

Popular Democratic Republic of Algeria
Ministry of High Education and Scientific Research
Abbes Laghrou University- Khenchela-
Natural and life sciences Faculty
Molecular and Cellular Biology Department



N° de série :

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES DE MASTER ACADEMIQUE

Domaine : **Sciences de la nature et de la vie**

Filière : **Sciences Biologiques**

Spécialité : **Génétique**

Présenté par :

AMEL BEKHOUCHE

AMINA MEBKHOUT

Thème

Etude rétrospective sur l'implication des
polymorphismes p53 dans l'apparition du cancer
rénal.

Mémoire soutenu publiquement le 12/6/ 2025 Devant le jury composé de :

Dr SEBIHI FZ

MCA, Université Abbes Laghrou Khenchela , Président

Pr BENDJEMANA K

Professeur, Université Abbes Laghrou Khenchela , Encadreur

Dr. DEROUCHE F

MCA, Université Abbes Laghrou Khenchela , Examineur

Année Universitaire

2024 - 2025

Dédicaces

Et

Remerciement

Remerciement

Nous exprimons notre profonde gratitude à Dieu Tout-Puissant qui nous a accordé l'aide, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail modeste.

Nous adressons nos sincères remerciements à notre honorable enseignante, Professeure BENDJEMANA K., directrice de ce mémoire, pour ses conseils précieux, son encadrement constant et sa grande disponibilité tout au long de cette recherche.

Nous tenons également à exprimer notre profonde reconnaissance à Dr Sbihi FZ et Dr Derouiche F, membres du jury, pour avoir accepté de lire, évaluer et discuter ce travail.

Dédicace

À ceux qui, après Dieu, ont grandement contribué à ce que je suis devenue aujourd'hui...

À **mes parents** bien-aimés, battements de mon cœur, je dédie ce travail en témoignage de fidélité, d'amour et de reconnaissance pour leurs sacrifices inestimables.

À **ma chère grand-mère**, qui fut pour moi une seconde mère, par sa tendresse, ses prières et son grand cœur... Je n'oublierai jamais ce qu'elle m'a inculqué en amour et en patience.

À mes chers frères et sœur : **Ismail, Chahinez, Abdelkrime et Ramy**, mon pilier dans la vie et ma source de force dans les moments difficiles.

À ma compagne de route, celle qui m'a toujours soutenue tout au long de ce parcours, ma fidèle amie **Amina M.**, je te dois beaucoup de gratitude et de reconnaissance.

À mes chères amies : **Aya, Hala D., Rofaida Z., Amany B. et Chaïma L.**, chacune de vous occupe une place spéciale dans mon cœur. Merci pour chaque moment de sincérité et de soutien.

À **mes camarades de promotion**, en particulier **Kawthar A.**, je partage avec vous cet accomplissement qui n'aurait jamais été possible sans nos instants partagés, nos efforts et nos rires.

Et à **mes professeurs respectés**, qui m'ont accompagnée par leur savoir et leurs orientations précieuses, je vous adresse toute ma gratitude et mon profond respect pour les valeurs et les connaissances que vous nous avez transmises.

AMEL.B

Dédicace

À **mes chers parents**,

Vous êtes la source de mon courage et la lumière de mon chemin. Votre amour, votre confiance et votre foi en moi ont fait de ce rêve une réalité.

À **ma famille**, Merci pour votre présence constante et vos paroles qui m'ont soutenue dans les moments les plus difficiles.

À **mon grand-père** bien-aimé, qui a toujours été comme un "second père", je vous adresse toute ma gratitude.

À ma tante **Asma**, merci d'être toujours là. Ton soutien m'a donné de la force à chaque étape.

À **Lina et Karim**, mon frère et ma sœur adorés, merci pour votre soutien et vos encouragements constants.

À mes amis, et en particulier à mon amie **Amel. B**, Ma partenaire dans ce projet. Le chemin n'a pas été facile, mais il a été plus beau grâce à ta présence. Ton amitié est l'un de mes plus grands trésors.

À mes amies **Chourouk et Rawan**, qui ont toujours été à mes côtés à chaque étape ... merci pour votre affection sincère.

J'offre ce travail à tous ceux qui m'ont soutenue et accompagnée tout au long de ce parcours.

Du fond du cœur, merci.

AMINA.M

Liste des figures

Figure 1 :	Appareil urinaire	4
Figure 2 :	Coupe transversale d'un rein	5
Figure 3 :	Carcinome rénal à cellules claires	7
Figure 4 :	Carcinome rénal à cellules papillaires	8
Figure 5 :	Carcinome rénal à cellules chromophobes	8
Figure 6 :	Les stades du cancer du rein	10
Figure 7 :	Voie VHL/HIF/VEGF	15
Figure 8 :	Voie PI3K/AkT/mTOR	16
Figure 9 :	Localisation du gène TP53 sur le chromosome 17p13	21
Figure 10:	La structure génique du gène P53	22
Figure 11:	La Structure fonctionnelle de la protéine TP53	23
Figure 12:	Mode d'action de la protéine p53 dans le maintien de la stabilité génétique	24
Figure 13:	Répartition des patients selon la tranche d'âge	30
Figure 14:	Répartition des patients selon les antécédents familiaux	32
Figure 15:	Répartition des malades selon les stades TNM	35

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Classification TNM 2017	9
Tableau 2 :	Répartition des patients selon le sexe	31
Tableau 3 :	Répartition des patients selon les antécédents personnels	32
Tableau 4 :	Répartition des patients selon les symptômes	33
Tableau 5 :	Répartition des patients selon le type histologique	34
Tableau 6 :	Répartition des patients selon le statut tabagique	35
Tableau 7 :	Répartition des patients selon la consommation d'alcool	36
Tableau 8 :	Moyens de diagnostic utilisés chez les patients	37
Tableau 9 :	Répartition des génotypes au niveau de l'exon 4	38
Tableau 10 :	Répartition de la mutation de l'exon 5	39

Liste des Abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique
ARNm : Acide Ribonucléique messenger
cccR : Carcinome à Cellules Claires du Rein
CchCR : Carcinome chromophile à cellules rénales
CCR : carcinome à cellules rénales
CDC : Cycle de Division Cellulaire
CR : Cancer du Rein
CPCR : carcinome papillaire à cellules rénales
DBD : DNA Binding Domain.
DD-1 : Domaine inducteur d'apoptose
EGF : epidermic growth Factor
ErbB : Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene B
FH : Fumarate Hydratase.
GADD45 : Growth arrest and DNA damage protein 45
HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor
HIF : Hypoxia-Inducible Factor
HIPK2 : Homeodomain-interacting protein kinase 2
HTA : Hypertension Artérielle
IL-2 : Interleukine 2
INF-2a : Interféron alpha-2a
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
MAP Kinas : Mitogen-activated protein kinases
MDM : Mouse Double Minute protein
MET : Facteur de transition mésenchymateuse-épithéliale
mTOR : mechanistic target of rapamycin
NSCLC : Non-Small Cell Lung Cancer
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne
PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase
RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism
SNPs : single nucleic Polymorphism
SV40 : Virus Simien 40
TNM : Tumeur – nodule – Métastases
TP53 : tumor protein 53
VEGF : Vascular endothelial growth factor
VHL : Von Hippel–Lindau
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
XPC : Protéine du Groupe C du Xeroderma Pigmentosum

Etude rétrospective sur l'implication des polymorphismes p53 dans l'apparition du cancer rénal

Résumé :

Le cancer du rein connaît une augmentation constante de son incidence, ce qui fait de lui un véritable problème de santé publique. Cette étude a pour objectif de dresser le profil des patients atteints de cancer du rein et d'examiner la relation potentielle entre des mutations génétiques au niveau des exons 4 et 5 du gène p53 et la survenue de ce cancer, à travers une analyse rétrospective de 30 dossiers de patients tous originaires de la wilaya de kenchela. Nos résultats montrent que l'âge moyen des patients était de 59,77 ans, avec une prédominance masculine (67 % d'hommes contre 33 % de femmes). Le facteur de risque principal retrouvé dans notre population d'étude était l'hémodialyse présente chez 27 % des malades. Le type histologique le plus fréquent dans notre échantillon est le carcinome à cellules rénales claires (ccRCC) qui représentait 57 % des cas. L'étude a également révélé que l'hématurie était le symptôme clinique le plus fréquent, touchant 20 patients, soit 67 % de la population étudiée. Sur le plan moléculaire, l'analyse n'a pas mis en évidence de lien direct et confirmé entre la mutation au niveau de l'exon 4 et l'apparition du cancer du rein. Par ailleurs, la mutation de l'exon 5 était quasiment absente dans la population étudiée, ce qui affaiblit l'hypothèse de son implication dans la pathogénie de cette maladie.

Mots clés : cancer du rein, facteurs de risques, gènes de susceptibilités, P53, polymorphismes génétiques

Retrospective study on the involvement of p53 polymorphisms in renal cancer

Abstract :

Kidney cancer is experiencing a steady increase in incidence, making it a significant public health concern. This study aims to establish the profile of patients with kidney cancer and to investigate the potential relationship between genetic mutations in exons 4 and 5 of the p53 gene and the development of this cancer, through a retrospective files analysis of 30 patients originally from the Khenchela province. The average age of the patients was 59.77 years, with a male predominance (67% men compared to 33% female). The main risk factor identified was hemodialysis, which was present in 27% of the patients. The most common histological type in our sample was clear cell renal cell carcinoma (ccRCC), which represented 57% of cases. The study also found that hematuria was the most frequent clinical symptom, affecting 20 patients, or 67% of the study population. At the molecular level, the analysis did not reveal a direct and confirmed link between the mutation in exon 4 and the onset of kidney cancer. Additionally, the mutation in exon 5 was almost absent in the studied population, which weakens the hypothesis of its involvement in the pathogenesis of this disease.

Keywords: kidney cancer, risk factors, susceptibility genes, P53, genetic polymorphisms

دراسة استرجاعية حول تورط تعدد أشكال الجين p53 في ظهور سرطان الكلى

الملخص:

يعرف سرطان الكلى ارتفاعاً مستمراً في معدل الإصابة، مما يجعله مشكلة حقيقية في مجال الصحة العامة . تهدف هذه الدراسة إلى تحديد ملامح المرضى المصابين بسرطان الكلى، وفحص العلاقة المحتملة بين الطفرات الجينية في الإكسون 4 والإكسون 5 من جين p53 وظهور هذا النوع من السرطان، من خلال تحليل استرجاعي لـ 30 ملفاً طبياً لمرضى ينحدرون جميعاً من ولاية خنشلة. أظهرت نتائجنا أن متوسط عمر المرضى بلغ 59.77 سنة، مع غلبة للذكور (67% رجال مقابل 33% نساء). أما عامل الخطر الرئيسي الذي تم تحديده في عينة الدراسة فكان الخضوع لتقنية تصفية الدم (الدياليز)، والذي لوحظ لدى 27% من المرضى. أما من الناحية النسيجية، فقد كان النوع الأكثر شيوعاً هو سرطان الخلايا الكلوية الصافية (ccRCC) ، والذي شكّل 57% من الحالات. كما كشفت الدراسة أن البيئة الدموية كانت أكثر الأعراض السريرية شيوعاً، حيث سُجّلت لدى 20 مريضاً، أي ما يعادل 67% من عدد المرضى. وعلى المستوى الجزيئي، لم تُظهر التحاليل وجود علاقة مباشرة ومؤكدة بين الطفرة في الإكسون 4 وظهور سرطان الكلى. بالإضافة إلى ذلك، كانت الطفرة في الإكسون 5 شبه غائبة لدى أفراد العينة، مما يُضعف الفرضية التي تفترض تورطها في تطور هذا المرض.

الكلمات المفتاحية: سرطان الكلى، عوامل الخطر، جينات الاستعداد الوراثي، P53، تعدد الأشكال الجينية.

Table des matières

Résumé	I
Abstract	II
المخلص	III
Liste des figures	IV
Liste des tableaux	V
Liste des abréviations	VI
Introduction	1
Chapitre I : Cancer du rein	
1-Généralités sur les reins :	4
2-Définition du cancer du rein :	5
3-Les symptômes du cancer du rein :	6
4-Les Caractéristique anatomopathologique du cancer du rein :	6
4-1-Les types histologique :	6
a- Le carcinome rénal à cellules claire:	6
b- Le carcinome rénal à cellule papillaire:	7
c- Le carcinome rénal à cellules chromophobes :	8
d- d- Les autres tumeurs du rein :	8
4-2- La classification TNM du cancer du rein :	9
4-3-Les Stades du cancer du rein en fonction des caractéristiques TNM :	10
4-4-Les Grades du cancer du rein :	10
5-Epidémiologie	11
6-Les facteurs de risque du cancer du rein	11
6-1- Le tabac :	11
6-2-L'obésité :	12
6-3- Infection virale :	12
6-4- les médicaments :	12
6-5- Hypertension :	13
6-6-Alimentation :	13
6-7- Dialyse chronique et Maladie kystique acquise :	13
6-8-Les facteurs génétique :	13
7-Les bases moléculaires dans le cancer du rein :	14

7-1- La voie VHL-HIF-VEGF :	14
7-2-La voie PI3K/AkT/mTOR :	15
7-3-Les voies de l'EGF et des MAP Kinases :	16
7-4- Les voies de signalisation du CCR de type tubulo-papillaire :	16
8-Diagnostic :	17
8-1-Les examens d'imagerie :	17
8-2-L'examen anatomopathologique :	17
8-3-Le bilan d'extension :	17
9-Traitements :	18
9-1-La chirurgie:	18
9-2-La radiothérapie :	18
9-3-La chimiothérapie :	18
9-4-Les traitements médicamenteux :	18
a- L'immunothérapie	18
b- Les thérapies ciblées	19
Chapitre 2 : la protéine p53	
1-Le gène P53 :	21
2-La protéine P53 :	22
3-Fonction de la protéine P53 :	23
4-la relation de la P53 et le cancer :	24
5-Mutations et polymorphismes du gène P53 :	25
5-1- Le polymorphisme Pro 47 Ser :	25
5-2- Le polymorphisme Arg 72 Pro :	26
5-3-Le polymorphisme Val 217 Met et Gly 360Ala :	26
Matériel et méthodes	
1-Population d'étude	28
2-Méthodes	28
Résultats et discussion	
1-Répartition des patients par tranches d'âge	30
2-Répartition des patients en fonction du sexe	30
3-Répartition des patients selon les antécédents personnels et familiaux	31
3-1-antécédents personnels	31
3-2-antécédents familiaux	32
4-Répartition des patients selon les symptômes révélateurs	33

5-Répartition des patients selon le type histologiques	33
6-Répartition des patients selon les stades TNM	34
7-Répartition des patients selon le statut tabagique et la consommation d'alcool	35
8-Répartiton des patients en fonction du moyen de diagnostic utilisé	36
9-Répartition du polymorphisme Arg 72 Pro de l'exon 4	37
10-Répartition de la mutation R175H de l'exon 5	38
Conclusion et perspectives	41
Références bibliographiques	

Introduction

Introduction :

Le cancer ou tumeur maligne, est un ensemble de maladies caractérisées par la croissance incontrôlée de cellules transformées, capables d'envahir les tissus sains environnants et de se propager à distance dans l'organisme par un processus appelé métastase.

Selon leur origine et les tissus touchés, il existe différentes formes de cancer, le cancer du rein occupe une place particulière, étant le troisième cancer urologique le plus fréquent après celui de la prostate et la vessie. Son incidence est en augmentation continue ces dernières années. Il se classe également au sixième rang parmi les cancers les plus fréquents toutes localisations confondues.

Parmi ses nombreuses formes histologiques, le carcinome à cellules rénales (CCR) est la lésion solide la plus courante du rein, représentant environ 90 % des tumeurs malignes rénales (*Benahmed et al., 2015 ; LiSA, 2024*). Malgré cette prédominance, les différents autres sous-types du cancer du rein peuvent se présenter cliniquement de manière assez similaire, ce qui rend le diagnostic histologique indispensable pour les différencier, en plus de l'analyse TNM, et le grade de Fuhrman permettant une évaluation pronostic.

Son étiopathologie incrimine plusieurs facteurs de risque, dont les plus importants sont le tabagisme et l'hypertension artérielle. Avoir un apparenté au premier degré atteint d'un cancer du rein est également associé à un risque accru de développer ce cancer.

Les progrès réalisés en biologie moléculaire ont permis une avancée dans la compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine de l'oncogenèse rénale. En effet, la protéine p53 suppresseur de tumeur et facteur de transcription, jouerait par ces fonctions, un rôle central dans la susceptibilité de développement de ce cancer.

Cette protéine participe au maintien de l'intégrité de l'ADN, elle est impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose. Plusieurs recherches ont démontré que cette protéine est non fonctionnelle dans plus de 50 % des tumeurs humaines, avec une corrélation entre le cancer du rein et l'inactivation de p53 par mutation génique. Ces mutations sont réparties tout au long de la séquence codante, mais la majorité se trouvent dans le domaine de liaison à l'ADN. Les protéines mutantes présentent alors une activité transcriptionnelle réduite par rapport à la protéine normale et ne parviennent pas à activer l'expression des gènes cibles impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire, dans la réparation et dans l'apoptose.

L'objectif de notre travail :

l'objectif de notre travail est d'établir une étude épidémiologique du cancer du rein par une analyse rétrospective de 30 dossiers de patients originaires de la wilaya de Khenchela recrutés au niveau des centre anti-cancer de la wilaya de Constantine et de Batna. Ceci nous permettra de déterminer les facteurs de risques caractéristiques impliqués dans la survenue de ce cancer dans notre population d'étude

D'autre part, nous allons aussi rechercher d'éventuelles corrélations entre les polymorphismes du gène P53 et la susceptibilité d'apparition du cancer rénal.

Chapitre I

Cancer du rein

1-Généralités sur les reins :

Les reins font partie de l'appareil urinaire, qui comprend également la vessie, les uretères reliant les reins à la vessie, et l'urètre qui relie la vessie à l'extérieur. (**Figure 1**) (*Institut national du cancer, 2013*). Ce sont des organes en forme de haricot mesurant de 10 à 12 cm de long sur 5 à 7 cm de large.

L'organisme humain possède deux reins, disposés de manière symétrique dans l'arrière de l'abdomen, au niveau des deux dernières côtes (*Escudier & Patard, 2015*). Ce sont des organes multitâches. Leur fonction principale consiste à filtrer l'eau et les déchets du sang. Ils aident également à régulariser la pression sanguine de l'organisme (*Société canadienne du cancer, 2017*).

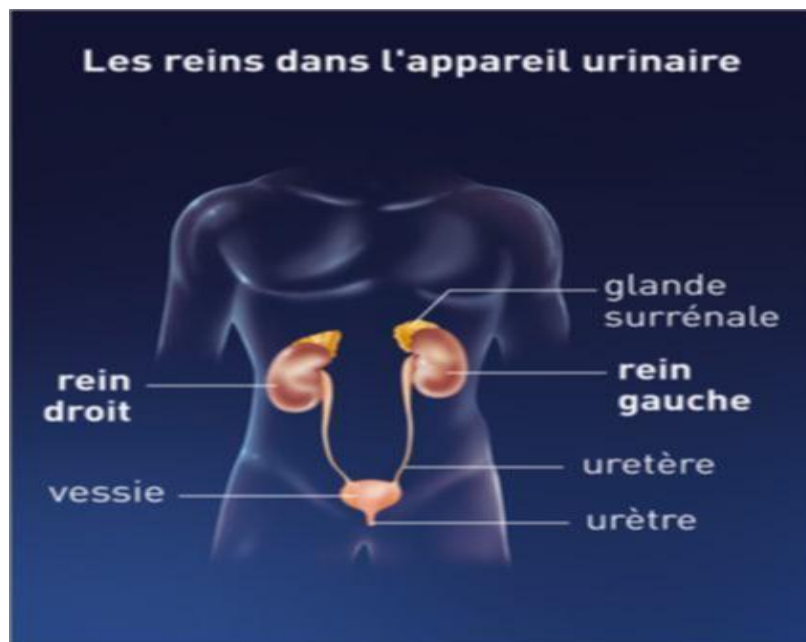


Figure 01 : appareil urinaire (*Institut national du cancer, 2013*)

Anatomiquement, chaque rein est constitué de plusieurs parties ayant chacune des fonctions précises

- La capsule fibreuse externe qui enveloppe et protège le rein
- Le parenchyme rénal qui contient plus d'un million de structures microscopiques assurant les principales fonctions du rein. Il s'agit des néphrons. Ces structures filtrent le sang et produisent les urines. Chaque néphron est constitué d'un glomérule et d'un tubule, qui est le lieu de filtration du sang et relargue ensuite, l'urine dans le tubule.
- Les calices et le bassinet, situés au cœur de chaque rein, sont chargés de collecter l'urine produite au niveau du parenchyme. Telle la ramification inversée d'un arbre, les tubules convergent dans les calices qui eux-mêmes déversent l'urine dans le bassinet.

L'urine est finalement évacuée vers la vessie à travers l'uretère (**Figure 2**) (*Escudier & Patard, 2015*) (*Institut national du cancer, 2013*).

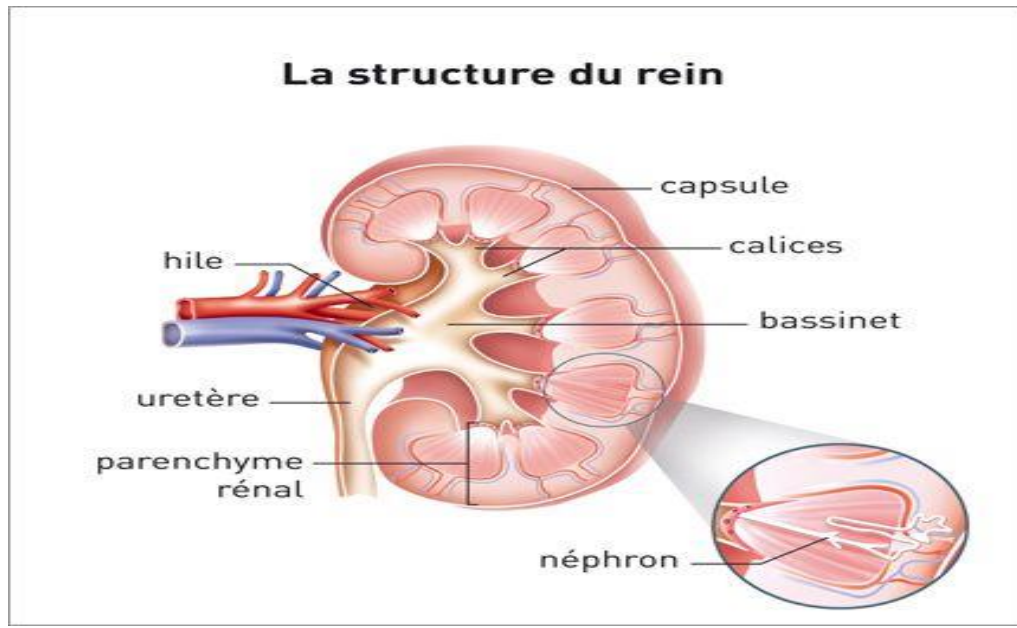


Figure 02 : coupe transversale d'un rein (*Institut national du cancer, 2013*)

2-Définition du cancer du rein :

Le cancer se développe lorsqu'une cellule rénale initialement saine subit une transformation, puis se multiplie de manière incontrôlée pour former un amas de cellules anormales appelé tumeur cancéreuse (**Figure3**) (*Docteur Bron Urologue ,2015*)

Le cancer du rein peut prendre naissance dans différentes zones du rein, mais dans la majorité des cas, il se développe à partir du parenchyme rénal. Ce type de cancer est désigné sous le nom de carcinome à cellules rénales.

Au début, les cellules cancéreuses sont peu nombreuses et confinées au sein du rein, ce qui est considéré comme un cancer localisé. Si aucun traitement n'est administré, les cellules cancéreuses se multiplient, la tumeur grossit, et elle peut s'étendre aux tissus et organes voisins, tels que la veine rénale, la graisse périrénale, la veine cave et la glande surrénale, ce qui fait évoluer le cancer vers un stade localement avancé.

Dans certains cas, des cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur et se propager via les vaisseaux lymphatiques ou sanguins, atteignant des zones plus éloignées du corps, comme les ganglions lymphatiques, les poumons, les os, le foie ou le cerveau, où elles forment des métastases.

Lors du diagnostic, les médecins déterminent l'étendue du cancer afin de proposer le traitement le plus adapté à chaque situation (*Institut national du cancer,2013*)

3-Les symptômes du cancer du rein :

Le cancer du rein peut être asymptomatique au début et les symptômes ne peuvent apparaître à un stade avancé. Les symptômes les plus caractéristiques sont les suivants :

- **Hématurie** : Le sang dans les urines est un symptôme courant, et il peut être présent en très petites quantités, mais dans certains cas, l'urine peut être rouge (*Chandrasekar ., 2023*).

- **La douleur dorsal** : elle peut varier d'une douleur légère à une douleur aiguë et perçante. Toute douleur dans le flanc sans blessure évidente doit toujours être investiguée.

- **Masse dans le flanc** : observées chez certaines personnes atteintes de cancer du rein, bien que ce symptôme soit moins fréquent à un stade précoce (*Eldridge ., 2024*).

- **Syndromes paranéoplasiques** : Ces troubles rares surviennent lorsque le système immunitaire réagit de manière anormale à une tumeur cancéreuse ou lorsque la tumeur sécrète des substances ayant des effets dans tout le corps. Souvent, les symptômes d'un syndrome paranéoplasique sont le premier signe de cancer et peuvent potentiellement être nuisibles. Les symptômes de ces syndromes varient mais peuvent inclure la fièvre, la perte d'appétit, l'anémie, l'érythrocytose, l'hypercalcémie, l'hypertension artérielle et le gonflement des chevilles (*Shuch., 2021*) (*Eldridge., 2024*).

Cependant, le cancer du rein métastatique correspond à une altération de l'état général du malade, et des symptômes révélateurs de l'organe touché (douleurs pulmonaires, toux, douleurs osseuses et troubles neurologiques).

4-Les Caractéristique anatomopathologique du cancer du rein :

4-1-Les types histologique :

Le carcinome à cellules rénales (CCR) est la tumeur maligne la plus courante du rein. Ce n'est pas une entité unique, mais un terme générique pour plusieurs types de tumeurs distinctes regroupant le carcinome à cellules claires, et le carcinome rénale à cellules papillaires et le carcinome chromophile, Ces sous-types sont responsables de 90-95% de tous les cancers du rein chez les adultes (*Sánta et al., 2023*)

a-Le carcinome rénal à cellules claire:

Ces carcinomes proviennent généralement des cellules tubulaires proximales du rein. Ces cellules sont impliquées dans le filtrage du sang pour former l'urine. Macroscopiquement, ces carcinomes se caractérisent par un aspect jaunâtre (**Figure 3-A**) (*Souleyreau., 2016*), mais

leur aspect clair au microscope est dû à la présence de lipides et de glycogène (**Figure 3-B**). Ces cancers représentent 80% des cancers du rein. (*Dumond., 2020*) (*Labtoo., s.d.*)

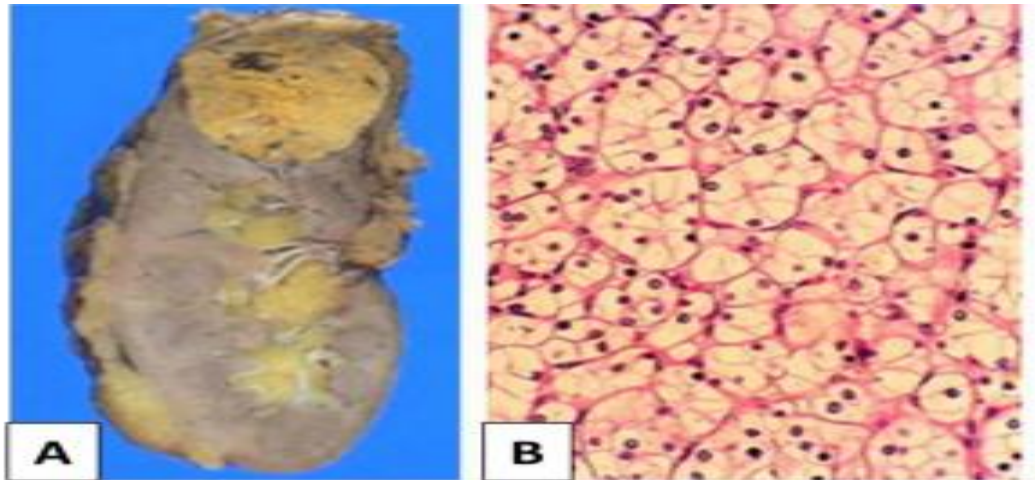


Figure 3 : Carcinome rénal à cellules claires (*Souleyreau., 2016*).

A : aspect macroscopique

B : aspect microscopique

b-Le carcinome rénal à cellule papillaire:

Il s'agit du deuxième type le plus courant des carcinomes rénaux, avec 15 % chez l'adulte (*Mekeme et al., 2022*). Il est originaire des cellules du tube contourné distal (*Edeline et al., 2011*). L'aspect macroscopique externe est souvent de couleur beige (**Figure 4-A**)(*Souleyreau., 2016*), cependant, le diagnostic microscopique de ce type repose sur la présence d'une architecture à prédominance papillaire ou tubulo-papillaire, sans cellules claires. (*Nejjari., 2021*).

Histologiquement il existe deux sous-types d'aspect histologique et de pronostic différents. Le sous type 1 qui est de bon pronostic (**Figure 4-B**)(*Edeline et al., 2011*). Et le sous type 2 avec une architecture plus compacte (**Figure 4-C**) (*Edeline et al., 2011*).

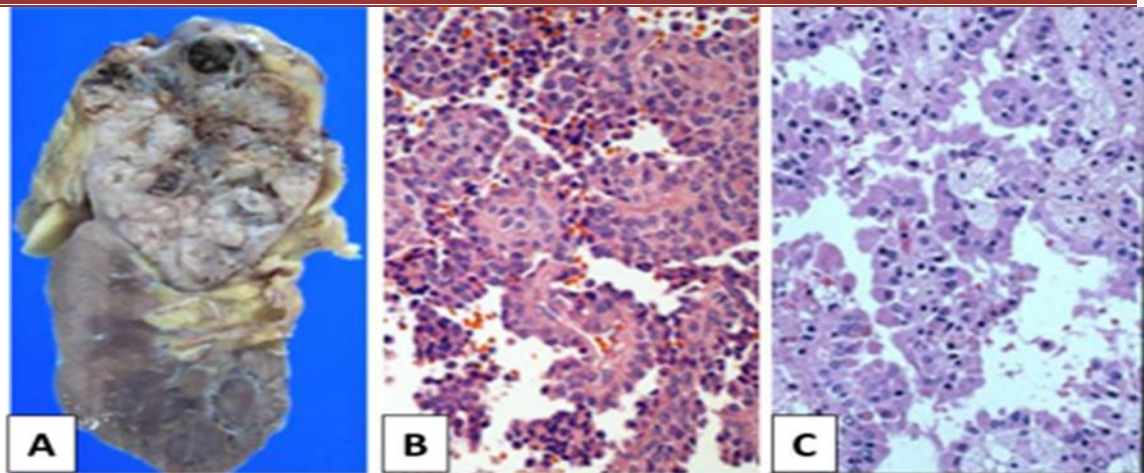


Figure 4 : Carcinome rénal à cellules papillaires (Souleyreau., 2016).

c-Le carcinome rénal à cellules chromophobes :

Il représente 5% des tumeurs rénales de l'adulte, Il se développe à partir des cellules intercalaires de type B (Edeline *et al.*, 2011). Pour l'aspect macroscopique, la tumeur a une couleur beige qui tend vers une teinte rosée (Figure 5-A) (Souleyreau., 2016). Histologiquement la tumeur présente des cellules claires non optiquement vides, avec des membranes cytoplasmiques très nettes (Figure 5-B) (Edeline *et al.*, 2011).

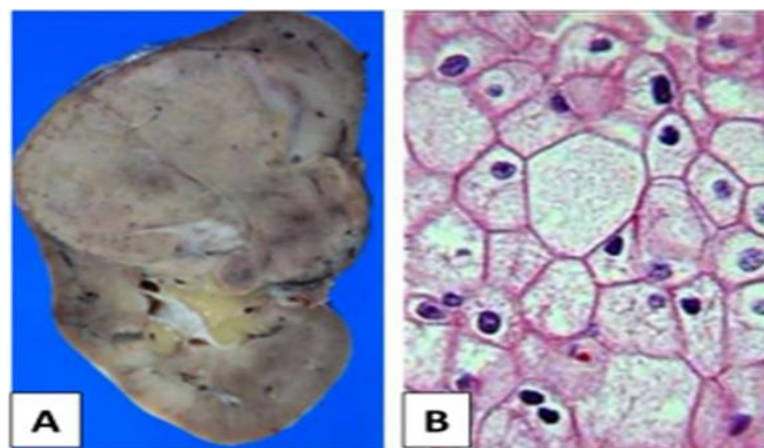


Figure 5 : Carcinome rénal à cellules chromophobes.

d- Les autres tumeurs du rein :

Les cancers indifférenciés représentent moins de 1% des cancers du rein. Cela signifie que le degré de différenciation des cellules est tellement faible que l'on ne peut le classer dans aucune des catégories précédentes. Généralement, ce sont des cancers de mauvais pronostic (Escudier & Méjean., 2009)

4-2- La classification TNM du cancer du rein :

La classification TNM permet d'évaluer les caractéristiques d'un cancer selon des critères de propagations anatomiques locales, régionales et métastatiques à distance. Elle prend en compte la combinaison d'indicateurs de classement représentés par les lettres **T** (taille et degré d'extension de la Tumeur initiale), **N** (nombre et emplacement des Nodules ou ganglions lymphatiques régionaux atteints) et **M** (degré de propagation des Métastases) (Davody., 2015).

Tableau 1 : Classification TNM 2017(Bensalaha et al.,2018).

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

Mx	Non évaluable
M0	Pas d'atteinte métastatique à distance
M1	Atteinte métastatique à distance

4-3-Les Stades du cancer du rein en fonction des caractéristiques TNM :

Les critères TNM sont ensuite combinés pour aboutir à un classement du cancer en stades, de 1 à 4. Cette évaluation permet ainsi de prendre en compte simultanément : la taille de la tumeur et son degré d'envahissement, la différenciation des formes localisées, l'existence de métastases.

STADE 1 : T1-N0-M0 : La tumeur est de taille limitée (moins de 7 cm) et limitée au rein

STADE 2 : T2-N0-M0 : Elle est de taille supérieure à 7cm mais reste limitée au rein.

STADE 3 : T3-N0-M0 ou T1 à T3-N1-M0 : la tumeur s'est propagée sans avoir franchi les limites de la loge rénale, ni avoir atteint plus d'un ganglion lymphatique voisin

STADE 4 : T4-tout N-M0 ou tout T-N2-M0 ou tout T-tout N-M1 : la tumeur s'est étendue au-delà de la loge rénale ou a métastasé aux ganglions et/ ou aux organes de voisinage (*Davody., 2015*).

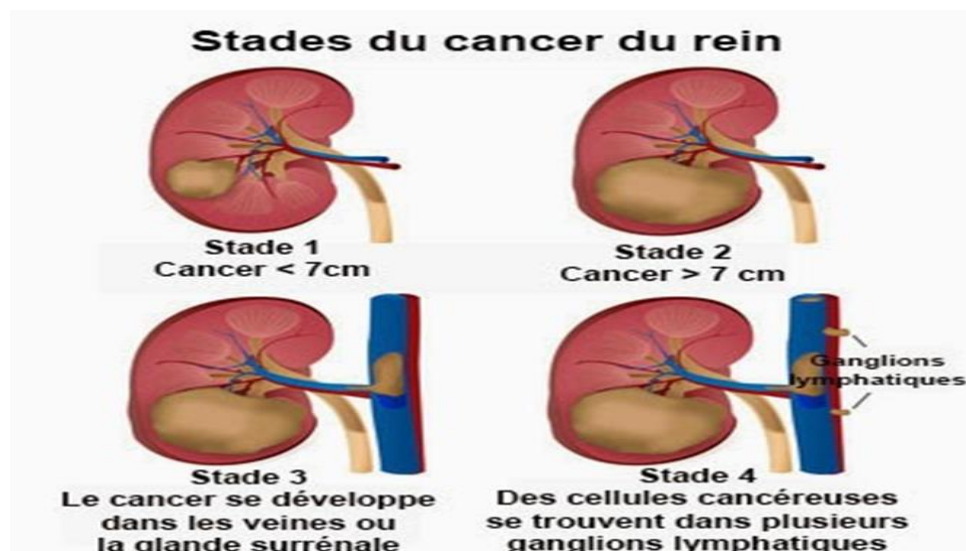


Figure 6 : Les stades du cancer du rein (Récap' IDE., 2014).

4-4-Les Grades du cancer du rein :

Il s'agit d'un système de classification de l'OMS appelé aussi grade de Fuhrmann avec 4 niveaux différents, utilisant l'aspect et la morphologie des cellules et la prééminence nucléolaire. Ces grades signalent le degré d'agressivité de la tumeur. Moins la tumeur est agressive et meilleur est le pronostic. Le grade Fuhrmann 1 et 2 sont des tumeurs de bas grade

et Fuhrmann 3 et 4 sont des tumeurs de haut grade dont le pronostic est plus péjoratif (*Nezami & MacLennan., 2024*)

Ils sont utilisés pour les carcinomes rénaux à cellules claires et papillaires (le carcinome chromophile n'est pas classé).

G4 : Membranes nucléaires très irrégulières, noyaux très gros, cellules géantes multi nucléées, cellules se multipliant très rapidement et mauvais pronostic

G3 : Membranes nucléaires irrégulières, noyaux volumineux et de formes variables et pronostic intermédiaire.

G2 : Membranes nucléaires peu irrégulières, noyaux un peu plus gros et visibles, cellules se divisant plus vite et pronostic intermédiaire.

G1 : Membranes nucléaires et noyaux ronds et de forme régulière, aspect normal et bon pronostic.

5-Épidémiologie :

Dans le monde, le nombre de nouveaux CR est estimé à 189 000 par an. C'est le septième cancer de l'adulte, le neuvième chez l'homme et le quatorzième chez la femme, cependant c'est le troisième cancer urologique après le cancer de la prostate et de la vessie. Il représente 2 à 3 % des cancers de l'adulte (*Ndiath et al., 2020.*)

Les estimations les plus récentes de la Société américaine du cancer aux États-Unis en 2024 signalent environ 81 610 nouveaux cas de cancer du rein (52 380 chez les hommes et 29 230 chez les femmes), avec environ 14 390 décès (9450 hommes et 4940 femmes). L'âge moyen au moment du diagnostic est de 65 ans, et la plupart des diagnostics étant posés entre 55 et 74 ans (*American Cancer Society., n.d.*)

Au moyen orient, en 2019, 15 700 nouveaux cas de cancer du rein ont été enregistrés pour 100 000 habitants, et il a été responsable de 6 000 décès (*Safri et al., 2024.*)

Selon l'organisation mondiale de la santé le nombre de cas incident de cancer de rein en Algérie en 2020 était estimé à 645 cas entre les hommes et les femmes. Il est classé au 20^{ème} rang dans notre pays avec un sexe ratio de trois hommes pour une femme. La moyenne d'âge de nos malades est de 58 ans, avec une nette progression de l'incidence du cancer rénal par rapport à l'âge. Cette progression était plus remarquable à partir de l'âge de 50 ans et atteignait son pic de fréquence chez les patients âgés de 70 ans et plus (*Ndiath., 2016.*)

6-Les facteurs de risque du cancer du rein :

6-1- Le tabac :

Le tabagisme est reconnu comme un facteur de risque majeur dans 20% des cas de cancer du rein. Il n'est pas seulement un facteur de risque important dans le développement du cancer

du rein, mais aussi dans l'évolution et le pronostic de ce cancer. Une personne qui fume multiplie par deux son risque de développer la maladie par rapport au risque encouru par un non-fumeur.

Le risque de cancer du rein augmente avec le nombre de cigarettes fumées par jour. Ainsi, le risque de cancer chez les personnes qui consomment 20 cigarettes par jour augmente de 60 à 100 % par rapport aux non-fumeurs. Ce risque augmente aussi avec la durée, plus on fume longtemps et plus le risque est élevé (*Mahdavifar et al.,2018*).

6-2-L'obésité :

Les études montrent une relation positive entre l'obésité et le cancer des cellules rénales, en particulier chez les femmes. Il est estimé que l'excès de poids serait responsable de plus de 40 % des cas de cancer du rein chez les femmes et de 5 % chez les hommes. L'élément mécanistique expliquant cette relation reste flou, bien que les changements hormonaux, tels que l'augmentation des niveaux d'œstrogènes chez les personnes obèses, soient envisagés comme une cause potentielle. L'obésité peut également contribuer à l'athérosclérose rénale, ce qui rendrait les tubules rénaux plus susceptibles à la cancérisation. De plus, l'obésité est parfois traitée par des diurétiques, qui sont évalués comme un facteur de risque potentiel (*Janout & Janoutová., 2004*).

6-3- Infection virale :

Plusieurs infections virales interviennent dans l'apparition du cancer du rein. L'état immunosuppresseur lié à l'infection par le VIH entraîne une augmentation de 8.5 fois de la prévalence de ce cancer dans la population infectée par rapport à la population non infectée. L'influence du polyomavirus SV40 et de l'adénovirus 7 a également été détectée. Une association a aussi été trouvée entre les virus de l'herpès et les tumeurs rénales mais ces résultats doivent être confirmés par des recherches supplémentaires (*Mahdavifar et al.,2018*).

6-4- les médicaments :

Plusieurs classes médicamenteuses auraient un rapport avec l'apparition du cancer des cellules rénales. Les diurétiques qui inhibent la réabsorption de l'eau au niveau des cellules des tubules rénaux, semble être responsable d'une incidence plus élevée du cancer rénal chez les patients ayant une prise chronique de diurétiques. Cependant, une utilisation adéquate élimine le risque associé.

Plusieurs études ont rapporté une incidence accrue de cancer du rein chez les patients consommateurs à long terme de médicaments analgésiques tels que le paracétamol, les salicylates ou la phénacétine. Cependant, dans d'autres études, cette relation n'a pas été confirmée, ni en termes de durée d'utilisation ni de dose. D'autre part, un risque accru de ce cancer a été observé chez les consommateurs d'aspirine ou d'acétaminophène et une faible

association entre les œstrogènes (pilules contraceptives orales) et le cancer du rein (*Mahdavifar et al.,2018*).

6-5- Hypertension :

Il existe une corrélation entre la survenue du cancer du rein et l'hypertension artérielle. Cette relation est soit directement liée à l'état hypertendu ou alors à l'utilisation de médicaments antihypertenseurs. Quel que soit le facteur de risque réel, il augmenterait le risque de 1.12 fois (*Mahdavifar et al.,2018*).

6-6-Alimentation :

La consommation élevée de protéines, provenant de la viande et des produits laitiers, a été associée à des conditions rénales chroniques pouvant prédisposer au cancer du rein. D'autre part, un effet protecteur potentiel a également été identifié dans plusieurs études pour une forte consommation de légumes) (*Janout & Janoutová., 2004*).

Toutefois, les résultats d'études cas-témoins sont controversé concernant le café, qui peut être reconnu comme facteur de risque dans certaines études, alors que cette relation n'a pas été confirmé dans d'autres. En ce qui concerne la relation entre l'alcool et le cancer du rein, des études récentes ont rapporté une relation réciproque significative entre la consommation d'alcool excessive et le risque de ce cancer (*Mahdavifar et al.,2018*).

6-7- Dialyse chronique et Maladie kystique acquise :

Environ 35 à 47 % des patients sous dialyse depuis longtemps, présentent une maladie kystique acquise. Certains patients atteints de cette maladie développent une hyperplasie papillaire de l'épithélium des kystes, ce qui pourrait être l'origine du cancer des cellules rénales (CCR). La maladie kystique augmente donc le risque de développer un cancer du rein par dix (*Pascual & Borque.,2008*).

6-8-Les facteurs génétique :

Certains troubles génétiques héréditaires font augmenter le risque d'apparition du cancer du rein. Ces troubles génétiques ne sont pas très fréquents, et ne sont la cause que d'un faible pourcentage de tous les cancers du rein (2 à 4 %). Plusieurs syndromes héréditaires sont associés à un risque accru de cancer du rein, et plusieurs gènes responsables ont été identifiés. Avec l'augmentation du nombre de familles concernées, la description de ces syndromes contribue à la découverte de gènes mutés impliqués dans le développement du cancer du rein. Les patients présentant ces syndromes développent le cancer du rein à un âge précoce, et les lésions peuvent être multiples, bilatérales et hétérogènes (*Haas & Nathanson., 2014*). Parmi ces syndromes la maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est la plus fréquente en association avec ce cancer (*Maurin., 2013*).

7-Les bases moléculaires dans le cancer du rein :

Le cancer du rein implique plusieurs voies moléculaires dont les plus importantes sont : la voie VHL-HIF-VEGF en rapport avec l'angiogenèse, la voie PI3K/Akt/mTOR pour la survie cellulaire, et les voies EGF et MAP Kinases pour la croissance tumorale. Il existe cependant d'autres mutations spécifiques à certain cancer comme dans le carcinome tubulopapillaire, des mutations génétiques de MET et FH augmentent l'agressivité des tumeurs.

7-1 La voie VHL-HIF-VEGF : (Figure7)

Cette voie moléculaire joue un rôle crucial dans le cancer du rein à cellules claires (CCCR). Lorsqu'elle est activée, elle favorise la néo-angiogenèse tumorale (essentiellement VHL et HIF) en induisant la surexpression de facteurs pro-angiogéniques par les cellules tumorales, qui stimulent ensuite les cellules endothéliales, entraînant ainsi la formation de nouveaux vaisseaux sanguins tumoraux (*Edeline et al., 2011*).

Le gène von Hippel-Lindau (VHL) est un gène suppresseur de tumeur, dont l'altération est responsable de 40% des cancers sporadiques (*Bellihi., 2013*). Sa protéine sera non fonctionnelle à la suite d'une mutation germinale ponctuelle ou altération du promoteur sur le chromosome 3 (3p25.26) suivi d'une autre mutation touchant le deuxième allèle (*Choueiri et al., 2013*).

Cette protéine est normalement un facteur clé de la régulation de la voie de l'hypoxie dont l'acteur majeur est le facteur de transcription inductible en hypoxie (HIF) (*Hypoxia-Inducible Factor*), constitué de deux sous unités α et β (*Lenglet., 2019*). En temps normal, et en présence d'oxygène, la protéine VHL, avec un complexe multienzymatique, permet l'ubiquitination et la dégradation par le protéasome de la sous unité HIF α qui est constamment synthétisé (*Edeline et al., 2011*). Mais quand VHL est inactif à la suite d'une mutation, il ne dégrade plus HIF α , qui s'associe avec HIF β au sein du noyau et joue alors le rôle d'un facteur de transcription activant un ensemble de gènes intervenant dans l'angiogenèse, la prolifération et croissance cellulaire (*Mazumder et al., 2023*). Parmi les gènes activés dans ces conditions, le facteur de croissance VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) et ses récepteurs jouant un rôle important dans l'angiogenèse normale et pathologique en activant la néo-angiogenèse tumorale (*Méjean & Le Bret., 2008*).

Les mutations qui touchent le gène VHL sont multiples et la plus présente est une mutation ponctuelle affectant 75 % des cas et ciblent la séquence codante. Cependant, d'autres anomalies telles que des micro-délétions ou insertions, des délétions étendues ainsi qu'une hyper-méthylation du promoteur ont également été observées (*Rechsteiner., 2011*).

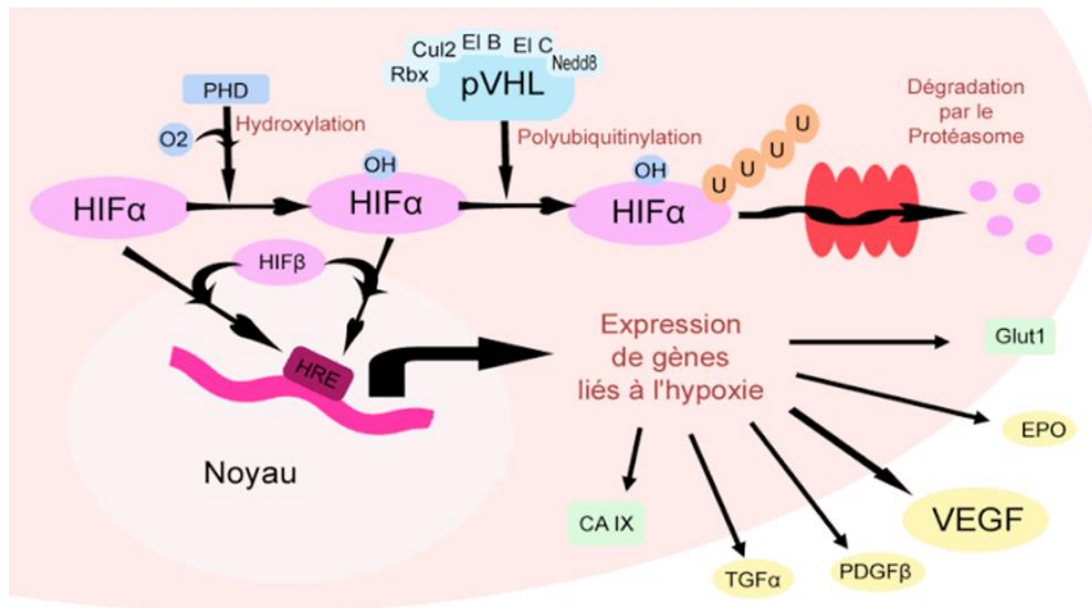


Figure 7 : Voie VHL/HIF/VEGF(*Edeline et al., 2011*).

7-2-La voie PI3K/AkT/mTOR : (Figure8)

Un autre chemin moléculaire apparaît également comme un élément clé dans la biologie du cancer du rein : la voie PI3K/AKT/mTOR. Ce chemin se situe en aval des récepteurs des facteurs de croissance, qui sont principalement des récepteurs à activité kinase tyrosine, et il fonctionne parallèlement à la voie des MAPKinases (*Mitogen-Activated Protein Kinases*). Elle influence essentiellement la régulation de l'apoptose (mort cellulaire programmée), mais aussi la croissance, la prolifération et la migration des cellules (*Lange.,2011*).

Dans la voie PI3K/AKT/mTOR, le récepteur active PI3K (*Phosphoinositide 3-Kinase*), qui à son tour active AKT régule ensuite de nombreux substrats, y compris mTOR (*Mechanistic Target of Rapamycin*) (*Edeline et al., 2011*). Dans le contexte du cancer du rein, mTOR exerce son action en intervenant dans plusieurs aspects du métabolisme tumoral, tels que la survie cellulaire et la prolifération en inhibant l'apoptose par activation des molécules anti-apoptotiques et favorisant l'entrée en cycle de division (*Edeline et al., 2011*).

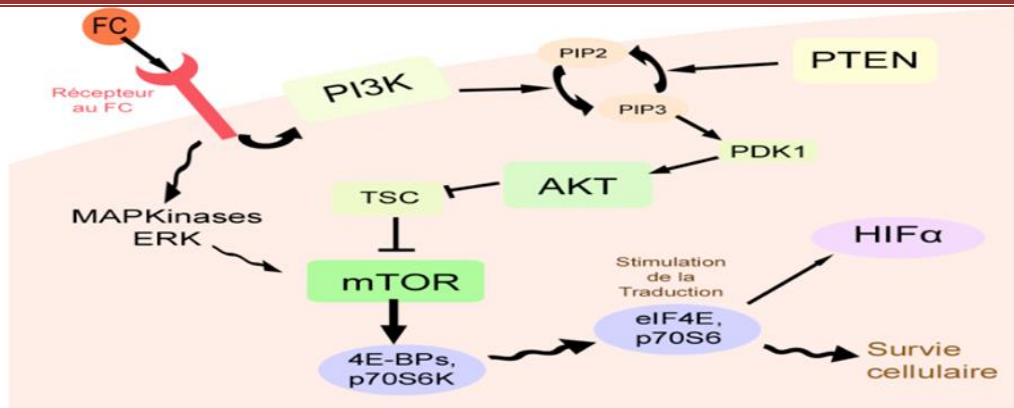


Figure 8 : Voie PI3K/Akt/mTOR (Edeline et al., 2011).

7-3-Les voies de l'EGF et des MAP Kinases :

Le récepteur de l'EGF (*Epidermal Growth Factor*) est une protéine transmembranaire appartenant à la classe des récepteurs à activité tyrosine kinase, faisant partie de la famille des récepteurs HER (*Human Epidermal Growth Factor Recepto*) ou ErbB (*Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene B*).

Lors de la fixation du ligand, le récepteur est activé après sa dimérisation par autophosphorylation de résidus tyrosine spécifiques dans son domaine intracellulaire. Cette phosphorylation déclenche l'activation de plusieurs voies de signalisation intracellulaire en aval dont la voie MAPK (Mitogen-activated protein kinase), activant au final, la transcription de gènes impliqués dans la prolifération, la migration, l'adhésion et la différenciation cellulaire, ainsi que dans la résistance à l'apoptose et l'angiogenèse (Lièvre & Laurent-Puig., 2010) (Laurenty et al., 2014).

7-4- Les voies de signalisation du CCR de type tubulo-papillaire :

Le carcinome papillaire du rein est l'un des types de tumeurs rénales les plus fréquents, représentant le deuxième type de cancer rénal après le carcinome à cellules claires. Ce cancer se divise en deux sous-types : le type 1, qui est généralement localisé et moins agressif, et le type 2, qui est plus agressif et peut présenter une progression plus rapide (Davody., 2021).

- Les voies de signalisation du carcinome rénal tubulo-papillaire de sous-type 1 ont été étudiées à partir de cas de carcinomes rénaux héréditaires à transmission autosomique dominante. Ces cas sont caractérisés par des mutations activatrices de l'oncogène MET, localisé sur le chromosome 7q31, entraînant la formation de carcinomes papillaires de type 1, multiples et bilatéraux, généralement d'apparition tardive (Pascual & Borque., 2008).

dans ces cas, MET y apparaît fréquemment surexprimé, et cette activation entraîne la stimulation de signaux favorisant la survie cellulaire, la prolifération et des modifications du cytosquelette (*Edeline et al., 2011*).

• Les voies de signalisation du carcinome rénal tubulo-papillaire de type 2 sont associées à une mutation génétique due à des mutations du gène FH (chromosome 1q42.3–q43). Les individus porteurs de cette mutation présentent une prédisposition accrue au développement de cancers dont le cancer rénal (*Pascual & Borque., 2008*).

8-Diagnostic :

Deux types d'examens sont nécessaires pour établir précisément un diagnostic du cancer du rein, des examens d'imagerie et un examen anatomo-pathologique

8-1-Les examens d'imagerie :

Ces examens regroupent les scanner et les IRM. Le scanner abdominal est l'examen le plus précis pour orienter le diagnostic. Son fonctionnement repose sur l'utilisation de rayons x qui balayent l'ensemble du corps. Cet examen permet d'obtenir des images en coupe de la région abdominale. Il confirme ou non la présence d'une tumeur rénale, précise la localisation et la nature.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être nécessaire pour affiner le diagnostic, et mieux caractériser certains types de tumeurs (*Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. n.d.*).

8-2-L'examen anatomopathologique :

L'analyse anatomopathologique est un examen visuel conduit par microscopie sur toute la tumeur ou alors une partie préalablement retirée. Il est indispensable pour confirmer ou non le caractère cancéreux de l'anomalie détectée par scanner ou IRM. Il apporte aussi les informations nécessaires pour caractériser la nature de la tumeur et son risque évolutif (*Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. n.d.*).

8-3-Le bilan d'extension :

Lorsque le diagnostic est confirmé, les médecins prescrivent des examens cliniques complémentaires pour connaître le degré précis d'évolution du cancer, et de rechercher d'éventuelles métastases. L'ensemble de tous ces examens réalisés permet d'établir le stade du cancer et de proposer la meilleure prise en charge adaptée au profil du patient (*Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. n.d.*).

9-Traitements :

Le choix du traitement dépend des caractéristiques du cancer : l'endroit où il est situé, son stade et grade, son degré d'extension, et son type histologique. Ces caractéristiques sont déterminées notamment grâce aux examens réalisés lors du bilan diagnostique (*Institut national du cancer. 2013*).

9-1-La chirurgie:

La chirurgie est le traitement principal du cancer du rein, quel que soit le stade de la maladie. Cependant, certaines opérations ne peuvent pas être réalisées chez certains patients en raison de leur état général.

Il existe deux types de chirurgie puisqu'elle peut être soit par néphrectomie partielle pour retirer seulement la région touchée du rein. La chirurgie peut aussi être par néphrectomie totale lorsque la tumeur est plus grande (T1 volumineux, T2 à T4) ou lorsqu'elle a une localisation particulière dans l'organe. Dans ce cas, le rein est complètement retiré.

Enfin, chez les patients qui ont une fonction rénale altérée, et avec un seul rein ou avec une atteinte simultanée des deux reins, le chirurgien réalisera une chirurgie conservatrice en enlevant le tissu malade tout en laissant en place suffisamment de parenchyme pour que le rôle normal des reins soit assuré (*Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. n.d.*).

9-2-La radiothérapie :

Elle est peu utilisée dans le traitement du cancer du rein, hormis pour les patients atteints de tumeurs très avancées. Elle consiste à traiter localement le patient avec des rayonnements ionisants dotés d'une forte énergie. Ces rayons réduisent le volume des métastases en détruisant les cellules qui les composent. La radiothérapie est administrée de façon à cibler le plus précisément possible le tissu tumoral en évitant au maximum de toucher les tissus sains alentours (*Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. n.d.*)

9-3-La chimiothérapie :

La chimiothérapie peut être envisagée dans de rares cas ou dans le cadre d'essais cliniques lorsque d'autres traitements n'ont pas fonctionné. Elle est généralement inefficace pour la plupart des cancers du rein (*The StayWell Company, LLC., 2025*).

9-4-Les traitements médicamenteux :

Un traitement médicamenteux n'est prescrit qu'aux patients ayant un cancer du rein métastatique. Il peut être envisagé seul ou après une néphrectomie.

a-L'immunothérapie : Jusqu'en 2007, les cytokines telles que l'IL-2 et l'INF-2a étaient les seuls traitements disponibles pour le cancer du rein. Cependant, leur efficacité limitée et le

développement des thérapies ciblées ont entraîné une diminution de leur utilisation, en particulier de l'IL-2. Aujourd'hui, les cytokines sont principalement utilisées dans des cas très spécifiques, pour des patients avec un carcinome à cellules claires avec de bons facteurs pronostiques. L'INF-2a est utilisé en association avec le bévacizumab pour traiter le cancer du rein avancé ou métastatique en première ligne. L'immunothérapie offre de nouvelles perspectives, avec des études prévues sur un nouvel anticorps ciblant la voie PD-1 (*Guy et al., 2013*).

b- Les thérapies ciblées : Les thérapies ciblées sont des médicaments capables de s'attaquer spécifiquement aux cellules de la tumeur. Il existe plusieurs types de thérapies ciblées qui se distinguent par leur mécanisme d'action. Dans le cancer du rein, on utilise essentiellement les traitements antiangiogéniques, qui diminuent la formation des vaisseaux sanguins autour des métastases ou des cellules tumorales ayant échappé à l'opération, et les inhibiteurs de mTOR (mammalian target of rapamycin, contrôleur central de la croissance cellulaire) qui ciblent l'un des mécanismes responsables de la multiplication anormale des cellules cancéreuses (*Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. n.d.*)

Chapitre I I

La protéine P53

1-Le gène P53 :

Le gène p53 (ou TP53 tumor protein 53) a été découvert en 1979 par Lane et Crawford. Il joue un rôle essentiel en tant que gène suppresseur de tumeurs, contribuant à la préservation de la stabilité du génome. Il est situé sur le bras court (p) du chromosome 17, au locus 17p13.1 (**Figure 9**), une région sujette à des pertes alléliques.

Le gène p53 comporte 20 303 paires de bases réparties sur 11 exons, dont les exons 2 à 11 codent pour la protéine p53. La majeure partie de la séquence codante est concentrée sur une région de 3 066 paires de bases (**Figure 10**).

Le gène produit un ARN messager (ARNm) dont la taille varie entre 2,2 et 2,5 kb (*Chopin et al.,2005*), (*Tanaka et al.,2018*).

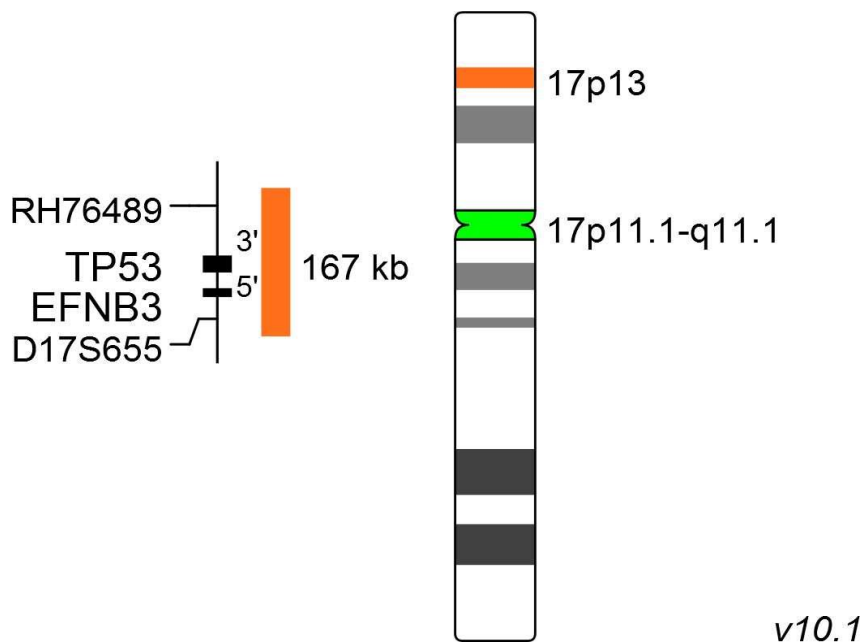


Figure 9 : Localisation du gène TP53 sur le chromosome 17p13 (*Drach et al.,1998*).

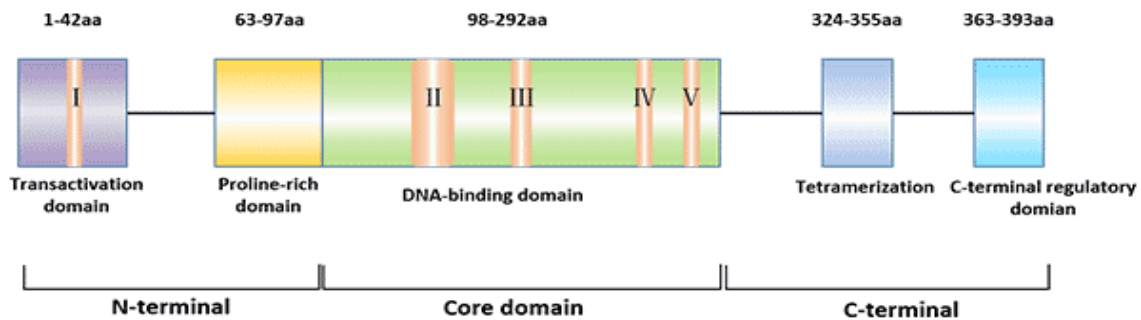


Figure 11 : La Structure fonctionnelle de la protéine TP53 (*CUSABIO Team. (n.d).*)

3-Fonction de la protéine p53 :

La protéine p53 est activé quand la cellule est endommagée afin d’essayer d’éviter que la cellule ne devienne cancéreuse. Cette activation peut avoir comme objectif :

- soit de contrôler le cycle cellulaire en le ralentissant ou en le bloquant afin de favoriser la réparation,

- soit d’induire la mort cellulaire programmée ou l’apoptose, afin d’éviter que celle-ci ne se transforme en cellule tumorale (*Ray., 2022*).

L’arrêt du cycle cellulaire par p53 est médié par des gènes cibles transcriptionnels tels que p21, 14-3-3 σ et reprimin, qui ralentissent le passage des phases G1/S et G2/M.

Lors de l’apoptose, La p53 agit comme un régulateur du processus apoptotique qui peut moduler les points clés de contrôle de la mort cellulaire programmé. Le gène Bax est alors directement induit par la protéine p53 pour favoriser la libération du cytochrome c dans la mitochondrie, activant ainsi plusieurs caspases nécessaires à l’induction de l’apoptose. De plus, p53 peut induire directement l’expression des protéines de la famille Bcl-2 qui vont augmenter le taux des protéines pro-apoptotiques et favorise la libération des protéines apoptogènes des mitochondries. En outre, L’apoptose est strictement régulée et la p53 va pouvoir soit inhiber la transcription de gènes anti-apoptotique ou induire des gènes pro-apoptotiques selon la balance cellulaire.

En ce qui concerne la réparation de l’ADN, la p53 augmente strictement l’expression des gènes GADD45, XPC et p53 R2, qui jouent un rôle clé dans la réparation des dommages à l’ADN. Lorsque les cellules subissent des dommages mineurs à l’ADN, ces anomalies sont

réparées pendant l'arrêt du cycle cellulaire, ce qui permet aux cellules de survivre tout en détruisant les cellules ayant subi des dommages importants à l'ADN (*Tanaka et al., 2018*).

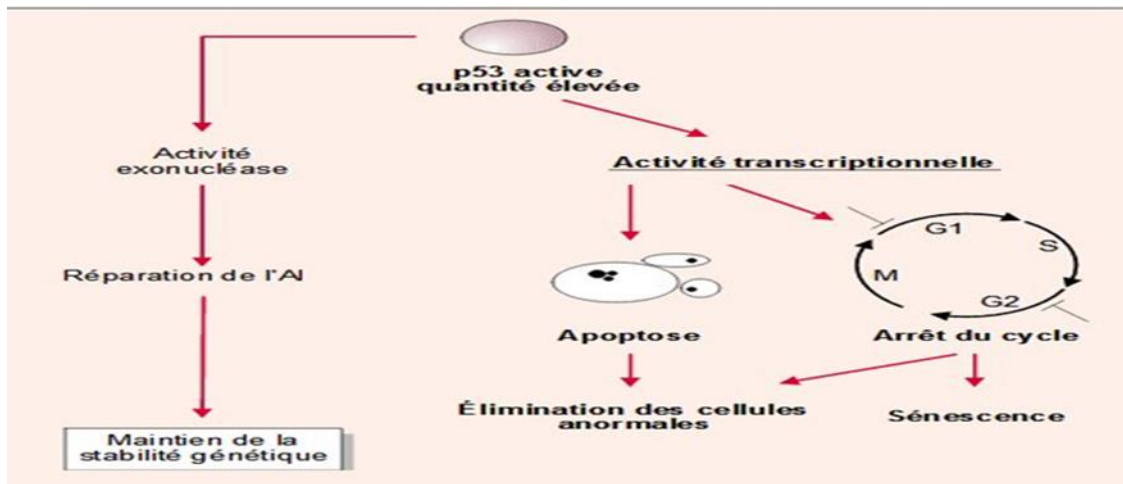


Figure12 : Mode d'action de la protéine p53 dans le maintien de la stabilité génétique (*Soussi, T. 2000*).

En condition normale, l'expression de p53 est très faible. Cependant, lors d'un stress cellulaire comme un dommage à l'ADN, la protéine p53 est fortement synthétisée, activée et s'accumule alors dans le noyau pour jouer son rôle de facteur de transcription.

4-La relation de la P53 et le cancer :

Au cours des quarante dernières années, les recherches ont mis en évidence le rôle crucial de la p53 en tant que suppresseur tumoral, intervenant dans plusieurs processus cellulaires, notamment le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, l'induction de l'apoptose, la sénescence cellulaire et la régulation des mécanismes métaboliques (*Tornesello, M. L., 2024*). Cette protéine est codée par le gène TP53, dont les altérations sont présentes dans 50% des cancers humains. Dans plus de 90 % des cas, ces altérations prennent la forme de mutations ponctuelles, majoritairement de type faux-sens (*Soussi, T., 2000*) (*Jaber, S. et al., 2013*). Cependant, certaines tumeurs ne présentent pas de mutation apparente de TP53, mais l'activité de p53 peut être inhibée par d'autres mécanismes, tels que la surexpression de ses inhibiteurs MDM2 et MDM4, l'altération des voies de signalisation en amont de p53, ou encore la présence d'inhibiteurs viraux. Ainsi, même en l'absence de mutations directes de TP53, ces mécanismes alternatifs peuvent neutraliser la fonction de p53, favorisant ainsi la progression tumorale (*Chollat-Namy., 2020*).

5-Mutations et polymorphismes du gène p53 :

Le gène p53 est l'un des plus fréquemment mutés dans les cancers humains, avec des altérations présentes dans plus de 50 % des cas de cancer (*Malhotra et al., 2023*) (*Mandal., 2024*). Son inactivation peut résulter de mutations directes ou de mécanismes indirects tels que l'interaction avec des protéines virales ou la surexpression de MDM2 (*Soussi & Bérout., 2001*).

Les mutations du gène P53, sont majoritairement des mutations faux-sens, dans lesquelles un seul nucléotide est remplacé par un autre, et la protéine contient seulement une seule substitution d'acide aminé. Ces mutations, associées au cancer, sont très diverses dans leur emplacement dans la séquence qui code pour la p53 et peuvent toucher plusieurs exons. Leur effet sur la stabilité thermodynamique de la protéine p53 est aussi diversifiés mais la grande majorité des mutations résultent d'une perte de capacité de p53 à se lier à l'ADN par une modification du domaine de liaison à l'ADN et une perte de la possibilité d'activer la transcription des gènes cibles de p53, favorisant ainsi la progression tumorale (*Bouali., 2008*).

Environ 30 % des mutations concernent six codons clés : 175, 245, 248, 249, 273 et 282 et sont fréquentes dans tous les types de cancers. Par ailleurs, 51 % des mutations ponctuelles sont des transitions G:C → A:T, dont 59 % affectent des sites CpG. La méthylation de ces sites et la désamination de la 5-méthylcytosine favorisent la transition C → T, contribuant ainsi à l'instabilité du TP53 et à la progression des cancers (*Soussi et al., 2002*).

D'autre part, plus de 80 polymorphismes du gène TP53 ont été répertoriés et confirmés dans les populations humaines (IARC TP53 Database, R13). La grande majorité (90 %) est localisée dans les introns, hors des sites d'épissage, ou dans des exons non codants. Peu d'entre eux ont fait l'objet d'analyses fonctionnelles ou d'études sur leur influence potentielle sur le risque de cancer, ils peuvent augmenter le risque de cancer et affecter la réponse à des schémas thérapeutiques (*Olivier et al., 2010*).

Les études ont montré que certains polymorphismes, tels que P47S et R72P, influencent la fonction de la voie p53, pouvant ainsi affecter la réponse cellulaire. En revanche, d'autres polymorphismes, comme V217M et G360A, n'ont montré aucune relation avec un risque accru de cancer, bien qu'ils soient présents (*Whibley et al., 2009*).

Parmi les polymorphismes les plus importants, on cite :

5-1- Le polymorphisme Pro 47 Ser :

P47S Proline / Sérine est un polymorphisme rare situé dans le domaine transactivateur de p53, résultant d'une substitution de la base C par T au codon 47. Il a été identifié uniquement chez les populations d'origine africaine, avec une fréquence allélique d'environ 5 %.

La phosphorylation du site S46 de p53 joue un rôle clé dans l'activation des gènes pro-apoptotiques, un processus renforcé par les enzymes p38 et HIPK2. Cette activation dépend de la présence d'une proline en position 47, qui aide à orienter ces kinases vers le site de phosphorylation (*Whibley et al.2009*).

5-2- Le polymorphisme Arg 72 Pro :

Le polymorphisme Arg72Pro (rs1042522) est l'un des polymorphismes les plus étudiés, résultant du remplacement de l'arginine (Arg) par la proline (Pro) ou inversement. Il est connu pour son impact sur les fonctions biologiques de P53. Le codon 72 du gène p53 contient soit la séquence CCC, qui code pour la proline (p53-P72), soit CGC, qui code pour l'arginine (p53-R72). Les analyses comparatives des séquences chez les primates non humains suggèrent que p53-P72 est la forme ancestrale.

Le codon 72 est situé dans l'exon 4 de la région du gène TP53 qui code pour le domaine riche en proline, lequel se trouve entre le domaine transactivateur N-terminal et le domaine de liaison à l'ADN (DBD).

Étant donné que la voie P53 est hautement régulée, il a été proposé que le polymorphisme Arg72Pro (rs1042522), affectant le gène TP53, pourrait modifier la réponse de P53 en influençant les gènes qu'il active. Différentes études ont confirmé cette hypothèse, révélant que la variante p53 72Arg favorise davantage l'apoptose, tandis que la variante p53 72Pro joue un rôle clé dans l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN, influençant ainsi potentiellement la susceptibilité au cancer en fonction du profil génétique des individus (*Abderrahmane et al., 2017*)(*Whibley et al., 2009*).

5-3-Le polymorphisme Val 217 Met et Gly 360Ala :

Le polymorphisme p53-217 valine / méthionine est le seul polymorphisme trouvé dans le DBD de p53, qui pourrait être susceptible d'influer sur l'activité de protéine. Sa fonction a été testée uniquement dans la levure et la variante, p53-217Met a montré une capacité de transactivation accrue. Une étude effectuée sur la levure montre que l'induction de certains gènes p53 est légèrement diminué avec la variante p53-360Ala . Cependant, il n'y a pas de confirmation du rôle de ces SNPs dans un système de mammifère ou même dans les cancers humains (*Soussi et al. 2002*).

Matériel

Et

Méthodes

Population étude :

Notre étude rétrospectif descriptif est basé sur une population d'étude composé de 30 patients atteints d'un cancer du rein, tous originaires de la wilaya de Khenchela, mais recrutés dans différents centres hospitaliers de lutte contre le cancer, soit le Centre Anti-Cancer de Batna, soit l'Établissement Hospitalier Spécialisé en Uro-néphrologie (EHS Daksi Constantine).

Cet échantillon comprend des malades ayant été hospitalisés durant la période comprise entre janvier 2022 et mars 2025, des deux sexes, avec des âges variants entre 39 et 70 ans.

Méthodes :

Afin de collecter les informations essentielles à cette étude, un questionnaire détaillé a été conçu et complété sur la base de l'analyse des 30 dossiers médicaux des patients suivis dans les services spécialisés.

Cette étude comporte deux aspects différents, d'abord nous allons examiner la distribution des patients en fonction de divers critères, notamment l'âge, le sexe, les antécédents médicaux personnels et familiaux, les facteurs de risque, les manifestations cliniques, le type histologique ainsi que les méthodes diagnostiques employées.

L'analyse de ces paramètres permettra de mieux comprendre le profil épidémiologique et clinique du cancer du rein dans la population de la wilaya de Khenchela.

Dans un deuxième temps nous allons nous intéresser à l'étude de deux polymorphismes de la P53 à savoir, le polymorphisme Arg72pro sur l'exon 4 et le polymorphisme Arg 175 histidine sur l'exon 5. Cependant, nous n'avons pas pu réaliser les techniques moléculaires et nous avons directement exploité les résultats présents sur les dossiers des malades.

Nous avons inclus des malades ayant un cancer du rein quel que soit le type histologique et dont le dossier comporte le résultat de l'étude moléculaire

Résultats

et

Discussion

1-Répartition des patients par tranches d'âge :

L'âge de nos patients varie entre 36 et 78 ans, avec une moyenne de 59.77 ans. Aucun patient n'a moins de 30 ans. La figure 13 montre clairement que la tranche d'âge la plus représentée est celle de [60-70 ans], constituant 43 % de notre population d'étude, suivie de la tranche [50-60 ans], qui représente 33%.

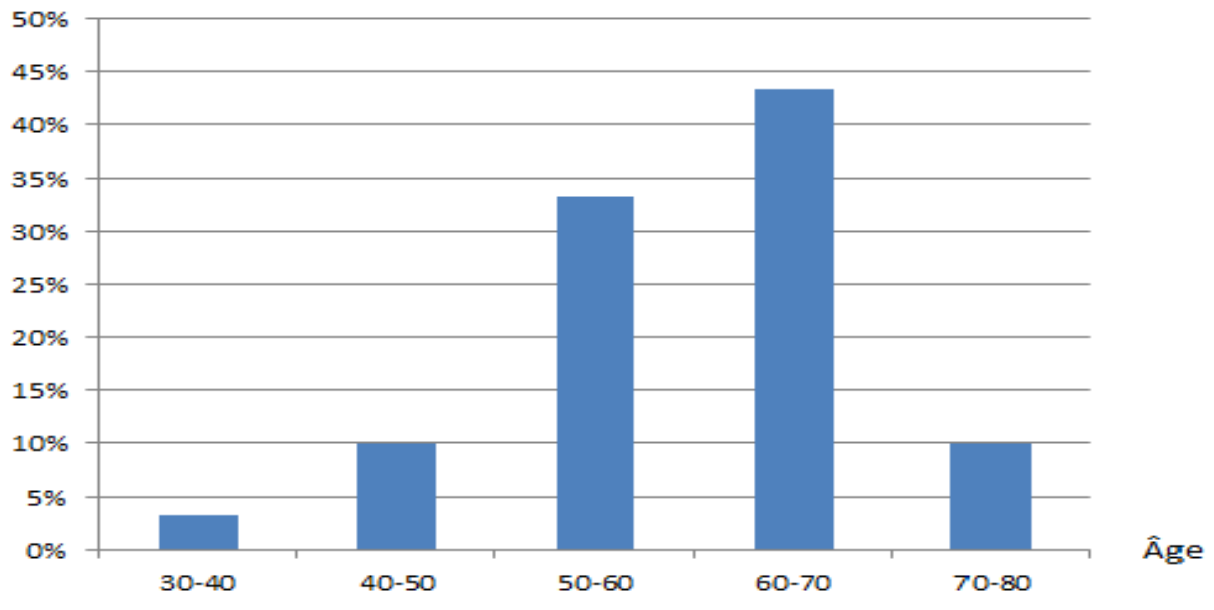


Figure 13 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Cette répartition selon l'âge indique que le cancer du rein peut toucher les individus à tout âge. Cependant, son incidence augmente avec l'avancée en âge, devenant plus fréquent après l'âge de 50 ans, puis son risque commence à diminuer après 70 ans. Ces résultats concordent avec ceux observés dans d'autres population (*Janout, V., & Janoutová, G.,2004*) (*Bahadoram et al.,2022*).

Il a été rapporté que le vieillissement de la population semble expliquer, l'augmentation de l'incidence des tumeurs rénales chez les patients âgés, par des mécanismes de fragilisation immunitaires dus à l'âge avancés (*Bray et al., 2018*)

2-Répartition des patients du cancer du rein en fonction du sexe :

Nos résultats montrent une prédominance marquée des hommes, avec 20 patients de sexe masculin, à savoir 67 % des cas contre seulement 10 femmes représentant 33 % de la population d'étude. Le sexe ratio est estimé à 2, indiquant que le nombre de cas enregistrés chez les hommes est deux fois plus élevé que chez les femmes.

Tableau 2 : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Homme	Femme	Total
Nombre	20	10	30
Pourcentage	67%	33%	100%

Ainsi, nous en concluons que les hommes sont plus susceptibles de développer un cancer du rein que les femmes, Et ces résultats sont analogue à d'autres études (*Mahdavifar et al.,2018*) (*Mahdi, Y.,2012*). Cependant, nos résultats sont divergents avec d'autres travaux qui montre une prédominance de malades de sexe féminin (*Khafaja et al, 2015*) (*fall et al, 2011*)

L'incidence d'atteinte par le cancer rénal chez les femmes est inférieure à celle des hommes et cette différence pourrait être expliqué par une plus grande exposition des hommes par rapport aux femmes à un certains nombres de facteurs de susceptibilité tel que les expositions professionnelles et le tabagisme (*Janout, V., & Janoutová, G.,2004*).

3-Répartition des patients selon les antécédents personnels et familiaux :

3-1-Antécédents personnels :

Parmi les patients étudiés, 25 cas soit 83% avaient un antécédent personnel, et 5 patients seulement ne présentaient aucun antécédents personnels (17%). L'analyse de ses antécédents médicaux personnels patients montre que l'hémodialyse est le facteur le plus fréquent, avec 27 % des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique nécessitant une dialyse.

Ensuite, on retrouve l'hypertension artérielle (HTA) chez 20 % des patients, un facteur souvent associé aux maladies rénales chroniques.

La comorbidité est fréquente parmi les patients, avec 17 % présentant à la fois une hypertension et un diabète, et 3% présentant l'hypertension associée à des troubles thyroïdiens ou à l'hémodialyse (3 %). Les autres facteurs, tels que les infections urinaires chroniques, la lithiase vésicale et le diabète seul, apparaissent à des proportions plus faibles (3 à 7 %), suggérant un rôle moindre par rapport aux facteurs précédemment cités.

Tableau3 : Répartition des patients selon les antécédents personnels

Antécédents personnels	Nombre	Pourcentage
Hémodialyse	8	27%
HTA (hypertension artérielle)	6	20%
Sans antécédents	5	17%
HTA + Diabète	5	17%
HTA+ Thyroïde	1	3%
HTA+ hémodialyse	1	3%
Infection urinaire	1	3%
LITHIASE Vésical	1	3%
Diabète	2	7%

L'hémodialyse est le seul facteur parmi les facteurs mentionnés qui est reconnu comme un facteur de risque avéré du cancer du rein. Des études précédentes ont souligné son rôle dans l'augmentation de la probabilité d'apparition de ce type de cancer (*Janout, V., & Janoutová, G.,2004*).

3-2- Antécédents familiaux :

Concernant les antécédents familiaux ; 77% des patients ne présentaient pas d'antécédents familiaux, et 23% présentaient des antécédents familiaux par la présence de ce cancer dans leur famille.

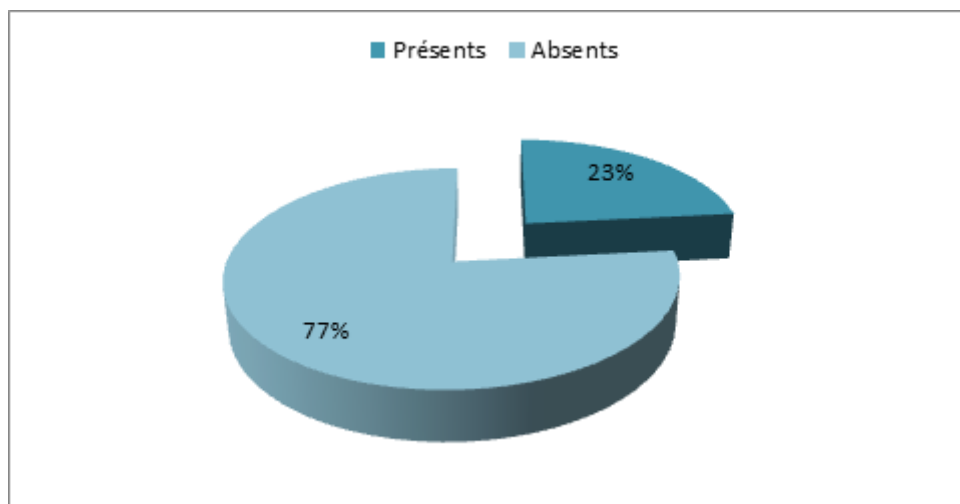


Figure 14: Répartition des patients selon les antécédents familiaux.

Il est connu que le cancer du rein peut exister sous plusieurs formes héréditaires, où les facteurs génétiques et les polymorphismes jouent un rôle dans l'augmentation du risque de développement de la maladie. Cependant, d'après les données recueillies, les cas étudiés semblent appartenir à une forme sporadique (non héréditaire) du cancer.

4-Répartition des patients selon les symptômes révélateurs :

Le tableau 4 représente la répartition des patients selon les symptômes retrouvés dans notre population d'étude. Les symptômes décrits sont l'hématurie, la présence d'une masse lombaire, une douleur dorsale et une douleur rénale. L'étude a montré que l'hématurie était le symptôme le plus fréquent, affectant 20 patients de notre population représentant 67 % des patients. Concernant, les autres symptômes locaux qui ont été observés, on retrouve la douleur rénale chez 17 % des cas, la douleur dorsale chez 10 % des malades, et la masse lombaire a été détectée chez 7 % des patients.

Tableau4: Répartition des patients selon les symptômes

Symptômes	Nombre	Pourcentage
Hématurie	20	67%
Masse lombaire	2	7%
Douleur dorsal	3	10%
Douleur rénal	5	17%
Total	30	100%

5-Répartition des patients selon les types histologiques :

La répartition des malades selon le type histologique est représentée dans le tableau5. Nos résultats montrent que le carcinome à cellules rénales claires (ccCCR) représente la majorité des cas avec 57 % des malades, suivi du carcinome tubulo-papillaire (pCCR) avec 23 %, puis vient en troisième position le carcinome à cellules chromophobes (chCCR) avec 17 %, et enfin le carcinome du tube collecteur de Bellini (TCB) est le moins présent avec 3 %.

Tableau5 : Répartition des patients selon le type histologique.

Type Histologique	Nombre	Pourcentage
ccCCR	17	57%
pCCR	7	23%
chCCR	5	17%
TCB	1	3%
Total	30	100%

Ces résultats que nous avons obtenus diffèrent de ceux rapportés dans les études similaires scientifiques précédentes. En effet, le carcinome rénal à cellules claires (ccCCR) est souvent le plus fréquent mais avec un pourcentage beaucoup plus important avec 70 à 75 % des cas (*Thouvenin et al., 2020*). Le carcinome tubulo-papillaire représente quant à lui entre 10 et 15 % des carcinomes rénaux (*Combes et al., 2005*), tandis que le carcinome à cellules chromophobes constitue environ 5 % des cas (*Yddoussalah et al., 2018*). Enfin, le carcinome du tube collecteur de Bellini reste une forme rare, représentant environ 1 % des cancers du rein (*El Bahri et al., 2017*).

Cette divergence pourrait s'expliquer par la taille réduite de notre échantillon, qui ne comprend que 30 patients, ce qui limite la représentativité et peut influencer la répartition des types histologique observée.

6-Répartition des patients selon les stades TNM :

En ce qui concerne la répartition des patients en fonction des stades TNM, nos résultats montrent que la majorité des patients ont été diagnostiqués au stade III du cancer du rein, soit 17 patients sur 30, ce qui représente 57 % des cas. Le stade II a été observé chez 8 patients, représentant 27 % de nos malades, tandis que le stade I n'a été identifié que chez 5 patients, soit 17 % de l'échantillon. Le stade IV est totalement absent.

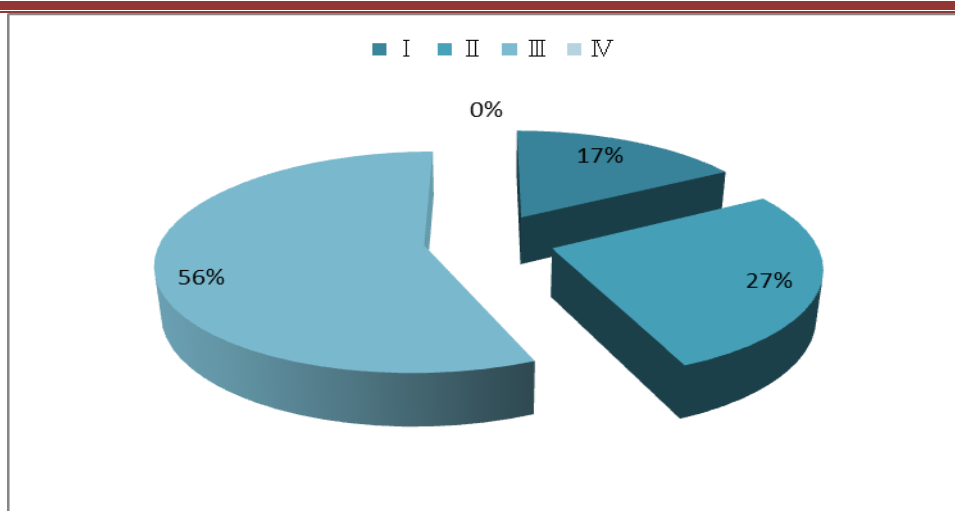


Figure 15 : Répartition des malades selon les stades TNM

Les résultats de notre étude ont montré qu'une proportion importante de patients, environ 57 %, ont été diagnostiqués au stade III du cancer du rein. Ce stade se caractérise par une extension de la tumeur au-delà du tissu rénal, sans toutefois franchir les limites de la loge rénale ni présenter de métastases à distance. Cela correspond à la classification clinique T3-N0-M0 ou T1 à T3-N1-M0, où la tumeur est volumineuse ou localement avancée, avec parfois une atteinte d'un seul ganglion lymphatique, mais sans dissémination systémique. Cela confirme que les patients sont souvent diagnostiqués à un stade localement avancé, ce qui reflète probablement un retard de détection ou un manque de sensibilisation aux symptômes précoces. Ce résultat est similaire à d'autres études qui prouvent le profil silencieux de ce cancer jusqu'à un stade avancé (*Davody, 2015*).

7-Répartition des patients selon le statut tabagique et la consommation d'alcool:

Les seuls facteurs de risque relevés dans les dossiers médicaux de nos patients sont la consommation de tabac et d'alcool.

Parmi les 30 patients inclus dans notre étude, 15 malades, soit 50 % de la population étaient fumeurs et 15 malades soit 50 % ne l'étaient pas. Il y a donc autant de fumeurs que de non-fumeurs.

Tableau 6 : Répartition des patients selon le statut tabagique.

Facteur de risque	Tabagisme	Pourcentage
fumeurs	15	50%
Non-fumeurs	15	50%
Total	30	100%

De nombreuses études indiquent que le tabagisme est l'un des principaux facteurs de risque du cancer du rein. Il contribue au développement de la maladie à travers plusieurs mécanismes, notamment l'exposition à des composés cancérigènes, l'hypoxie et le stress oxydatif chronique. Les recherches ont également montré que le risque de développer un cancer du rein augmente de manière proportionnelle avec le nombre de cigarettes consommées par jour, ce risque pouvant atteindre une augmentation de 60 % à 100 % chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (*Mahdavifar et al.,2018*). Ceci n'a pas pu être confirmé dans notre population

Pour la consommation d'alcool, nos résultats montrent que le pourcentage de patients consommant de l'alcool dans l'échantillon est de seulement 13 %, contre 87 % de patients non consommateurs.

Tableau 7 : Répartition des patients selon la consommation d'alcool

Facteur de risque	Alcool	Pourcentage
Consommateur	4	13%
Non-consommateur	26	87%
Total	30	100%

Ce pourcentage reste faible, et peut limiter la capacité à évaluer avec précision la relation entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du rein. En revanche, certaines études suggèrent un lien entre la consommation d'alcool et une augmentation de ce risque, mais les études analytiques n'ont pas pu confirmer cette association, présentant plutôt des résultats contradictoires (*Janout et al.,2004*).

Cette divergence des résultats reflète la difficulté de tirer une conclusion définitive quant à l'existence d'une relation causale entre la consommation d'alcool et le cancer du rein.

8- Répartition des patients en fonction du moyen de diagnostic utilisé :

Le diagnostic du cancer du rein repose sur plusieurs examens. D'après notre étude menée sur 30 patients, l'échographie s'est révélée être l'examen le plus fréquemment utilisé, avec un taux de recours de 73 %. Ce résultat met en évidence non seulement l'efficacité de l'échographie dans la détection des tumeurs rénales, mais aussi sa large disponibilité, sa rapidité d'exécution et son coût abordable.

Tableau 8 : Moyens de diagnostic utilisés chez les patients

Diagnostic	Echographie	Scanner	Total
Nombre	22	8	30
Pourcentage	73%	27%	100%

En revanche, le scanner n'a été utilisé que dans 27 % des cas, bien qu'elle soit plus précise pour confirmer le diagnostic. Cette faible utilisation est due à une accessibilité plus limitée et à un coût élevé, ce qui constitue un obstacle dans certains établissements de santé, notamment dans les zones disposant de ressources limitées. Ceci a également été confirmé par plusieurs études (Davody.,2015)

9- Répartition du polymorphisme Arg 72 Pro de l'exon 4:

La recherche du polymorphisme Arg72Pro porté par l'exon 4 du gène p53 se fait en utilisant la technique de la PCR-RFLP. On commence donc par une amplification par PCR d'une partie du gène p53 grâce à un couple d'amorce spécifique, suivie par une électrophorèse de contrôle sur gel d'agarose pour contrôler les produits PCR. L'RFLP se fait par une digestion de ce produit PCR par l'enzyme de restriction Bsh1236I, suivie d'une révélation des produits de digestion par migration électrophorétique sur gel d'agarose.

Ce polymorphisme qui est la variation d'un seul nucléotide dans le codon 72 qui passe de (CCC) à (CGC) modifiant l'acide aminé est accompagné par un polymorphisme de longueur donnant soit :

- * un seul fragment de 279pb dans le cas de l'homozygote sauvage (CC)
- * deux fragments de 160 et 119pb chez l'homozygote muté (GG)
- * trois fragments de 279, 160 et 119pb chez l'hétérozygote (CG)

Malheureusement, Nous n'avons pas pu réaliser les techniques moléculaires, nous nous sommes contentés de prendre les résultats présents dans les dossiers des patients. Nous avons alors calculé les fréquences génotypiques dans notre population d'étude.

Le génotype sauvage (CC) a enregistré la fréquence la plus élevée dans l'échantillon, représentant 47 % des individus (14 sur 30) et correspondant au couple (proline/proline). Il est suivi du génotype hétérozygote (GC) correspondant à l'échelle protéique au couple (proline/arginine), présent chez 33 % des individus. Tandis que le génotype GG, représentant les homozygotes mutés et le couple (arginine/arginine), est le moins fréquent avec seulement 20 %.

Tableau 9 : Répartition des génotypes au niveau de l'exon 4

L'exon 4	GG	GC	CC	Total
Nombre	6	10	14	30
Pourcentage	20%	33%	47%	100%

Ces trois variantes de p53 semblent être différents à la fois de manière biochimique et fonctionnelle altérant la fonction de la p53, car ce polymorphisme est situé dans un domaine riche en proline entre le domaine transactivateur N-terminal et le domaine de liaison à l'ADN pour réaliser ces multiples fonctions tel que l'induction de l'apoptose et la réparation.

Le génotype CC est alors le génotype prédominant dans notre population. Nos résultats sont en accord avec une étude qui a montré que le génotype Pro/Pro de p53 augmente le risque de développer un carcinome rénal à cellules claires (RCC), en particulier en présence de niveaux élevés d'arsenic. Il a été rapporté que les individus porteurs de ce génotype présentent une capacité réduite à métaboliser l'arsenic, ce qui accentue ses effets toxiques favorisant la cancérogenèse (*Huang et al.,2011*).

l'influence du polymorphisme Arg 72Pro a été étudié avec d'autres cancers, il serait alors aussi associé à la survenue du cancer colorectal et le cancer de l'endomètre (*Abderrahmane et al.,2017*) (*Derbal et al.,2017*).

Dans notre étude nous n'avons pas pu établir le rôle de ce polymorphisme dans la susceptibilité d'apparition du cancer rénal car nous n'avons pas de données de la répartition de ces génotypes dans une population témoin qui serait appariées à la population malade.

10- Répartition de la mutation R175 H de l'exon 5 :

La mutation R175H (histidine 175 arginine) est une mutation localisée dans le domaine de liaison à l'ADN de p53 à la suite d'une substitution modifiant le codon 175 de CGC à CAC. Cette mutation entraîne la perte de la liaison à l'ADN, ce qui entraîne une résistance à l'apoptose, un échec de l'arrêt G1, une diminution de la stabilité génomique et une promotion de la cancérisation.

La mise en évidence de cette mutation se fait par l'amplification d'une séquence cible de 105pb de l'exon 5, les fragments amplifiés sont ensuite visualisés dans un gel d'agarose à 2%. Une digestion enzymatique à l'aide de l'enzyme Hha I permet de distinguer entre l'allèle sauvage avec l'obtention des fragments de 64, 23 et 18pb et l'allèle muté avec la présence des

Résultats et Discussion

fragments de 87 et 18pb à la suite d'une abolition d'un site de restriction de l'enzyme. Les fragments de restriction sont alors séparés par électrophorèse sur gel d'agarose à 4 %.

Cette mutation a été analysé dans notre population d'étude, vu que les dossiers de patients présentaient l'information de la présence (symbolisé par +) ou l'absence (symbolisé par -) de cette mutation.

Nos résultats ont montré que cette mutation était présente chez une seule personne, soit 3 %, tandis qu'elle était absente chez les 29 autres malades, représentant 97 % de l'échantillon.

Tableau 10 : Répartition de la mutation de l'exon 5

L'exon 5	Présence	Absence	Totale
Nombre	1	29	30
Pourcentage	3%	97%	100%

Ces résultats indiquent que cette mutation de l'exon 5 est relativement rare dans le cas du cancer du rein, suggérant ainsi que cette mutation ne serait pas associé au développement de ce type de cancer.

Les études scientifiques montrent que l'exon 5 est l'une des régions les plus sensibles du gène TP53, car les mutations qui y surviennent sont considérées comme des facteurs clés dans le développement de plusieurs cancers, en particulier le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) et le cancer du sein. Plusieurs études, telles que celles de (*Mitsudomi et al.,1995*)(*Vega et al.,1997*), ont montré que les mutations dans cet exon sont clairement associées à une évolution défavorable de la maladie et à une propagation rapide, notamment dans le cas du cancer du poumon.

En ce qui concerne le cancer du rein, il n'existe actuellement pas de preuves solides établissant un lien direct et important entre les mutations de l'exon 5 et le carcinome rénale. Cela pourrait expliquer la faible représentation génétique de cet exon dans notre échantillon.

Conclusion

et

Perspectives

Conclusion et perspectives :

Le nombre de nouveau cas de cancer du rein ne cesse d'augmenter et il devient de nos jours un véritable problème de santé public.

Ce travail a pour objectif d'établir le profil du malade ayant un cancer du rein et d'étudier la relation potentielle entre des mutations génétiques au niveau des exons 4 et 5 du gène p53 et la survenue de ce cancer, à travers une analyse rétrospective des dossiers de patients atteints de ce cancer et originaire de la wilaya de Khenchela.

Nos résultats ont montré que ce cancer touche préférentiellement les personnes de plus de 60 ans et de sexe masculin. Le type histologique le plus fréquent est le ccRCC, et le stade III était majoritaire.

Concernant l'aspect moléculaire, nos résultats ont montré qu'il n'existe pas de lien direct et confirmé entre la mutation au niveau de l'exon 4 et la survenue du cancer du rein. En revanche, la mutation de l'exon 5 était presque absente dans la population étudiée affaiblissant ainsi l'hypothèse de sa contribution à cette pathologie.

Pour développer ce travail et parvenir à des résultats plus précis, il est nécessaire :

- D'élargir l'étude en incluant un échantillon plus vaste et plus diversifié de patients, afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs et une représentation plus fidèle de la réalité.
- Il serait également important d'approfondir l'analyse des autres polymorphismes du gène P53 pour évaluer son rôle potentiel dans la susceptibilité au cancer du rein.
- Il sera utile de prendre en considération d'autres paramètres cliniques et histologique supplémentaires pour enrichir l'interprétation des résultats et d'avoir une compréhension plus complète des facteurs de risque associés à cette pathologie.
- Il serait aussi intéressant d'étudier l'aspect génétique en profondeur par l'étude des gènes de prédisposition pour évaluer leur implication dans le développement de ce cancer, surtout que ce cancer est très peu étudié sur le plan moléculaire en Algérie.
- Recruter plus de patients avec une histoire familiale du cancer du rein afin de rechercher d'éventuelles mutations héréditaires.

Références

Bibliographique

Références Bibliographique

*Abderrahmane, R., Louhibi, L., Boubekeur, A., Moghtit, F. Z., Boudjema, A., Abdi, M., Meroufel, N., Mostefa, F., & Saidi-Mehtar, N. (2017). Étude de l'implication du polymorphisme fonctionnel Arg72Pro du gène TP53 dans la survenue du cancer colorectal et du carcinome basocellulaire dans la population de l'Ouest algérien. *JFMO*, (1), Juin 2017.

*Abderrahmane, R., Louhibi, L., Boubekeur, A., Moghtit, F. Z., Boudjema, A., Abdi, M., Meroufel, N., Mostefa, F., & Saidi-Mehtar, N. (2017). Association of TP53 Arg72Pro polymorphism with risk of colorectal cancer and basal cell carcinoma in the Algerian population. *JFMO*, (1), 37.

*American Cancer Society. (n.d.). Key statistics about kidney cancer. American Cancer Society. Retrieved February 3, 2025.

*Bahadoram, S., Davoodi, M., Hassanzadeh, S., Bahadoram, M., Barahman, M., & Mafakher, L. (2022). Renal cell carcinoma: An overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol*, 39(3).

*Bellini : une nouvelle observation avec revue de la littérature. *The Pan African Medical Journal*, 27, 166.

*Benahmed, N., Robays, J., Stordeur, S., Gil, T., Joniau, S., Lumen, N., Renard, L., Rorive, S., Schrijvers, D., Tombal, B., Van Den Eynden, B., Villeirs, G., & Rottey, S. (2015, octobre 5). Cancer du rein chez l'adulte : Diagnostic, traitement et suivi.

*Bensalah, K., Albiges, L., Bernhard, J.-C., Bigot, P., Bodin, T., Boissier, R., Correas, J.-M., Gimel, P., Hetet, J.-F., Long, J.-A., Nouhaud, F.-X., Ouzaïda, I., Rioux-Leclercq, N., & Méjean, A. (2018). Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : prise en charge du cancer du rein. Elsevier Masson SAS.

*Bouali, S. (2008). Transfert des gènes p53 et pten par vectorisation non virale : effet pro-apoptotique et potentialisation de la réponse cellulaire au cétuximab (Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré - Nancy 1).

*Bray F, Ferlay J, Siegel R, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 135 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 ; 68 :394-424.

*Chandrasekar, T. (2023, novembre). Cancer du rein (Adénocarcinome du rein ; Carcinome à cellules rénales). University of California, Davis. Vérifié/Révisé novembre 2023.

*Chollat-Namy, M. (2020). Effet de l'inactivation du gène suppresseur de tumeur p53 et de sa réactivation pharmacologique sur la réponse cytotoxique anti-tumorale [Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay]. Université Paris-Saclay.

Références Bibliographique

*Chopin, D., Cappellen, D., Fradvanyi, F., & Gattegno, B. (2005). Le gène p53. Progrès en Urologie, 15(Suppl. N°1), 1338-1343. IN MEMORIAM PR D. CHOPIN.

*Combes, F., Saidi, A., Delaporte, V., Lechevallier, E., André, M., Daniel, L., & Coulange, C. (2005). Les tumeurs tubulo-papillaires du rein : à propos de 16 cas et une revue de la littérature. African Journal of Urology, 24, 291–295.

Yddoussalah, O., Saouli, A., Elouazzani, H., Karmouni, T., Khader, K. E., Koutani, A., Mahassini, N., & Andaloussi, A. I. A. (2018). Carcinome rénal à cellules chromophobes : à propos de 16 cas et une revue de la littérature. African Journal of Urology, 24, 291–295.

apillaires du rein : intérêt pronostique de la distinction type 1/type 2. A propos de 58 cas. Progrès en Urologie, 15, 1062-1069.

*CUSABIO Team. (n.d.). The true face of tumor suppressor gene p53.

*Davody, A. P. (2015). L’Uro-Scanner et Uro-IRM dans l’exploration des cancers du rein. Urologie-Davody.

*Davody, A. P. (2015). La classification « TNM » des cancers du rein – Critères et caractéristiques. Diagnostic, 15 septembre 2015.

*Derbal, S. & Laala, L. (2017). L’influence du polymorphisme Arg72Pro du gène p53 dans la survenue du cancer de l’endomètre (Mémoire de Master, Département de Biologie Animale, Université des Frères Mentouri Constantine, Algérie).

*Docteur Bron Urologue. (2015, March). Cancer du rein. Docteur Bron Urologue. Récupéré de <https://docteur-bron-urologue.fr/cancer-du-rein/>

*Drach, J., Rattenbacher, B., & Puppe, B. (1998). XL TP53/17cen deletion probe. Blood, 92(3), 802-809.

*Dumond, A. (2020). Neuropilins, relevant targets for the treatment of clear cell Renal Cell Carcinoma [Thèse de doctorat, Université Côte d'Azur].

*Edeline, J., Vigneau, C., Patard, J.-J., & Rioux-Leclercq, N. (2011). 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]. HAL.

*El Bahri, A., Chafiki, J., Louardi, N., Jendouzi, O., Janane, A., Ameer, A., & Abbar, M. (2017). Carcinome du tube collecteur de Mahdavifar, N., Mohammadian, M., Ghoncheh, M., &

*Salehinya, H. (2018). Incidence, mortality and risk factors of kidney cancer in the world. World Cancer Research Journal, 5(1), e1013.

*Eldridge, L. (2024, 3 novembre). Symptômes du cancer du rein. Revue médicale par B. Leach, M.D.

Références Bibliographique

*Escudier, B., & Méjean, A. (2009). Mieux comprendre le cancer du rein. John Libbey Eurotext .

*Escudier, B., & Patard, J.-J. (2015). Les cancers du rein : Collection comprendre et agir (1er tirage, Juin 2015). Centr'Imprim.

*Fall B., Diao B., Sow Y et al. (2011). Le cancer du rein de l'adulte au Sénégal : aspects épidémiologiques et cliniques actuels et évolution du profil sur les deux dernières décennies. Prog Urol, 21(8) :521-526.

*Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. (n.d.). Symptômes et diagnostic du cancer du rein.

*Guy, L., Bay, J.-O., Bastide, C., Mahammedi, H., Bruyère, F., & Karsenty, G. (2013). Les médicaments du cancer du rein. Progrès en urologie, 23(12), 1225–1237.

*Haas, N. B., & Nathanson, K. L. (2014). Hereditary renal cancer syndromes. Advances in Chronic Kidney Disease, 21(1), 10-20.

*Héron, F. (2002). Mutation du gène p53 et cancer. Faculté de médecine, Caen.

*Huang, C.-Y., Su, C.-T., Chu, J.-S., Huang, S.-P., Pu, Y.-S., Yang, H.-Y., Chung, C.-J., Wu, C.-C., & Hsueh, Y.-M. (2011). The polymorphisms of P53 codon 72 and MDM2 SNP309 and renal cell carcinoma risk in a low arsenic exposure area. Toxicology and Applied Pharmacology, 257(3), 349–355.

*Institut National du Cancer (INCa). (2013). Les traitements du cancer du rein (Collection Guides patients Cancer info).

*Jaber, S., Simeonova, I., & Toledo, F. (2013). De la mesure en toute chose : Dérégulation de p53, cancer et syndromes télomériques. M/S (Médecine/Sciences), 29(12).

*Janout, V., & Janoutová, G. (2004). Epidemiology and risk factors of kidney cancer. Biomed. Papers, 148(1), 95–101.

*Khafaja S., Kourie R., Matar D et al. (2015). Kidney Cancer in Lebanon: a Specific Histological Distribution Asian Pac J Cancer Prev, 16:363-365.

*Labtoo. (s.d.). Échantillons de tumeurs et tissus adjacents - Cancer du rein. Récupéré de <https://www.labtoo.com/fr/service/%C3%A9chantillons-de-tumeurs-tissus-adjacents/cancer-rein> .

*Leblanc, V., & May, P. (2002). Activation et modifications post-traductionnelles de p53 après dommage de l'ADN. Médecine/Sciences, 18(7), 577-584.

Références Bibliographique

- *LiSA. (2024, avril 29). Tumeurs du rein de l'adulte (Fiche LiSA IC-311).
- *Mahdavifar, N., Mohammadian, M., Ghoncheh, M., & Salehinya, H. (2018). Incidence, mortality and risk factors of kidney cancer in the world. *World Cancer Research Journal*, 5(1), e1013.
- *Mahdi, Y. (2012). Carcinome à cellules rénales et biologie moléculaire : Update (Thèse n° 184). Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat.
- *Malhotra, L., Singh, A., Kaur, P., & Ethayathulla, A. S. (2023). Phenotypical mapping of TP53 unique missense mutations spectrum in human cancers. Preprint, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi.
- *Mandal, S. (2024). Comprehensive computational analysis of TP53 mutation for improving precision oncology. publié le 10 décembre 2024.
- *Maurin, C. (2013). Tumeurs rénales des maladies héréditaires. *Progrès en Urologie*, 23(12), 1157-1162.
- *Mekeme, J. B., Fouda, J. C., Nwaha, A. M., Bwelle, G., Mbassi, A. A., Owon'Abessolo, F. P., Nwatchap, J. J., Biyouma, M., Atangana, P. A., Fouda, P. J., Ongolo, P. Z., Ndom, P., Angwafo III, F. A., Sosso, M. A. (2022). Carcinome papillaire du rein gauche de découverte fortuite chez une rupture post-traumatique de rate. *Journal / Revue de Médecine et de Pharmacie*, 11(2).
- *Mitsudomi, T., Oyama, T., Nishida, K., Ogami, A., Osaki, T., Nakanishi, R., Sugio, K., Yasumoto, K., & Sugimachi, K. (1995). p53 nuclear immunostaining and gene mutations in non-small-cell lung cancer and their effects on patient survival. *Annals of Oncology*, 6(Suppl. 3), S9–S13.
- *Ndiath, A., Ndiaye, M., Sow, O., Diaw, E. H. M., Dabo, O., Sine, B., Sarr, A., Diop, D. A., Ndour, N. S., Traoré, A., Gaye, O., Ze Ondo, C., Thiam, A., Thiam, N. M., Fall, B., Diao, B., Fall, P. A., & Ndoeye, A. K. (2016). Kidney cancer in adults in Aristide Le Dantec Hospital of Dakar: Epidemiological, clinical, histopathological, therapeutic, and evolutionary aspects. *Arab Journal of Urology*, 14(3), 197–202.
- *Ndiath, A., Ndiaye, M., Sow, O., Diaw, E. M., Dabo, O., Sine, B., Sarr, A., Diop, D. A., Ndour, N. S., Traoré, A., Gaye, O., Ze Ondo, C., Thiam, A., Thiam, N. M., Fall, B., Diao, B., Fall, P. A., & Ndoeye, A. K. (2020). Kidney cancer in adults in Aristide Le Dantec hospital of Dakar: Epidemiological, clinical, histopathological, therapeutic and evolutionary aspects. *Annales Africaines de Médecine*, 14(1), 1–7.
- *Nejjari, S. (2021). Les aspects anatomo-pathologiques des tumeurs rénales (À propos de 108 cas). Thèse présentée et soutenue publiquement le 02/02/2021 à l'Université Sidi Mohamed Ben Abdella.

Références Bibliographique

- *Nezami, B. G., MacLennan, G. (2024). Kidney tumor - Renal cell carcinoma - common - Clear cell. PathologyOutlines.com.
- *Olivier, M., Hollstein, M., & Hainaut, P. (2010). TP53 mutations in human cancers: Origins, consequences, and clinical use. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2(1).
- *Pascual, D., & Borque, A. (2008). Epidemiology of kidney cancer. Advances in Urology, 2008, Article ID 782381, 7 pages.
- *Ray, M.-C. (2022, 1 décembre). p53 : qu'est-ce que c'est ? Futura Sciences. <https://www.futura-sciences.com>
- *Récap' IDE. (2014, septembre 9). Le cancer du rein. Récap' IDE. <https://recap-ide.blogspot.com/2014/09/le-cancer-du-rein.html>.
- *Safri, S., Hassanzadeh, K., Jolfayi, A. G., Mousavi, S. E., MotlaghAsghari, K., Nejadghaderi, S. A., Naghdi-Sedeh, N., Noori, M., Sullman, M. J. M., Collins, G. S., & Kolahi, A. A. (2024). Kidney cancer in the Middle East and North Africa region: a 30-year analysis (1990–2019). Scientific Reports, 14, 13710 .
- *Sánta, F., Pósfai, B., Sejben, A., & Kuthi, L. (2023) .Pathological characteristics and genetic background of renal cell carcinoma. Magyar Onkologia.
- *Shuch, B. M. (2021, avril 22). Don't ignore these symptoms of kidney cancer. UCLA Health.
- *Société canadienne du cancer. (2017). Cancer du rein de stade précoce.
- *Souleyreau, W. (2016). Identification de nouveaux facteurs pronostiques et de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans le cancer du rein. HAL.
- *Soussi, T. (2000). Cycle cellulaire et apoptose : le gène suppresseur de tumeur p53. Médecine/Sciences, 16(4), 469-472.
- *Soussi, T., & Bérout, C. (2001). Assessing TP53 status in human tumours to evaluate clinical outcome. Macmillan Magazines Ltd.
- *Soussi, T., Dehouche, K., & Bérout, C. (2000). L'analyse des mutations du gène p53 dans les cancers humains: le lien entre l'épidémiologie et la carcinogénèse. Médecine/Sciences, 16, 1387-1396.
- *Soussi, T., Dehouche, K., & Bérout, C. (2002, juillet 2). L'analyse des mutations du gène p53 dans les cancers humains. Institut Curie, Unité de génotoxicologie des tumeurs.
- *Tanaka, T., Watanabe, M., & Yamashita, K. (2018). Potential therapeutic targets of TP53 gene in the context of its classically canonical functions and its latest non-canonical functions

Références Bibliographique

in human cancer. *Oncotarget*, 9(22), 16234–16247.

*The StayWell Company, LLC. (2025). *Kidney cancer: Chemotherapy*

Thouvenin, J., Barthélémy, P., & Ladoire, S. (2020). Les cancers du rein non à cellules claires : caractéristiques clinico-biologiques et prise en charge thérapeutique hors chirurgie. *Bulletin du Cancer*, 107(5, Suppl), S56–S65.

*Tornesello, M. L. (2024). TP53 mutations in cancer: Molecular features and therapeutic opportunities (Review). *Molecular Biology and Viral Oncology Unit, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli, Italy.*

*Vega, F. J., Iniesta, P., Caldes, T., Sanchez, A., López, J. A., de Juan, C., Diaz-Rubio, E., Torres, A., Balibrea, J. L., & Benito, M. (1997). p53 exon 5 mutations as a prognostic indicator of shortened survival in non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer*, 76(1), 44–51.

Whibley, C., Pharoah, P. D. P., & Hollstein, M. (2009). p53 polymorphisms: Cancer implications. *Nature Reviews Cancer*, 9(2), 95-107.

*Wu, D., Zhang, Z., Chu, H., Xu, M., Xue, Y., Zhu, H., & Zhang, Z. (2013). Intron 3 sixteen base pairs duplication polymorphism of p53 contributes to breast cancer susceptibility: Evidence from meta-analysis. *PLOS ONE*, 8(4), e61662.

Annexes

Annexes

	Sexe	AGE	Type histologique	fumeurs	ALCOOL	Symptômes	FONCTION	Antec familiaux
M1	H	62	ccCCR	+	+	Hématurie	Directeur école	-
M2	H	55	pCCR	+	+	Hématurie	Agriculteur	-
M3	F	47	TCB	-	-	Masse lombaire	Sans emploi	-
M4	H	54	ccCCR	+	-	Hématurie	Commerçant	-
M5	F	60	ccCCR	-	-	Hématurie	Couturière	+
M6	H	72	chCCR	+	-	Douleur dorsal	Ex gardien	-
M7	H	65	ccCCR	-	-	Hématurie	fonctionnaire	-
M8	F	36	pCCR	-	-	Hématurie	enseignante	-
M9	H	56	ccCCR	+	-	Hématurie	Maçon	-
M10	H	69	chCCR	-		Hématurie	Infirmier	+
M11	F	63	ccCCR	-	-	Douleur rénal	fonctionnaire	-
M12	H	67	pCCR	+	-	Hématurie	fonctionnaire	-
M13	H	58	ccCCR	-	-	Hématurie	fonctionnaire	-
M14	H	49	pCCR	+	-	Hématurie	Agriculteur	-
M15	F	65	ccCCR	-	-	Douleur rénal	Sans emploi	-
M16	F	76	pCCR	-	-	Masse lombaire	Sans emploi	+
M17	H	67	ccCCR	+	-	Hématurie	fonctionnaire	-
M18	H	66	pCCR	+	+	Hématurie	fonctionnaire	-
M19	H	51	ccCCR	+	-	Douleur rénal	Maçon	-
M20	H	58	chCCR	-	-	hématurie	Peintre	+
M21	H	50	chCCR	+	-	Douleur rénal	fonctionnaire	-
M22	F	62	ccCCR	-	-	hématurie	enseignante	-
M23	H	55	ccCCR	+	-	Douleur rénal	Agriculteur	+
M24	F	78	pCCR	-	-	hématurie	Sans emploi	-
M25	H	63	ccCCR	+	-	hématurie	Médecin	-
M26	H	54	chCCR	+	-	Douleur dorsal	Chauffeur	-
M27	F	55	ccCCR	-	-	Hématurie	fonctionnaire	+
M28	F	48	ccCCR	-	-	hématurie	Sans emploi	+
M29	H	67	ccCCR	+	+	hématurie	Agriculteur	-
M30	H	65	ccCCR	-	-	Douleur dorsal	Commerçant	-

ccCCR : carcinome à cellules rénales claires ; pCCR : carcinome tubulo-papillaire ; chCCR : carcinomes à cellules rénales chromophobes ; TCB : carcinome de tube collecteur de Bellini

	Stade TNM	Antécédent personnel	diagnostic	EXON 4	EXON 5
M1	II	Hémodialyse	Echographie	+ GG	-
M2	III	HTA	Echographie	+GC	-
M3	II	RAS	Echographie	-CC	-
M4	III	Hémodialyse	scanner	+GC	+
M5	III	HTA+DIABETE	scanner	+GC	-
M6	I	Thyroïde+HTA	Echographie	-CC	-
M7	I	HTA	Echographie	-CC	-
M8	III	RAS	scanner	-CC	-
M9	II	Hémodialyse+HTA	Echographie	+GG	-
M10	III	ras	Echographie	-CC	-
M11	I	Hémodialyse	Echographie	+GC	-
M12	III	LITHIASÉ Vésical	Echographie	-CC	-
M13	II	Hémodialyse	Echographie	+GG	-
M14	III	Hémodialyse	Echographie	-CC	-
M15	III	ras	Echographie	-CC	-
M16	III	HTA+DIABETE	Echographie	+GC	-
M17	II	Hémodialyse	Echographie	+GC	-
M18	III	HTA	Echographie	+GC	-
M19	III	HTA+DIABETE	scanner	+GG	-
M20	II	Hémodialyse	Echographie	-CC	-
M21	I	HTA+ DIABETE	Echographie	+GC	-
M22	III	Infection urinaire	Echographie	-CC	-
M23	III	HTA+DIABETE	scanner	+GG	-
M24	I	ras	Echographie	-CC	-
M25	III	HTA	scanner	+GC	-
M26	III	DIABETE	Echographie	-CC	-
M27	II	Hémodialyse	Echographie	+GG	-
M28	II	HTA	Echographie	-CC	-
M29	III	DIABETE	scanner	-CC	-
M30	III	HTA	scanner	+GC	-

HTA : hyper tension artérielle

Ras : rien à signaler