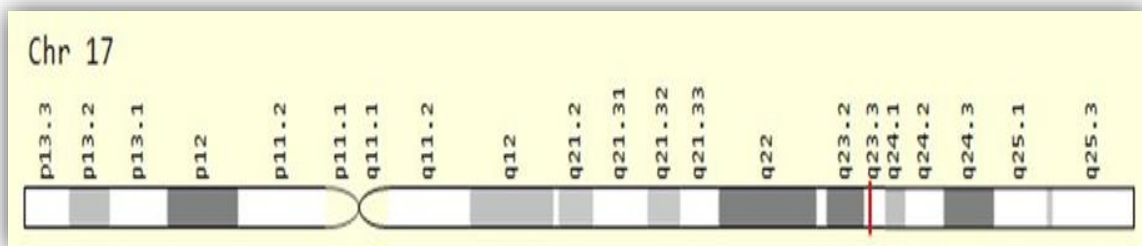


Figure 12: Localisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur le chromosome 17 [82].

Il contient deux promoteurs qui donnent lieu à deux types d'ECA, l'une **somatique** largement distribuée dans l'organisme, en utilisant les exons 1 à 26 sauf l'exon 13, et l'autre obtenue par épissage alternatif utilisant les exons 13 à 26 est une ACE à localisation **testiculaire**, qui est requise pour la fertilité masculine). La longueur des exons varie de 88 Pb (exon 16) à 481 Pb (exon 26). La taille des introns varie de 150 Pb (introns 17 et 25) à 2000 Pb (intron 20).

Son transcrit mature, ayant une taille de 4.3 Kb, est traduit en un peptide de 1340 acides aminés [84].

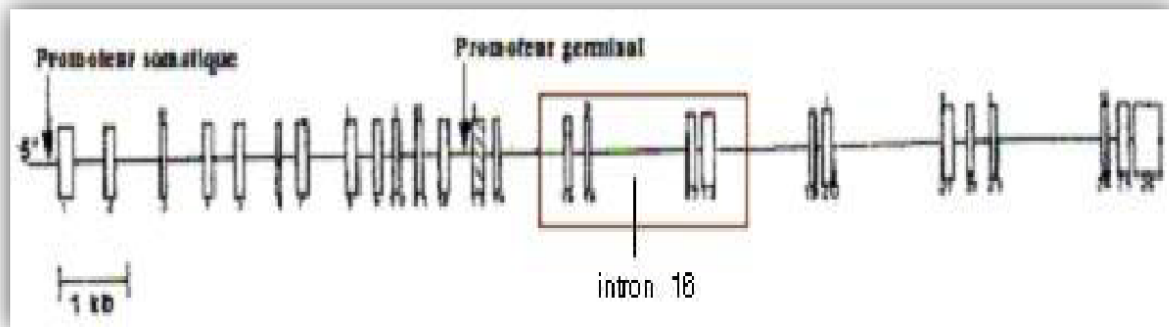


Figure 13 : Localisation des 2 promoteurs [80].

11.8. Polymorphismes génétiques du gène ECA :

Le gène ECA présente une grande diversité génétique, avec plus de 160 polymorphismes génétiques répertoriés à ce jour, dont la plupart sont de type SNP (Single Nucleotide Polymorphisms). Parmi ces polymorphismes, 34 seulement se situent dans les régions codantes du gène, et 18 d'entre eux entraînent une mutation faux-sens, c'est-à-dire un changement d'acide aminé dans la protéine produite. Parmi les plus importants, on trouve le Polymorphisme d'insertion/délétion (I/D) qui est le polymorphisme d'intérêt dans notre étude [84].

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

Affectant une séquence Alu de 287 pb. Ce polymorphisme semble influencer le niveau d'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), qui est doublé chez les homozygotes pour l'allèle de délétion (DD) par rapport aux homozygotes pour l'allèle d'insertion (II). Les hétérozygotes (ID) présentent une activité ECA intermédiaire. L'impact mécanistique de cette mutation a d'abord été attribué à un déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme plutôt qu'à un effet direct, en raison de sa localisation dans un intron. Plus récemment, il a été démontré que l'insertion conduit à l'exonisation de l'intron, entraînant la transcription d'un ARNm plus long mais générant un codon stop prématuré et produisant une protéine tronquée, affectant ainsi l'activité de l'enzyme [75].

Patients et Méthodes

L'étude que nous avons entreprise, a duré 2 mois, et elle englobe deux types d'observation:

Une rétrospective, allant de l'année en cours (2024) jusqu'à 2016, et porte sur une population de 220 patients présentant un cancer de rein, et ;

Une observation transversal cas-témoins, qui a porté, sur 31 sujets, dont 06 sont atteints d'un cancer de rein et 25 témoins présumé sains

1. Recrutement des sujets :

✓ Pour, l'étude transversale cas-témoins, Il s'agit de :

- 6 sujets atteints d'un cancer du rein âgés entre 37 et 64 ans recrutés au sein du service d'urologie de la clinique rénale Daksi de Constantine, sur une période allant de 12 Février 2024 à 12 Avril 2024. Tous les patients inclus ont présenté un cancer du rein prouvé histologiquement tout sexe confondu. Il a été exclu de l'étude tout patient présentant un autre type de cancer ainsi que les patients transfusés, et ;

- 25 témoins en bonne santé apparente des deux sexes. Le recrutement des témoins a été réalisé dans les mêmes régions que celles des patients.

✓ Pour l'étude rétrospective, Il s'agit de 220 sujets des deux sexes atteints d'un cancer du rein, âgés entre 22 et 88 ans, admis au sein du service d'urologie de la clinique rénale Daksi de Constantine.

2. Méthodes de travail :

2.1. Recueil des données :

Les données cliniques et anatomo-pathologiques des patients ont été recueillies auprès des médecins traitants et à partir des résultats d'anatomopathologie confirmés par le service correspondant. Une fiche de consentement éclairé a été signée par chaque patient et par son médecin traitant spécialiste (**Annexe 2**).

Tous nos patients et témoins ont été soumis à un questionnaire détaillé (**Annexe 3**). Consistant en un interrogatoire réalisé par nous-mêmes.

2.2. Prélèvement sanguin :

Pour chaque individu, un volume de 5 à 10 ml de sang destiné à l'extraction de l'ADN a été prélevé dans des conditions adéquates (stérilité, ponction veineuse par un personnel hospitalier compétent) dans des tubes vacutainer EDTA (Ethylène Diamine Tetra-Acetic) comme anticoagulant, et on ne prélève pas sur héparine parce que c'est un inhibiteur de la Taq polymérase). Les échantillons prélevés ont été conservés à une température de +4°C pendant

5 -7 jours, ainsi les tubes sont étiquetés avec les noms et prénoms et âges des sujets pour assurer leur identification correcte.

3. Étude moléculaire :

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

3.1. Extraction de l'ADN :

Toutes les investigations moléculaires nécessitent la disposition d'échantillons d'acides nucléiques, les leucocytes sanguins représentent la source majeure d'ADN, les autres sources cellulaires peuvent être des biopsies (biopsie de villosités choriales...). Dans la grande majorité de cas, la technique d'extraction des acides nucléiques doit être adaptée à l'échantillon, à la nature du génome, au nombre de copies et de méthodes de biologie moléculaire utilisées ultérieurement (PCR, séquençage...).

Les techniques d'extraction des acides nucléiques sont diverses. Celle employée dans notre étude est la technique « *Salting-Out* », qui a été développée par Miller et ses collaborateurs (Miller *et al.* 1988). C'est une technique simple, rapide et non couteuse, consiste en un relargage des protéines cellulaires, par déshydratation et précipitation avec une solution saturée de chlorure de sodium Na Cl.

3.1.1. Principe :

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

- un détergent sodium dodécyle sulfate (SDS), qui possède une action lytique sur les membranes cellulaires, il inhibe les nucléases et dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire ; et une protéinase K, qui dénature et dégrade les protéines.

- dans le lysat, l'ADN nucléaire ainsi libéré est associé aux différentes protéines qui seront digérées et éliminées par précipitation au Na Cl.

- le surnagent ainsi récupéré est traité par l'éthanol pur, dans lequel une pelote de l'ADN se forme par précipitation.

- l'ADN est solubilisé en phase aqueuse (**Annexe 4**).

3.2. Génotypage du polymorphisme I/D de l'ECA :

Le polymorphisme de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) a été analysé en utilisant la méthode traditionnelle de PCR, suivie d'une électrophorèse sur gel d'agarose.

Cette technique permet de détecter la présence de l'allèle I (insertion) ou l'absence de l'allèle D (délétion) d'une séquence de 287 paires de bases située dans l'intron 16 du gène *ECA*.

En moyenne une PCR comporte 20 et 40 cycles et chaque cycle est composé de trois étapes : dénaturation, hybridation et élongation.

Etape 1 : Dénaturation

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

Etape 2 : Hybridation

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

Etape 3 : Elongation

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

3.2.1. Préparation du milieu réactionnel (mix) :

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

Avant de procéder à cette étape, les réactifs utilisés dans la PCR nécessitent une dilution préalable selon la formule suivante : $C1XV1=C2XV2$

La séquence des amorces utilisées est comme suit :

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

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

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

Tableau 4 : Préparation du mélange réactionnel

Mix	Vol (µl)/tube de PCR
H2O	4,02
MgCl2 à 1,5 final (50mM)	0,3
Amorce sens (100 ng/µl)	1
Amorce anti-sens (100 ng/µl)	1
Tampon 10X	1
Taq DNA 5U/µl	0,08
dNTP 0,2 final	1,6
DNA 20 à 50 ng/µl	1

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

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

- **Dénaturation initiale** : 94 °C pendant 30 minutes.
- **Dénaturation** : 94 °C pendant 30 secondes.
- **Hybridation** : à 57 °C pendant 30 secondes.
- **Élongation** : 72 °C pendant 30 secondes.
- **Élongation finale**: réalisée à 72 °C pendant 4 minutes.
- **Nombre de cycles** : n=35

3.2.2. Contrôle des produits de la PCR :

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

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

Tout d'abord, nous préparons le gel en mélangeant 2 g de poudre d'agarose avec 100 ml de tampon TBE 1X (Tris Borate EDTA). Nous ajoutons ensuite 10 µl de bromure d'éthidium (BET), un colorant fluorescent qui se fixe à l'ADN. Le gel est coulé sur une plaque dans la cuve horizontale et laisser polymériser à l'air libre.

B. Migration électrophorétique et révélation de la PCR

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

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

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

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

4. Analyse statistique

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

4.1. Statistique descriptive :

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

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

4.2.L'enquête analytique

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

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

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

4.3. Calcul de l'odds ratio :

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence : Il est présenté sous forme de tableau croisé 2x2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne.

Tableau 5: tableau de contingence.

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

La mesure de la cote d'un événement est un concept différent du taux ou de survenue de Cet événement. La cote est le rapport entre la probabilité de survenue d'un événement et

Celle de la survenue d'un autre événement en général opposé au premier. Dans notre enquête on ne peut pas calculer directement le taux de maladie, pas plus que la cote correspondante, puisque les nombres de la maladie sont fixés arbitrairement. Cependant on peut calculer :

- La cote d'être exposé (Exposure Odds ; EO) pour les cas EO malades = a/c
Pour les témoins EO témoins = b/d
- Le rapport des cotes d'exposition qui est l'Odds ratio (Exposure Odds ratio)

$$\text{OR} = a \times d / b \times c$$

L'Odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (Prévalence

<5%). Dans ce cas l'Odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte pour la population.

Pour déterminer s'il existe une stabilité épidémiologique, on a utilisé trois tests statistiques, en cherchant à tester l'hypothèse nulle H_0 selon laquelle il n'y aurait pas d'association entre la maladie et le facteur de risque l'hypothèse nulle et formulé d'une seule manière qui est (H_0 : OR=1).

4.4. Les intervalles de confiance:

Pour estimer l'intervalle de confiance, nous avons utilisé la méthode de l'intervalle de confiance à 95%. L'approche estimative de l'analyse statistique vise à quantifier l'effet étudié et le degré de Certitude de cette estimation grâce à un intervalle de confiance, qui identifie généralement une fourchette de valeurs situées de part et d'autre de l'estimation et l'on peut être sûr à 95% de trouver la valeur réelle.

La notion d'un intervalle de confiance repose sur l'idée suivante : Si la même étude était réalisée sur un échantillon différent de patients, les résultats ne seraient pas identiques, mais seraient proches du résultat véritable qui reste inconnu. L'intervalle de confiance estime cette variation due à l'échantillon.

4.5. Choix de la "p value ":

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque α). Si la valeur de p calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative pour apparemment arbitraire est nécessaire pour l'homogénéité de la présentation des résultats.

L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0.05, 0.01, 0.001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision.

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

Résultats et Discussion

1. Etude statistique

1.1 Répartition des patients selon le sexe:

La population de patients sur laquelle nous avons réalisé notre étude statistique est composée de 220 patients, répartis entre 88 malades de sexe féminin et 132 malades de sexe masculin.

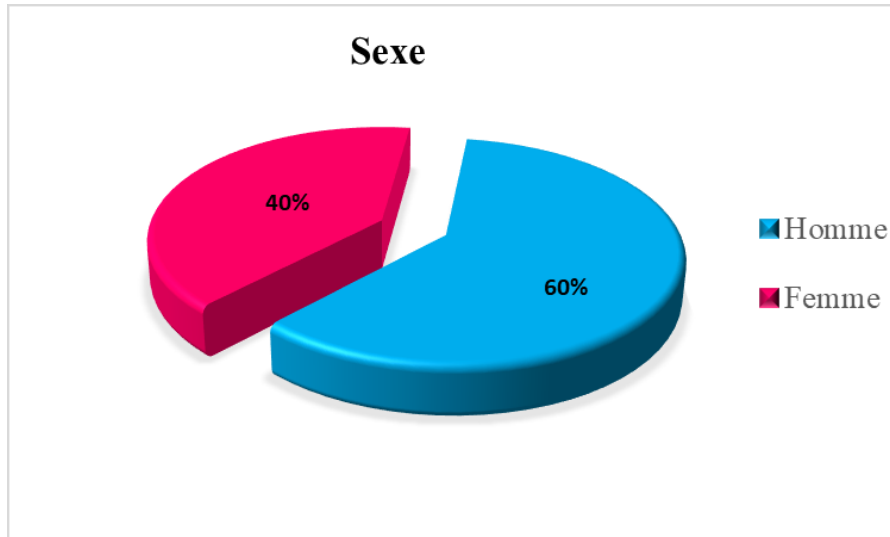


Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe .

Les résultats du diagramme indiquent que les hommes sont plus susceptibles de développer un cancer du rein que les femmes avec un sex ratio de 1,5:1. En effet, le nombre d'hommes atteints de CCR représente 60 % du nombre total de patients, tandis que le nombre de femmes atteintes ne représente que 40 %. Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature. Wong-Ho Chow et al. (2010), ont déclaré en effectuant une étude démographique que le carcinome rénal touche les hommes plus que les femmes et ont montré que le sexe ratio du CCR était de 3:2. De même, Jackson et al. (2022), affirment après une étude établie sur une large population de malades que le CCR touche plus de patients de sexe masculin.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette prévalence masculine [85] parmi lesquelles :

Facteurs hormonaux : Les androgènes, hormones mâles, pourraient jouer un rôle dans le développement de cancer du rein. Des études ont montré des associations entre des niveaux élevés d'androgènes et un risque accru de cancer du rein [86].

Facteurs professionnels : L'exposition à certains agents cancérigènes professionnels, tels que les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP) et les cadmium, est plus fréquente chez les hommes et pourrait contribuer à la prévalence masculine de cancer du rein

Différences de comportement : Les hommes ont tendance à avoir des comportements plus à risque que les femmes, comme le tabagisme et une consommation excessive d'alcool, qui sont des facteurs de risque reconnus de cancer du rein [87].

1.2 Répartition des patients selon la tranche d'âge :

La moyenne d'âge des patients est de $58,09 \pm 13,03$ avec des extrêmes allant de 25 à 88 ans.

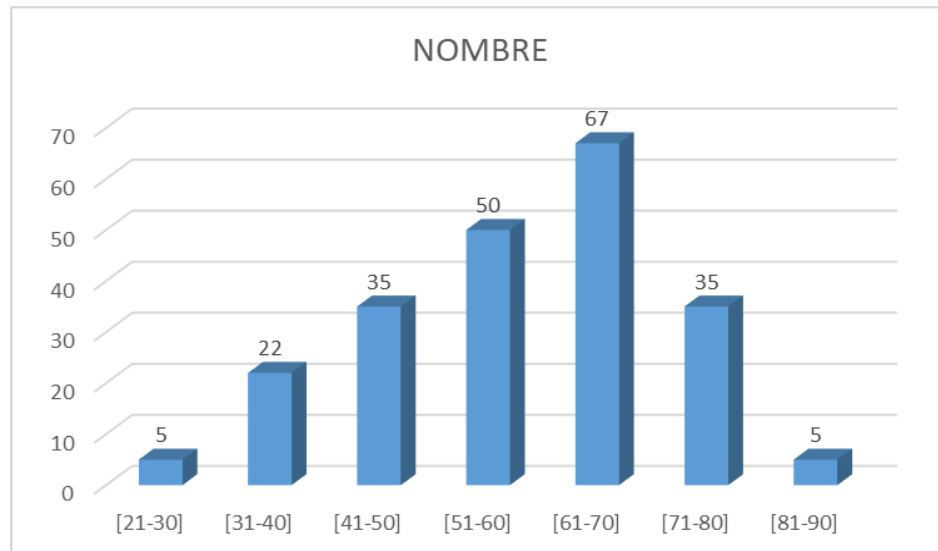


Figure 15 : Répartition des patients selon tranche d'âge.

La répartition des patients selon les tranches d'âge montre que la survenue de cette étiologie augmente progressivement avec l'âge des patients avec une fréquence maximale entre 61 et 70 ans (**Figure 15**), et plus des deux tiers avaient un âge qui dépassait 50 ans. Ces résultats indiquent une incidence plus élevée du carcinome à cellules rénales (CCR) chez les individus âgés de 51 à 70 ans, ce qui est cohérent avec les observations d'autres études.

En France, une méta-analyse réalisée par Rébillard et al (2010), regroupant 17 études portant sur plus de 70 000 patients a révélé un pic d'incidence de cancer du rein entre 60 et 74 ans [83].

En outre, des études menées sur la population algérienne ont également mis en évidence une prédominance du cancer du rein chez les individus âgés. Une étude rétrospective réalisée par Harir et al (2016) menée au Centre Hospitalo-Universitaire d'Alger sur 230 patients a révélé un âge moyen au moment du diagnostic de 62 ans, avec une majorité de patients âgés de plus de 50 ans [89].

1.3 Répartition des patients selon le type histologique :

Nous présentons la répartition des patients de notre échantillon selon leur type histologique dans le graphique suivant.

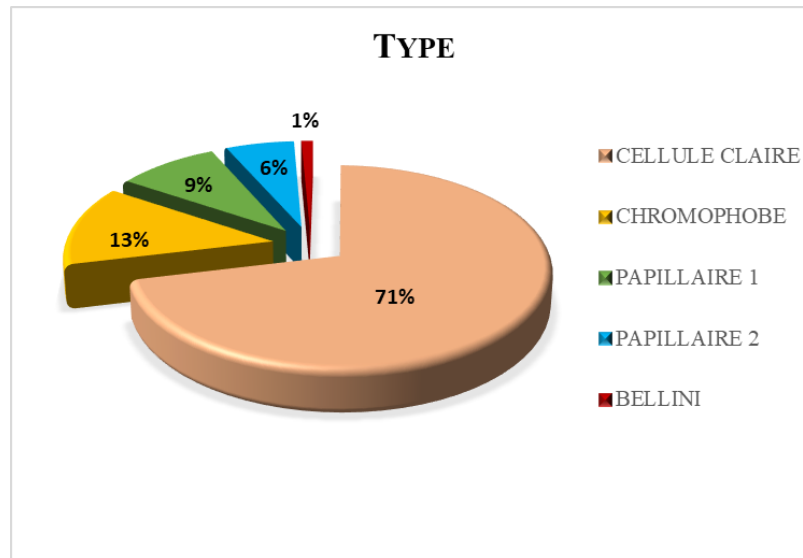


Figure 16 : Répartition des patients selon le type histologique.

Les données montrent que la majorité des patients (71%) sont atteints de carcinome à cellules claires, suivi par les types chromophore (13%), papillaire 01 (9%), papillaire 02 (6%) et Bellini (1%). Cela reflète la prédominance du carcinome à cellule claire parmi les carcinomes à cellules rénales.

La prépondérance du carcinome à cellules claires peut être attribuée à sa nature plus fréquente et à son diagnostic souvent plus précoce en raison de symptômes plus prononcés. Le type chromophobe, bien que moins fréquent, constitue une proportion significative des cas. Les types papillaires 01 et 02, sont aussi moins courants, montrent également des caractéristiques distinctes qui peuvent influencer le traitement et le pronostic. Les résultats de notre étude concordent avec plusieurs autres études qui ont montré que le type de cancer du rein le plus courant est le carcinome à cellules claires, représentant environ 70 à 80 % de tous les cas. Scelo et al (2018) confirme, dans une étude menée sur un large groupe de patients, la prévalence du carcinome à cellules claires (environ 70 à 80 %) parmi les carcinomes à cellules rénales [90]. Dans une étude menée par Doreff et al (2009), des taux d'incidence plus élevés du carcinome chromophobe, allant de 10 à 20 %, ont été rapportés [91]. Cieszewski et al (2015) ont également rapporté des résultats similaires concernant le carcinome papillaire de type 1 et 2, avec des taux variant entre 5 % et 10 % [92]. En ce qui concerne le carcinome de Bellini, il est considéré comme une tumeur rare, avec un taux de 2 % [92].

1.4 Répartition des patients selon le grade de Fuhrman :

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

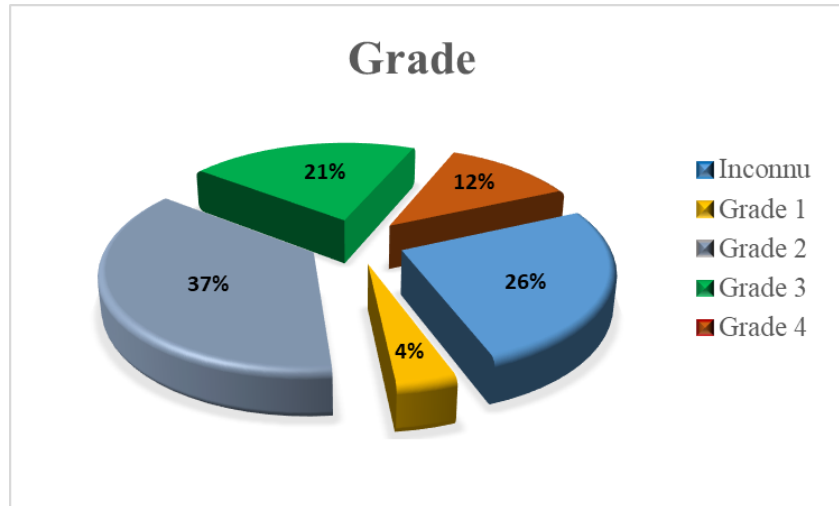


Figure 17: Répartition des patients selon le grade de Fuhrman.

Ces données montrent la distribution des patients en fonction des différents grades de Fuhrman utilisés pour évaluer les carcinomes à cellules rénales.

On observe une prédominance des grades 2 et 3 parmi les patients, représentant ensemble 58% des cas, ce qui nous permet de dire que le CCR est un cancer découvert tardivement avec plus de risque de métastases, diminuant les chances de survie du patient. En 2017, Borgmann et al, ont mené 25 études incluant plus de 10 000 patients et ont découvert que les grades 2 et 3 de Fuhrman représentaient respectivement 39 % et 20 % des cas de carcinome à cellules claires du rein [94].

Les grades 1 et 4 sont moins fréquents, représentant respectivement 4% et 12% des cas. Les résultats de notre étude concordent avec les découvertes récentes de Choi et al (2024), qui ont examiné 763 patients atteints de carcinome rénal. Leur recherche a révélé des fréquences similaires pour le grade 1 et 4 de Fuhrman, présents dans respectivement 3 % et 13 % des cas [95].

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

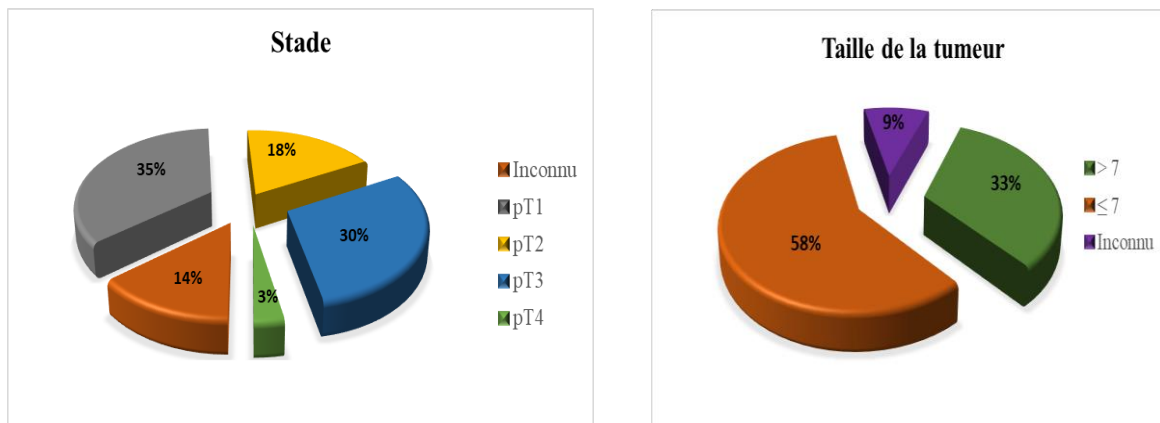


Figure 18: Répartition des patients selon le stade et la taille de tumeur.

Dans la répartition des patients selon le stade de la tumeur (pT) dans le contexte des carcinomes à cellules rénales, nous avons constaté :

Les stades pT01 et pT03 représentent la majorité des cas, avec des pourcentages respectifs de 35 % et 30 %. Les stades pT2 et pT4 sont moins fréquents, avec des pourcentages de 18 % et 3 %, respectivement. Ces résultats suggèrent une concordance avec ceux de Colvin et al (2020), qui ont également observé une incidence relativement élevée de pT1 et pT3. Cette observation pourrait refléter une amélioration des techniques de diagnostic permettant de détecter le cancer à un stade précoce [96].

La plupart des tumeurs mesurent ≤ 7 cm (58 % des cas), ce qui peut avoir des implications sur le diagnostic et la prise en charge clinique. Les résultats obtenus par Gao et al. (2019), sont en accord avec ceux de notre étude, montrant une proportion relativement élevée de tumeurs inférieure ou égale à 7 cm, soit 68 %, tandis que les tumeurs supérieures de 7 cm représentaient 39 %. Cela pourrait refléter l'amélioration des techniques de diagnostic permettant de détecter le cancer à un stade précoce. La répartition des patients selon le stade pT et la taille de la tumeur peut guider les décisions de traitement, notamment en ce qui concerne la chirurgie et d'autres modalités de traitement. Des évaluations complètes, incluant des données sur d'autres facteurs pronostiques, sont nécessaires pour une prise en charge optimale des patients atteints d'un carcinome rénal [97].

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

1.6 Nombre annuel de patients enregistrés depuis 2016:

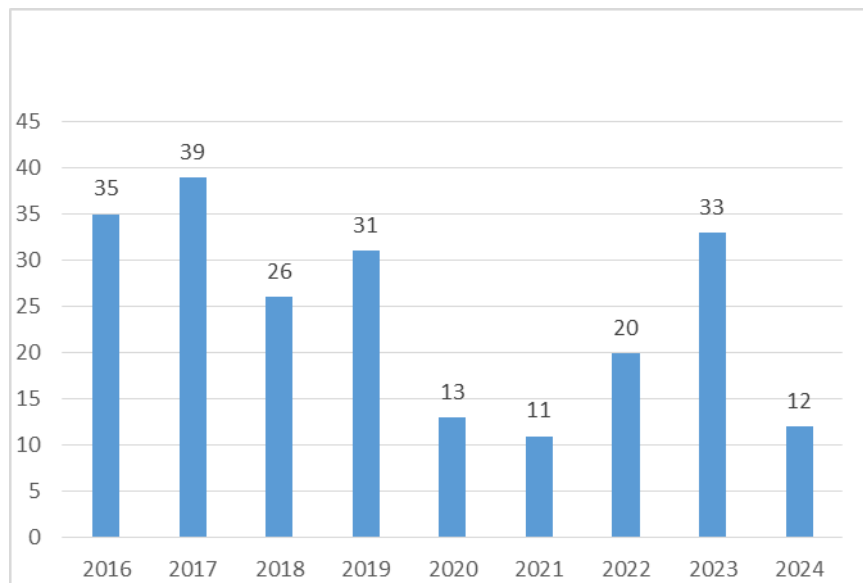


Figure 19 : Fréquence de cancer du rein par rapport aux autres cancers, chaque année, et pendant 09 ans.

Selon la figure 19, on observe des augmentations significatives du nombre de patients en 2017 (17.72%), 2016(15.91%) et 2023 (15%) par rapport aux autres années. Ces augmentations peuvent être liées à divers facteurs, tels que, des campagnes de dépistage plus intensives, une sensibilisation accrue, ou des variations dans l'exposition à des facteurs de risque.

En revanche, les années 2020 (5.90%) et 2021 (5%) montrent une baisse notable du nombre de cas, ce qui pourrait être due à divers facteurs, y compris les effets de la pandémie de COVID-19 qui ont pu perturber les diagnostics et les traitements.

L'année 2017 a enregistré le nombre le plus élevé de patients (17.72%), ce qui mérite une analyse approfondie pour identifier les raisons de cette hausse. Cela pourrait inclure des améliorations dans les méthodes de dépistage, des facteurs environnementaux, ou des changements dans les critères de diagnostic.

Les variations annuelles du nombre de cas indiquent la nécessité de planifier les ressources cliniques et les programmes de santé publique de manière flexible pour s'adapter aux fluctuations.

Une étude réalisée par Petrosyan A et al (2019) confirme notre observation, et montre qu'au cours des 10 dernières années, l'incidence du CCR a notablement augmentée dans le monde entier [103].

Tableau 06: Caractéristiques cliniques et démographiques des patients.

Patients	Nombre	(%)
Sexe		
Homme	4	67
Femme	2	33
Age		
Moyenne	58,09 ± 13,40	
Min /Max	37/64	
Antécédents familiaux		
Sans ATCD familiaux	4	67
Avec ATCD familiaux	2	33
Antécédents personnels		
HTA	0	0
Diabète	0	0
Tabagisme		
Fumeurs/Anciens fumeurs	2	33
Non-fumeurs	4	67
Alcool		
Consommateurs	0	0
Non consommateurs	0	0
Total	6	100

Concernant les facteurs de risque tels que : l'hypertension, le diabète, l'alcool et le tabagisme, ils ne semblent pas contribuer au développement du cancer du rein car leur fréquence est très faible dans notre échantillon (0%, 0%, 0%, 33%) respectivement. Néanmoins, ce résultat ne peut être considéré étant donné la petite taille de l'échantillon examiné pour ces facteurs (6 cas). En 2021, Sawicki et ses collègues ont également démontré que le diabète n'était pas une cause de cancer du rein, mais ils ont confirmé une relation très forte entre l'obésité et le carcinome rénal.

Contrairement à notre observation, Sawicki et al (2021) ont démontré l'influence significative de l'hypertension ainsi que de l'obésité dans la stimulation du processus

néoplasique et l'émergence du cancer du rein, et ont également mentionné que le risque est plus élevé chez les personnes obèses et hypertendues par rapport à ceux qui ne souffrent d'aucune de ces facteurs [92].

Contrairement aux résultats obtenus concernant le tabagisme et la consommation d'alcool, Cascella et al (2018) ont démontré que ces habitudes représentent une cause majeure de cancer du rein, car elles contiennent de multiples agents cancérigènes [98]. De plus, Rossi et al. (2018) ont confirmé ce lien, soulignant que le carcinome rénal est souvent causé par la consommation de tabac et d'alcool [99].

Concernant les antécédents familiaux, 33 % de nos patients avaient au moins un parent atteint de CCR ou un membre de la famille atteint de tout autre type de cancer, confirmant ainsi la présence d'un facteur génétique prédisposant dans notre échantillon. Cette forte association entre les antécédents familiaux et le carcinome rénal a été corroborée par plusieurs études [92]. Cependant, l'étude de Sawicki T et al (2021) a rapporté que les antécédents familiaux ne représentent que 3 à 4 % des causes favorisant la transformation maligne [92].

2. Etude moléculaire :

Vu que le cancer de rein, sur le plan épidémiologique, est considéré comme une pathologie rare, en plus de contraintes de prélèvements rencontrés lors de la réalisation de ce travail, l'étude moléculaire n'a concerné que les 31 patients inclus dans l'observation cas-témoins, repartis en 06 cancéreux, et 25 témoins présumés sains. Après réalisation d'une PCR et soumission des produits de l'amplification de la région d'intérêt à une migration sur gel d'agarose, nous avons obtenu le profil électrophorétique suivant :

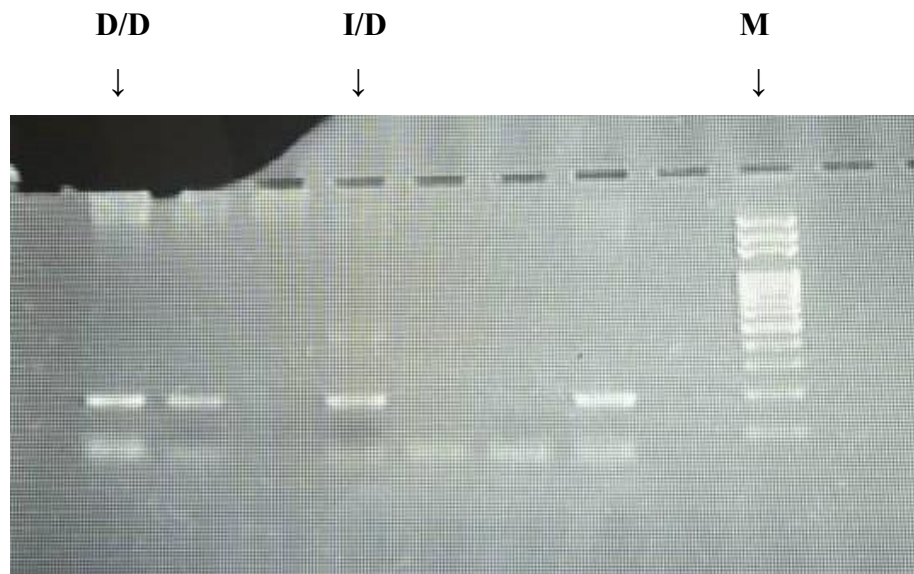


Figure 20 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène de l'ECA sur gel d'agarose à 2 %.
M : Marquer de taille de 100 pb.

Le génotype homozygote délété **D/D** est représenté par une bande de 190 pb et le génotype hétérozygote **I/D** est représenté par deux bandes de 190 et 490 pb. En revanche, le génotype homozygote inséré **I/I** est absent dans notre profil, normalement représenté par une bande de 490 pb.

Les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme *I/D* du gène *ECA* dans notre population d'étude sont détaillées dans le tableau ci-dessous (Tableau 7).

Tableau 07 : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme *I/D* du gène *ECA* dans notre population d'étude.

	Patients (RCC)		Témoins		OR	P value
	n	(%)	n	(%)	(95% CI)	
Co-dominant						
del/del	3	75%	18	72	Indéfini	0,684
ins/del	1	25%	6	24	Indéfini	0,686
ins/ins	0	0	1	4	-	-
Alleles						
del	7	12,5%	42	84	0, 75 [0,08-6,96]	0,8
ins	1	87,5%	8	16	-	-

La comparaison des fréquences génotypiques entre les deux cohortes de patients avec CCR et de témoins n'a pas montré une différence marquante. Les distributions des génotypes *ECA* étaient de 75 % (DD), 25 % (ID), 0 % (II) pour les patientes atteintes du CCR, et 72 % (DD), 24 % (ID), 4 % (II) chez les sujets témoins, respectivement.

Les fréquences des allèles D et I, étaient respectivement de 12,5% et 87,5 % chez les patients RCC, et 84 % et 16 % chez les sujets témoins. Aucune différence significative n'a été observée dans la distribution des génotypes et des allèles entre le groupe de patientes et le groupe témoins ($p > 0,05$).

Des rapports de cotes (OR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été calculés pour évaluer l'association entre le polymorphisme *I/D* du gène de l'*ECA* et le risque de RCC. La présente étude indique que le pourcentage de fréquences d'allèles de polymorphisme *I/D* du gène *ECA* et les distributions des génotypes sont avérées proches entre les patientes et les témoins ce qui suggère que le polymorphisme du gène *ECA* ne représente pas un facteur de risque pour le cancer du rein dans notre population d'étude.

Ces dernières années, il y a eu davantage de preuves indiquant que l'*ECA* était associé à la pathogenèse du cancer, voire qu'il était l'élément déclencheur, au moins dans certains groupes

de patients atteints de cancer. Il peut influencer l'adhésion des cellules tumorales, la prolifération, la migration, l'angiogenèse et les comportements métastatiques.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une enzyme crucial du système rénine-angiotensine, il joue un rôle important dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et la dégradation de la bradykinine, qui intervient dans un large éventail de fonctions cellulaires dans différents tissus [86].

L'implication du SRA et de l'Ang-II a été étudiée dans de nombreux cancers. Dans le domaine plus spécifique de l'urologie, plusieurs travaux ont également pu démontrer leur rôle potentiel dans la carcinogenèse. Il est également licite de se demander s'il existe un lien avec les carcinomes à cellules rénales, puisque les reins sont les effecteurs principaux du SRA et sont les organes qui expriment le plus fortement à l'état physiologique les récepteurs à l'Ang-II.

En effet, l'allèle D et le génotype homozygote DD sont responsable d'une augmentation des taux sériques d'ACE par augmentation de l'expression de son gène qui se traduira par une élévation des niveaux sérique d'Ang II, tandis que les génotypes D/I et I/I entraînent respectivement des concentrations plasmatiques intermédiaires et faibles d'ECA [97].

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

Dans une étude menée par Usmani et al (2000), ont montré que la distribution des génotypes DD, ID et II déterminés sur un AND extrait des tissus rénaux de 58 patients atteint d'un cancer du rein était similaire à celle observée dans la population normale, ils ont constaté aussi que l'incidence de l'allèle D chez les témoins était plus grande que chez les patients atteints de CCR [100].

Cependant, dans une autre étude, menée par de Martino et al (2011), sur une population comprenant 210 patients atteints du CCR et de 173 sujets présumés sains, il a été constaté que le génotype DD et l'allèle D sont plus fréquents chez les patients atteints de CCR que chez les témoins ($P=0.042$ et $P=0.045$, respectivement), Les résultats ont montré que le polymorphisme d'insertion/délétion du gène ECA rs4646994 pourrait être lié au développement du CCR chromophile [101].

Andreotti et al (2010) ont examiné 11 autres polymorphismes du gène *ECA* mais n'ont découvert aucune association avec le risque de CCR [102].

Des études moléculaires ont révélé des altérations spécifiques des composants du SRA dans le CCR. De nombreuses preuves montrent une surexpression des récepteurs de

l'angiotensine et une régulation négative de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, qui sont corrélées avec l'agressivité de la tumeur et son classement dans le grade de Fuhrman.

Larrinaga et al. (2010) ont également rapporté que l'activité de l'ECA est en corrélation positive avec le grade de la tumeur, mais pas avec le stade. L'activité de l'ECA était presque deux fois plus élevée dans le groupe de haut grade Fuhrman (G3-G4) que dans le groupe de bas grade (G1-G2). Les niveaux d'activité de l'ECA pourraient être utilisés comme des indicateurs de mauvais pronostic dans le carcinome rénal à cellules claires [103].

En outre, il a été démontré dans une série rétrospective de 84 patients opérés d'un cancer du rein, un lien entre agressivité tumorale et niveau d'expression d'AT1-R. Son niveau d'expression déterminé par immunohistochimie comme par Western Blot était alors significativement augmentée pour les tumeurs de grade Fuhrman 4 [104].

Conclusion et perspectives

La recherche de l'implication des polymorphismes dans l'apparition et le développement de pathologies complexes tel que le cancer du rein est l'un des domaines les plus prometteurs de la recherche actuellement.

Notre travail avait pour but de prospector d'éventuelles implications de certains facteurs de risque environnementaux (tabac, alcool..) et génétiques (polymorphisme I/D du gène *ECA*) dans la carcinogénèse rénale.

Selon les résultats obtenus, nous pouvons dire que le carcinome à cellules rénales est une pathologie complexe qui peut être représentée par plusieurs types histologiques, néanmoins, le type le plus fréquemment diagnostiqué reste le carcinome rénal à cellules claires. Le sexe masculin était le plus affecté par le CCR par rapport au sexe féminin. La tranche d'âge la plus touchée est celle de 51 à 70 ans. Les antécédents médicaux personnels (diabète et HTA) ainsi que familiaux ne peuvent être considérés comme des facteurs de risque selon les résultats obtenus. Nos résultats nous ont également indiqué que la majorité des cancers du rein avaient des grades (II-III, 58%) et stades (pT3, 30%) assez avancés. Cela est dû au fait que le cancer du rein est une pathologie silencieuse qui n'est diagnostiquée qu'à un stade avancé. Ainsi, selon les résultats du génotypage moléculaire du polymorphisme I/D de l'*ECA*, aucune association significative n'a été observée entre le variant étudié et le développement d'un CCR. Cependant ces résultats ne peuvent ni affirmer ni rejeter l'existence d'une relation cause à effets entre ce polymorphisme et la survenue d'un carcinome à cellules rénales, du fait de la taille de notre échantillon étudié qui reste assez réduite.

Les travaux doivent se poursuivre, il est certes possible que le polymorphisme I/D ne contribue que modestement à l'émergence de certaines pathologies, mais il est également possible qu'en étudiant l'interaction du polymorphisme avec d'autres facteurs génétiques, ainsi qu'avec des facteurs non génétiques, on puisse élucider la cause de pathologies complexes.

C'est pour cela, dans l'avenir, il serait intéressant de prévoir dans nos perspectives:

- d'élargir la taille de l'échantillon étudié ;
- d'étudier l'implication de tous les facteurs de risque du CCR
- il serait très intéressant d'étudier d'autres polymorphismes du gène *ECA* afin de pouvoir déterminer les variants à risque dans notre population.
- de prospector d'autres gènes (mutations et polymorphismes) les plus incriminés dans le développement du CCR comme les gènes suppresseurs de tumeurs, les oncogènes et les gènes de réparation.

Référence bibliographique

- [1] : Fekak, H., Bennani, S., Taha, A., Rabii, R., Joual, A., Sarf, S., ... & Benjelloun, S. (2001, January). Le cancer du rein. A propos de 170 cas. In *Annales d'urologie* (Vol. 35, No. 5, pp. 249-256). Elsevier Masson.
- [2] : Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*, 149(4), 778-789.
- [3] : GORIS G, LECLERCQ R ET AL. (2012) . Les tumeurs rénales. First edition. Flying publisher guide, 108p
- [4] : Demers, P. A., Davies, H. W., Friesen, M. C., Hertzman, C., Ostry, A., Hershler, R., & Teschke, K. (2006). Cancer and occupational exposure to pentachlorophenol and tetrachlorophenol (Canada). *Cancer Causes & Control*, 17, 749-758.
- [5] : AGOUZAL K. (2009) Cancer du rein de l'adulte (à propos de 141 cas) .Thèse en médecine. Maroc (Rabat) : Université Mohamed V.
- [6] : Annabelle V. (2012). Les Thérapies ciblées dans la pris en charge de cancer du rein métastatique. Thèse de Doctorat : Université De Lorraine, faculté de pharmacie, France
- [7] : Xie, Y., You, C., & Chen, J. (2014). An updated meta-analysis on association between angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cancer risk. *Tumor Biology*, 35, 6567-6579.
- [8] : Sampaio, F. J. (2000). Renal anatomy: endourologic considerations. *Urologic Clinics*, 27(4), 585-607.
- [9] : Laaouze, M. (2013). Les thérapies ciblées dans le traitement des carcinomes rénaux à cellules claires localement avancées et métastatiques: étude préliminaire à propos de trois cas au service d'urologie CHU Hassan II-Fès.
- [10] : Netter, F. H. (2004). Atlas d'anatomie humaine, 3e é d. Paris: É dition Masson.
- [11] : Petrosyan, A., Cravedi, P., Villani, V., Angeletti, A., Manrique, J., Renieri, A., ... & Da Sacco, S. (2019). A glomerulus-on-a-chip to recapitulate the human glomerular filtration barrier. *Nature communications*, 10(1), 3656.
- [12] : Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2011). *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Elsevier.
- [13]: Jung, J., Basile, D. P., & Pratt, J. H. (2011). Sodium reabsorption in the thick ascending limb in relation to blood pressure: a clinical perspective. *Hypertension*, 57(5), 873-879.
- [14]: L Mescher, A. (2013). Junqueira's basic histology: text and atlas.

- [15] : Zigerell, L. J. (2017). Potential publication bias in the stereotype threat literature: Comment on Nguyen and Ryan (2008).
- [16]: Lacour, B. (2013). Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Revue francophone des laboratoires*, 2013(451), 25-37.
- [17] : Menon, M. C., Chuang, P. Y., & He, C. J. (2012). The glomerular filtration barrier: components and crosstalk. *International journal of nephrology*, 2012(1), 749010.
- [18] : Kurt, B., & Kurtz, A. (2015). Plasticity of renal endocrine function. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 308(6), R455-R466.
- [19]: Gougoux, A. (2009). *Physiologie des reins et des liquides corporels*. Éditions MultiMondes.
- [20] : Edeline, J., Vigneau, C., Patard, J. J., & Rioux-Leclercq, N. (2010). Voies moléculaires dans le cancer du rein: de la biologie aux traitements de demain.[Signalling pathways in renal-cell carcinoma: from the molecular biology to the future therapy]. *Bulletin du cancer*, 97, 5-15.
- [21] : Mejean, A. (2003). Epidémiologie des tumeurs du rein. *Prog Urol*, 13, 1193.
- [22] : Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Laversanne, M., Colombet, M., & Mery, L. (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- [23] -: Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.(2020). Global cancer statistics: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*.
- [24] : Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*, 149(4), 778-789.
- [25]: Gbenon Goris M, Bladé M, Fléchon A, Boyle H, Leroy X, Romy P, (2012). Epidémiologie.Ed: The flying publisher Guide to Les tumeurs rénales: 13-24
- [26] : Maher, E. R., Neumann, H. P., & Richard, S. (2011). Von Hippel–Lindau disease: A clinical and scientific review. *European Journal of Human Genetics*, 19(6), 617-623.
- [27] : Theis, R. P., Dolwick Grieb, S. M., Burr, D., Siddiqui, T., & Asal, N. R. (2008). Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC cancer*, 8, 1-11.
- [28] : Longuemaux S.,Rodrigues-lima F.,Duprte J-M.(2003). Carcinome à cellules rénales et facteurs Environnementaux. *Prog Urol*.13 ,1194-1196.

- [29] : Brauch, H., Weirich, G., Hornauer, M. A., Störkel, S., Wöhl, T., & Brüning, T. (1999). Trichloroethylene exposure and specific somatic mutations in patients with renal cell carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(10), 854-861.
- [30] : Agudo, A., Bonet, C., Travier, N., González, C. A., Vineis, P., Bueno-de-Mesquita, H. B. ... & Riboli, E. (2012). Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Journal of Clinical Oncology*, 30(36), 4550-4557.
- [31] : Weikert, S., Boeing, H., Pischon, T., Olsen, A., Tjønneland, A., Overvad, K., ... & Riboli, E. (2006). Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *International journal of cancer*, 118(12), 3133-3139.
- [32] : Lee, J. E., Hunter, D. J., Spiegelman, D., Adami, H. O., Bernstein, L., Van Den Brandt, P. A., ... & Smith-Warner, S. A. (2007). Intakes of coffee, tea, milk, soda and juice and renal cell cancer in a pooled analysis of 13 prospective studies. *International journal of cancer*, 121(10), 2246-2253.
- [33] : Brock, K. E., Ke, L., Gridley, G., Chiu, B. C. H., Ershow, A. G., Lynch, C. F., ... & Cantor, K. P. (2012). Fruit, vegetables, fibre and micronutrients and risk of US renal cell carcinoma. *British journal of nutrition*, 108(6), 1077-1085.
- [34] : Rohrmann, S., Linseisen, J., Overvad, K., Lund Würtz, A. M., Roswall, N., Tjønneland, A. ... & Boeing, H. (2015). Meat and fish consumption and the risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *International journal of cancer*, 136(5), E423-E431.
- [35] : Daniel, C. R., Cross, A. J., Graubard, B. I., Park, Y., Ward, M. H., Rothman, N., ... & Sinha, R. (2012). Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *The American journal of clinical nutrition*, 95(1), 155-162.
- [36] : Coulanges, C., & Rambeau, J. J. (1997). Cancer du rein de l'adulte: clinique. Rapport du 97e Congrès de l'Association Française d'Urologie. *Prog Urol*, 7, 807-12.
- [37] : Chow, W. H., & Devesa, S. S. (2008). Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *The Cancer Journal*, 14(5), 288-301.
- [38] : Gago-Dominguez, M., Castela, J. E., Yuan, J. M., Ross, R. K., & Yu, M. C. (2002). Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes & Control*, 13, 287-293.
- [39] : Inoue, M., Iwasaki, M., Otani, T., Sasazuki, S., Noda, M., Tsugane, S., & Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. (2006). Diabetes mellitus and the risk of

cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of internal medicine*, 166(17), 1871-1877.

[40] : Hetet, J. F., Rigaud, J., Dorel-Le Theo, M., Laute, F., Karam, G., & Blanchet, P. (2007, December). De novo tumours of renal transplants. In *Annales D'urologie* (Vol. 41, No. 6, pp. 285-297).

[41] : Neuzillet, Y., Tillou, X., Mathieu, R., Long, J. A., Gigante, M., Paparel, P., ... & Patard, J. J. (2011). Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *European urology*, 60(2), 366-373.

[42] : Villeneuve, P. J., Schaubel, D. E., Fenton, S. S., Shepherd, F. A., Jiang, Y., & Mao, Y. (2007). Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 7(4), 941-948.

[43] : Pavlovich, C. P., & Schmidt, L. S. (2004). Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nature Reviews Cancer*, 4(5), 381-393.

[44] : Moch, H., Cubilla, A. L., Humphrey, P. A., Reuter, V. E., & Ulbright, T. M. (2016). The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours. *European urology*, 70(1), 93-105.

[45] : Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., Thompson, J. F., Atkins, M. B., Byrd, D. R., ... & Sondak, V. K. (2009). Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology*, 27(36), 6199.

[46] : Margolese, R. G, Hortobagyi, G. N, et Buchholz, T. A, (2003). Staging and Classification. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12802/>

[47] : Cairns, P. (2011). Renal Cell Carcinoma. *Cancer Biomark* ; 9:461-473.

[48] : Hirsch, M. S., Signoretti, S., & Dal Cin, P. (2015). Adult renal cell carcinoma: a review of established entities from morphology to molecular genetics. *Surgical pathology clinics*, 8(4), 587-621.

[49] : HPRC, H. P. R. C., & Birt-Hogg-Dubé Syndrome, B. H. D. Genetics of Renal Cell Carcinoma (PDQ®): Genetics-Health Professional Information [NCI]. *Women's Health*, 954, 7944.

[50] : Jonasch, E., Gao, J., & Rathmell, W. K. (2014). Renal cell carcinoma. *Bmj*, 349.

- [51] : Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., Thompson, J. F., Atkins, M. B., Byrd, D. R., ... & Sondak, V. K. (2009). Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology*, 27(36), 6199.
- [52] : Pearson, J. C., Weiss, J., & Tanagho, E. A. (1980). A plea for conservation of kidney in renal adenocarcinoma associated with von Hippel-Lindau disease. *The Journal of Urology*, 124(6), 910-912.
- [53] : TORTORA G, DERRICKSON B.(2007). Principes d'anatomies et de physiologie. 4^{ème}Edition par Boeck ; P1075
- [54] : Gerst, S., Hann, L. E., Li, D., Gonen, M., Tickoo, S., Sohn, M. J., & Russo, P. (2011). Evaluation of renal masses with contrast-enhanced ultrasound: initial experience. *American Journal of Roentgenology*, 197(4), 897-906.
- [55] : Kim, J. I., Cho, J. Y., Moon, K. C., Lee, H. J., & Kim, S. H. (2009). Segmental enhancement inversion at biphasic multidetector CT: characteristic finding of small renal oncocytoma. *Radiology*, 252(2), 441-448.
- [56]: Guzzo, T. J., Pierorazio, P. M., Schaeffer, E. M., Fishman, E. K., & Allaf, M. E. (2009). The accuracy of multidetector computerized tomography for evaluating tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology*, 181(2), 486-491.
- [57]: Cornelis, F., Lasserre, A. S., Tourdias, T., Deminière, C., Ferrière, J. M., Bras, Y. L., & Grenier, N. (2013). Combined late gadolinium-enhanced and double-echo chemical-shift MRI help to differentiate renal oncocytomas with high central T2 signal intensity from renal cell carcinomas. *American Journal of Roentgenology*, 200(4), 830-838.
- [58]: Pfaffenroth, E. C., & Linehan, W. M. (2008). Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy. *Expert opinion on biological therapy*, 8(6), 779-790.
- [59]: Marconi, L., Dabestani, S., Lam, T. B., Hofmann, F., Stewart, F., Norrie, J., ... & Volpe, A. (2016). Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *European urology*, 69(4), 660-673.
- [60]: Lerner, S. P., Linehan, W. M., & Rathmell, W. K. (2012). Kidney cancer. *Urologic oncology*, 30(6), 948.
- [61]: Linehan, W. M., Srinivasan, R., & Schmidt, L. S. (2010). The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nature reviews urology*, 7(5), 277-285.
- [62]: Guy, L., Bay, J. O., Bastide, C., Mahammedi, H., Bruyere, F., & Karsenty, G. (2013). Les médicaments du cancer du rein. *Progrès en urologie*, 23(15), 1225-1237.

- [63] : Iliopoulos, O., Kibel, A., Gray, S., & Kaelin Jr, W. G. (1995). Tumour suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. *Nature medicine*, 1(8), 822-826.
- [64] : Vivanco, I., & Sawyers, C. L. (2002). The phosphatidylinositol 3-kinase–AKT pathway in human cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2(7), 489-501.
- [65] : Edeline, J., Vigneau, C., Patard, J. J., & Rioux-Leclercq, N. (2010). Voies moléculaires dans le cancer du rein: de la biologie aux traitements de demain.[Signalling pathways in renal-cell carcinoma: from the molecular biology to the future therapy]. *Bulletin du cancer*, 97, 5-15.
- [66] : Everitt, J. I., Walker, C. L., Goldsworthy, T. W., & Wolf, D. C. (1997). Altered expression of transforming growth factor- α : An early event in renal cell carcinoma development. *Molecular Carcinogenesis: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center*, 19(3), 213-219.
- [67]: Lee, N. R., Hwang, I. W., Kim, H. J., Kang, Y. D., Park, J. W., & Jin, H. J. (2019). Genetic association of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene I/D polymorphism with preterm birth in Korean women: Case-control study and meta-analysis. *Medicina*, 55(6), 264.
- [68]: Carey, R. M., & Siragy, H. M. (2003). Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocrine reviews*, 24(3), 261-271.
- [69]: George, A. J., Thomas, W. G., & Hannan, R. D. (2010). The renin–angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nature Reviews Cancer*, 10(11), 745-759.
- [70]: Oro, C., Qian, H., & Thomas, W. G. (2007). Type 1 angiotensin receptor pharmacology: signaling beyond G proteins. *Pharmacology & therapeutics*, 113(1), 210-226.
- [71]: Hunyady, L., & Catt, K. J. (2006). Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Molecular endocrinology*, 20(5), 953-970.
- [72]: Smith, N. J., Chan, H. W., Osborne, J. E., Thomas, W. G., & Hannan, R. D. (2004). What's new in the renin-angiotensin system? Hijacking epidermal growth factor receptors by angiotensin II: new possibilities for understanding and treating cardiac hypertrophy. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 61, 2695-2703.
- [73]: Laraqui, A. (2006). Etude des facteurs métaboliques et polymorphismes génétiques prédisposant à la survenue de l'athérosclérose coronaire.
- [74]: Lefebvre, J. (2008). Polymorphismes génétiques et variations interindividuelles de la réponse aux agents antihypertenseurs.

- [75]: Dially, A. A. (2011). Etude des aspects pharmaco-épidémiologiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au CHU du point G.
- [76]: Hattori, M. A., Del Ben, G. L., Carmona, A. K., & Casarini, D. E. (2000). Angiotensin I–Converting Enzyme Isoforms (High and Low Molecular Weight) in Urine of Premature and Full-Term Infants. *Hypertension*, 35(6), 1284-1290.
- [77]: Coates, D. (2003). The angiotensin converting enzyme (ACE). *The international journal of biochemistry & cell biology*, 35(6), 769-773.
- [78]: Dzau, V. J., Bernstein, K., Celermajer, D., Cohen, J., Dahlöf, B., Deanfield, J., ... & Weber, M. (2001). The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *The American journal of cardiology*, 88(9), 1-20.
- [79]: Atlas, S. A. (2007). The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *Journal of managed care pharmacy*, 13(8 Supp B), 9-20.
- [80]: Fergelot, P., Rioux-Leclercq, N., & Patard, J. J. (2005). Voies moléculaires de l'angiogenèse tumorale et nouvelles approches thérapeutiques ciblées dans le cancer du rein. *Prog Urol*, 15(6), 1021-9.
- [81]: Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., & Soubrier, F. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *The Journal of clinical investigation*, 86(4), 1343-1346.
- [82]: Sayed-Tabatabaei, F. A., Oostra, B. A., Isaacs, A., Van Duijn, C. M., & Witteman, J. C. M. (2006). ACE polymorphisms. *Circulation research*, 98(9), 1123-1133.
- [83] : Rebillard, X., Grosclaude, P., Lebret, T., Patard, J. J., Pfister, C., Richaud, P., ... & Soulié, M. (2010). Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2010. *Progrès en Urologie*, 20, S211-S214.
- [84] : Harir, N., Zeggai, S., Sabri, H. L., Mehani, Z., & Tou, A. (2016). Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histo-pathologiques et thérapeutiques du Cancer du rein dans l'Ouest Algérien: à propos de 115 cas. *African Journal of Urology*, 22(4), 249-252.
- [85] : Jackson, S. S., Marks, M. A., Katki, H. A., Cook, M. B., Hyun, N., Freedman, N. D., ... & Chaturvedi, A. K. (2022). Sex disparities in the incidence of 21 cancer types: Quantification of the contribution of risk factors. *Cancer*, 128(19), 3531-3540.
- [86] : Moch, H., Cubilla, A. L., Humphrey, P. A., Reuter, V. E., & Ulbright, T. M. (2016). The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours. *European urology*, 70(1), 93-105.

- [87] :Boffetta, P., Fontana, L., Stewart, P., Zaridze, D., Szeszenia-Dabrowska, N., Janout, V., ... & Moore, L. E. (2011). Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case–control study from Central and Eastern Europe. *Occupational and environmental medicine*, 68(10), 723-728.
- [89] :Scelo, G., & Larose, T. L. (2018). Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 36(36), 3574.
- [90] :Dorff, T. B., Goldkorn, A., & Quinn, D. I. (2009). Targeted therapy in renal cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*, 1(3), 183-205.
- [91] :Ciszewski, S., Jakimów, A., & Smolska-Ciszewska, B. (2015). Collecting (Bellini) duct carcinoma: a clinical study of a rare tumour and review of the literature. *Canadian Urological Association Journal*, 9(9-10), E589.
- [92] :Petrosyan, A., Cravedi, P., Villani, V., Angeletti, A., Manrique, J., Renieri, A., ... & Da Sacco, S. (2019). A glomerulus-on-a-chip to recapitulate the human glomerular filtration barrier. *Nature communications*, 10(1), 3656.
- [93] :Borgmann, H., Musquera, M., Haferkamp, A., Vilaseca, A., Klatte, T., Shariat, S. F., ... & Brookman-May, S. D. (2017). Prognostic significance of Fuhrman grade and age for cancer-specific and overall survival in patients with papillary renal cell carcinoma: results of an international multi-institutional study on 2189 patients. *World Journal of Urology*, 35, 1891-1897.
- [94] : Choi, C., Kang, M., Seo, S. I., Suh, J., Song, C., Chung, J., ... & Hong, S. H. (2024). Retrospective Multicenter Analysis of Prognostic Risk Factors for One Year Recurrence in Patient With Renal Cell Carcinoma After Partial or Radical Nephrectomy: Results of Korean Renal Cancer Study Group (KRCS) Database. *Journal of Korean Medical Science*, 39(3).
- [95] : Colvin, M. L., & Thompson, H. M. (2020). Exploring the experiences of child welfare-focused therapeutic service providers. *The Journal of Behavioral Health Services & Research*, 47(1), 86-101.
- [96] : Gao, B., Lang, S., Duan, Y., Wang, Y., Shawcross, D. L., Louvet, A., ... & Schnabl, B. (2019). Serum and fecal oxylipins in patients with alcohol-related liver disease. *Digestive diseases and sciences*, 64, 1878-1892.
- [97] :Sawicki, T., Ruszkowska, M., Danielewicz, A., Niedźwiedzka, E., Arłukowicz, T., & Przybyłowicz, K. E. (2021). A review of kidney cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers*, 13(9), 2025.
- [98] : Cascella, M., Bimonte, S., Barbieri, A., Del Vecchio, V., Caliendo, D., Schiavone, V., ... & Cuomo, A. (2018). Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential

carcinogenicity of red and processed meat in kidney cancer (RCC): an overview on the current state of knowledge. *Infectious agents and cancer*, 13, 1-8.

[99] : Rossi, M., Jahanzaib Anwar, M., Usman, A., Keshavarzian, A., & Bishehsari, F. (2018). Kidney cancer and alcohol consumption—populations to molecules. *Cancers*, 10(2), 38.

[100]: Dolley-Hitze T, Jouan F, Martin B, Mottier S, Edeline J, Moranne O, et al. Angiotensin-2 receptors (AT1-R and AT2-R), new prognostic factors for renal clear-cell carcinoma? *Br J Cancer* 2010;103:1698—705.

[101]: Usmani BA, Janeczko M, Shen R, Mazumdar M, Papandreou CN and Nanus DM: Analysis of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme (ACE) gene in patients with renal cancer. *Br J Cancer* 82: 550-552, 2000.

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

[103]: Larrinaga, G., Pérez, I., Sanz, B., Blanco, L., López, J. I., Cándenas, M. L.,... & Varona, A. (2010). Angiotensin-converting enzymes (ACE and ACE2) are downregulated in renal tumors. *Regulatory peptides*, 165(2-3), 218-223.

[104]: Andreotti G, Boffetta P, Rosenberg PS, Berndt SI, Karami S, Menashe I, Yeager M, Chanock SJ, Zaridze D, Matveev V, et al: Variants in blood pressure genes and the risk of renal cell carcinoma. *Carcinogenesis* 31: 614-620, 2010.

Annexes

Annexe 1 : Classification TNM

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

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

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

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

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

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

Annexe 2 : consentement éclairé pour étude génétique

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

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

CONSETEMENT ECLAIRE POUR ETUDE GENETIQUE

Je soussigné(e), Nom Prénom

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

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

.....
.....

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

En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture de M.....,

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

Tierce personne :

Mme,

Mlle,

M.....Signature.....

Signature du médecin:

L'investigateur : Bensouilah Fatima Zohra

Constantine le

Annexe 3 : Questionnaire

N° de dossier:

Date:

Nom:

Prénom:

Sexe:

Age:

Poids:

taille:

Profession:

Adresse:

Age

de diagnostic:

Situation familiale:

M C D

Nb d'enfants:

ATCD personnel:

HTA

DID

DNID

Autres:

ATCD familiaux:

Oui Non Tabac: Oui Non ancien fumeur

Nb de cigarette/jrs:....

Alcool: Oui Non Sport: Oui Non

Régime alimentaire :

Insuffisance rénal:

Oui Non

Traitement:

chirurgie: Oui NonEndroit: gauche Droit

Examens:

Anapath:

Annexe 4 : Protocol**Technique d'extraction d'ADN****1. Préparation des leucocytes:**

Dans un tube Falcon de 50 ml, mettre le sang et compléter à 50 ml avec du TE 20:5, laisser 10 mn dans la glace Centrifuger 10 mn à 3900 tpm.

- Jeter le surnageant.
- Ajouter quelques ml de TE 20:5 au culot et le remettre en suspension.
- Compléter à 25 ml avec du TE 20:5 et laisser 10 mn dans la glace.
- Centrifugèr dans les mêmes conditions.
- Jeter le surnageant obtention d'un culot leucocytaire.

2. Extraction de l'ADN:

- Transvaser le culot des leucocytes dans un tube falcon de 15 ml.

Ajouter 3 ml de tampon de lyse en dilacérant le culot.

- Ajouter 200 µl de SDS à 10%.
- Ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg/ml.
- Agiter le tube sur une roue à 37 °C une nuit.
- Le lendemain, refroidir dans la glace.
- Ajouter 1 ml de NaCl 4 M et agiter vigoureusement à la main.
- Remettre 5 mn dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15 mn a 2500 tpm.

Transvaser le surnageant dans un tube falcon de 50ml, ajouter deux fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi (environ 8 ml) et agiter en retournant le tube plusieurs fois la pelote d'ADN se forme.

- Récupérer la pelote d'ADN avec une pipette pasteur et la rincer deux fois dans l'éthanol à 70%.
- Mettre la pelote dans un tube nune de 1.5ml.

3. Solubilisation:

- Ajouter entre 300 et 1000 µl d'eau bi distillée stérile selon la grosseur de la pelote.
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jour).

Résumé

Résumé

Le carcinome à cellules rénales (CCR) est un adénocarcinome et représente 75 à 85% des tumeurs rénales malignes primitives. Il occupe le 14^{ème} rang des cancers les plus fréquents dans le monde, et la troisième position des tumeurs malignes urologiques après le cancer de la prostate et le cancer de la vessie, son incidence est en nette augmentation, présentant une prédominance masculine, les taux d'incidence les plus élevés sont du sixièmes aux septièmes décennies; jusqu'à l'âge de 70 ans. Plusieurs facteurs de risque environnementaux et génétiques sont éventuellement impliqués dans la carcinogénèse rénale.

Récemment, de nombreuses études ont été menées dans le but d'identifier de nouveaux marqueurs génétiques de prédisposition. Dans ce sens, l'objectif de notre travail était d'identifier (grâce à deux études statistique et moléculaire) certains facteurs de risque et paramètres histopathologiques, ainsi que d'éventuelle association entre le polymorphisme insertion (I) / délétion (D) du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) et la survenue du cancer du rein. La détermination du génotype a été effectuée selon une amplification par PCR suivie d'un contrôle de PCR sur gel d'agarose.

L'étude statistique indique d'une part, une fréquence élevée du cancer du rein à partir de l'âge de 50 ans avec un âge moyen de 58,09±13,03. Le sexe masculin était le plus affecté par le CCR par rapport au sexe féminin (1,5). Ainsi, le type le plus commun du CCR est le carcinome rénal à cellules claires. En outre, la majorité des cancers du rein avaient des grades (II-III, 58%) et stades (pT3, 30%) assez avancés. D'une autre part, l'analyse moléculaire des patients et des témoins pour le gène étudiés complétée par le calcul de la *p-value* indique l'absence d'association entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et la cancérogénèse rénale.

Nos résultats préliminaires obtenus ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble de la population, du fait de la taille de notre échantillon étudié qui reste assez réduite.

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

Mots-clés : cancer du rein, gène *ECA*, polymorphisme ID, extraction d'ADN, PCR.

Abstract:

Renal cell carcinoma (RCC) is an adenocarcinoma and accounts for 75 to 85% of all primary renal malignancies. It is the 14th most common cancer worldwide, and the third most common urological malignancy after prostate cancer and bladder cancer. Its incidence is rising sharply, and is predominantly male, with the highest rates occurring in the sixth to seventh decades, up to the age of 70. Several environmental and genetic risk factors may be involved in renal carcinogenesis.

Recently, numerous studies have been carried out with the aim of identifying new genetic markers of predisposition. With this in mind, the aim of our work was to identify (by means of two statistical and molecular studies) certain risk factors and histopathological parameters, as well as the possible association between the insertion (I) / deletion (D) polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (*ACE*) gene and the occurrence of kidney cancer. Genotype determination was performed by PCR amplification followed by PCR control on agarose gel. The statistical study indicates a high frequency of kidney cancer from the age of 50 onwards, with a mean age of 58.09 ± 13.03 . Males were more affected by CRC than females (1.5). Thus, the most common type of RCC is clear cell renal cell carcinoma. In addition, the majority of kidney cancers were quite advanced in grade (II-III, 58%) and stage (pT3, 30%). On the other hand, molecular analysis of patients and controls for the gene studied, supplemented by calculation of the p-value, indicates the absence of association between the I/D polymorphism of the *ACE* gene and renal carcinogenesis.

Our preliminary results cannot be generalized to the population as a whole, given the small size of our sample.

An in-depth study with suggestive results would enable better therapeutic management for patients with RCC, and would even enable improved early detection techniques for a better prognosis.

Key words: kidney cancer, *ACE* gene, ID polymorphism, DNA extraction, PCR.

ملخص:

السرطان الكلوي هو سرطان غدي ويمثل 75 إلى 85% من الأورام الخبيثة الأولية في الكلية. وهو يحتل المرتبة الرابعة عشرة من أكثر الأورام شيوعًا في العالم، والمركز الثالث للأورام الخبيثة في مجال الأمراض البولية بعد سرطان البروستاتا وسرطان المثانة، وتزايد حدوثه بشكل ملحوظ، مع تفوق الذكور، وأعلى معدلات حدوث في العقود السادسة والسابعة حتى سن السبعين. هناك عدة عوامل خطر بيئية ووراثية قد تكون متورطة في تكون سرطان الكلية.

لقد أجريت العديد من الدراسات مؤخرًا بهدف تحديد علامات جينية جديدة للتعرض للمُسبِق. في هذا الصدد، كان هدفنا تحديد (باستخدام دراستين إحصائية وجزيئية) بعض عوامل الخطر والمعايير النسيجية التي تسبق الورم، بالإضافة إلى أية ارتباطات محتملة بين التعدد / (I) الحذف (D) في جين إنزيم تحويل الأنجيوتنسين (ECA) وحدوث سرطان الكلية. تم تحديد التتميط الجيني باستخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل تليها فحص PCR على جيل الأجاروز.

تشير الدراسة الإحصائية من جهة إلى تزايد كبير في حدوث سرطان الكلية بدءًا من سن الخمسين مع متوسط عمري 58.09 ± 13.03. كانت الذكور الأكثر تأثرًا بالسرطان الكلوي مقارنة بالإناث (1.5). وايضا، النوع الأكثر شيوعًا من السرطان الكلوي هو السرطان الكلوي بخلايا واضحة. علاوة على ذلك، كانت معظم سرطانات الكلية لديها درجات

(II-III, 58%) (ومراحل pT3=30% متقدمة بما فيه الكفاية. من ناحية أخرى، فإن التحليل الجزيئي للمرضى والشواهد للجينات المدروسة بالإضافة إلى حساب قيمة P يشير إلى عدم وجود ارتباط بين التعدد I / D في جين ECA والسرطان الكلوي.

لا يمكن تعميم النتائج الأولية التي حصلنا عليها على السكان بشكل عام، بسبب حجم العينة المدروسة التي لا تزال صغيرة إلى حد ما.

دراسة متعمقة بنتائج ملموسة ستسمح بتحسين الرعاية العلاجية للمرضى المصابين بالسرطان الكلوي، وقد تساهم حتى في تحسين تقنيات الكشف المبكر لتحسين التوقعات

الكلمات المفتاحية: سرطان الكلية، جين الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، تعدد الأشكال، استخلاص الحمض النووي، تفاعل البوليميراز المتسلسل.

Etude Génétique du cancer du rein**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique****Résumé**

Le carcinome à cellules rénales (CCR) est un adénocarcinome et représente 75 à 85% des tumeurs rénales malignes primitives. Il occupe le 14^{ème} rang des cancers les plus fréquents dans le monde, et la troisième position des tumeurs malignes urologiques après le cancer de la prostate et le cancer de la vessie, son incidence est en nette augmentation, présentant une prédominance masculine, les taux d'incidence les plus élevés sont du sixième aux septième décennies; jusqu'à l'âge de 70 ans. Plusieurs facteurs de risque environnementaux et génétiques sont éventuellement impliqués dans la carcinogénèse rénale.

Récemment, de nombreuses études ont été menées dans le but d'identifier de nouveaux marqueurs génétiques de prédisposition. Dans ce sens, l'objectif de notre travail était d'identifier (grâce à deux études statistique et moléculaire) certains facteurs de risque et paramètres histopathologiques, ainsi que d'éventuelle association entre le polymorphisme insertion (I) / délétion (D) du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*) et la survenue du cancer du rein. La détermination du génotype a été effectuée selon une amplification par PCR suivie d'un contrôle de PCR sur gel d'agarose.

L'étude statistique indique d'une part, une fréquence élevée du cancer du rein à partir de l'âge de 50 ans avec un âge moyen de 58,09±13,03. Le sexe masculin était le plus affecté par le CCR par rapport au sexe féminin (1,5). Ainsi, le type le plus commun du CCR est le carcinome rénal à cellules claires. En outre, la majorité des cancers du rein avaient des grades (II-III, 58%) et stades (pT3, 30%) assez avancés. D'une autre part, l'analyse moléculaire des patients et des témoins pour le gène étudiés complétée par le calcul de la *p-value* indique l'absence d'association entre le polymorphisme I/D du gène *ECA* et la cancérogénèse rénale.

Nos résultats préliminaires obtenus ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble de la population, du fait de la taille de notre échantillon étudié qui reste assez réduite.

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

Mots-clefs : cancer du rein, gène *ECA*, polymorphisme ID, extraction d'ADN, PCR.

Laboratoires de recherche : laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (U Constantine 1 Frères Mentouri).

Président du jury : Pr CHELLAT Djalila (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrante : Dr BENSOUILAH Fatima Zohra (MC B - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinatrice : Dr ZIDOUNE Housna (MC B - U Constantine 1 Frères Mentouri).