



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire

Intitulé :

---

## Étude anatomo-pathologique du cancer du rein

---

Présenté et soutenu par : ZITOUNI Affef

Le : 29/05/2017

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : SATTI Dalila Professeur - UFM Constantine.

Rapporteur : CHELLAT ep REZGOUNE Djalila MC.A - UFM Constantine.

Examinatrice : SEMMAME ep BENSAGESLI Ouarda MC.B - UFM Constantine.

Année universitaire  
2016 - 2017

# Remerciements et dédicaces

# REMERCIEMENTS

*Au terme de ce travail de recherche, je tiens à remercier chaleureusement et sincèrement toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire de Master.*

*En premier lieu, tous mes remerciements et toute ma gratitude s'adressent à **Dr. Rezgoune-Chellat.D** ma directrice de recherche ; Ses conseils avisés et ses recommandations m'ont été d'une aide précieuse. À **Pr.Satta.D** pour son professionnalisme, son investissement inconditionnel, et le don de sa personne, sans lesquels je n'aurais pas pu mener à bien mon projet de recherche, et m'a fait l'honneur de présider le jury de soutenance pour cela et bien plus, je lui serais à jamais reconnaissante.*

*Je remercie également **Dr. Semmame-Bensakesli.O** pour m'avoir fait l'honneur de siéger au jury de ma soutenance, de lire et d'examiner mon travail.*

*Je remercie également **Dr. Benabadou.K** pour l'accueil qu'elle m'a réservé au sein de la clinique rénale DAKSI, de toute l'aide qu'elle m'a apportée afin de me permettre de compléter mon travail.*

*A tous mes enseignants et enseignantes qui m'ont tant transmis tout au long des cinq années passées, trouvez dans la réalisation de ce travail la concrétisation de vos efforts et tous mes remerciements les plus chaleureux et les plus sincères.*

*A tous et à chacun recevez l'expression sincère de mes remerciements les plus cordiaux.*

## Dédicaces

A **mon père** et à **ma mère** qui m'ont tant donné et soutenu et qui ont toujours cru en moi, que ce modeste travail fasse votre fierté.

A **mon frère**, a qui je souhaite beaucoup de succès et de réussite.

A mon ange sur terre **SARA** a qui je souhaite tout le bonheur du monde.

A **mes deux défunts grands pères** qui seraient très fiers de moi, à **mes grands-mères, tantes et oncles**.

A ma deuxième mère, ma chère et tendre **Mina** qui sait me soutenir comme personne.

A mes amies **Myriam** et **Lylia** avec qui je partage le meilleur comme le pire, qui m'ont toujours soutenu et m'ont beaucoup aidé à réaliser ce mémoire, milles mercis les filles sans vous la vie n'a pas de gout.

A tous ceux qui m'aiment et que j'aime

Vous avez tous contribuez à votre manière à la réussite de ce travail

**ZITOUNI AFFEF**

# TABLE DES MATIERES

## REMERCIEMENTS ET DEDICACES

## LISTE DES TABLEAUX

## LISTE DES ABREVIATIONS

## LISTE DES FIGURES

## INTRODUCTION

## ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Appareil urinaire .....	2
1.1. Les reins.....	2
1.1.1 Anatomie .....	2
1.1.2 Histologie .....	3
1.1.2.1 Néphron.....	3
1.1.3 Physiologie des reins .....	3
2. Cancer du rein.....	4
2.1 Epidémiologie .....	4
2.2 Facteurs de risque .....	5
3. Anatomopathologie .....	8
3.1 Tumeurs malignes (cancéreuses) .....	8
3.1.1 Carcinome à cellules rénales.....	8
3.1.2 Autres types histologiques .....	9
3.2 tumeurs bénignes (non cancéreuses).....	9
3.2.1 Particularités.....	10
3.2.2 Pronostic.....	10
4. Génétique du cancer du rein .....	11
4.1 Gène <i>VHL</i> .....	11
4.2 Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VGEF).....	12
4.3 MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase ( MET)...	13
4.4 folliculen gène (flcn/bhd).....	14
5. Symptômes, diagnostic et traitement .....	14
5.1 Les symptômes et signes cliniques .....	14
5.2 Examens à visée diagnostique .....	14

5.2.1 Interrogatoire .....	14
5.2.2 Examen lombaire .....	14
5.3 Confirmation du diagnostic .....	14
5.3.1 Échographie de l'abdomen .....	14
5.3.2 Tomodensitométrie (TDM) abdominale.....	15
5.3.3 Analyse du sang .....	15
5.3.4 Biopsie .....	15
5.3.5 Examen anatomopathologique .....	15
5.4 Traitement des tumeurs rénales :.....	15
5.4.1 Néphrectomie .....	15
5.4.2 Radiofréquence et Cryoablation .....	16
5.4.3 L'immunothérapie .....	16
5.4.4 Les thérapies ciblées.....	16
<b>METHODOLOGIE</b>	
1. Patients et méthodes .....	17
1.1 Patients .....	17
1.2 Méthodes .....	17
1.2.1 Le prélèvement des échantillons .....	17
1.2.2 Traitement des biopsies .....	17
1.2.2.1 Mensuration et description des pièces .....	17
<b>RESULTATS ET DISCUSSION</b>	
1. Caractéristiques générales des patients .....	19
2. Les types histologiques .....	20
2.1 Le carcinome à cellules rénales claires .....	21
2.2 Carcinomes à cellules rénales papillaires cpCCR.....	22
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b>	25
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>ANNEXES</b>	
<b>RESUMES</b>	

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>BHD</b>	Birt hogg dubé
<b>CRCC</b>	Carcinome rénal à cellules claires
<b>FLCN</b>	Filamin c
<b>HES</b>	Hematoxyline eosine safran
<b>HIF</b>	Hypoxia inducible factor
<b>HLRCC</b>	Carcinome à cellules rénales
<b>HPRC</b>	Carcinome papillaire à cellules rénales héréditaire
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>PDGF</b>	Facteur de croissance dérivé des plaquettes
<b>Pvhl</b>	Von Hippel Lindau protéine
<b>TCE</b>	Trichloroéthylène
<b>TNM</b>	Stade tumoral
<b>VGEF</b>	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
<b>VHL</b>	Von Hippel Lindau

## LISTE DE FIGURE

Figure 1 : Anatomie de l'appareil urinaire	2
Figure 2 : coupe transversal du rein	3
Figure 3 : Répartition des différents types histologiques chez les deux sexes	20
Figure 4 : Carcinome à cellules rénales claires Gx40	21
Figure 5 : Carcinome à cellules rénales claires Gx100	21
Figure 6: Carcinome à cellules rénales claires Gx600	22
Figure 7 : Carcinome à cellules rénales claires Gx600	22
Figure 8: Carcinome papillaire du rein Gx40	23
Figure 9: Carcinome papillaire du rein Gx100	23
Figure 10 : Carcinome papillaire du rein Gx600	23

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Cancer du rein et association aux gènes.	7
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des tumeurs rénales.	9
Tableau 3 : Classement des kystes rénaux.	10

# Introduction

Le cancer est la conséquence d'une accumulation d'altérations génétiques, acquises au cours de la vie, au gré des divisions cellulaires. Ces dernières ne sont alors visibles qu'au niveau des cellules tumorales. Dans certains cas, une de ces altérations peut ne pas être acquise, mais héritée d'un des deux parents. Le Cancer est une des causes majeures de mortalité dans le monde, 14 millions de nouveaux cas dont 8,2 millions de décès en 2012 (1,2).

Le cancer rénal représente 3% des cancers, il est en 13<sup>ème</sup> position à l'échelle mondiale (3), et 3<sup>ème</sup> des cancers urologiques. La moyenne d'âge est de 65ans (4, 5, liw).

C'est une pathologie multifactorielle qui implique plusieurs facteurs de risque comme le tabagisme, la dialyse ainsi que la constitution génétique, la maladie de Van Hippel Lindau et le syndrome de Birt Hogg Dubé sont les deux pathologies à étiologie génétique liés directement au cancer du rein (6,7).

Les formes héréditaires du cancer du rein sont de 1 à 2% des cas, Pour certaines, des gènes de prédisposition sont identifiés et permettent le plus souvent de rechercher l'anomalie génétique chez les apparentés afin de déterminer précisément les individus à risque nécessitant une surveillance particulière. L'âge moyen de l'apparition des formes héréditaires du cancer rénal se situe entre 30 et 40ans (8).

Les tumeurs rénales se caractérisent par une multitude de types histologiques dont le plus connu et le plus répandu est le carcinome à cellule rénale (6).

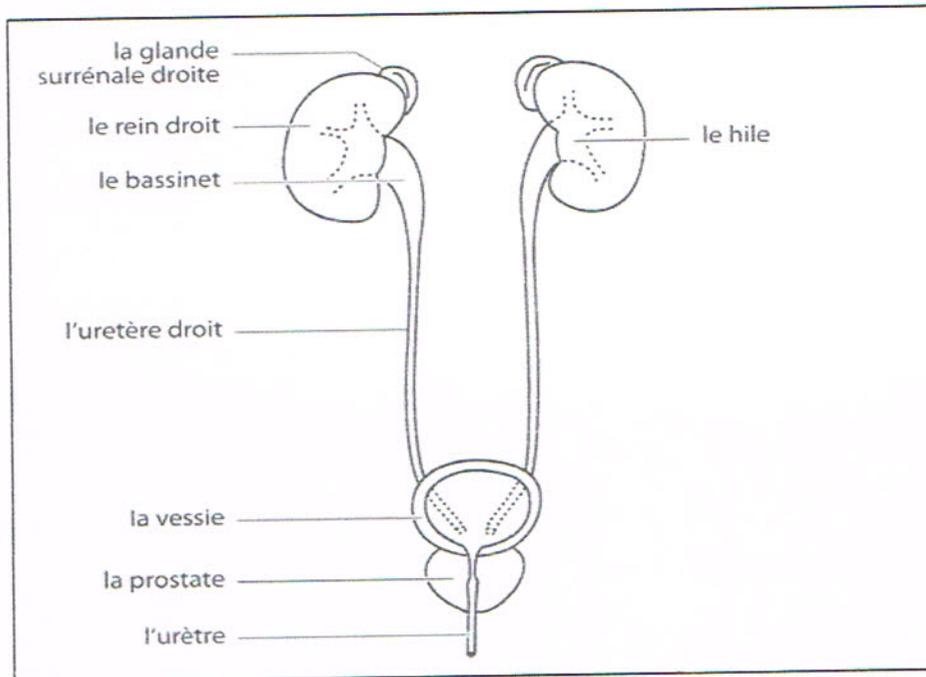
Nos objectifs de travail ont porté sur :

- l'étude prospective d'une population de patients hospitalisés au niveau de la clinique rénale DAKSI de Constantine en vue de rechercher des agrégations familiales.
- le deuxième aspect a porté sur l'implication des facteurs environnementaux.
- dans un troisième volet nous sommes intéressés aux différents types histologiques du cancer du rein.
- une prospection théorique a porté sur les gènes de prédisposition.

# Etude bibliographique

## 1. Appareil urinaire

L'appareil urinaire est un ensemble d'organes qui comprend les reins qui assurent la filtration et l'expulsion des produits du catabolisme du corps humain sous forme d'urine, les deux urètres qui transportent l'urine des reins à la vessie, la vessie qui stocke momentanément l'urine et l'urètre qui évacue l'urine vers l'extérieur. (9). (Figure1)



**Figure 1 :** Anatomie de l'appareil urinaire (2iw)

### 1.1. Les reins

#### 1.1.1 Anatomie

Sont des organes paires, symétriques, de couleur rouge bruns, aplatis et ovoïdes (forme d'un haricot), avec une face externe convexe et une face interne concave, cette dernière accueille le hile qui se projette au niveau de la 1<sup>ère</sup> vertèbre lombaire : il constitue la zone de transit des éléments vasculo-nerveux et des voies excrétrices urinaires.

Ils pèsent de 120-140 g et mesurent 12cm de longueur, 6 cm de largeur et 3cm d'épaisseur. Ces valeurs varient d'un individu à un autre.

Ils sont entourés d'une capsule rénale qui adhère fortement au parenchyme rénale et dépourvus de ligaments suspenseurs, entourés d'une graisse péri-rénal qui amorti les chocs. (9,10)

### 1.1.2 Histologie

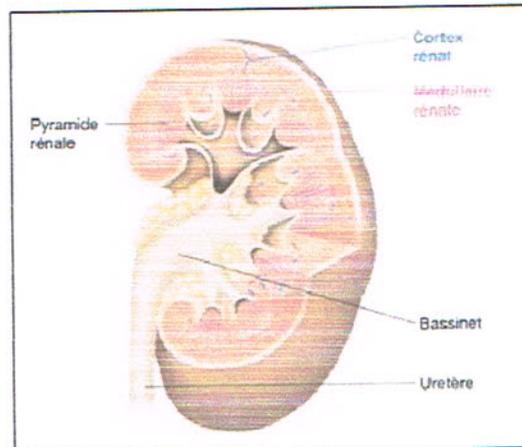


Figure 2 : coupe transversale du rein (11)

#### 1.1.2.1 Néphron

Le néphron est l'unité structurelle et fonctionnelle des reins, sa disposition dans les reins, donne naissance à deux zones : cortex rénal externe ayant un aspect granuleux, et la médulla rénale interne sous forme de pyramides d'aspect striés.

Il est constitué de glomérules rénaux (principalement localisés dans la zone corticale formés d'un réseau capillaire et d'une capsule de Bowman), et du tubule rénal (s'étend de la capsule jusqu'à sa jonction avec un tube collecteur).

Il comprend deux structures :

- vasculaires : artériole afférentes, capillaires glomérulaires, artérioles efférentes et capillaires péri tubulaires.
- tubulaire : capsule de Bowman, tube proximal, anse de Henle, tube distale et un canal collecteur. (10, 12,13)

#### 1.1.3 Physiologie des reins

Le rein est doté de plusieurs fonctions, même si son rôle majeur consiste à éliminer sélectivement certains éléments du sang et l'excrétion des déchets du métabolisme tel que l'urée, l'acide urique et la créatinine ainsi que les substances étrangères ayant pénétrées dans le corps comme les médicaments et les additifs alimentaires. Il a aussi une fonction de synthèse puisque l'urine produite contient des éléments que l'on ne trouve pas dans le sang et qui ne peuvent avoir été fabriqués que par le rein. (11, 12,13)

Le rein est également impliqué dans le maintien de l'équilibre hydrique de l'organisme, et le volume plasmique normal qui contribue à la régulation à long terme de la pression artérielle,

dans la sécrétion de l'érythropoïétine (stimulation des globules rouges) et la conservation de la vitamine D en sa forme active. (11)

## **2. Cancer du rein**

Les cancers du rein sont des proliférations tumorales malignes du parenchyme rénal dont la forme la plus fréquente est le carcinome à cellules rénales qui représente 85% des cas.

Le carcinome à cellules rénales est le plus souvent sporadique, mais il existe également des formes familiales.

### **2.1 Epidémiologie**

Le cancer du rein est une tumeur maligne du rein. Dans la plupart des cas, seul l'un des deux reins est touché, mais il est également possible que les deux reins soient affectés. Représentant près de 4% de tous les cancers, le cancer du rein est assez rare.

D'après les projections épidémiologiques établies le taux de mortalité dû au cancer risque de dépasser les 13,1 millions de décès en 2030. (1, 2,14)

Peu répandu, ce dernier semble toucher beaucoup plus les pays du nord de l'Europe ou l'Amérique, l'Australie et moins fréquent dans les pays du sud tels que les pays asiatiques (Chine, Japon, Inde) ou africains. (11w,15)

Le cancer du rein représente 2 % à 3 % des cancers de l'adulte, il est classé 13<sup>ème</sup> à l'échelle mondiale et le 3<sup>ème</sup> cancer urologique après celui de la prostate et la de vessie. Le sex-ratio est de deux hommes pour une femme. Comme le cancer de la vessie, le cancer du rein est plus fréquent chez la personne âgée et apparaît au delà de la cinquantaine. (3, 4, 5, 16, 17)

**Incidence :** représente le nombre de nouveau cas observé sur une période donnée, généralement une année. (18) En Europe en 2008, le nombre de nouveaux cas était 88400 dans les pays de l'Est (Lettonie, Estonie, et Islande), où son incidence est en perpétuelle augmentation. (11w, 5)

**Mortalité :** le cancer du rein serait le plus meurtrier des cancers urologiques, avec 28,6% de décès (15).

Le carcinome à cellules claires du rein à lui seul, dont on dénombre environ 209 mille nouveaux cas par an, provoque 102 mille décès chaque année dans le monde. (19)

En Afrique, des études épidémiologiques ont porté sur les cancers urologiques et le cancer du rein était présent avec (8,5 %). (15)

Au niveau national, à l'Ouest de l'Algérie, un travail a été fait sur 348 cas de cancers de l'appareil urinaire à Sidi Bel Abbes, les résultats obtenus ont montré une prédominance du cancer de la vessie (60,30%), suivie par celui de la prostate (28,1 %) et en 3<sup>ème</sup> position le cancer du rein (8,6 %). (4)

## **2.2 Facteurs de risque**

Un facteur de risque n'est pas forcément la cause en elle-même, mais sa présence favorise et accroît le risque d'apparition du cancer.

Le facteur de risque principalement connu est le tabagisme, ainsi que d'autres facteurs environnementaux, tels que les insuffisances rénales, l'obésité, HTA...etc. (3iw, 19)

- **Tabagisme** : augmente le risque de 2 à 4 fois chez les fumeurs, le risque augmente selon la quantité de tabac fumée et la durée du tabagisme. Une fois la fumée inhalée, une partie des composants passe dans le sang. Ces substances sont ensuite éliminées par le système urinaire. (1iw, 4iw, 21)
- **Obésité** : C'est le 2<sup>ème</sup> facteur de risque établi, l'embonpoint et l'obésité engendrent une hausse du risque de carcinome à cellules rénales, le type le plus courant de cancer du rein. Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre Indice de Masse Corporelle (IMC) élevé et risque accru de cancer du rein, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. 25% des cas seraient ainsi attribuables à l'excès de poids et à l'obésité. Le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé. Il s'agit vraisemblablement de perturbations hormonales liées au surpoids (exposition accrue aux stéroïdes sexuels tels que les œstrogènes et les androgènes). (1iw,3iw, 21)
- **Hypertension artérielle** : Une pression artérielle élevée (hypertension) fait augmenter le risque de cancer du rein. Ce risque semble être attribuable à cet état même et non aux médicaments administrés pour traiter la hausse de la pression artérielle. Certaines études ont mis en évidence une relation de type dose-effet entre pression artérielle élevée et cancer du rein, avec un risque augmenté même pour une élévation modérée de la tension artérielle. On ne sait pas exactement comment une pression artérielle élevée contribue à la hausse du risque de cancer du rein mais c'est bien l'hypertension qui est responsable de l'augmentation du risque et non les traitements antihypertenseurs. (1iw,3iw, 21)

- **Les insuffisances rénales/Dialyse** : L'insuffisance rénale terminale apparaît quand les reins ne sont plus en mesure d'évacuer les déchets sanguins, les personnes atteintes d'insuffisance rénale terminale, en particulier celles qui ont besoin d'une dialyse, risquent davantage d'avoir un cancer du rein à cause de la maladie rénale kystique acquise, qui se développe chez les patients en insuffisance rénale terminale, plus particulièrement chez ceux qui sont dialysés pendant de longues années ce qui accroît le risque de l'atteinte, les personnes qui ont subi une greffe de rein semblent aussi risquer davantage d'être atteintes d'un cancer du rein qui affectera l'autre rein, soit celui qui n'a pas été transplanté. (1iw,3iw, 21,22)
  - **L'exposition professionnelle** : l'exposition à des carcinogènes, (les amines aromatiques) et surtout le trichloroéthylène (TCE) solvant industriel employé surtout dans le dégraissage du métal ou le nettoyage à sec augmente fortement le risque de survenue du cancer du rein. Plus le niveau d'exposition est élevé plus le risque est accru, ainsi que les personnes travaillant dans les industries du textile, peinture, cuir, plastique ... (3iw, 23).
  - **Alimentation** : Certaines études semblent indiquer que la consommation d'eau contenant beaucoup d'Arsenic pourrait favoriser l'apparition des tumeurs rénales (3iw).
  - **Causes iatrogènes** : telles que les radiothérapies ou chimiothérapies, des études ont révélé une hausse du risque de cancer du rein chez les personnes qui ont été traitées par radiothérapie pour une spondylarthrite ankylosante (forme d'arthrite qui affecte les articulations des vertèbres). (3iw, 23).
  - **Le sexe et l'âge** : l'âge pourrait bien être un facteur de risque, le cancer du rein apparaît le plus souvent chez les personnes âgées, et de sexe masculin. (4, 15,23)
  - **Facteur génétique** : Certains troubles génétiques héréditaires font augmenter le risque d'apparition de différents types de cancer du rein. Une personne atteinte d'un de ces troubles génétiques héréditaires a un cancer du rein à un plus jeune âge qu'une personne non affectée par l'un de ces troubles. On observe souvent le cancer dans les deux reins (bilatéral) et parfois à plusieurs endroits dans chaque rein. Ces troubles génétiques héréditaires ne sont pas très courants et ne sont la cause que d'un faible pourcentage de tous les cancers du rein, soit environ 2 à 4 % (Tableau).
- Exemple** : la maladie von Hippel-Lindau (VHL), la léiomyomatose héréditaire et carcinome à cellules rénales (HLRCC), le carcinome papillaire à cellules rénales héréditaire (HPRC), le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD)...etc (3iw, 17,23)

Tableau 1 : Cancer du rein et association aux gènes

Affections	Gènes	Types de tumeurs rénales
Maladie de Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Carcinome à cellules claires, bilatéral et multifocal
Cancer papillaire héréditaire	<i>MET</i>	Carcinome papillaire de type 1, bilatéral et multifocal
Léiomyomatose héréditaire avec cancer papillaire	<i>FH</i>	Carcinome papillaire de type 2, carcinome des tubes collecteurs, unilatéral et unique
Syndrome de Birt-Hogg-Dubé	<i>BHD</i>	Cancers hybrides, chromophobes, oncocytomes, carcinomes à cellules claires
Translocations constitutionnelles du chromosome 3	<i>Inconnu</i>	Carcinome à cellules claires bilatéral et multifocal
Cancer à cellules claires familial	<i>Inconnu</i>	Carcinome à cellules claires souvent unique
Paragangliomes héréditaires	<i>SDHB</i>	Carcinome à cellules claires
Sclérose tubéreuse de Bourneville	<i>TSC1,</i> <i>TSC2</i>	Carcinome à cellules claires, angiomyolipomes
Hyperparathyroïdie avec tumeurs des mâchoires	<i>HRPT2</i>	Carcinome papillaire, néphroblastome tardif
Cancer papillaire familial de la thyroïde avec tumeurs rénales	<i>Inconnu</i>	Carcinome et adénomes papillaires
Diabète MODY 5	<i>HNF1-</i> <i>bêta</i>	Carcinome chromophobe

### **3. Anatomo-pathologie**

Les tumeurs sont regroupées généralement en deux groupes :

**3.1 Tumeurs malignes (cancéreuses) :** les cellules à l'origine des tumeurs malignes sont plus agressives et ont la capacité de donner des foyers tumoraux secondaires situés à distance du foyer tumoral initiale, et d'envahir les tissus voisins, et se propager dans d'autres parties du corps. (22,24)

Les tumeurs du rein sont essentiellement des proliférations tumorales malignes du parenchyme rénal dont la forme la plus fréquente est le carcinome à cellules rénales. (25)

Les tumeurs rénales malignes peuvent être :

#### **3.1.1 Carcinome à cellules rénales**

Il représente 90 % des tumeurs rénales malignes et comprend lui-même 4 différents types histologiques principaux :

- **carcinome à cellules claires** : 75 % des cas, c'est une tumeur hétérogène. Née de l'épithélium du tube proximal, les cellules sont de grande taille, à cytoplasme souvent optiquement vide, ces cellules ont une architecture endocrinoïde formant des travées compactes séparées par un réseau vasculaire ramifié. Du point de vue pronostic ces tumeurs sont souvent révélées à un stade précoce, l'évolution et le pronostic sont imprévisibles, liés au stade et/ou au grade nucléaire de Führman. Leurs métastases se font par voie hématogène à l'os, au poumon,...etc .
- **carcinome tubulo-papillaire** : 10-15 % des cas, se développent à partir de l'épithélium du tube proximal du rein. Caractérisé par le fait que la taille de la tumeur est variable, il en existe deux sous-types (I et II) :
  - **le sous-type I** : composé de petites cellules avec noyaux petits réguliers à cytoplasme pâle, disposées en une seule couche le long des axes papillaires.
  - **le sous-type II** : les cellules sont volumineuses à cytoplasme éosinophile granuleux. Dans l'axe des papilles, on retrouve des histiocytes spumeux et des calcosphériles. Le sous-type II est de mauvais pronostic par rapport au sous-type I.
- **carcinome chromophile** (< 5 %) : type histologique rare mais de bon pronostic ; 5 % des carcinomes à cellules rénales. Originaire de l'épithélium du tube distal, la tumeur est homogène, beige rosé et la majorité sont de stade 1 et de grade 2.
- **carcinome de Bellini** ou carcinome des tubes collecteurs (1 %). (25,26) (1iw)

**3.1.2 Autres types histologiques**

Dans 10% des cas, Il s'agit des tumeurs métanéphriques, néphroblastiques, mésenchymateuses, neuroendocriniennes...etc.

**3.2 tumeurs bénignes (non cancéreuses) :** une tumeur bénigne est une néoformation tissulaire très proche des tissus normaux par sa structure, a croissance lente et dont l'évolution spontanée, strictement locale, n'aboutit pas à la mort du sujet. Une tumeur bénigne ne donne pas de métastases. (22, 24)

Dans les cas du cancer du rein, les tumeurs bénignes sont principalement :

- **L'oncocytome** ou adénome oncocytaire : dans 5% des cas, c'est une tumeur d'origine épithéliale, qui nait de la partie distale du néphron. On peut parfois le confondre avec le carcinome chromophile.

**L'angiomyolipome** : touche beaucoup plus les femmes que les hommes et les patients

**Tableau 2 : Tableau récapitulatif des tumeurs rénales (26)**

<b>Tumeurs malignes</b>	Carcinome à cellules rénales	90 %	<b>Cellules claires</b>	75 %
			<b>Tubulo-papillaire</b>	10–15 %
			<b>Chromophile</b>	< 5 %
			<b>Carcinome de Bellini</b>	1 %
	Autres	10 %		
<b>Tumeurs bénignes</b>	Oncocytome	5 %		

**Remarque :** à l'heure actuelle, on ne peut pas distinguer les petites tumeurs bénignes des malignes sur les examens d'imagerie (échographie, scanner ou IRM) (seul l'angiomyolipome peut être suspecté quand il contient de la graisse) (26)

### 3.2.1 Particularités

Certaines tumeurs du rein peuvent se présenter sous une forme kystique. Les kystes simples sont très fréquents (40–50 % après 50 ans), les lésions kystiques du rein sont ainsi classées selon des critères d'imagerie (scanner) d'après la classification de Bosniak.

**Tableau 3 : Classement des kystes rénaux** (27)

<b>Type I : kyste simple</b>	Densité hydrique Homogène Limites régulières sans paroi visible Pas de rehaussement après injection de PDC*
<b>Type II : kyste atypique</b>	Cloisons fines Fines calcifications pariétales Kystes hyperdenses Pas de rehaussement après injection de PDC*
<b>Type IIF</b>	Cloisons nombreuses et fines Paroi légèrement épaissie Calcifications pariétales et cloisons régulières Kyste hyperdense
<b>Type III : kyste suspect</b>	Cloisons nombreuses et épaisses Paroi épaisse Limites irrégulières Calcifications épaisses et irrégulières Contenu dense Rehaussement de la paroi ou des cloisons après injection de PDC*
<b>Type IV : cancer à forme kystique</b>	Paroi épaisse et irrégulière Végétations ou nodule mural Rehaussement de la paroi ou des végétations après injection de PDC*

- kystes de types I et II sont considérés comme bénins et ne nécessitent pas de surveillance.
- Les kystes IIF (pour « follow-up »), les kystes de types III et IV nécessitent une surveillance, surtout le type IV qui présente un haut risque de malignité (45 % pour les types III et 95 % dans les types IV). (26)

### 3.2.2 Pronostic

**Les Facteurs pronostiques dépendent du grade de Fuhrman et du stade tumorale (TNM) (§ Annexe 1).** (27)

- **Le stade tumoral** : est déterminé par la profondeur de la tumeur et l'atteinte par les racines de la tumeur dans le tissu, l'extension éventuelle de la tumeur en dehors de l'organe, et la présence éventuelle d'un envahissement des ganglions ou d'autres organes à distance (métastase).
- **Le grade de Fuhrman** : En fonction de la morphologie nucléaire (aspect du noyau, taille des nucléoles), on distingue les tumeurs de bas grade (Fuhrman 1 et 2) et de haut grade dont le pronostic est plus péjoratif (Fuhrman 3 et 4), et ne tient pas compte du caractère invasif ou non de la tumeur. Il est en rapport avec l'agressivité de la tumeur. (§ Annexe 1 : Tableau 2) <sup>(28)</sup>

La majorité des cancers du rein sont localisés au moment du diagnostic, mais 30 % d'entre eux deviendront métastatiques au cours du suivi.

Les petites tumeurs (< 4 cm) ont un très bon pronostic (95 % de survie spécifique à 5 ans). Lorsqu'elles sont surveillées (personnes âgées) elles augmentent lentement de volume.

Les tumeurs métastatiques ont un pronostic très néfaste (5–10 % de survie spécifique à 5 ans).

#### **4. Génétique du cancer du rein**

Comme tout cancer, le cancer du rein est la conséquence d'altérations successives du génome des cellules tumorales, qui perturbent de façon permanente l'homéostasie tissulaire, une sorte de déséquilibre entre prolifération et différenciation cellulaire et apoptose, ce qui conduit à une rupture permanente de l'équilibre entre les signaux intracellulaires et une coexistence de plusieurs événements est nécessaire à la transformation cancéreuse. <sup>(29)</sup>

##### **4.1 Gène *VHL*** :

La plupart des CRCC (70% cas) sont caractérisés par une inactivation du gène suppresseur de tumeur *VHL*, ce gène a la particularité d'être indirectement impliqué dans le contrôle de la vascularisation des tumeurs grâce à la voie ***VHL/HIF/VEGF*** qui est une voie principale d'oncogénèse aboutissant lorsque *VHL* est inactivé à une surexpression de gènes cibles pro-angiogéniques, autrement dit la mutation du gène *VHL* est responsable d'une augmentation des facteurs pro-endothéliaux dont VEGF.

Le gène *VHL* est localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p26-p25). Il s'agit d'un gène plutôt petit, composé de 3 exons et codant pour deux protéines alternatives, ou isoformes les pVHL, elles se composent respectivement de 213 et 159 acides aminés. La pVHL forme avec

quatre autres protéines, un complexe permettant l'ubiquitinylation de protéines qui seront ensuite dégradées par le protéasome.

Des mutations ont été trouvées dans tous les exons. Dans plus des deux tiers des cas, il s'agit de permutations ou de pertes/gains de paires de bases isolées. Pour le reste, il s'agit de plus grandes délétions ou de la disparition de tout le gène. Le codon 167 est un «hot spot» dans lequel les mutations sont fréquentes. (19, 30, 31, 32, 33)<sup>(1iw)</sup>

#### **4.2 Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) :**

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire est une protéine dont le rôle dans l'organisme est de déclencher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogénèse), nécessaire pour accompagner la croissance des tissus et le développement des organes du corps humain.

Le gène VEGF se situe sur le bras court du chromosome 6 (6p21.1), il s'agit d'un membre de la famille du facteur de croissance PDGF / VEGF. Codant pour une protéine de liaison à l'héparine, qui existe sous la forme d'un homodimère à liaison disulfure. C'est un facteur de croissance actif dans l'angiogénèse, la vasculogénèse, la prolifération et la croissance des cellules endothéliales. Il favorise la migration des cellules, inhibe l'apoptose et induit une perméabilisation des vaisseaux sanguins. Sa fonction essentielle à la fois l'angiogénèse physiologique et pathologique.

L'expression du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) est induite dans des cellules exposées à une régulation dite Hypoxique. L'Hypoxia-inducible factor 1 (HIF -1) est la protéine hétérodimère qui active la transcription du gène de l'érythropoïétine humaine dans les cellules hypoxiques. Le VEGF est particulièrement intéressant car il joue un rôle dans la croissance des tumeurs. Pour satisfaire leur besoin en oxygène et en nutriments, les tumeurs nécessitent la création de nouveaux vaisseaux sanguins via le mécanisme de néoangiogénèse que favorise le VEGF. Le VEGF est sécrété par la plupart des cellules tumorales, en partie dû au manque d'oxygénation locale (hypoxie). De même, un certain nombre de cellules tumorales portent des récepteurs au VEGF. <sup>(34,35)</sup>

Il y aurait plusieurs sous-types, dont le VEGF-A qui est impliqué dans le développement des cancers. Deux récepteurs à activité tyrosine kinase ont été identifiés : VEGFR-R1 (impliqué dans la migration des cellules endothéliales) et VEGFR-R2 (impliqué dans la prolifération des cellules endothéliales).

#### 4.2.1 La régulation de la pVHL et VGFE (voie de l'hypoxie)

Parmi les multiples fonctions attribuées à la pVHL est son action sur le développement du RCC, c'est un inhibiteur de la voie de l'hypoxie. HIF (Un des substrats de VHL est la sous-unité alpha du facteur de transcription HIF (*hypoxiainducible factor*)) est un hétérodimère à transcription complexe consistant en  $\alpha$  et  $\beta$ , les complexes alpha sont codés par trois gènes (HIF-1 $\alpha$ , 2 $\alpha$  HIF et HIF-3 $\alpha$ ) dont HIF-2 $\alpha$  est le plus oncogène. Il joue un rôle central dans les réponses cellulaires à l'hypoxie et modulent l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme énergétique, angiogenèse et apoptose (par exemple : l'interaction entre HIF  $\alpha$  - pVHL dépend de l'oxygène, la raison pour laquelle HIF- $\alpha$  doit être hydroxylée sur l'un des deux résidus qui se lie à pVHL sur le domaine bêta).

Lorsque les conditions sont normales, HIF $\alpha$  est dégradé de façon constitutive par le complexe VHL, il est en revanche stabilisé en conditions hypoxiques, et s'associe alors avec HIF $\beta$  pour former le complexe de transcription HIF. Ce dernier provoque la transcription des gènes induits par l'hypoxie comme celui codant pour le facteur angiogénique.

VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Dans les cellules *VHL*-/-RCC, c'est à dire la perte de pVHL la dégradation de HIF ne se produit pas, ce qui entraîne une surexpression constitutive des gènes normalement contrôlés par HIF indépendante des tensions d'oxygène. La surexpression de facteurs angiogéniques peut facilement expliquer le caractère particulièrement vascularisé des tumeurs dont le gène *VHL* est inactivé, sauf que le processus tumoral initial de la formation de ces tumeurs reste encore inconnu. (19,31,36)

#### 4.3 MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase (MET):

Le gène *Met*, situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31), code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase, dont le ligand est le facteur de croissance hépatocytaire (HGF). La voie HGF-MET présente des propriétés mitogènes, la liaison de son ligand induit la dimérisation et l'activation du récepteur, qui joue un rôle dans la survie cellulaire, l'embryogenèse et la migration cellulaire et l'invasion essentielles au cours du développement embryonnaire, mais est également impliquée dans le cancer. C'est un gène qui a un rôle important dans le développement du cancer à travers l'activation des voies oncogéniques clés (RAS, PI3K, STAT3, bêta-caténine, angiogenèse (la germination de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de pré-existantes pour fournir une tumeur avec des éléments nutritifs ce qui provoque les métastases).

Les mutations de ce gène sont associées à un carcinome papillaire à cellules rénales, un carcinome hépatocellulaire, et divers cancers de la tête et du cou. La mutation du site d'épissage du gène *Met* résulte d'une délétion de l'exon 14, des études ont rapporté sa présence à environ 3 % de l'ensemble des adénocarcinomes rénaux. (37,38, 39, 40)

#### **4.4 Folliculen gène (flcn/bhd)**

La situation du gène *FLCN* serait sur le petit bras du chromosome 17 (17p11.2), il contient 14 exons et code une protéine constituée de 579 acides aminés. La protéine FLCN est exprimée dans la plupart des tissus adultes majeurs, y compris les reins, les poumons et la peau. (41)

### **5. Symptômes, diagnostic et traitement**

#### **5.1 Les symptômes et signes cliniques**

Ce cancer peut être révélé par les trois 3 signes cliniques suivants :

- hématurie
- douleur du flanc
- palpation d'une masse lombaire

#### **5.2 Examens à visée diagnostique**

Le dépistage des tumeurs rénales est effectué en particulier aux hommes, avec comme facteur de risque la consommation du tabac et ainsi que l'âge de plus de 50 ans.

##### **5.2.1 Interrogatoire**

Il s'effectue dans le but de repérer les facteurs de risque, conditions de vie et les antécédents ; ainsi que la date du début des symptômes.

##### **5.2.2 Examen lombaire**

Le médecin examine notamment la région lombaire où se trouvent les reins, ainsi que les ganglions de la base du cou, les bourses et les jambes.

#### **5.3 Confirmation du diagnostic**

##### **5.3.1 Échographie de l'abdomen**

L'échographie permet de réaliser des images des organes grâce à des ultrasons. Ce cancer est souvent détecté par hasard lors une échographie réalisée dans un autre but.

### **5.3.2 Tomodensitométrie (TDM) abdominale**

Ce scanner réalise des images en coupes de certaines zones du corps grâce à des rayons X. Pour le rein, les images sont réalisées en deux temps : avant et après l'injection intraveineuse d'un produit de contraste à base d'iode. Les images sont interprétées par un radiologue.

### **5.3.3 Analyse du sang**

Les analyses sont adaptées à chaque patient et à la nature du traitement envisagé. Elles incluent notamment :

- La mesure de la qualité et de la quantité des différentes cellules sanguines.
- La mesure du taux de créatinine afin d'évaluer le fonctionnement des reins.

### **5.3.4 Biopsie**

La biopsie consiste à prélever un échantillon de rein en insérant une aiguille à travers la peau jusqu'à l'intérieur du rein, dans le but d'analyser des échantillons de tissus afin de déterminer s'ils sont de nature cancéreuse ou non.

### **5.3.5 Examen anatomopathologique**

C'est l'examen indispensable pour confirmer le diagnostic de cancer. Il est réalisé sur la l'échantillon biopsique, permettant de confirmer le diagnostic et de déterminer le type histologique et le grade du tissu cancéreux. Cet examen est réalisé au microscope par un pathologiste. Cet examen peut être également réalisé sur la pièce opératoire, donc après la chirurgie.

## **5.4 Traitement des tumeurs rénales :**

Le traitement de référence du cancer du rein localisé est la chirurgie grâce à laquelle il est potentiellement curable.

### **5.4.1 Néphrectomie**

La néphrectomie est le standard de prise en charge. Elle consiste à retirer une partie ou la totalité d'un rein selon la taille, la localisation et le stade de la tumeur.

- Pour les tumeurs de plus de 4 cm, la néphrectomie élargie est recommandée. (Sauf cas exceptionnel de rein unique)
- Pour les petites tumeurs de moins de 4 cm (sauf en situation sinusale : c'est-à-dire développée en grande majorité dans le hile), la néphrectomie partielle est recommandée.

#### **5.4.2 Radiofréquence et Cryoablation**

Il s'agit de techniques mini-invasives et conservatrices en cours d'évaluation dans des équipes entraînées. Leur but est de contrôler localement de petites tumeurs périphériques, de tailles inférieures à 3,5 cm, chez des patients à haut risque chirurgical ou néphronique comme les patients porteurs d'un rein unique ou de maladie telle que la maladie de von Hippel-Lindau.

#### **5.4.3 L'immunothérapie**

Elle consiste en des injections sous-cutanées d'interféron ou d'interleukine. Cette approche vise à stimuler le système immunitaire pour combattre les cellules cancéreuses.

#### **5.4.4 Les thérapies ciblées**

Et ceci en bloquant la formation de vaisseaux au niveau de la tumeur (par des médicaments anti-angiogéniques tel que : bevacizumab) pour provoquer son asphyxie. Cette technique est ce que la majorité des patients appellent chimiothérapie ce qui est faux car les médicaments utilisés généralement lors des chimiothérapies ne fonctionnent pas dans le cancer du rein. Ceci est expliqué par la présence d'un gène de multirésistance aux drogues de chimiothérapie

Une radiothérapie peut être proposée pour traiter les métastases cérébrales ou osseuses.

# Methodologie

## **1. Patients et méthodes**

Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective ; elle a été réalisée au sein de la clinique rénale Daksi de Constantine.

### **1.1 Patients**

Nous avons réalisé notre étude à partir de dossiers de patients durant la période qui s'étend de 2014 à 2016. Les données recueillies sont analysées et interprétées.

### **1.2 Méthodes**

Notre partie qui comporte l'étude prospective a porté sur une étude histo-pathologique.

#### **1.2.1 Le prélèvement des échantillons**

Il s'agit de pièces biopsiques provenant du service de chirurgie rénale et acheminées au laboratoire d'ana-pathologie de la clinique de Daksi.

Les différents prélèvements (biopsies et pièces opératoires) doivent être acheminés sans délai à l'état frais.

#### **1.2.2 Traitement des biopsies**

##### **1.2.2.1 Mensuration et description des pièces**

- les biopsies sont mesurées et mises en cassettes en totalité.
- les pièces opératoires sont mesurées, pesés et décrites. On note la taille, l'aspect et la consistance des lésions tumorales ainsi que leur rapport avec le tissu avoisinant et les limites d'exérèse.

**Fixation** : la fixation se fait en utilisant le formol tamponné 4 à 6 heures pour les biopsies et 24 heures pour les pièces opératoires.

##### **1.2.2.2 Analyse histologique**

**Mise en cassettes** : échantillonnage pertinent des lésions, du tissu avoisinant et des limites d'exérèse.

**Déshydratation** : préparation des tissus à l'inclusion en paraffine, réalisée dans un automate.

La paraffine n'étant pas miscible à l'eau, les pièces fixées devront être déshydratées dans des bains d'alcools à degrés croissants puis dans du xylène et pour finir dans de la paraffine chauffée à son point de fusion (+ 1 ou 2°C).

**Inclusion en paraffine** : les tissus sont inclus en fait dans du paraplast qui est un mélange de paraffine purifiée et de polymères plastiques.

**Coupe au microtome** : le bloc de paraffine contenant le tissu est coupé en fins rubans de 4 à 5  $\mu\text{m}$ .

**Etalement sur lames** : Une fois que ces coupes sont réalisées, leur adhésion à la lame est assurée en incubant les lames une nuit à 37°C.

**Coloration standard HES** : (Hématoxyline-Eosine-Safran)

La coloration est effectuée selon les étapes suivantes :

- Déparaffinage (toluène / xylène - éthanol)
- Hydratation
- Coloration à proprement dit (routine ou spéciale)
- Déshydratation (éthanol)
- Éclaircissement (toluène / xylène)

**Remarque** : La paraffine est insoluble dans l'eau et l'alcool, mais soluble dans les hydrocarbures tels que le toluène, xylène.

L'Hématoxyline colore les noyaux en violet foncé, l'éosine colore les cytoplasmes en rose et le safran colore les fibres collagènes en jaune.

**Analyse des coupes au microscope photonique** : cette coloration permet le diagnostic de la grande majorité des lésions tumorales et non tumorales.

# Résultats et discussions

Nous exposerons ici les résultats que nous avons obtenus à partir des dossiers traités.

### **1. Caractéristiques générales des patients**

Une étude statistique a été réalisée sur l'ensemble des 30 patients, l'objectif est d'établir la répartition des patients selon deux paramètres : âge et sexe.

**Tableau 4 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe**

	<b>H</b>	<b>F</b>	<b>Total</b>
<b>18-39 ans</b>	6	1	7
<b>40-59 ans</b>	9	4	13
<input type="checkbox"/> <b>60 ans</b>	5	5	10
<b>Total</b>	20	10	30

La moyenne ou l'âge médian dans notre série est de 52 ans, ce qui concorde avec les résultats publiés précédemment, dont la moyenne d'âge varie de 49 ans à 59,6 ans. Il est à noter que la pathologie est plus répandue à partir de l'âge de 40 ans dans notre population, d'autres études ont également rapporté que le carcinome à cellules rénales est rare chez l'adulte jeune de moins de 40 ans.<sup>(42,43,44)</sup>

Dans notre échantillon, le ratio hommes/femmes est de 2/1 (2 hommes pour 1 femme) avec une prévalence plus élevée dans la population âgée de 18-39 ans. Nos résultats sont en conformité avec les études antérieures réalisées par Benadiba en 2013<sup>(45)</sup> qui relève la prédominance masculine. Une autre étude algérienne a établi un rapport de 2,5 entre hommes et femmes respectivement<sup>(46)</sup>. Bien que notre enquête rapporte une large prédominance dans le sexe masculin dans la tranche d'âge (18-39 ans), nos résultats devront être complétés par une cohorte plus grande.

Le cancer du rein est une pathologie prise en charge au niveau de la Clinique Rénale de Daksi (Constantine) où les néphrectomies sont réalisées couramment dans le service. La prédominance masculine retrouvée dans notre série (2 hommes pour une femme) ne diffère pas des données européennes. L'âge moyen des patients au moment du diagnostic dans notre série est nettement inférieur à la moyenne européenne (52 ans). Ces différences peuvent s'expliquer soit par un dépistage plus précoce (amélioration du dépistage et techniques

d'imagerie plus performantes), et un accès plus facile à un service spécialisé dans notre région soit à une particularité de notre population par rapport à d'autres.

## 2. Les types histologiques

L'analyse des pièces anatomopathologies des cancers du rein retrouve une répartition histologique des tumeurs relativement conforme aux données générales relevées dans la littérature.

Tableau 5 : Répartition des patients selon le type histologique

	Homme	Femme	Total	%
<b>Carcinome à cellules rénales claires</b>	15	7	22	73,33
<b>Carcinome tubulo-papillaire</b>	3	2	5	16,67
<b>Carcinome chromophobes</b>	2	1	3	1
<b>Total</b>	20	10	30	100

Les patients étudiés sont diagnostiqués pour un carcinome du rein. Les examens microscopiques sont réalisés sur 15 prélèvements, l'observation montre dans la majorité des cas un parenchyme rénal avec une prolifération carcinomateuse infiltrante. Le type histologique le plus fréquent était le carcinome à cellules claires (ccRCC) dans 73,33% des cas, suivi par le carcinome tubulo-papillaire (cpRCC) dans 16,66% et en dernière position le cchRCC avec une fréquence de 1%. Cette répartition est similaire aux études antérieures où le ccRCC est le plus fréquent (60% à 80), bien que la répartition des deux autres types (cpCCR et cchRCC) varie d'une étude à une autre.<sup>(44)</sup>

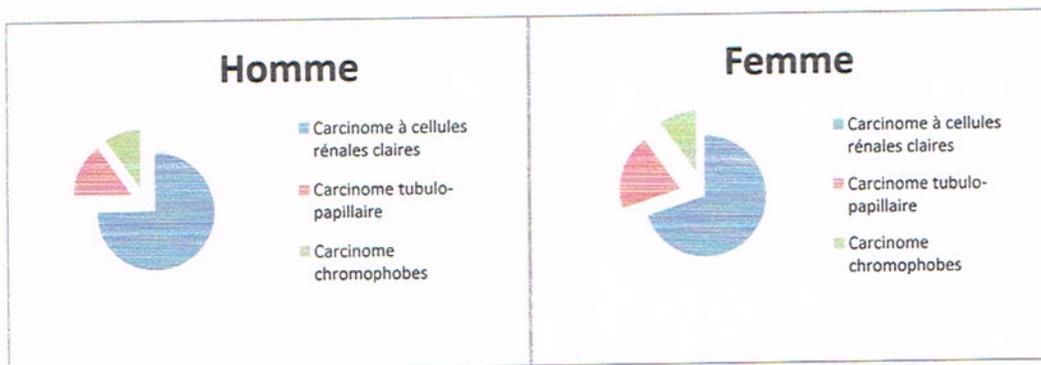


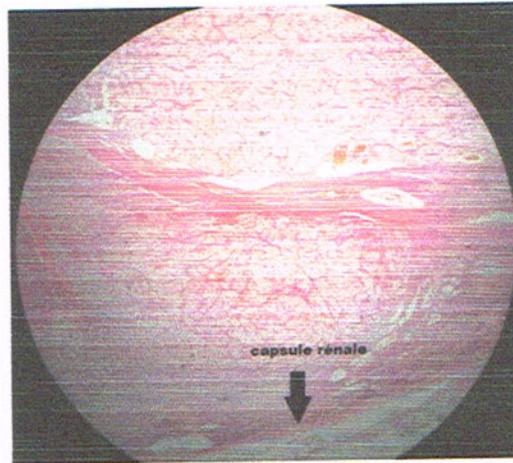
Figure 3 : Répartition des différents types histologiques chez les deux sexes

Les tumeurs du rein sont représentées principalement par le carcinome à cellules rénales. L'examen anatomopathologique prend une place prédominante dans la reconnaissance de ces tumeurs. Dans environ 20% des cas, des analyses spécialisées sont requises (colorations spéciales, immuno-histochimie, hybridation in situ, PCR).

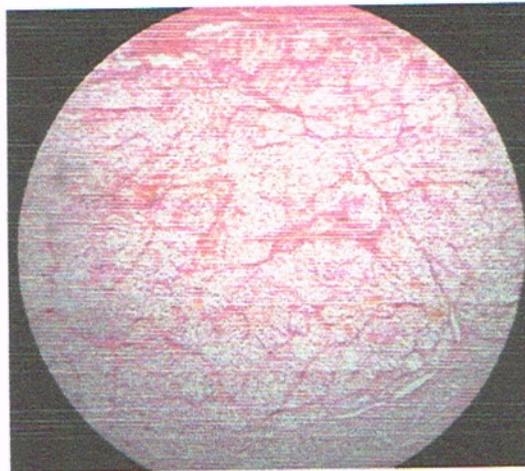
Nous avons sélectionné les deux types les plus fréquents (carcinome à cellules claires et carcinome papillaire) pour illustrer notre travail.

### **2.1 Le carcinome à cellules rénales claires**

Il s'agit de la forme la plus fréquente parmi les carcinomes à cellules rénales. Dans notre série d'étude, le carcinome à cellules claires a été diagnostiqué sur 22 pièces (73,33%) parmi les 30 pièces examinées par l'anatomopathologiste.



**Figure 4 :** Carcinome à cellules rénales claires Gx40



**Figure 5 :** Carcinome à cellules rénales claires Gx100

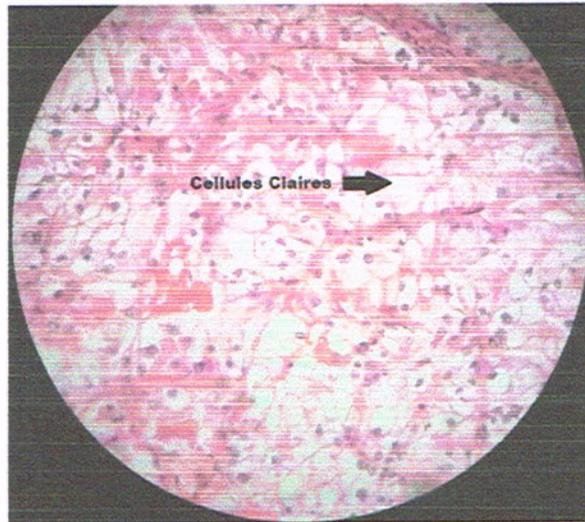


Figure 6: Carcinome à cellules rénales claires Gx400

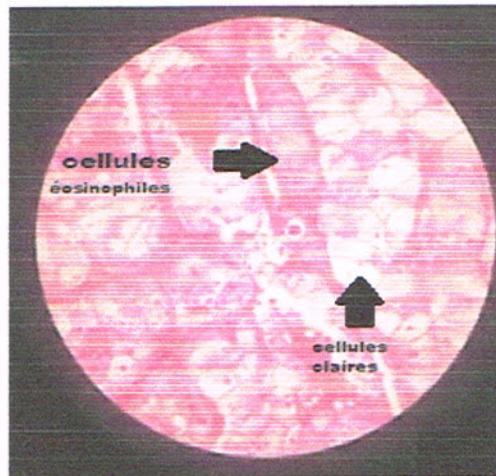
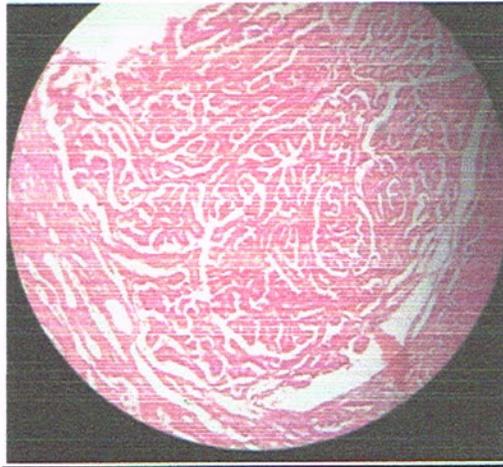


Figure 7 : Carcinome à cellules rénales claires Gx600

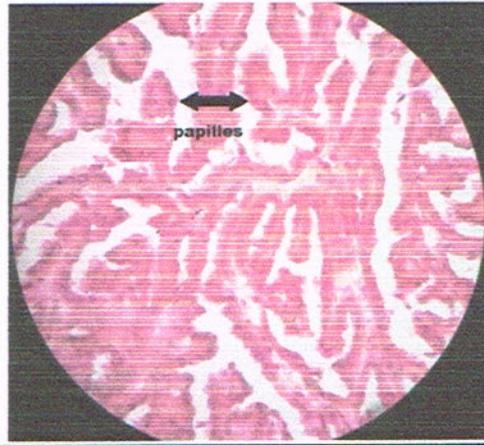
### **2.2 Carcinomes à cellules rénales papillaires cpCCR**

Il représente 10% des cancers rénaux. Il se distingue par son bon pronostic par rapport au carcinome à cellules claires.

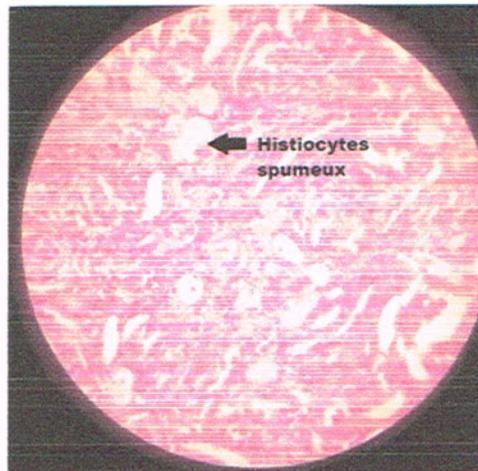
Sur 30 pièces opératoires examinées, le carcinome papillaire a été retrouvé dans 5 cas (16,67%).



**Figure 8 :** Carcinome papillaire du rein Gx40



**Figure 9:** Carcinome papillaire du rein Gx100



**Figure 10 :** Carcinome papillaire du rein Gx600

Les objectifs principaux des techniques d'imagerie résident dans la possibilité de bien différencier entre tumeur maligne et bénigne, mener un diagnostic précoce, et étaler un bilan d'extension. Cependant, les données concernant le stade anatomopathologique et les caractéristiques des tumeurs du rein est un élément primordial dans la prise en charge de ce cancer. L'analyse histologique représente une aide diagnostique importante pour poser un pronostic

Dans notre enquête le tabac apparait comme un facteur de risque prépondérant, en effet tous les hommes atteints sont des fumeurs. Pour les femmes nous avons rencontré un biais dans les réponses, du fait de la tradition sociétale aucune femme ne reconnaît consommée le tabac (cigarettes ou à chiquer), il est clair que le tabac est un facteur de risque avéré dans notre population.

# Conclusion et perspectives

Le travail que nous avons entrepris a pour objectif l'étude anatomopathologique de patients atteints du cancer du rein recrutés au niveau de la clinique rénale de Daksi à Constantine.

Nos résultats ont montré que le cancer du rein touche deux fois plus les hommes que les femmes. Il survient principalement à partir de l'âge de 40 ans. Le type histologique le plus représenté est le carcinome à cellules claires (ccRCC), suivi par le carcinome papillaire (cpRCC) et en dernière position le carcinome chromophile (chRCC). Notre série est comparable à celles de la littérature.

A travers ce modeste travail et l'enquête menée auprès des médecins, nous avons pu constater que le degré d'agressivité de ce type de cancer était élevé. La mortalité due au cancer du rein reste encore globalement élevée. La réduction de cette mortalité passe par l'identification des groupes à risque et le dépistage pour une prise en charge précoce du cancer et par la prévention, en réduisant les causes évitables du cancer du rein : tabagisme, hypertension artérielle, obésité et surcharge pondérale.

La majorité des tumeurs rénales sont diagnostiquées par échographie abdominale ou tomodensitométrie (TDM). L'évaluation radiographique permet de classer les masses rénales suivant leurs caractéristiques. L'échographie, la TDM et l'IRM permettent de diagnostiquer avec précision la tumeur rénale. La biopsie rénale apporte la preuve histologique de certitude. Bien que la biopsie rénale soit une bonne approche diagnostique pour les patients, en associant l'analyse moléculaire, il sera possible d'augmenter l'évaluation de la tumeur rénale. La prise en charge de ces tumeurs a été modifiée par l'émergence des thérapies ciblées, avec le développement de molécules ciblant l'une des voies moléculaires activées dans ces tumeurs (voies VHL/HIF/VEGF, MAPKinases et Pi3K/Akt/mTOR). L'apparition de ces nouvelles thérapies a modifié la prise en charge diagnostique et thérapeutique en effectuant des biopsies rénales pré-thérapeutiques plus fréquentes, et la recherche de nouveaux facteurs pronostiques ou de réponse/non réponse au traitement.

Cependant la taille de notre échantillon de patients (30) ne nous permet pas de tirer des conclusions définitives.

Il serait intéressant de prévoir dans nos perspectives :

- D'élargir la taille de l'échantillon étudié.
- D'élargir l'enquête sur d'autres paramètres (grade et stade de la tumeur, examens biologiques, l'atteinte ganglionnaire.....).

- De rechercher des associations entre les polymorphismes impliqués dans la survenue du cancer rénal comme *MTHFR*, *CYP1A1* ainsi que les polymorphismes des gènes de réparation de l'ADN tels que *XRCC1*, *XPB*.
- D'étudier les gènes de prédisposition pour les cas familiaux.

La recherche du rôle des gènes de prédisposition des cancers rénaux héréditaires mais aussi sporadiques permettrait d'une part, la prise en charge précoce des patients et d'autre part d'identifier des facteurs de réponse aux traitements (pharmacogénétique), ceci serait avantageux dans le cas de résistance au traitement.

# References bibliographiques

1. Aide mémoire N°297.Février 2015. Consulté en ligne le 22/05/2016.
2. F Agag ; epidemiologie des cancers ; Décembre 2012 ; établissement hospitalier universitaire d'Oran.
3. Registre de cancer de Sétif. Algérie (2010).
4. R Salah, N Harir, S Zeggai *et al.* Cancer urologique en Algérie. Profil histopathologique à propos de 348 cas. J. Afr. Cancer. 2015 ; 7:126-131.
5. T Charle, V Lindner, A Matau *et al.* Cancer du rein. EMC Urologie. ELSEVIER. 2010 ; [18-096-A-10] - Doi : 10.1016/S1762-0953(10)52713-4
6. G Goris, R Leclercq *et al.* Les tumeurs rénales. First édition. Flying publisher guide. 2012, p108.
7. P Demers, H Devies *et al.* Cancer and occupational exposure to pentachlorophenol and tetrachlorophenol (Canada). Cancer-causes control. 2006; 17:749.
8. A Valerie, O Cussenot. Formes héréditaires des cancers du rein et dépistage génétique. Progrès en urologie. 2003 ; 13 :1201-1204.
9. M Schünke, E Schlute , U Schumacher. Atlas d'anatomie .Tome 2 : cou et organes internes. (Ed) Maloine. France.2007 :232-239.
10. K Chantal. L'appareil urinaire, support de cours. Collège universitaire hospitalier des histologistes, embryologiste, cytologiste et cytogénéticiens (CHEC). Université médicale francophone. 2011.
11. L Sherwood. Physiologie humaine. (Ed) De boeck.2006 :405-408.
12. P Chaffan. Reins et vaisseaux, anatomie du rétropéritoine. Université de Grenoble. 2011.
13. H Mélanie. Traitement de l'insuffisance rénale. Mai 2011. (consulté en ligne)
14. E Steliarova-Foucher, J Ferlay. Le cancer dans le monde. Centre international de la recherche sur le cancer. Organisation mondiale de la santé.2011.
15. A. Ouattara, R. Hodonou, J. Avakoudjo *et al.* Épidémiologie des cancers urologiques au Centre national hospitalier universitaire Hubert Koutoukou Maga Cotonou, Bénin. Analyse d'une série hospitalière de 158 cas. Prog Urol. 2012 ; 22(5) : 261-265.
16. P Caillet , P Mongiat-Artus ,E Liuu *et al.* Cancer du rein et de la vessie chez la personne âgée Kidney and bladder cancers in the elderly. Soins gériatriques. 2014 ; 19(109) :34-42.

17. Genetics of Kidney Cancer (Renal Cell Cancer) – Health Professional Version. National Cancer Intitute. Mai 2016 (consulté en ligne le 12/11/2016)
18. L Nezzal. Epidémiologie. faculté de médecine. Université Constantine 3. Jan . 2014 (sous presse)
19. Le cancer du rein est lié à une nouvelle mutation génétique. Midi libre.2010 (consulté en ligne 15/01/2017).
20. Benlatreche M, Mahcene L. Etude épidémiologique et moléculaire du cancer de la vessie. 2015 Université Constantine.
21. C Paglino, I Imarisio, B Rovereto. Epidemiology, molecular epidemiology and risk factors for renal cell carcinoma. *Oncol rev.*2007;1:120-127.
22. Société canadienne du cancer. Le cancer du rein. *Le cancer : une lutte à finir* ; 2008.
23. C Pfister, M Roupret, Y Neuzillet, *et al.* CCAFU Recommendations en onco-urologie 2013 du CCAFU : CCAFU Recommendations 2013: Bladder carcinoma. *Progré en Urologie.* Elsevier Masson. 2013 ;2 :105-125.
24. C Duyckaerts, P Fouret, J J Hauw. Anatomie pathologique. Université Pierre et Marie Curie. 2002-2003.
25. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes. Tumeurs du haut appareil urinaire, tumeurs du rein 2010.
26. J P Couapel, K Bensalah. Chapitre 17 : Tumeurs du rein. *Urofrance.* 2013-2013 (consulté en ligne le 19-09-2016).
27. J JPatard, H Baumert, K Bensalah *et al.* CCAFU recommandations 2013 pour la prise en charge des cancers du rein. *Progré en Urologie.* Elsevier Masson. 2013; 23 (Suppl2) : S177-S204.
28. Nathalie Rioux-Leclercq. Le grade Nucleaire de fuhrman, facteur pronostique du cancer du rein depuis 25ans . *EMC.*2006 : 4
29. Collège français des pathologistes (copath). Cellule cancéreuse et tissu cancéreux. 2012
30. H Muller, N Burki, S Gillensen *et al.* La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) : diagnostic et traitement. *Med Suisse.*2006 ;6 :70-75
31. W Arjumand, S Sultana. Role of *VHL* gene mutation in humman renal cell carcinoma. *Tumor Biol.* 2012;33:9-16
32. A Hesbois. Maladie de Von Hippel-Lindau (Von Hippel-lindeau disease). Elsevier. 2015.

33. S Richard, F Parker, N Aghakhani *et al.* Maladie de Von Hippel-Lindau: Progrès génétique et cliniques récents. *J Neuroradiol.* Masson, Paris .2005 ; 32 :157-167.
34. A Hoeben, B Landuyt, M S Highley *et al.* Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacological Reviews.* 2004;56(4): 549-580;
35. J A Forsythe, B H Jiang, N V Iyer *et al.* Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Molecular and cellular biology.* 1996; 16(9):4604-4613.
36. Lucy Gossage, Tim Eisen, Eamonn R. Maher. VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nature Reviews Cancer* 2015; 15 : 55–64.
37. Y Togashi, H Mizuuchi, S Tomida *et al.* Met gene exon 14 deletion created using the CRISPR/Cas9 system enhances cellular growth and sensitivity to a met inhibitor. *Lung Cancer.* Elsevier.2015: 90(3);590-597.
38. MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase [ *Homo sapiens* (human) ]. NCBI resources. Gene ID: 4233, (consulté en ligne le 11/09/2016).
39. W Zhang, A YTan, J Blumenfeld *et al.* Papillary renal cell carcinoma with a somatic mutation in *MET* in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Cancer Genetics.* ELSEVIER.2016: 209(1);11-20.
40. M Ruppert, M Beau-faller, L Belmont *et al.* Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : MET. *Maladies respiratoire.* ELSEVIER.2011 : 28 ;1241-1249.
41. LS Schmidt. FLCN (Folluculin gene). National Cancer Institutes Frederick, Frederick, MD21708.USA. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and hematology.( consulté en ligne 19-09-2016).
42. Janane A, Hachi H, Tijami F, Jalil A, Othmani M, Boughtab A, Benjelloun S, Ahyoud F, Souadka A. *Cancer Du Rein : A Propos De 47 Cas Annales D'urologie* 37 (2003) 57–60.
43. Poisson J-F, Méjean A, Hupertan V, Chretien Y, Dufour B, Thiounn N, Tumeurs du rein : Etude Monocentrique De 810 Patients : Evolution Sur 15 ans. *Progrès en Urologie* (2005), 15, 1056-1061.
44. Elroumy Elh. Le cancer du rein : étude rétrospective (à propos de 22 cas), Thèse de doctorat en médecine, sous la direction de Sarf I, Marrakech, Université Cadi Ayyad Faculté De Médecine Et De Pharmacie Marrakech, 2007, 131p.
45. Benadiba S. Renal nephrometry score : évaluation de la reproductibilité inter-observateur entre radiologue et urologue et implication clinique, Thèse de doctorat en

médecine, sous la direction de Pignot G, Paris, la faculté de médecine de Paris 11 (kremlin Bicêtre), 2013, 96p.

46. Yousfi, Kerroumi, Bazzi, Taleb, Lansari, Ouanezar. L'évolution de la prise en charge du cancer du rein en Algérie entre insuffisance et modernité. Université d'Oran, 2014.

**Webographie :**

1iw - [http://www.artur-rein.org/tumeurs\\_rein](http://www.artur-rein.org/tumeurs_rein)

2iw - [http://www.concours.vuibert.fr/sites/concours.vuibert.fr/files/imagecache/Largeur\\_670/Lappareil-urinaire-masculin.jpg](http://www.concours.vuibert.fr/sites/concours.vuibert.fr/files/imagecache/Largeur_670/Lappareil-urinaire-masculin.jpg)

3iw - <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/kidney/risks/?region=qc>

4iw - <http://www.cancer-environnement.fr/353-Rein.ce.aspx>

5iw [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=full\\_report&list\\_uids=7422](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=full_report&list_uids=7422)

# Annexes

## Annexe 1 :

**Tableau 1** : classification TNM 2010 <sup>(27)</sup>

<b>T – TUMEUR PRIMITIVE</b>	
TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
T1	Tumeur intrarénale $\leq 7$ cm dans son plus grand diamètre
T1a	Tumeur $\leq 4$ cm
T1b	Tumeur $> 4$ cm et $\leq 7$ cm
T2	Tumeur intrarénale $> 7$ cm dans son plus grand diamètre, limitée au rein
T2a	Tumeur $> 7$ cm et $\leq 10$ cm
T2b	Tumeur $> 10$ cm, limitée au rein
T3	Tumeur étendue aux veines majeures ou aux tissus périrénaux mais sans envahissement de la glande surrénale ipsilatérale ni dépassement du fascia de Gérota
T3a	Tumeur macroscopiquement étendue à la veine rénale ou à ses branches segmentaires (contenant des muscles) ou tumeur envahissant la graisse péri rénale et/ou le tissu adipeux du sinus rénal (hile rénal) mais sans dépassement du fascia de Gérota
T3b	Tumeur macroscopiquement étendue à la veine cave au-dessous du diaphragme
T3c	Tumeur macroscopiquement étendue à la veine cave au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi de la veine cave
T4	Tumeur étendue au-delà du fascia de Gérota (y compris l'extension par contiguïté à la glande surrénale ipsilatérale)
<b>N – ADÉNOPATHIES RÉGIONALES</b>	
NX	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Atteinte d'un seul ganglion lymphatique régional
N2	Atteinte de plus d'un ganglion lymphatique régional
<b>M – MÉTASTASES À DISTANCE</b>	
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance

**Tableau 2** : Les 4 grades de l'échelle de Fuhrman<sup>(28)</sup>

Grade	description
G1	Membranes nucléaires et noyaux ronds et de forme régulière, aspect normal et bon pronostic
G2	Membranes nucléaires peu irrégulières, noyaux un peu plus gros et visibles, cellules se divisant plus vite et pronostic intermédiaire
G3	Membrane nucléaire irrégulière, noyaux volumineux et de formes variables, cellules se multipliant rapidement et pronostic intermédiaire
G4	Membranes nucléaires très irrégulières, noyaux très gros, cellules se multipliant très rapidement et mauvais pronostic.

## **Résumé**

Le cancer du rein représente 3% des cancers de l'adulte, et son incidence est en augmentation croissante ces dernières années

Le but de notre travail est d'analyser les aspects démographique (âge et sexe) et anatomopathologique du cancer du rein à travers une étude rétrospective concernant 30 patients atteints de cancer du rein colligés dans la clinique rénale Daksi de Constantine de 2014 à 2016, et les comparer avec les données de la littérature.

Nos patients se répartissent en 20 hommes (66,67%), et 10 femmes (33,33%) avec un sexe ratio de 2/1. L'âge moyen de découverte est de 52 ans. Le cancer est plus fréquent à partir de 40 ans. Le carcinome à cellules claires est le plus répandu, retrouvé chez 22 patients (73,33%).

Le cancer rénal bien que rare dans notre pays demeure une préoccupation de santé publique du fait de son profil défavorable et de sa prise en charge souvent difficile.

**Mots clés :** carcinomes à cellules rénales (CCR), aspect démographique, anatomopathologie.

## **Summary**

The kidney cancer accounts for 3% of all adult malignancies, and its incidence is actually increasing. The purpose of our study is to analyze the demographic (age, sex) and anatomic-pathologic aspects of this cancer through a retrospective study of 30 patients collected during the period from 2014 to 2016 in the urology clinic of Daksi Constantine; and compare its results with those of literature.

Our patients were divided into 20 men (66,67%), and 10 women (33,33%), with a sex ratio of 2/1. The average age of diagnosis was 52 years. Cancer is more common in the age group over 40 years. The clear cell carcinoma is the most frequent subtype, detected in 22 cases (73,33%).

Renal cancer, although rare in our country, remains a public health concern due to its unfavorable profile and often difficult management. Kidney's cancer, even if it's rare in our country, remains a preoccupation in the public health because of its unfavorable profile and difficult management.

**Key words:** renal cell carcinomas (CCR), demographic aspect, anatomic-pathology.

## ملخص

يمثل سرطان الكلي 3% من مجموع سرطانات من جميع الأورام الخبيثة، وأن معدلات وروده في ارتفاع مستمر. الهدف من وراء هذا العمل هو تحليل مختلف الجوانب الديموغرافية، التشريحية، لسرطان الكلي في حالتنا الخاصة من خلال دراسة استيعادية ل 30 مريضاً حاملين لهذا السرطان عرضوا على مصلحة المسالك البولية في عيادة الكلي بالدقي خلال الفترة الممتدة من 2014 إلى غاية 2016 ومقارنتها بالنتائج السابقة.

يتوزع مرض انابين 20 رجلاً، (66,67%) و 10 امرأة، (33,33%) حيث يصيب رجلين مقابل امرأة واحدة، متوسط العمر عند التشخيص هو 52 سنة الأعراض العامة.

وقد أظهرت الدراسة التشريحية أن السرطان الغدي هو الأكثر شيوعاً، حيث وجد في 22 حالة %

سرطان الكلي، حتى لو كان نادراً في كونتروي لدينا، لا يزال شاعلاً في الصحة العامة بسبب ملامحها غير المواتية والإدارة الصعبة.

الكلمات المفتاحية: سرطان الخلايا الكلوية (RCC) والديمغرافيا وعلم الأمراض

**Année universitaire: 2016-2017**

**Présenté par : Zitouni Affef**

**Étude anatomo-pathologique du cancer du rein**

**Nature du diplôme : Master II en Génétique moléculaire**

**Résumé**

Le cancer du rein représente 3% des cancers de l'adulte, et son incidence est en augmentation croissante ces dernières années

Le but de notre travail est d'analyser les aspects démographique (âge et sexe) et anatomopathologique du cancer du rein à travers une étude rétrospective concernant 30 patients atteints de cancer du rein colligés dans la clinique rénale Daksi de Constantine de 2014 à 2016, et les comparer avec les données de la littérature.

Nos patients se répartissent en 20 hommes (66,67%), et 10 femmes (33,33%) avec un sexe ratio de 2/1. L'âge moyen de découverte est de 52 ans. Le cancer est plus fréquent à partir de 40 ans. Le carcinome à cellules claires est le plus répandu, retrouvé chez 22 patients (73,33%).

Le cancer rénal bien que rare dans notre pays demeure une préoccupation de santé publique du fait de son profil défavorable et de sa prise en charge souvent difficile.

**Mots clés :** carcinomes à cellules rénales (CCR), aspect démographique, anatomopathologie.