



**DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES CARCINOMES A
CELLULES RENALES**

MEMOIRE PRESENTE PAR

Docteur Rafik BEN TAYEB

Née le 01/01/1994

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN
MEDECINE**

OPTION : ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Sous la direction du :

Professeur TAHIRI ELOUSROUTI LAYLA

Pr. Layla Tahiri ElousROUTI
Professeur Agrégé en Anatomie
et Cytologie Pathologiques
CHU HASSAN II - FES

Session : Juin 2024

Dr. CHBANI Laila
Professeur d'enseignement
supérieur en anatomie
Pathologique
CHU HASSAN II FES

PLAN

SOMMAIRE

INTRODUCTION	9
RAPPEL ANATOMIQUE	12
RAPPEL HISTOLOGIQUE DU REIN	15
A- Le néphron	17
1- Le corpuscule rénal :	17
2- Le système tubulaire :	19
B- Le tissu interstitiel :	23
C- Les marqueurs immunohistochimiques	24
EPIDEMIOLOGIE	25
A- Répartition géographique	26
B- Age	27
C- Sexe	27
D- Ethnie	28
E- FACTEURS DE RISQUE :	28
1- Tabagisme	28
2- Obésité	29
3- Hypertension sanguine	29
4- Exposition environnementale	30
5- Insuffisance rénale chronique et la maladie kystique rénale acquise	30

6- Prédiposition génétique	31
Classification des carcinomes à cellules rénales	36
A- Cinquième édition de la classification de l'OMS des tumeurs épithéliales du rein :	37
B- Aperçu historique sur les classifications des tumeurs épithéliales rénales:	40
METHODOLOGIE DE L'ETUDE.....	49
A- Type de l'étude :.....	50
B- Critères d'inclusions :.....	50
C- Critères d'exclusion :	50
D- Accord du comité d'éthique	50
E- Renseignement et consentement des patients participants.....	51
F- Fiche d'exploitation.....	51
G- Prélèvements :	51
H- Conditionnement des prélèvements :	52
I- Examen histologique :.....	57
J- Etude immunohistochimique :.....	57
K- Etude d'hybridation in-situ fluorescente :.....	58
L- Analyse statistique :	59
RESULTATS	60

A- Aspect clinico-pathologiques :.....	61
1- Sexe :.....	61
2- Age :.....	62
3- Présentation clinique:.....	62
4- Nature des prélèvements :.....	63
5- Coté de la tumeur :	64
7- Type histologique :	68
7- Le grade ISUP :.....	76
8- La nécrose tumorale :.....	77
8- Stade TNM :	78
B- Résultats de l'étude FISH :.....	79
C- Carcinome à cellules claires versus carcinome papillaire :.....	83
DISCUSSION	85
I. L'approche diagnostique des carcinomes à cellules rénales, de la présentation clinique à la biologie moléculaire	86
II. Les paramètres clinico-pathologiques et cytogénétiques des carcinomes à cellules rénales :.....	88
A- Age et sexe	88
B- Type histologique	89
III. Le carcinome à cellules rénales versus le carcinome papillaire :.....	90

IV. Les facteurs histopronostiques des carcinomes à cellules rénales :.....	92
V. Les syndromes génétiques associés aux carcinomes à cellules rénales :..	94
VI. La place de la méthode FISH dans le diagnostic des carcinomes à cellules rénales :	95
CONCLUSION	98
RESUME	100
ANNEXES	104
REFERENCES.....	118

LISTE DES ABREVIATIONS

CCR : Carcinome à Cellules Rénales

CCRcc : Carcinome à Cellules Rénales à Cellules Claires

CCRp : Carcinome à Cellules Rénales Papillaire

CCRch : Carcinome à Cellules Rénales à Cellules Chromophobes

OR : Oncocytome Rénal

CCRM : Carcinome à Cellules Rénales métastatique

FISH : Hybridation Fluorescente In-Situ

CGH : Hybridation Génomique Comparative

NGS : Séquençage de Nouvelle Génération

ADN : Acide Désoxyribonucléique

VHL : Von Hippel-Lindau

BHD : Birt-Hogg-Dube

HPRC : Carcinome Papillaire à Cellules Rénales Héritaire

HLRCC : Syndrome des Carcinomes à Cellules Rénales liés à la Léiomyomatose

Héritaire :

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

TDM : Tomodensitométrie

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

INTRODUCTION

Le cancer du rein est une malignité urologique peu fréquente, avec un pronostic variable, et des moyens thérapeutiques différents. En 2020, selon les statistiques de l'organisation mondiale de la santé (GLOBOCAN), 431 288 nouveaux cas de cancers du rein ont été recensés dans le monde, avec 179 368 nouveaux décès ⁽¹⁾. Ce cancer est plus fréquent chez l'homme que chez la femme, et il occupe le neuvième rang des cancers les plus fréquents chez l'homme ⁽²⁾.

Les cancers du rein constituent un groupe hétérogène de plusieurs types histologiques, dont la plupart sont de nature épithéliale (carcinome). Le carcinome à cellules rénales (CCR) regroupe un ensemble de sous-types histologiques, classés selon des critères histologiques, immunohistochimiques et moléculaires. Dans la dernière classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs des voies urinaires et des organes génitaux masculins (5e édition), publiée en 2022, les tumeurs épithéliales rénales sont classées en 6 groupes principaux : tumeurs rénales à cellules claires, tumeurs rénales papillaires, tumeurs rénales oncocytaires et chromophobes, tumeurs du tube collecteur, autres tumeurs rénales et carcinomes à cellules rénales moléculairement définis ⁽³⁻⁴⁾. La grande majorité des tumeurs épithéliales rénales (plus de 90 %) sont : le carcinome rénal à cellules claires (CCRcc), le carcinome à cellules rénales papillaire (CCRp), le carcinome rénal à cellules chromophobes (CCRch) et l'oncocytome rénal (OR) ⁽⁵⁻⁶⁾.

La place de l'anatomie pathologique dans la prise en charge de la pathologie tumorale du rein réside dans le diagnostic positif par analyse de prélèvements biopsiques ou de pièces de néphrectomie partielle ou totale, et

dans la catégorisation pronostique des patients par détermination de plusieurs facteurs histo-pronostiques.

En anatomie pathologique, le diagnostic positif des différents types histologiques se fait le plus souvent selon des critères histologiques et immunohistochimiques. Dans certaines situations, l'aspect histo-immunohistochimique n'est pas concluant, ou bien, le type histologique suspecté est moléculairement défini et nécessite la réalisation de tests moléculaires complémentaires pour poser le bon diagnostic. La plupart des CCR présentent des aberrations cytogénétiques caractéristiques pouvant être détectées par diverses techniques qui permettent d'obtenir un diagnostic correct. À cette fin, l'hybridation in situ fluorescente (FISH) comme technique de biologie moléculaire fiable et abordable, permet la détection de nombreuses aberrations génétiques. Elle a ainsi une valeur diagnostique, et pour certains cas, un impact pronostique (6-7-8).

L'objectif de notre étude est de mettre en évidence les différentes anomalies moléculaires des carcinomes à cellules rénales par la méthode d'hybridation in-situ fluorescente (FISH), dans le but de valider cette technique comme outil de diagnostic dans la pathologie tumorale du rein. Notre étude va permettre aussi de fournir une base de données génétiques des carcinomes à cellules rénales de la population marocaine.

RAPPEL ANATOMIQUE

Le rein est un organe vital du système urinaire, jouant un rôle essentiel dans l'élimination des déchets du corps et le maintien de l'équilibre hydrique ainsi que d'autres fonctions endocrines. Situés de part et d'autre de la colonne vertébrale dans la région rétro-péritonéale, les reins sont des organes appariés, chacun en forme de haricot, mesurant environ 12 centimètres de longueur.

Le rein droit est situé entre le bord inférieur de la vertèbre D11 et le bord inférieur du processus transverse de la vertèbre L3.

Le rein gauche est un peu plus haut situé entre le bord supérieur de la vertèbre D11 et le bord supérieur du processus transverse de la vertèbre L3.

La configuration interne du rein est faite d'une couche externe, appelée : cortex rénal, et une couche interne appelée : médulla rénale. Le cortex rénal contient les néphrons, qui sont les unités fonctionnelles du rein. La médulla rénale est une région composée de structures pyramidales appelées pyramides de Malpighi. Ces pyramides sont séparées par des régions de tissu cortical et contiennent les tubules collecteurs qui transportent l'urine filtrée des néphrons vers le bassinot rénal, une cavité en forme d'entonnoir située au niveau du hile rénal, qui se continue par l'uretère.

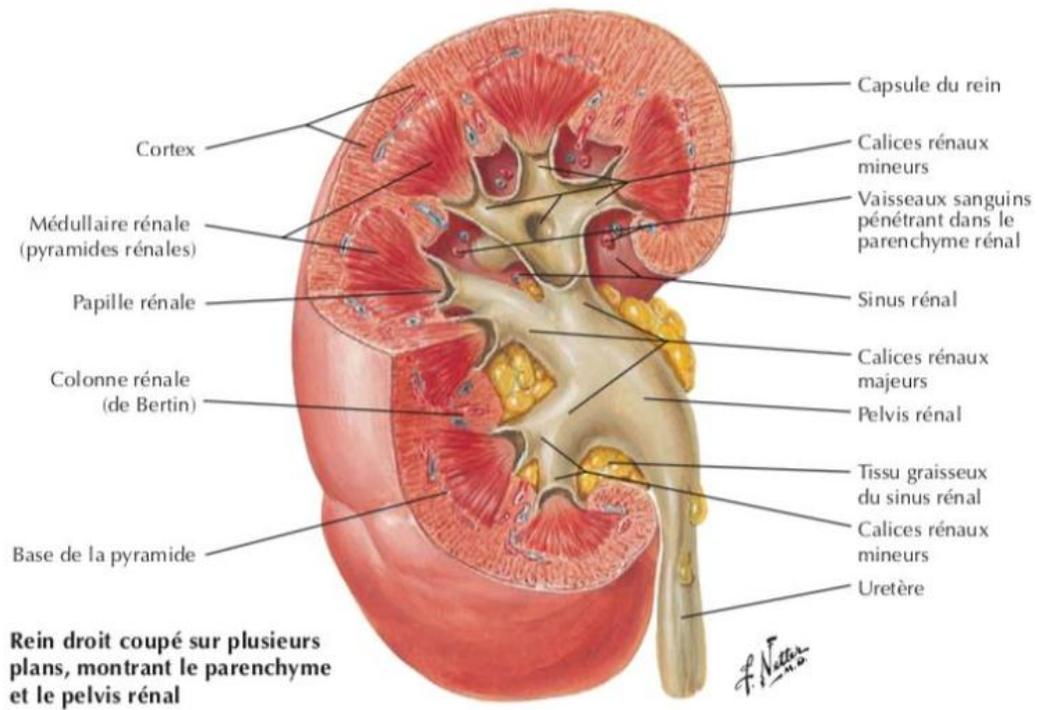


Figure 1 : Configuration extérieure et intérieure du rein

RAPPEL HISTOLOGIQUE

DU REIN

Histologiquement, le parenchyme rénal est organisé en structures fonctionnelles de base appelées : néphrons ; leur fonction est d'assurer la filtration du sang. Le néphron est une structure tubulaire complexe faite de segments histologiquement différents et entourés d'un tissu interstitiel de soutien.

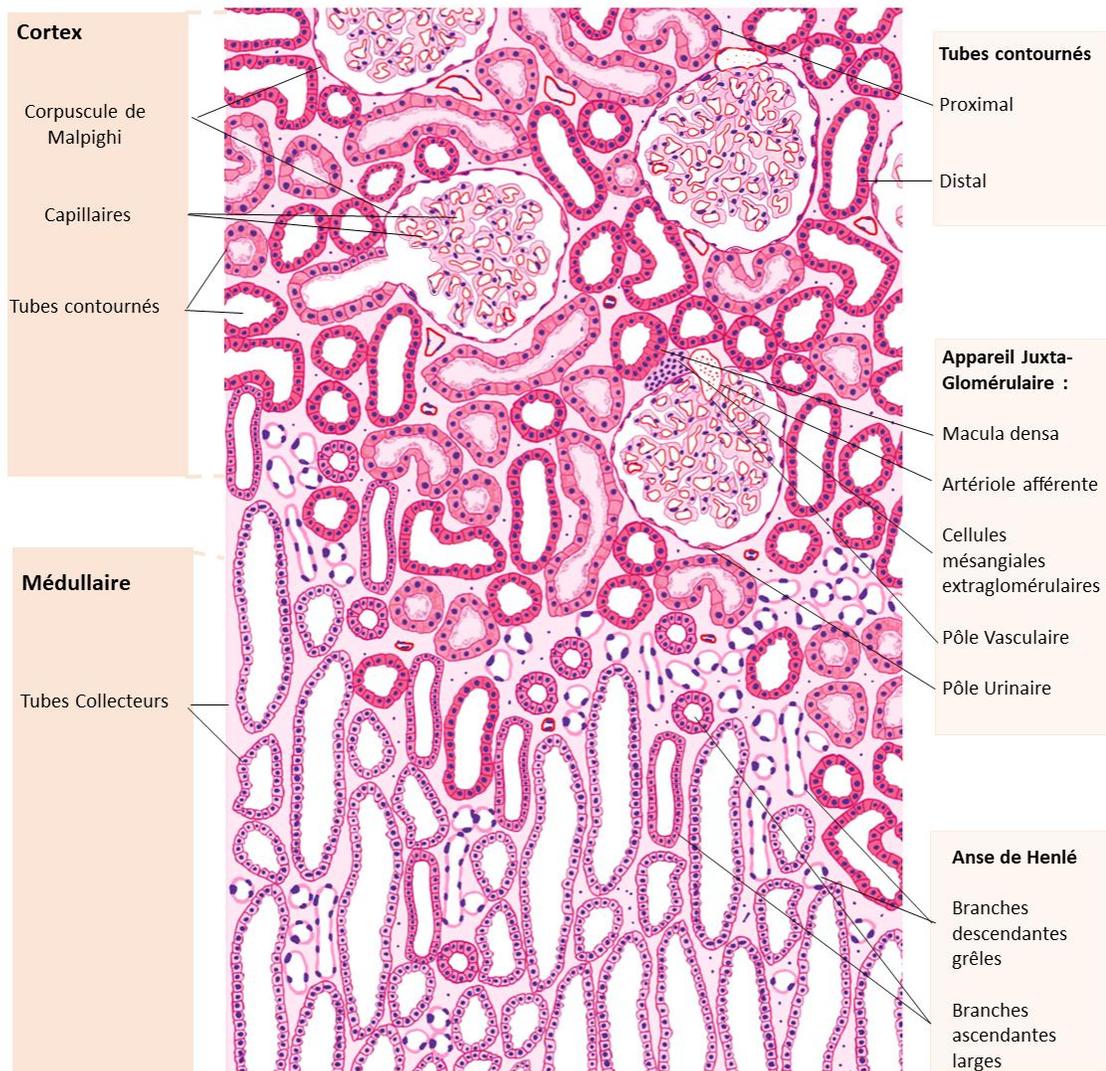


Figure 2: Organisation histologique du parenchyme rénal

A- Le néphron (11-12-13):

Le néphron se compose de deux parties: un corpuscule rénal, appelé aussi « corpuscule de Malpighi », et un système tubulaire divisé en trois segments : le tube contourné proximal, l'anse de Henlé et le tube contourné distal. Les tubes contournés distaux des différents néphrons se drainent au niveau des tubes collecteurs, qui à leur tour, se jettent dans des canaux collecteurs.

1- Le corpuscule rénal :

Le corpuscule rénal est une structure sphérique qui marque le début du néphron, mesurant environ 200 micromètres de diamètre. Il est délimité en périphérie par la capsule de Bowman et contient le glomérule rénal.

- **Capsule de Bowman**

La capsule de Bowman est constituée de deux feuillets : le feuillet viscéral et le feuillet pariétal, formant la chambre urinaire entre eux.

- **Feuillet viscéral**

Le feuillet viscéral est composé de podocytes spéciaux soutenus par une lame basale. Les podocytes ont des prolongements cytoplasmiques ramifiés qui forment des fentes de filtration obstruées par des diaphragmes.

- **Feuillet pariétal**

Ce feuillet est un épithélium simple pavimenteux reposant sur une membrane basale.

- **Glomérule vasculaire**

Le glomérule est formé par une artériole afférente se subdivisant en anses capillaires non anastomosées, avec un endothélium de type fenêtré et un mésangium.

- **Barrière de filtration glomérulaire**

Cette barrière entre le sang et la chambre urinaire comprend un endothélium capillaire fenêtré et des pédicelles de podocytes qui maintiennent la sélectivité de la filtration en obstruant les fentes de filtration.

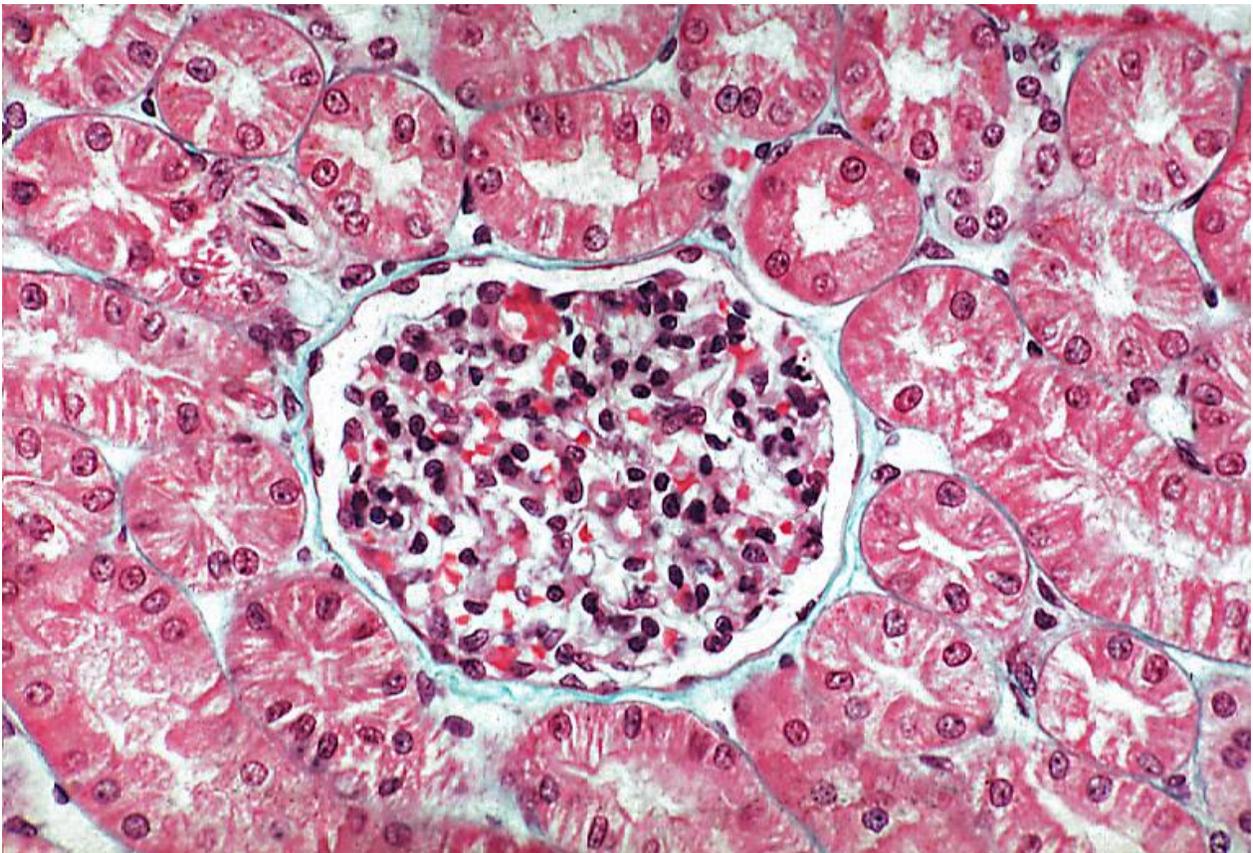


Figure 3 : image histologique d'un corpuscule rénal (Trichrome de Masson x400)

2- Le système tubulaire :

- Le tube contourné proximal :

Le tube contourné proximal prend naissance au niveau du pôle urinaire du corpuscule rénal et constitue la partie la plus longue, la plus large et la plus courbée du néphron. Il forme l'essentiel du cortex rénal et présente une lumière étroite bordée par un épithélium cubique.

Les cellules du tube contourné proximal, appelées "néphrocytes", possèdent les caractéristiques suivantes :

- Un noyau arrondi situé au centre de la cellule.
- Un cytoplasme abondant en organites, ce qui le rend fortement coloré (éosinophile).
- Au pôle apical, une bordure en brosse qui donne, à la lumière, un aspect flou.
- Au pôle basal, la présence de striations appelées "bâtonnets de Heidenhain", formant des invaginations profondes et irrégulières de la membrane basale où se trouvent de nombreuses mitochondries.
- Au pôle latéral, quelques interdigitations du côté basal favorisant la cohésion entre les cellules.

- L'anse de Henlé :

L'Anse de Henlé se présente sous la forme d'un U, et se compose d'une branche ascendante et d'une branche descendante. Chaque branche est

composée d'un segment large cortical et d'un segment grêle qui s'enfonce dans la médullaire.

Les segments larges sont bordés par un épithélium cubique, tandis que les segments grêles sont bordés par un épithélium pavimenteux simple.

– Le tube contourné distal :

Le tube contourné distal est formé de néphrocytes moins hauts, qui présentent les caractéristiques suivantes :

- Un noyau arrondi situé au centre de la cellule.
- Des microvillosités apicales présentes, mais moins développées, ce qui entraîne une lumière plus large et l'absence de bordure en brosse.
- Des interdigitations basales et latérales, contribuant à la cohésion entre les cellules.
- Des bâtonnets de Heidenhain, ayant le même aspect que ceux observés dans le tube contourné proximal.

– Tubes et canaux collecteurs :

Les tubes contournés distaux débouchent au niveau de tubes collecteurs qui se drainent à leurs tours au niveau de canaux collecteurs.

Les tubes collecteurs ont un diamètre d'environ 40 micromètres alors que les canaux collecteurs peuvent atteindre un diamètre d'environ 200 micromètres.

Ils sont revêtus d'un épithélium cylindrique simple, composé de deux types de cellules :

- Les cellules claires, également appelées cellules principales, sont les plus abondantes. Elles sont pauvres en organites, et leurs microvillosités sont courtes et dispersées.
- Les cellules sombres, ou cellules intercalaires, sont intercalées entre les cellules claires. Elles sont riches en organites, notamment en mitochondries, et présentent des microvillosités apicales plus abondantes.

– **Appareil juxtaglomérulaire.**

L'appareil juxtaglomérulaire (AJG) est une petite structure endocrine localisée au pôle vasculaire du corpuscule rénal, composée de trois éléments distincts :

- **Cellules Granuleuses**

Les cellules granuleuses, également appelées cellules myo-épithélioïdes de Ruyter, se trouvent principalement dans l'artériole afférente et, dans une moindre mesure, dans l'artériole efférente. Ces cellules musculaires lisses de la média sécrètent la rénine.

- **Macula Densa**

La macula densa est située au début du tube contourné distal, en contact avec l'artériole afférente. Elle est constituée de cellules épithéliales hautement différenciées, disposées de manière étroite, avec un noyau positionné au pôle apical.

- **Cellules du Lacis**

Les cellules du lacis, également appelées cellules mésangiales extraglomérulaires, occupent le triangle formé par les artérioles et le tube contourné distal au niveau du pôle vasculaire. Elles partagent des propriétés contractiles et macrophagiques avec les cellules mésangiales.

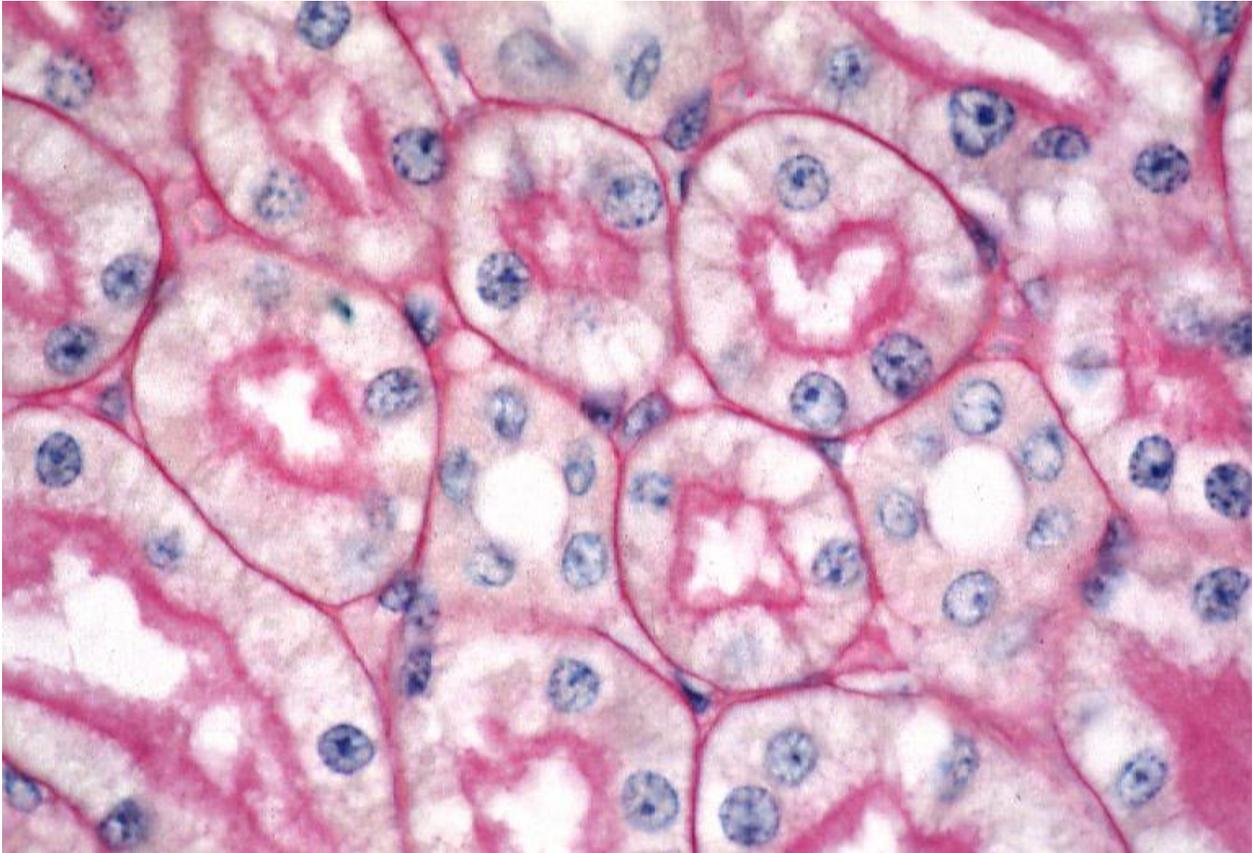


Figure 4 : Image histologique montrant des tubes contournés proximaux et distaux (PASx400)

B- Le tissu interstitiel :

L'interstitium rénal constitue un tissu de soutien des néphrons. C'est un tissu conjonctif richement vascularisé et constitué essentiellement de fibroblastes avec des éléments inflammatoires, notamment des macrophages et quelques lymphocytes.

C- Les marqueurs immunohistochimiques (figure 8):

Les marqueurs immunohistochimiques sont essentiels pour identifier et caractériser les différentes cellules du néphron normal. Les podocytes du glomérule expriment le CD10, l'EMA, la Cytokératine 19 et la racémase. Dans le tubule contourné proximal, les cellules épithéliales expriment la Cytokératine 7, l'anhydrase carbonique, le CD10, la vimentine et la racémase. Les cellules épithéliales du tubule contourné distal expriment la cytokératine 7, la racémase, le CD117, la cytokératine 19 et la Vimentine ⁽¹⁴⁾.

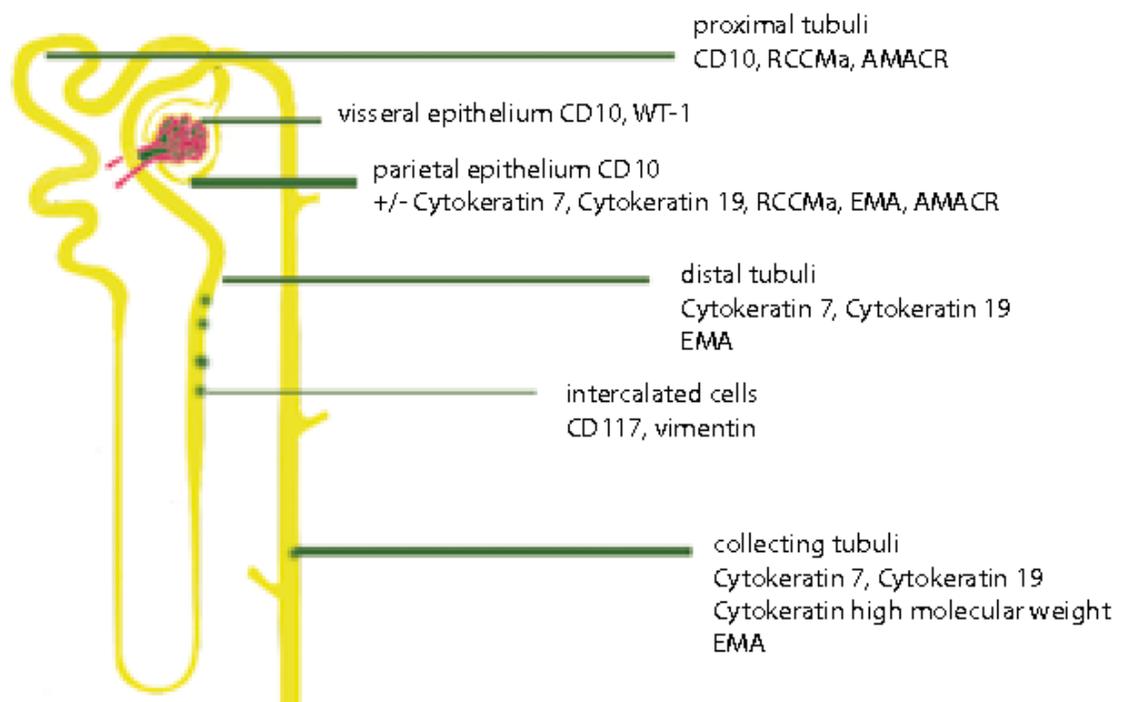


Figure 5 : Marqueurs immunohistochimiques du néphron normal

EPIDEMIOLOGIE

Selon l'Observatoire mondial du cancer, le cancer du rein est le 14^e cancer le plus fréquent à l'échelle mondiale, avec environ 431 288 nouveaux cas estimés en 2020. En raison du dimorphisme sexuel en ce qui concerne l'incidence, le cancer du rein est le neuvième cancer le plus courant chez l'homme et le 14^e chez la femme ⁽¹⁾.

A- Répartition géographique (15-16-17-18):

L'incidence du cancer du rein varie considérablement d'un point géographique à un autre, avec généralement des taux plus élevés en Europe et en Amérique du Nord que dans le reste du monde. Il existe également une importante variabilité géographique selon le revenu : une incidence plus élevée du cancer du rein est associée à un revenu médian plus élevé. Cependant, cette différence peut être due à une prévalence plus élevée de petites masses rénales dans des environnements où l'imagerie abdominale est plus répandue. Le taux standardisé par âge rapporté dans le monde en 2020 était globalement de 4,6/100 000. La Lituanie, suivi par la République Tchèque ont rapporté les taux les plus élevés de cancers du rein, avec des taux standardisés par âge estimés respectivement à 14,5/100 000 et 14,42/100 000. Les taux les plus bas étaient rapportés pour le Belize (0,26/100 000) et les Îles Salomon (0,12/100 000). Pour illustrer le risque cumulatif de diagnostic du cancer du rein au cours de la vie d'un individu, une personne vivant en République Tchèque a une probabilité de 2,83% de développer un cancer du rein au cours de sa vie, contre un risque de 0,02% pour une personne vivant aux îles Comores. Malgré des taux de mortalité associés

au cancer du rein stables, le risque de développer ce cancer a lentement augmenté au cours de la dernière décennie, principalement en raison d'une augmentation de l'imagerie abdominale et des taux accrus de détection accidentelle de petites masses rénales autrement asymptomatiques.

B- Age (19-20-21):

L'incidence du cancer du rein augmente régulièrement avec l'âge, avec un âge médian mondial au moment du diagnostic d'environ 75 ans. Cependant, cela dépend largement de la région géographique, comme en témoignent les variations de l'âge de pic au moment du diagnostic aux États-Unis (64 ans), au Royaume-Uni (74 ans), en Inde (67 ans) et en Chine ainsi qu'en Italie (82 ans).

C- Sexe (19-20-21):

En ce qui concerne le risque différentiel de développer un cancer du rein selon le sexe, l'incidence est d'environ deux fois plus élevée chez l'homme que chez la femme; un schéma qui semble stable dans le temps et dans tous les pays et groupes d'âge. Il existe de fortes fluctuations dans le taux standardisé par âge selon les pays et selon le sexe. Les États-Unis et l'Australie présentent les plus grandes disparités d'incidence selon le sexe avec des taux standardisés par âge de 16,1 contre 8,6 pour 100 000 pour les États-Unis et 14,4 contre 6,4 pour l'Australie, chez les hommes et les femmes, respectivement. Ces différences sont moins prononcées dans des régions telles que l'Afrique de l'Est (1,9 contre 1,4) et l'Afrique de l'Ouest (1,8 contre 1,6).

D- Ethnie (15-17):

La comparaison de l'incidence du cancer du rein par ethnie aux États-Unis a révélé que le diagnostic du cancer du rein chez les personnes noires a atteint un pic à un taux standardisé par âge de 17,0 pour 100 000, contre 13,2 pour 100 000 chez les personnes blanches, bien que le taux de mortalité standardisé par âge soit identique, à 3,2 pour 100 000. En d'autres termes, bien que la population noire ait un taux d'incidence du cancer du rein plus élevé que la population blanche, le taux de mortalité est inchangé.

E- FACTEURS DE RISQUE :

1- Tabagisme (22):

L'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) a classé le tabagisme comme un facteur de risque carcinogène modéré pour le développement du cancer du rein. Le risque de développement du cancer du rein est 39% plus élevé pour les fumeurs en comparaison avec les non-fumeurs. De plus, le risque est 20% plus élevé pour les anciens fumeurs et 26% plus élevé pour les personnes ayant déjà fumé par rapport aux non-fumeurs. La relation entre le tabagisme et le risque de cancer du rein dépend de la dose, le risque augmentant nettement pour les individus fumant jusqu'à 30 cigarettes par jour. Le risque relatif (RR) est de 1,18 ; 1,36 ; 1,61 et 1,72 pour les individus ayant fumé respectivement 5, 10, 20 et 30 cigarettes par jour. Le risque de cancer du rein diminue linéairement avec le temps depuis l'arrêt du tabagisme.

2– Obésité (23–24–25–26):

Un rapport publié en 2016 par un groupe de travail de l'IARC sur l'obésité a conclu qu'il existe suffisamment de preuves pour soutenir une association causale entre l'obésité et le risque de développer 13 cancers, y compris le cancer du rein. Près de 20% de tous les cas de cancer du rein dans le monde sont attribués à un excès de poids. La plus forte association rapportée étant observée avec une obésité androïde plus élevée. La relation est linéaire, avec une augmentation de 4% du risque de cancer du rein pour chaque point supplémentaire de l'indice de masse corporelle (IMC). Bien que l'excès d'IMC soit associé au développement du cancer du rein, la relation est moins claire pour la survie après un diagnostic de cancer du rein.

3– Hypertension sanguine (27–28–29):

Il existe des preuves solides suggérant que l'hypertension artérielle expose au risque de développement du cancer du rein. Ce risque augmente avec la durée de l'hypertension artérielle et sa sévérité. Le traitement par une thérapie antihypertensive, en particulier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), a été associé à une incidence de cancer du rein 2% plus élevée par année d'utilisation.

4- Exposition environnementale (30-31-32):

Le trichloroéthylène (TCE) et le perchloroéthylène (PCE) sont deux solvants chlorés couramment utilisés dans l'industrie comme dégraissants pour les pièces métalliques et dans le nettoyage à sec, entre autres applications industrielles. Le TCE et le PCE sont classés comme étant carcinogènes pour l'homme en raison de leurs fortes associations connues avec le développement du lymphome non hodgkinien, du myélome multiple et du cancer du rein. En raison de leur nature lipophile, le TCE et le PCE s'accumulent rapidement dans le rein, où ils peuvent être métabolisés. Une exposition prolongée à des niveaux élevés de TCE ou de PCE est associée à une augmentation significative du risque de développement du cancer du rein et de sa mortalité.

5- Insuffisance rénale chronique et la maladie kystique rénale

acquise (33-34):

L'insuffisance rénale chronique augmente le risque de développement du cancer du rein de deux à trois fois, notamment chez les patients afro-américains. L'insuffisance rénale terminale augmente également le risque de mortalité, avec un ratio de mortalité standardisé de 12,5 pour les patients sous dialyse et de 7,8 pour les receveurs de greffe rénale. Les receveurs de greffe rénale sont plus susceptibles de présenter un cancer du rein dans leur rein natif que dans le rein transplanté. Des preuves suggèrent qu'une partie de l'augmentation du risque pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale peut découler de la maladie kystique rénale acquise, qui constitue un facteur de risque confirmé de développement du cancer du rein.

6- Prédiposition génétique (35-36-37-38):

Les carcinomes à cellules rénales surviennent le plus souvent de façon sporadique, mais il existe des syndromes génétiques qui prédisposent au développement de ces carcinomes.

- **Syndrome de Von Hippel-lindau:**

Le syndrome de Von Hippel-lindau (VHL) est un syndrome autosomique dominant associé aux carcinomes à cellules claires du rein multifocaux, des kystes rénaux, des hémangioblastomes du système nerveux central, des phéochromocytomes et d'autres tumeurs. Le gène VHL est situé sur le chromosome 3p25.3 et code pour la protéine VHL, un composant essentiel du complexe VHL, qui cible les protéines HIF pour engendrer leur dégradation protéasomique via l'ubiquitination. Cela entraîne l'accumulation de HIF-1 et HIF-2 ainsi que de leurs cibles en aval, notamment VEGF, GLUT1, PDGFB et TGFA qui constituent des facteurs de croissance favorisant la survie, la prolifération et l'angiogénèse. Ces facteurs prédisposent ensuite au développement du cancer du rein. Chez les patients présentant une mutation du VHL, il existe également une dérégulation de la voie mTOR qui est en corrélation avec le développement et la progression rapide du cancer du rein. Malgré la perte commune de 3p, il existe une variabilité significative entre les patients et à l'intérieur des patients en ce qui concerne les variants somatiques et les mutations trinuéotidiques parmi toutes les tumeurs, ce qui suggère une indépendance clonale après la perte de VHL en tant qu'événement déclencheur.

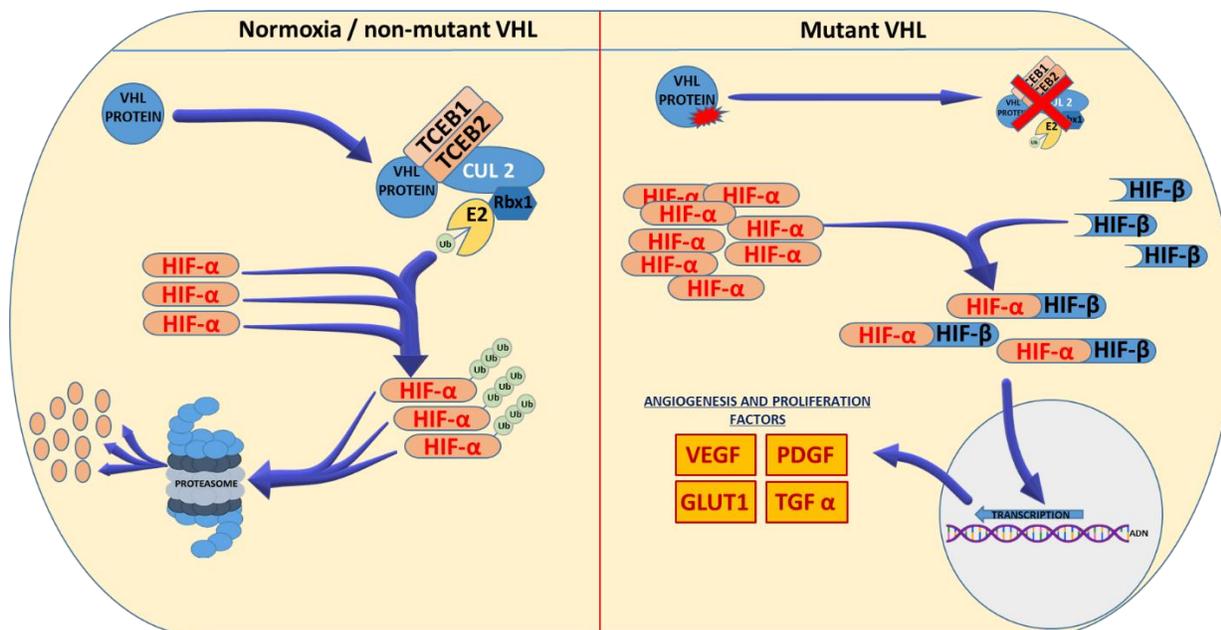


Figure 6: Voie de dégradation du facteur HIF en situation de normoxie et en présence d'une protéine VHL normal (à droite) ; et l'accumulation cytoplasmique du facteur HIF en cas d'une protéine VHL non fonctionnelle aboutissant à la transcription de facteur de prolifération et d'angiogenèse

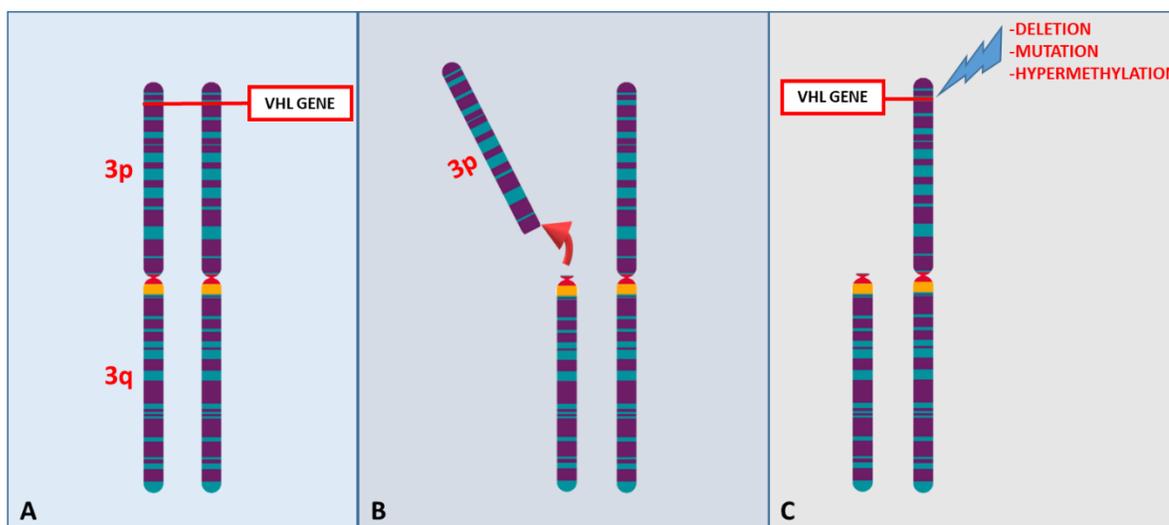


Figure 7: Mécanismes d'atteinte du gène VHL

• **Syndrome des carcinomes à cellules rénales liés à la léiomyomatose héréditaire :**

Le syndrome des carcinomes à cellules rénales liés à la léiomyomatose héréditaire (HLRCC) est un syndrome autosomique dominant associé à des risques plus élevés de léiomyomes cutanés et utérins et de carcinome papillaire du rein. Il est causé par des mutations dans le gène FH sur le chromosome 1p42.1, qui code pour l'enzyme du cycle de Krebs, la fumarate hydratase, qui catalyse l'hydratation du fumarate en malate. Les mutations déplacent la glycolyse vers l'accumulation de fumarate, un oncométabolite, entraînant l'accumulation de HIF ou un statut méthylé à l'échelle du génome. À la perte de FH, le fumarate entraîne également une perte irréversible de la respiration mitochondriale via l'inactivation de plusieurs enzymes clés. Malgré la restauration du statut FH, l'inactivation reste irréversible. Ainsi, la dysfonction mitochondriale force finalement un remodelage métabolique dans les tumeurs HLRCC favorisant les voies anaboliques cruciales pour la croissance et la métastase tumorale. Les mutations germinales à travers les familles sont observées dans 90% des cas de HLRCC, mais une activation somatique biallélique de FH a également été signalée dans des cas sporadiques. Le carcinome à cellules rénales, présent chez environ 15% des patients atteints de HLRCC, peut être solitaire ou multifocal, avec un fort potentiel métastatique, même pour de petites tumeurs primitives.

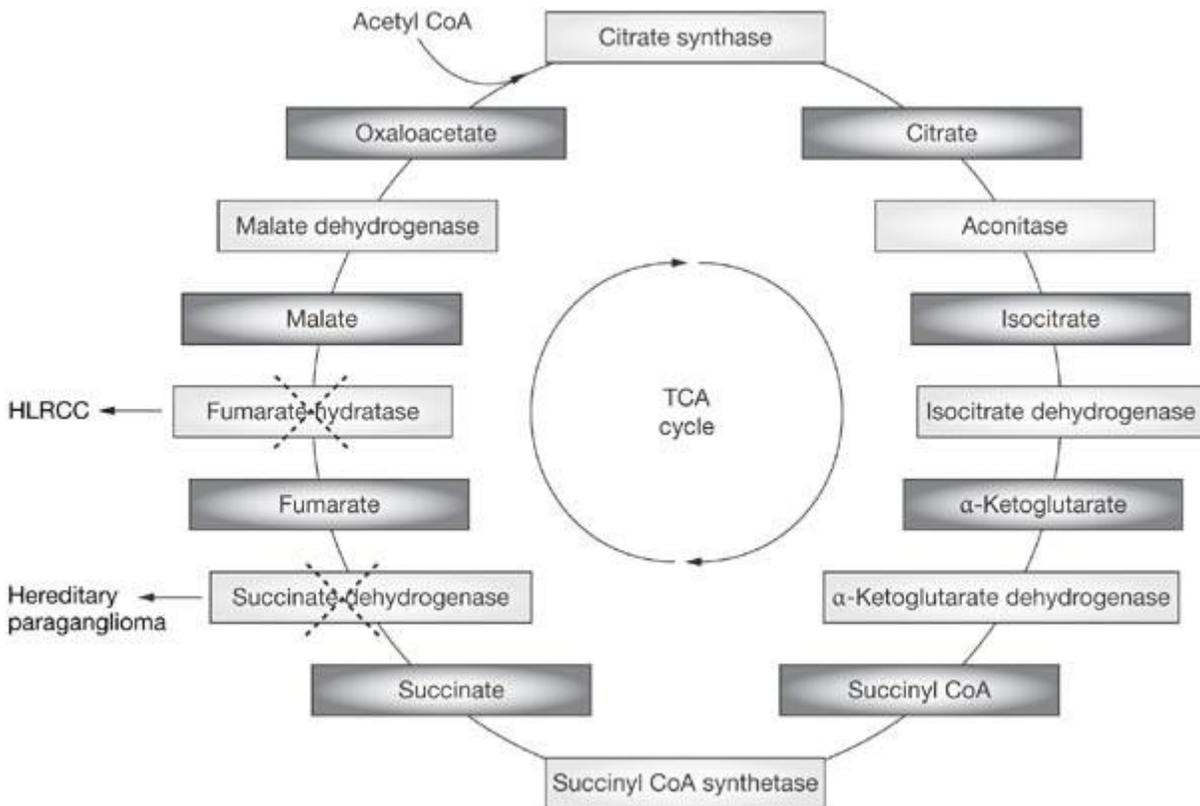


Figure 8: Cycle de Krebs montrant la transformation du fumarate en malate par l'enzyme fumarate hydratase dont le déficit engendre l'accumulation du fumarate

• **Carcinome papillaire à cellules rénales héréditaire :**

Le carcinome papillaire à cellules rénales héréditaire (HPRC) est une atteinte génétique germinale rare, à transmission autosomique dominante, dans laquelle les individus affectés sont exposés au risque de développer des carcinomes papillaires à cellules rénales bilatéraux et multifocaux. Ce syndrome est due à des mutations germinales dans le proto-oncogène MET qui est situé sur le chromosome 7q31. Ce gène code pour un récepteur tyrosine kinase. Les mutations dans MET entraînent une activation incontrôlée de la protéine MET et une croissance cellulaire aberrante. Le HPRC a une incidence estimée de <1:1 500

000, et sa rareté est soulignée par le fait que seulement environ 35 familles affectées ont été signalées dans le monde. Cette prédisposition génétique est très rare, mais elle présente une pénétrance presque de 100%.

• **Syndrome de Birt–Hogg Dubé :**

Le syndrome de Birt–Hogg Dubé (BHD) est un trouble génétique rare causé par une mutation du gène FLCN qui est situé sur le chromosome 17p11.2. Cette mutation germinale est impliquée dans le développement de kystes pulmonaires, de fibrofolliculomes, de pneumothorax spontanés et de tumeurs rénales avec divers sous-types histologiques, notamment le carcinome chromophile, le carcinome à cellules rénales, le carcinome papillaire et l'oncocytome. Il a été rapporté que des tumeurs rénales bilatérales et multifocales se développent chez 29 à 34 % des patients atteints par le syndrome de BHD au cours de la cinquième décennie de vie. La prévalence globale du syndrome de BHD a été calculée à 2 pour un million d'hommes et 1,75 pour un million de femmes. L'évaluation récente de la dysrégulation conduisant à la formation de kystes rénaux et de cancers a élucidé le rôle de l'activation des GTPases RagC et RagD et de l'activité kinase mTORC1.

Classification des carcinomes à cellules rénales

La classification des carcinomes à cellules rénales repose sur des critères histologiques, immunohistochimiques et moléculaires. Ces critères sont standardisés à l'échelle internationale par des référentiels publiés par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Cinq éditions ont été publiées jusqu'à nos jours, dont la première remonte à 1981 et la dernière à 2022.

A- Cinquième édition de la classification de l'OMS des tumeurs

épithéliales du rein :

La dernière classification des tumeurs à cellules rénales (5^{ème} édition) a été publiée par l'OMS en 2022. Elle classe les tumeurs épithéliales rénales en 6 groupes principaux : tumeurs rénales à cellules claires, tumeurs rénales papillaires, tumeurs rénales oncocytaires et chromophobes, tumeurs du tube collecteur, autres tumeurs rénales et carcinomes à cellules rénales moléculairement définis.

Dans cette dernière classification (5^{ème} édition, 2022) et en comparaison avec la précédente classification (4^{ème} édition, 2016), plusieurs entités ont été rajoutées, d'autres ont été modifiées ou même éliminées. Les plus importantes modifications sont celles du carcinome papillaire, des tumeurs à cellules oncocytaires ou chromophobes, et les nouvelles entités moléculaires nouvellement ajoutées. La subdivision du carcinome papillaire en deux types, type 1 et type 2, n'est plus recommandée. Dans cette dernière édition, le carcinome papillaire est traité comme une seule entité avec description de variantes morphologiques dont le carcinome papillaire à polarité inversée, le

carcinome papillaire warthin-like, le carcinome papillaire d'architecture solide et le carcinome papillaire biphasique avec des cellules pseudo-malpighiennes. Concernant la famille des tumeurs à cellules éosinophiles, oncocytaires ou chromophobes, de nouvelles entités sont décrites, dont le carcinome à cellules rénales éosinophiles, solide et kystique, et les entités émergentes qui sont la tumeur oncocytaire de bas grade et la tumeur à cellules éosinophiles vacuolées.

De nouvelles entités sont aussi décrites dans la famille des CCR moléculairement définis, et qui sont le CCR ALK-réarrangé, le CCR SMARCB1(INI1)-déficient, le CCR ELOC(TCEB1)-muté, le CCR TFEB-altéré et le CCR FH-déficient.

Il est à noter aussi que dans les CCR papillaire à cellules claires, le terme « carcinome » a été remplacé par le terme « tumeur » en raison du caractère évolutif bénin de cette entité.

Tableau 1 : Cinquième édition de la classification de l'OMS des tumeurs épithéliales du rein

<p>Tumeurs rénales à cellules claires Carcinome à cellules rénales claires Néoplasme rénal kystique multiloculaire de faible potentiel malin</p> <p>Tumeurs rénales papillaires Adénome papillaire rénal Carcinome papillaire rénal</p> <p>Tumeurs rénales oncocytaires et chromophobes Oncocytome rénale Carcinome à cellules rénales chromophobes Autres tumeurs oncocytaires du rein</p> <p>Tumeurs du canal collecteur Carcinome du canal collecteur</p> <p>Autres tumeurs rénales Tumeur rénale papillaire à cellules claires Carcinome mucineux tubulaire et à cellules fusiformes Carcinome rénal tubulo-kystique Carcinome rénal associé à une maladie kystique acquise Carcinome rénal solide et kystique à cellules éosinophiles Carcinome à cellules rénales NOS</p> <p>Carcinomes rénaux moléculairement définis Carcinomes à cellules rénales TFE3 réarrangés Carcinomes à cellules rénales TFEB altérés Carcinome à cellules rénales ELOC muté (anciennement TCEB1) Carcinome à cellules rénales déficient en fumarate hydratase Carcinome à cellules rénales déficient en succinate déshydrogénase Carcinomes à cellules rénales ALK réarrangés Carcinome médullaire rénal déficient en SMARCB1</p>
--

B- Aperçu historique sur les classifications des tumeurs

épithéliales rénales:

L'Histoire des études et recherches sur les tumeurs du rein et leur classification remonte au début du 19^{ième} siècle. Les premières études se basaient essentiellement sur les aspects cliniques et macroscopiques de ces tumeurs; et la terminologie que les savants utilisaient était disparate, avec une nomenclature et des classifications variées. Les auteurs avançaient plusieurs hypothèses sur le déterminisme de ces tumeurs, et proposaient différentes appellations. Les moyens techniques dont ils disposaient pour mener à bien leurs études étaient limités. L'anatomie pathologique des tumeurs rénales était à ses débuts, et les scientifiques qui se sont penchés sur elle, avait chacun son point de vue et ses interprétations. Et ce n'est qu'aux dernières décennies du 20^{ième} siècle et les débuts du 21^{ième}, avec l'avènement des nouvelles méthodes d'étude moléculaire, que l'anatomie pathologique du rein va connaître un nouvel essor, et les études et classifications des tumeurs rénales vont arriver à ce qu'elles sont aujourd'hui.

- **Les précurseurs et initiateurs des études et classifications des tumeurs rénales** (39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49):

La première publication en pathologie tumorale du rein a été faite en 1810, lorsque le chirurgien français Miriel avait publié son rapport sur une tumeur rénale maligne ; et la première classification des tumeurs rénales n'a par contre été proposée qu'en 1826 par le professeur allemand Georg König, suite à ses travaux dans lesquelles il s'est basé principalement sur l'aspect macroscopique suite à ses travaux dans lesquelles il s'est basé principalement sur l'aspect macroscopique de ces tumeurs, et il les a classé en : *tumeur fungoïde, scirrheuse, stéatomateuse et médullaire*.

Entre 1831 et 1836, une série de tumeurs du rein a été collectée et étudiée par le médecin français Pierre François Olive Rayer. Les résultats de son étude ont été publiés en 1841 dans le troisième volume du Traité de la maladie rénale. Il a classé les tumeurs du rein selon leur aspect macroscopique et les symptômes que présente le patient en : *tumeurs latentes, tumeurs calicielles et tumeurs scirrheuses*.

Charles-Philippe Robin, pathologiste français de l'université de Paris, s'est intéressé dans ses travaux, à la recherche de l'origine des tumeurs du rein, et a avancé en 1855 une hypothèse qui suppose que ces tumeurs résultent d'une prolifération des cellules épithéliales des tubules rénaux. L'anatomiste allemand Heinrich Wilhelm Waldeyer, ignorant peut-être les travaux de Robin, a fait en 1867 la même hypothèse à partir de ses études sur deux cas; et Edwin Klebs dit

aussi, dans son manuel d'anatomie pathologique en 1868, qu'il était arrivé aux mêmes résultats.

En 1876, l'allemand Rudolf Ludwig Karl Virchow a publié les résultats de ses travaux d'autopsie, dans lesquels il a décrit de petites tumeurs rénales périphériques comme étant des lipomes qu'il a supposé être des tumeurs métaplasiques; et Le pathologiste autrichien Carl von Rokitansky a avancé la possibilité d'une transformation carcinomateuse de ces tumeurs.

De 1882 à 1885, Charles Sabourin, qui a travaillé sur diverses variétés de tumeurs rénales qu'il avait appelé *adénomes du rein*, est arrivé à la conclusion que ces adénomes étaient incontestablement de nature épithéliale.

Paul Albert Grawitz, de l'institut de Berlin, s'inspirant des observations et des hypothèses proposées par les pathologistes au cours du 19ème siècle, notamment celles de Robin, De Sabourin et de Klebs, a publié en 1883, un ouvrage intitulé « les lipomes du rein ». Dans cet ouvrage, Grawitz a considéré que les tumeurs rénales provenaient de reliquats de la surrénale toujours présents au niveau du parenchyme rénale, et les a nommé «*strumæ lipomatodes aberratæ renis* » pour indiquer leur origine surénalienne, et se distinguer de Virchow qui avait nommé certaines hypertrophies de la capsule surrénale, des «*strumæ suprarenales* ».

Vingt ans après la publication de l'ouvrage de Grawitz, les deux médecins français, Joaquin Albarran, de la faculté de médecine de Paris, et Léon Imbert de la faculté de médecine de Montpellier, avaient publié leur ouvrage « Les tumeurs

du rein » en 1903. Ils y avaient signalé que l'étude histologique des tumeurs du rein n'avait pas d'histoire proprement dite, si ce n'était celle liée à la question du développement de ces tumeurs ; et avaient rapporté plusieurs des hypothèses et interprétations que les scientifiques avaient formulé durant la 2^{ième} moitié du 19^{ième} siècle. Ils avaient signalé aussi la divergence des appellations que ces scientifiques avaient utilisé, et avaient proposé une classification subdivisant les tumeurs du rein en : *adénomes* (tubulaires, papillaires et alvéolaires à cellules claires), *adénocarcinomes*, *épithéliomes* (ordinaires, et à cellules claires), *lipomes* et pseudolipomes (lipomes et hypernéphromes), *sarcomes*, *fibromes* et fibrosarcomes sous-capsulaires, et *tumeurs mixtes*.

En 1919, le pathologiste américain James EWING avait publié son ouvrage « les maladies néoplasiques » (Neoplastic diseases), dans lequel il avait parlé des tumeurs de nombreux organes dont celles du rein. Les avancées qu'avaient alors connu les études de la pathologie tumorale en son temps, lui avaient permis de proposer une classification plus pertinente des tumeurs du rein, en les séparant en : *adénomes*, *adénocarcinomes* et *hypernéphromes*. Et depuis lors, la classification des tumeurs du rein n'a pas cessé d'évoluer suite aux multiples études et aux nouvelles techniques mises à la disposition des pathologistes.

Le médecin américain Meyer MELICOW avait proposé en 1944 une nouvelle classification plus détaillée de la pathologie tumorale du rein, en se basant sur des critères architecturaux et cytologiques. Il avait classé les tumeurs du rein en : *carcinomes à cellules claires* (alvéolaire, papillaire et tubulaire), *carcinomes à cellules granulaires*, *vrais hypernéphrome*, *cystadénome* ou *cystadénocarcinome*

sur kyste unique, carcinomes ou adénomes papillaires multiples et les carcinosarcomes.

- **La création de l’OMS et son impact sur la coopération et la coordination internationales dans les études des tumeurs rénales** (50-51-52) :

C’est lorsque l’organisation des nations unies a inclue le domaine de la santé dans ses compétences, et a créé en 1948 l’organisation mondiale de la santé (OMS), qui est une organisation spécialisée dans le domaine de la santé, et qu’il y avait parmi ses axes d’action ceux des normes et typologies en matière de santé et le soutien à la recherche médicale, que les choses vont connaitre une meilleure orientation vers plus de coordination et de coopération dans différents domaines de la santé. A la dixième assemblée générale de cette organisation, tenue en 1957, il a été décidé de constituer des groupes de recherche de dix experts chacun, avec désignation de laboratoires ou centres de recherche de référence pour coopération et collaboration, afin d’établir une classification des tumeurs des différents organes, avec comme objectif : la standardisation de la nomenclature des différentes tumeurs et leurs classifications.

Parallèlement aux travaux de recherche lancés sous l’égide de l’OMS, l’institut de pathologie des forces armées Américaines (AFIP) aux Etats-Unis a fait des recherches aussi sur les cancers et a proposé en 1975, une classification histologique des tumeurs rénales en les subdivisant en : *Adénome rénal* et en *Adénocarcinome rénal à cellules claires* ou *à cellules granulaires*.

Ce n'est qu'en 1981 que le groupe de recherche désigné par l'OMS pour l'élaboration d'une classification des tumeurs du rein, en collaboration avec l'AFIP, a pu établir et publier la classification que l'OMS va adopter, et qui sera la première édition de la classification de l'OMS des tumeurs rénales. Dans cette première édition, les tumeurs du parenchyme rénal ont été subdivisées en : *adénomes, carcinomes à cellules rénales et autres tumeurs du parenchyme rénal.*

Cette classification n'était évidemment pas considéré comme définitive, et les pathologistes avaient continué leurs études, en bénéficiant des avancées scientifiques et techniques dans le domaine médical pour la perfectionner. Et en 1986, l'équipe de Wolfgang Carl Theones avait proposé une classification appelée « classification de Mainz ». Certains pathologistes de l'époque, notamment en Europe, avaient adopté cette classification de Mainz, et l'avaient considéré adéquate, mais d'autres l'avaient critiqué et avaient trouvé ses critères de classification non précis.

- **Les nouvelles méthodes d'étude moléculaire et leur impact sur l'élaboration de classifications plus pertinentes des tumeurs rénales** (55-56-57-58-59) :

Mais avec l'avènement des nouvelles méthodes d'étude moléculaire, et notamment les études génétiques des tumeurs qu'elles ont enclenché, des classifications plus précises des carcinomes à cellules rénales vont voir le jour.

En 1997, une conférence a réuni 19 pathologistes à l'Université de Heidelberg en Allemagne. A l'issue de cette conférence, de nouveaux types

histologiques ont été proposés avec des critères morphologiques plus précis et des caractéristiques moléculaires relativement spécifiques. Et parallèlement, dans la même année aux États-Unis, une autre conférence a eu lieu à la clinique Mayo à Rochester sous la tutelle de l’OMS en collaboration avec l’Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et l’American Joint Committee on Cancer (AJCC). Dans cette conférence, les pathologistes ont proposé une classification similaire à celle de la conférence de Heidelberg, et ont établi les bases de la stadification TNM et les facteurs pronostiques des carcinomes à cellules rénales. La similitude et les concordances des deux classifications proposées par ces conférences, ont conduit à l’élaboration d’une classification plus pertinente nommée « classification de Heidelberg–Rochester ». Cette dernière a établi les bases sur lesquelles se sont fondées les classifications ultérieures.

L’année suivante, le groupe d’experts qui avait été désigné par l’OMS en 1989 à Hambourg pour préparer une deuxième édition, a achevé ses travaux et les a publiés en 1998. Cette deuxième édition OMS n’avait pas pris en considération la classification de Heidelberg–Rochester, qui n’est apparue qu’en 1997, alors que le groupe de recherche désigné par l’OMS avait commencé ses travaux depuis 1989.

L’OMS, dans la continuité de ses programmes, a assigné à un groupe de chercheurs lors de sa session de 2002 à Lyon, la tâche de préparer une troisième édition de la classification OMS des carcinomes à cellules rénales. Ce groupe s’est basé dans ses travaux sur les classifications de Mainz et de Heidelberg–Rochester et a élaboré, en 2004, la troisième édition dont la particularité était l’intégration

pour la première fois d'une catégorie de diagnostic moléculaire représenté par les carcinomes à translocation Xp.

Douze années plus tard, une quatrième édition de cette classification a été publiée par l'OMS en 2016. Cette classification subdivisait les carcinomes à cellules rénales en 16 types histologiques en se basant sur des critères plus précis, morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires.

La cinquième édition n'a pas tardé à être publiée par l'OMS en 2022. Elle comprend 21 sous-types histologiques, dont 7 font partie de la catégorie des carcinomes moléculairement définis. Les critères de diagnostic sont devenus beaucoup plus détaillés.

Le diagnostic moléculaire des carcinomes à cellules rénales

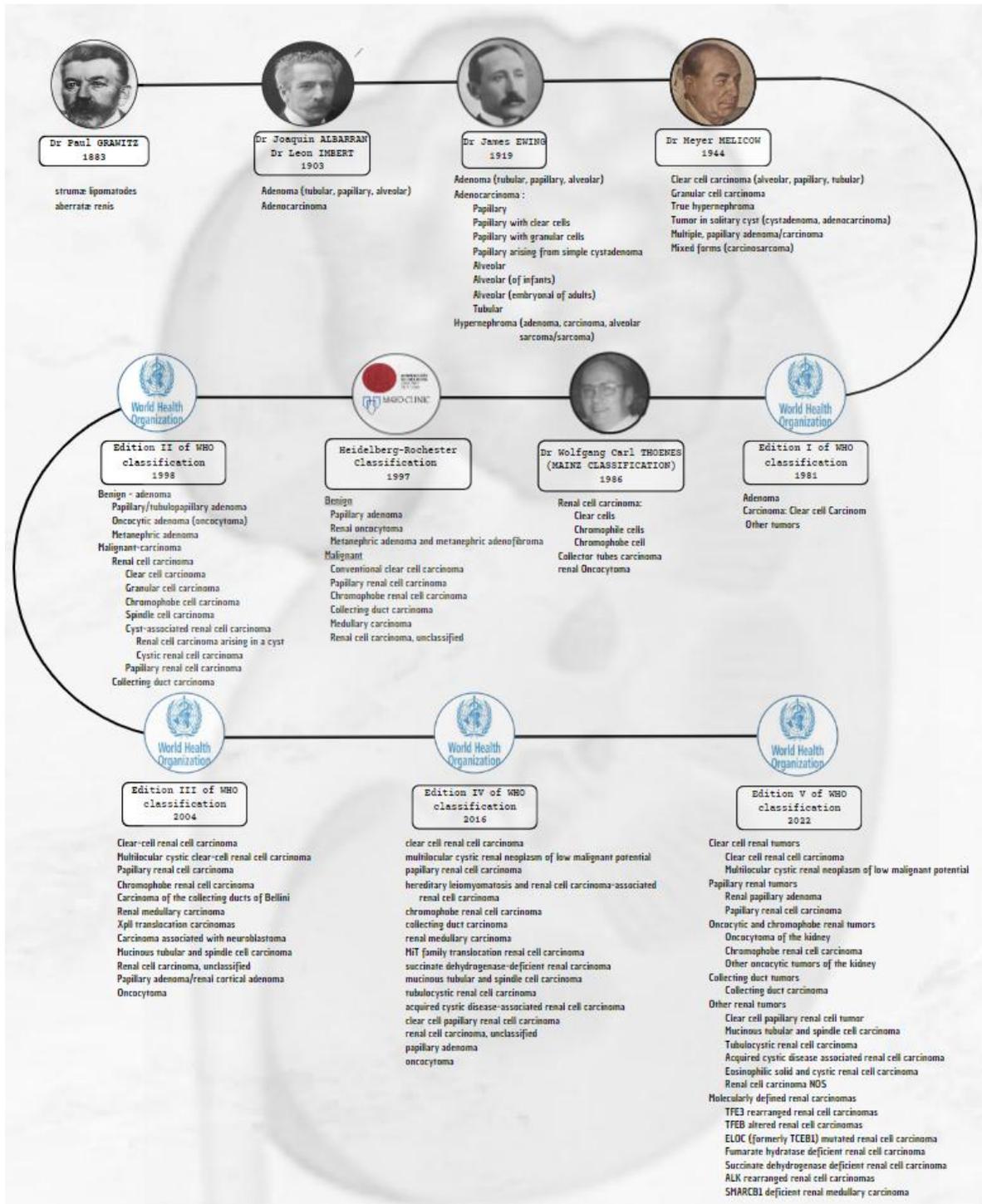


Figure 9 : évolution des classifications des tumeurs épithéliales du rein

METHODOLOGIE DE L'ETUDE

A- Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective incluant toutes les tumeurs épithéliales rénales provenant des services d'urologie, de radiologie et d'oncologie du CHU Hassan II de Fès. Le recrutement des cas s'est étendu sur une période de deux ans, de janvier 2021 à décembre 2022.

B- Critères d'inclusions :

L'étude a inclus l'ensemble des tumeurs du rein dont l'examen histologique a évoqué une tumeur épithéliale du rein. L'étude a concerné les deux sexes et toutes les tranches d'âge.

C- Critères d'exclusion :

L'étude n'a pas inclus les types de tumeurs suivants :

- Les tumeurs métanéphriques du rein.
- Les tumeurs néphroblastiques du rein.
- Les tumeurs mésenchymateuses de l'enfant et de l'adulte.
- Les métastases rénales.

D- Accord du comité d'éthique (Annexe I):

La demande d'accord du comité d'éthique du CHU Hassan II, numéro de décision 23/20, a été soumise en juillet 2020. Après examen et délibération, l'accord a été obtenu en mars 2022. Cette démarche s'inscrit dans le cadre rigoureux de l'évaluation éthique des protocoles de recherche médicale afin d'assurer le respect des droits et de la sécurité des participants.

E– Renseignement et consentement des patients participants

(Annexe II, Annexe III):

Une fiche de renseignement simplifiée sur le projet d'étude a été élaborée en langue française et en langue arabe pour informer les patients participants sur l'objectif de la recherche, le sort de leurs prélèvements et les avantages de leur participation. Les patients ayant accepté de participer à l'étude ont donné leur consentement écrit.

F– Fiche d'exploitation (Annexe IV):

Une fiche d'exploitation anonyme a été élaborée pour recueillir les différents facteurs cliniques, radiologiques, histologiques et immunohistochimiques, ainsi que les résultats de l'étude FISH.

G– Prélèvements :

L'étude a inclus les biopsies des tumeurs rénales réalisées sous guidage radiologique ou après repérage radiologique, ainsi que les pièces de néphrectomies, qu'elles soient partielles ou totales.

H- Conditionnement des prélèvements :

Les différents prélèvements reçus au laboratoire d'anatomie pathologique subissent le processus de conditionnement suivant :

- Examen macroscopique :

L'examen macroscopique des pièces de néphrectomie consiste en la mensuration du rein, la mesure de la longueur de l'uretère, puis l'ouverture du rein par le bord latéral en passant par le grand axe de la tumeur. Une description détaillée de la tumeur est réalisée, incluant sa localisation, son aspect, sa taille, sa consistance, l'effraction capsulaire, l'envahissement du sinus rénal, ainsi que la présence ou non d'embolies macroscopiques au niveau hilaire. Il faut chercher également la glande surrénale et la mesurer.

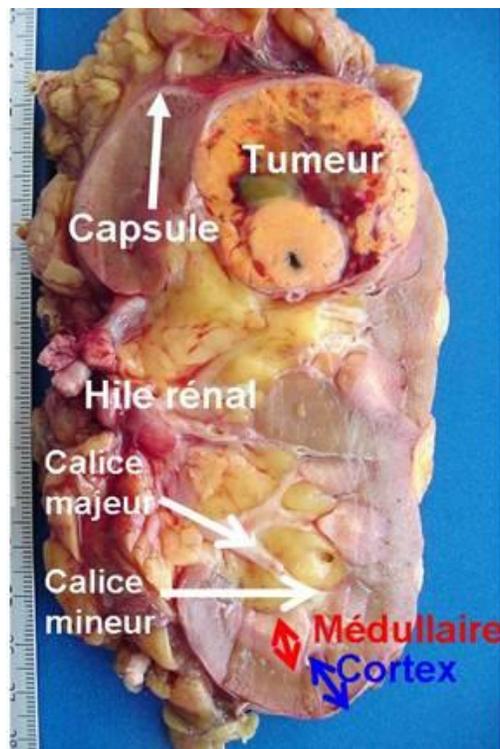


Figure 10 : Aspect macroscopique d'une néphrectomie tumorale ⁽⁶⁰⁾

- Fixation : Utilisation de formol tamponné à 10% pour la fixation. Pour les biopsies, la fixation dure environ 12 heures, tandis que pour les pièces opératoires, elle dure 48 heures.

- Prélèvements : Réalisation des prélèvements nécessaires pour les analyses histologiques, et immunohistochimiques, ainsi que pour l'étude FISH.

Pour les néphrectomies totales :

Prélèvement de la limite de résection urétérale.

Prélèvement des différentes zones de la tumeur (1 prélèvement par cm)

Prélèvement des zones suspectes d'effraction capsulaire.

Prélèvement du rein péri-tumoral.

Prélèvement du hile rénal.

Prélèvement de la graisse péri-rénale.

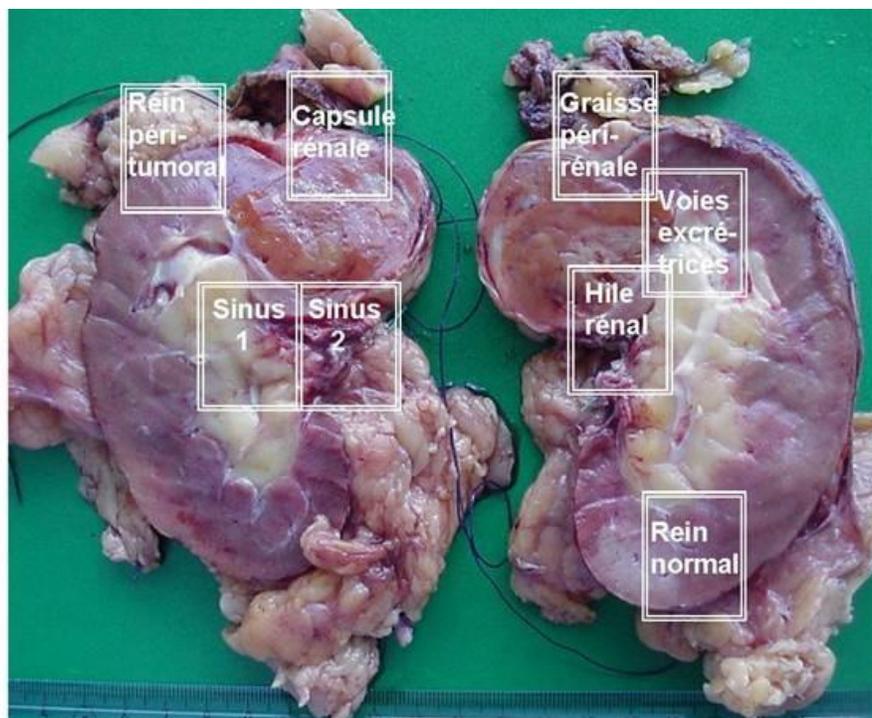


Figure 11 : Prélèvements à réaliser pour une néphrectomie tumorale (60)

Pour les néphrectomies partielles :

Prélèvements des différentes zones de la tumeur (1 prélèvement par cm).

Inclusion en totalité de la tumeur si la taille est inférieure à 3cm.

Prélèvements de la limite de résection chirurgicale la plus proche.

Prélèvements des zones suspectes d'effraction capsulaire.

- Déshydratation



Figure 12 : Automate à inclusion sous vide Tissue-Tek VIP® 6 A

- Inclusion en paraffine



Figure 13 : Console d'enrobage des tissus « Tissue-Tek® TEC™ 5 »

- Coupe au microtome : Les blocs de paraffine contenant les échantillons sont coupés en sections très fines de l'ordre de 5 micromètres d'épaisseur.



Figure 14 : Microtome rotatif semi-automatique AEM 450

- Déparaffinage
- Coloration standard HES



Figure 15 : Automate de coloration de lames Tissue-Tek® DRS™ 2000

- Montage des lamelles

I- Examen histologique :

L'examen histologique des prélèvements a analysé l'architecture tumorale, les détails cytonucléaires et les lésions histologiques associées, en précisant également les différents facteurs histopronostiques. Le diagnostic histologique a été établi selon les critères diagnostiques de la cinquième édition de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs des voies urinaires et des organes génitaux masculins.

La stadification de la tumeur a été réalisée selon la 8ème édition de la stadification TNM des tumeurs rénales de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

J- Etude immunohistochimique :

L'étude immunohistochimique a été réalisée à l'aide de l'automate Ventana BenchMark Ultra® IHC. Les anticorps utilisés ont été soigneusement sélectionnés en fonction des caractéristiques morphologiques des tumeurs observées et des diagnostics histologiques suspectés. Ces anticorps comprenaient la Cytokératine 7 (DAKO ; Clone OV-TL 12/30), le CD-10 (DAKO ; Clone 56C6), la Vimentine (DAKO ; Clone V9), le CD-117 (DAKO ; Clone Polyclonal), l'EMA (DAKO ; Clone E29), l'Anhydrase Carbonique IX (LEICA ; clone TH22) et le TFE3 (Clone : ZA-0657).

Tableau 7 : Les anticorps utilisés dans l'étude immunohistochimique

<u>Anticorps</u>	<u>Clone</u>	<u>Marquage</u>
CD10	DAKO ; Clone 56C6	Membranaire
Vimentine	DAKO ; Clone V9	Cytoplasmique
Anhydrase carbonique IX	LEICA ; clone TH22	Membranaire
Cytokératine 7	DAKO ; Clone OV-TL 12/30	Cytoplasmique et membranaire
CD117	DAKO ; Clone Polyclonal	Cytoplasmique
EMA	DAKO ; Clone E29	Cytoplasmique
TFE 3	ZA-0657	Nucleaire
Racémase	DAKO ; Clone 13H4	Cytoplasmique

K- Etude d'hybridation in-situ fluorescente :

La méthode FISH a été réalisée sur tous les échantillons en utilisant des sondes Zytolight. Des coupes de 4 µm ont été effectuées et les lames ont été traitées selon les instructions du kit d'implémentation tissulaire Zytolight FISH.

Voici les sondes utilisées dans notre étude :

- ZytoLight® SPEC VHL/CEN 3 Dual Color pour le CCRcc.
- ZytoLight® SPEC VHL/1p12/CEN 7/17 Quadruple Color pour le CCRp, le CCRch et le CCR Tubulo-kystique
- ZytoLight® SPEC CCND1 Break Apart/2q11 /CEN 6 Quadruple Color pour le CCRch
- ZytoLight® SPEC CCND1 Dual Color Break Apart Probe pour l'OR.

- ZytoLight® SPEC TFE3 Dual Color Break Apart Probe pour le cas avec une expression positive de l'anticorps TFE3 en immunohistochimie.

Les lames FISH ont été analysées à l'aide d'un microscope à fluorescence Leica® équipé d'un jeu de filtres sélectionnés en fonction du spectre du signal fluorescent émis par la sonde utilisée.

Nous avons défini un seuil de 10 % de noyaux présentant une aberration chromosomique dans un minimum de 100 noyaux de cellules tumorales pour établir une évaluation positive de la FISH.0

L- Analyse statistique :

Les variables continues ont été présentées sous forme de moyennes et d'écart-types (SD). Le test t de Student a été utilisé pour comparer les variables continues, tandis que le test du Chi2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les variables catégoriques entre les différents types histologiques de CCR. Tous les tests étaient bilatéraux, et la signification statistique a été fixée à $p < 0,05$.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS® version 25.

RESULTATS

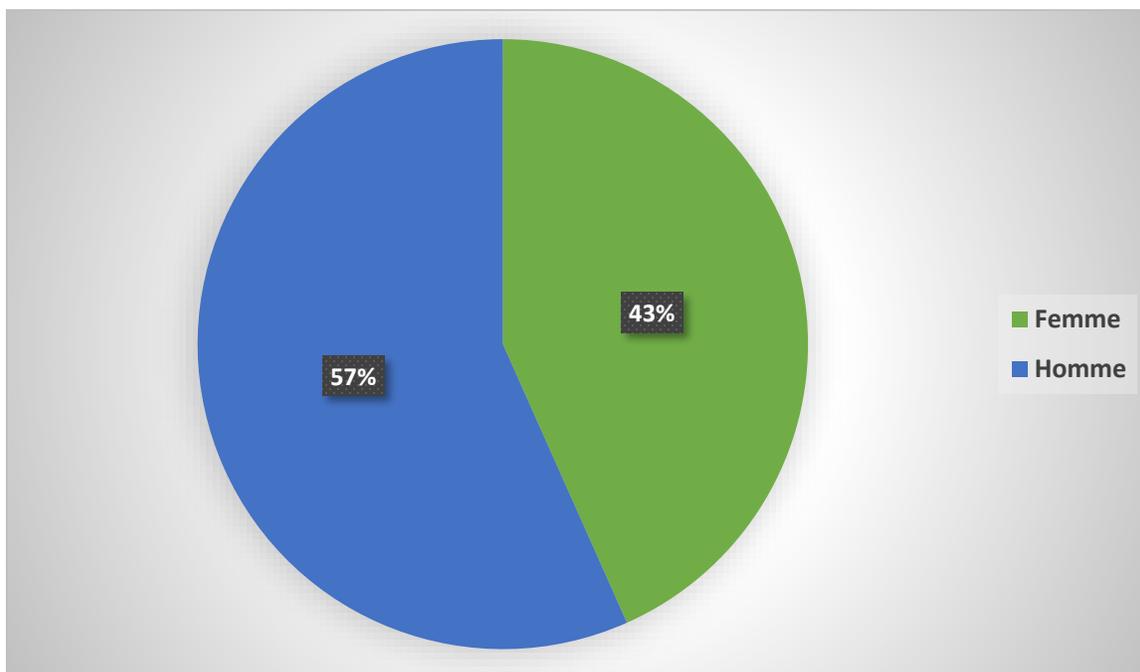
A- Aspect clinico-pathologiques :

Nous avons enregistré de façon prospective 30 cas de tumeurs épithéliales du rein durant la période de notre étude.

Le tableau 5 détaille les facteurs clinico-pathologiques des 30 cas enregistrés.

1- Sexe :

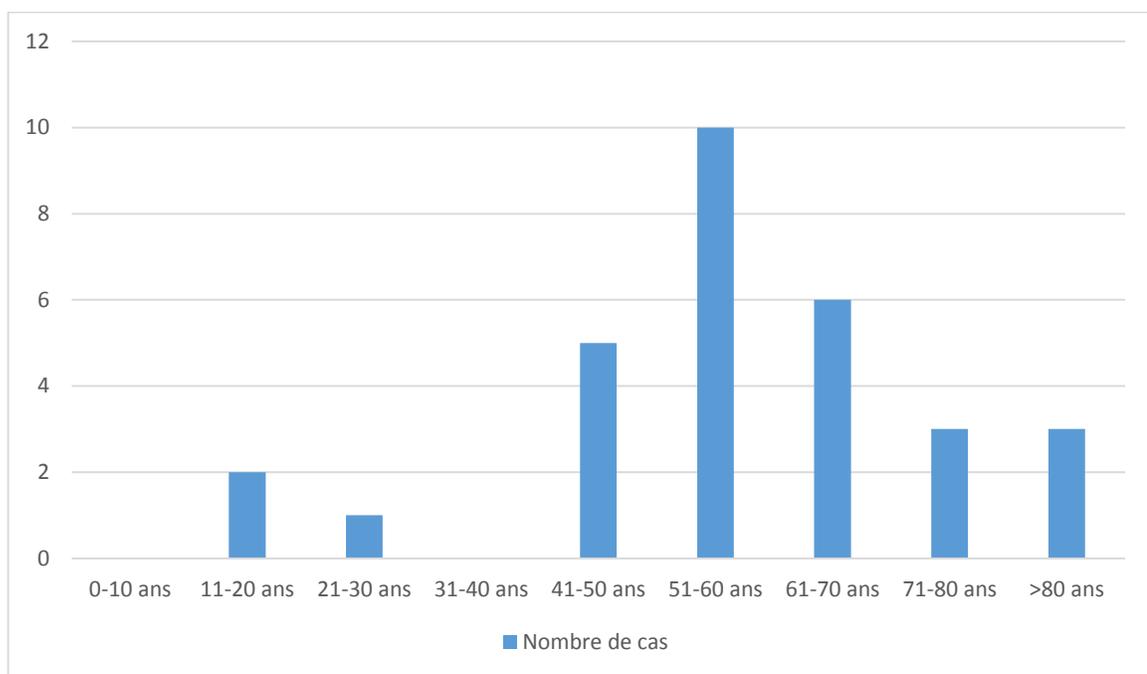
Une légère prédominance masculine a été observée, avec un ratio hommes/femmes de 1,3 (17 hommes et 13 femmes).



Graphique 1 : Répartition des cas selon le sexe

2- Age :

L'âge moyen des patients était de 57,67 ans \pm 16,97, allant de 15 à 86 ans. Parmi les patients inclus, 22 cas (73,33 %) étaient âgés de 50 ans ou plus, mettant en évidence une prévalence plus élevée de ces tumeurs chez les personnes âgées.

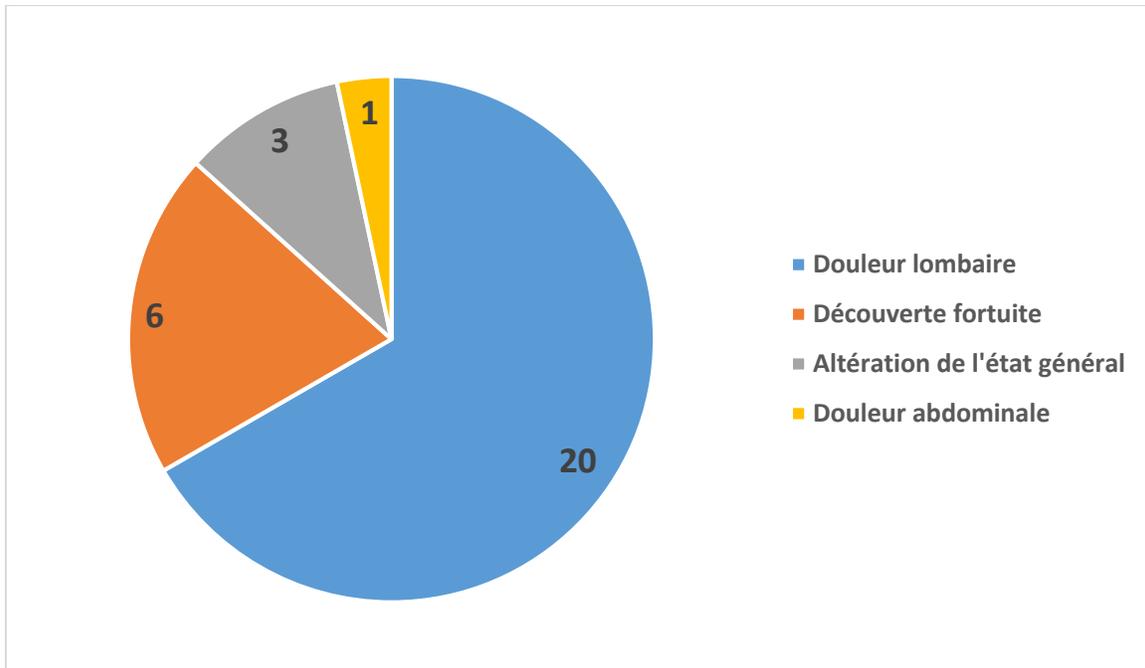


Graphique 2 : Répartition des cas par tranches d'âge

3- Présentation clinique:

Parmi les 30 cas étudiés, des tumeurs rénales ont été découvertes de manière fortuite chez 6 patients lors d'une consultation ou d'un examen radiologique réalisé pour d'autres raisons. La principale raison de consultation était la douleur lombaire, signalée par 20 patients. Trois patients ont consulté en

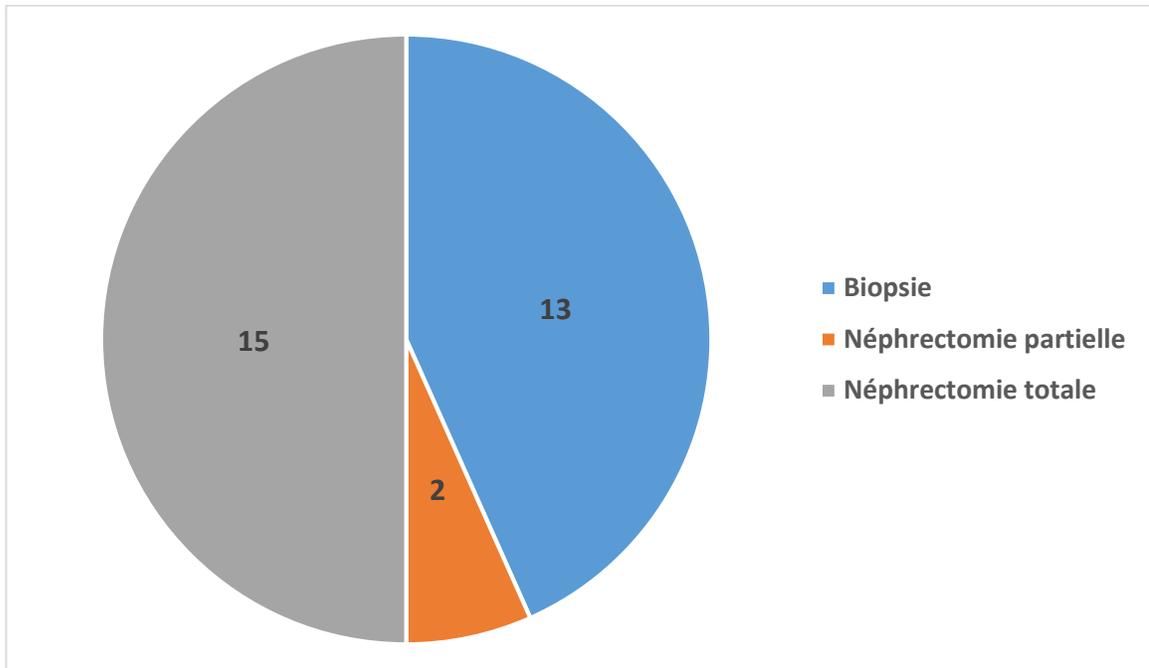
raison d'une altération de leur état général. Une douleur abdominale a été le motif de découverte chez un patient. Aucun des patients n'a présenté d'hématurie.



Graphique 3 : Répartition des cas selon le motif de consultation

4- Nature des prélèvements :

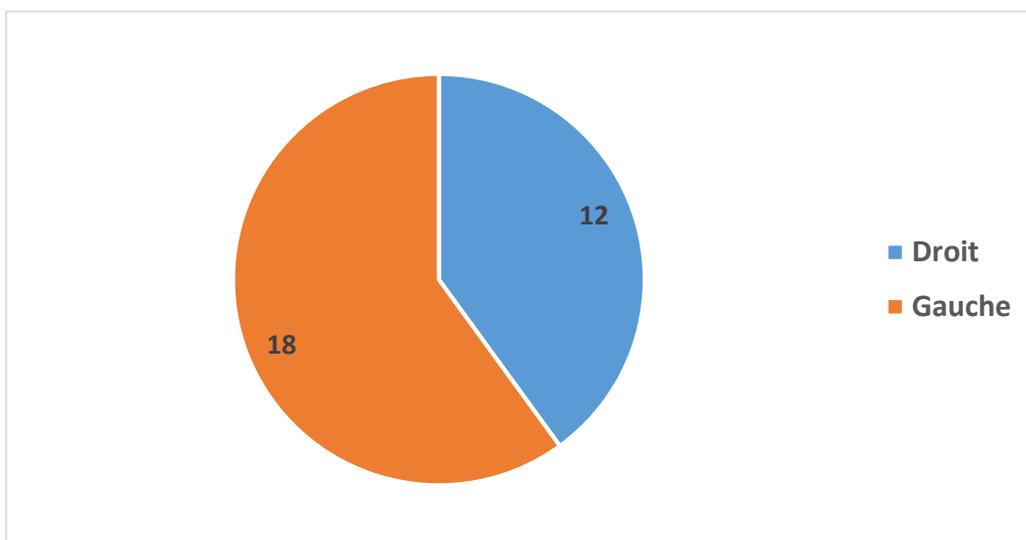
Concernant la nature des prélèvements, les biopsies rénales ont représenté 43,33 % des cas, suivies des néphrectomies totales dans 50 % des cas et des néphrectomies partielles dans 6,66 % des cas. Ces données reflètent la diversité des modalités des prélèvements qu'on peut analyser pour établir le diagnostic histologique des tumeurs rénales.



Graphique 4 : Répartition des cas selon le type de prélèvement

5- Coté de la tumeur :

En ce qui concerne la localisation des tumeurs, 60 % des patients présentaient des tumeurs situées du côté gauche, tandis que les autres étaient du côté droit.



Graphique 5 : Répartition des cas selon le coté de la tumeur

6- Aspect macroscopique :

À l'ouverture des pièces opératoires, les masses tumorales présentent des aspects macroscopiques distincts. Le CCRcc apparaît comme une masse solide de couleur jaune soufré, avec parfois des remaniements hémorragiques et quelques transformations kystiques. Le CCRp se manifeste par une apparence blanchâtre et friable, accompagnée de remaniements hémorragiques. Le CCRch présente une apparence solide de couleur jaune chamois avec une cicatrice fibreuse centrale.



Figure 16 : Aspect histologique d'un carcinome à cellules claires



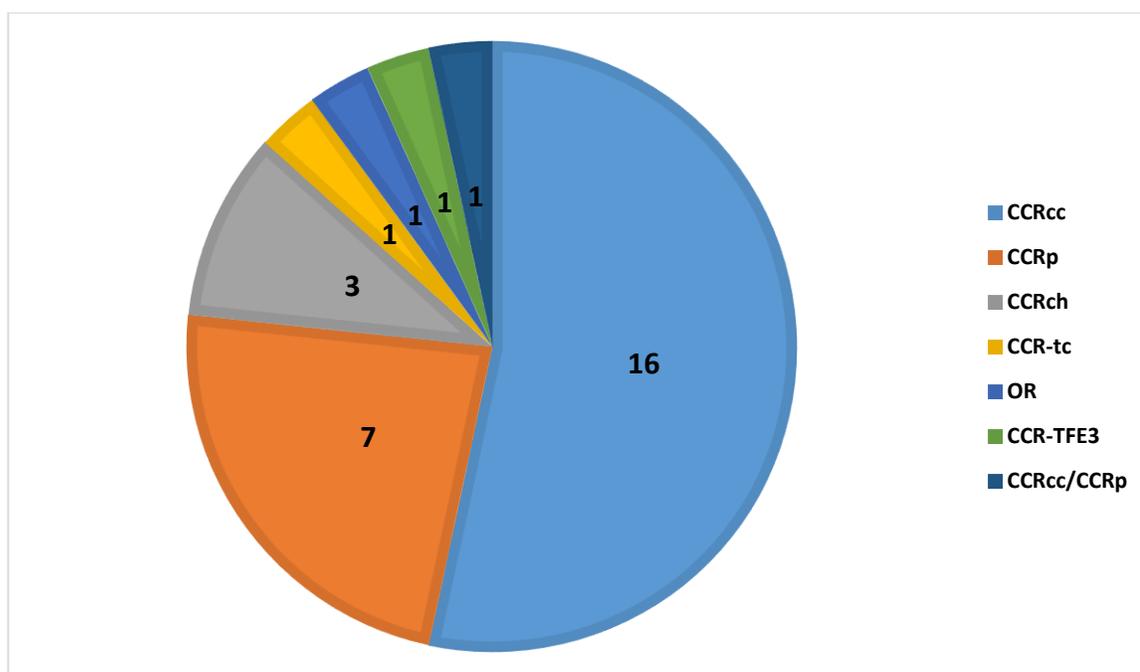
Figure 17 : Aspect macroscopique d'un carcinome papillaire



Figure 18 : Aspect histologique d'un carcinome à cellules chromophobes

7- Type histologique :

En termes de diagnostic histologique, les types de tumeurs épithéliales rénales les plus diagnostiqués dans notre étude étaient le CCRcc dans 53,33 % des cas, suivi du CCRp dans 23,33 % des cas et du CCRch dans 10 % des cas. D'autres types histologiques moins fréquents ont également été identifiés, notamment le carcinome tubulocystique (TCC), l'oncocytome rénal (RO), le TFE3-RCC, et un cas de diagnostic équivoque entre le CCRcc et le CCRp, représentant chacun 3,33%.



Graphique 6 : Répartition des cas selon le type histologique

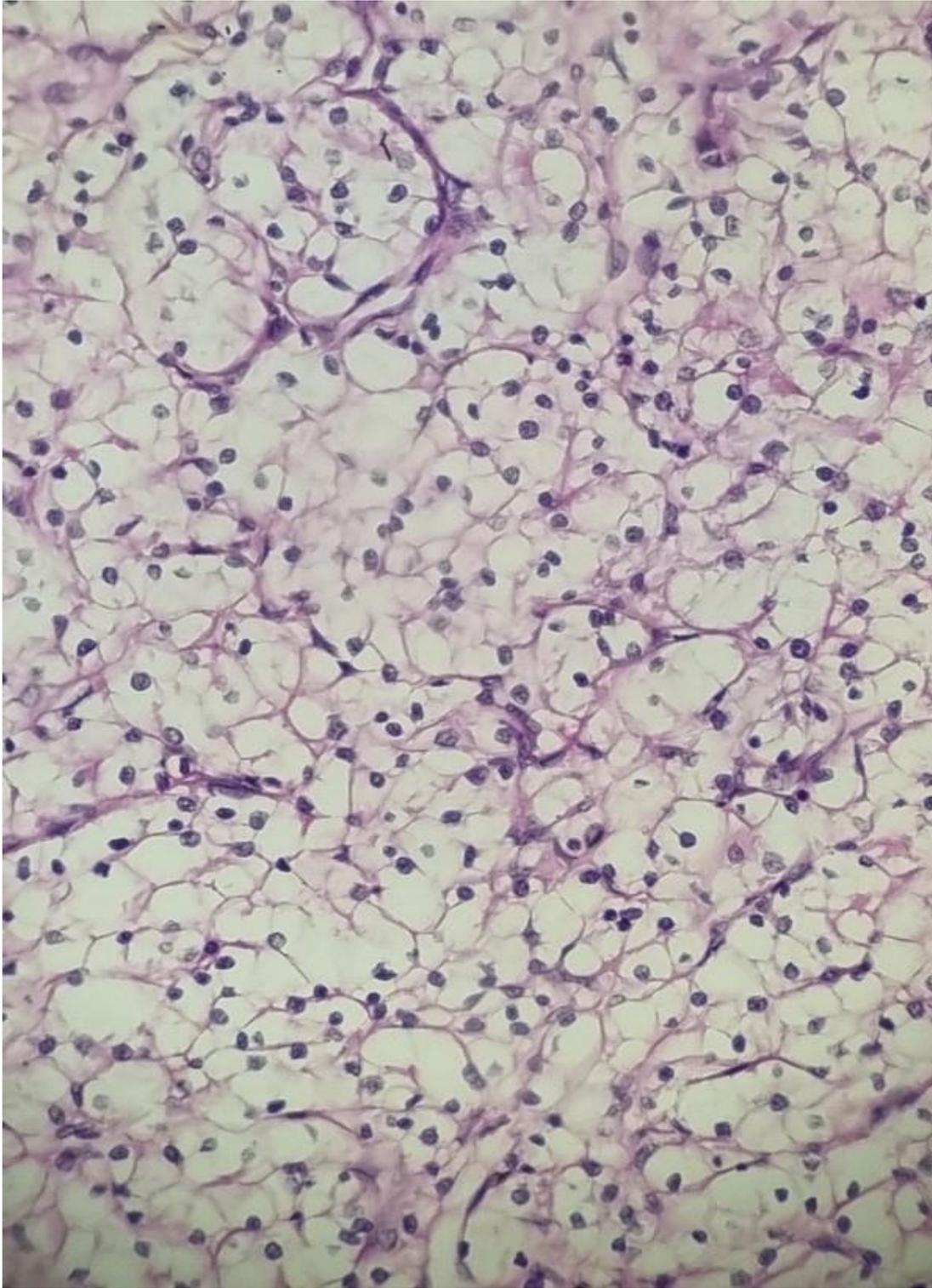


Figure 19 : Image histologique d'un carcinome à cellules claires (HE x 200)

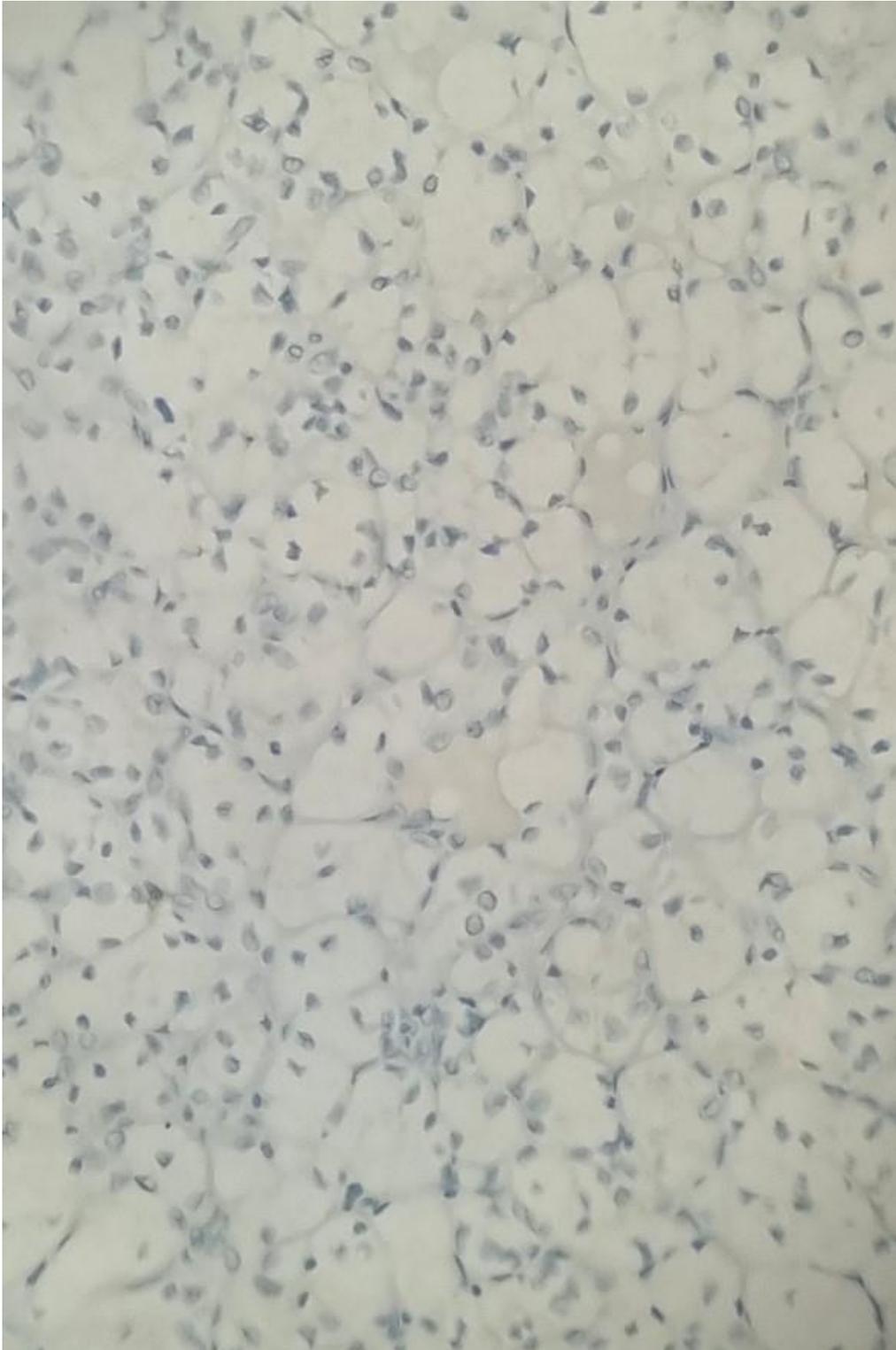


Figure 20 : Absence d'expression de la Cytokératine 7 dans le carcinome à cellules claires (immunohistochimie x 200).

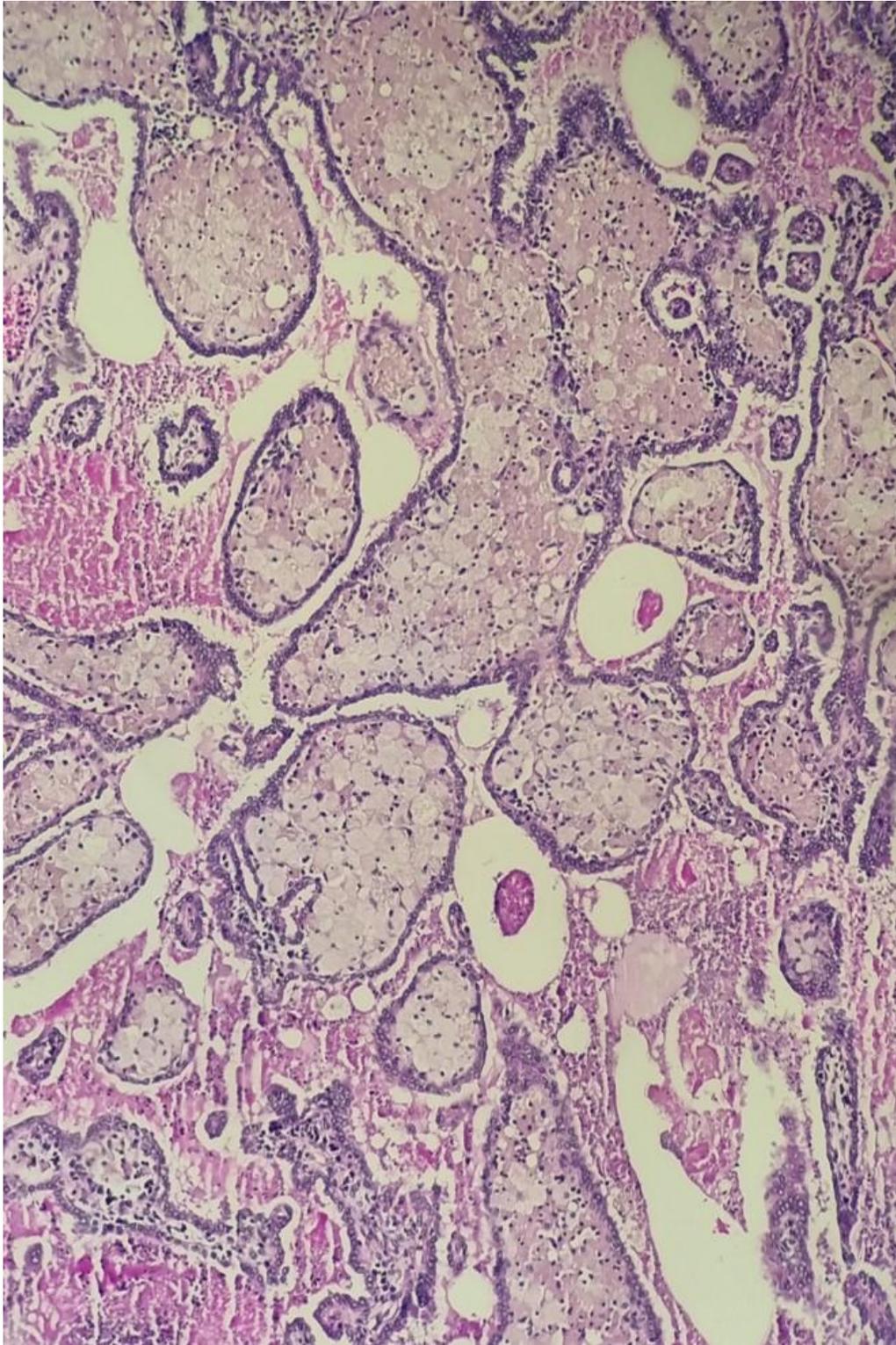


Figure 21 : Image histologique d'un carcinome papillaire (HE x 100).

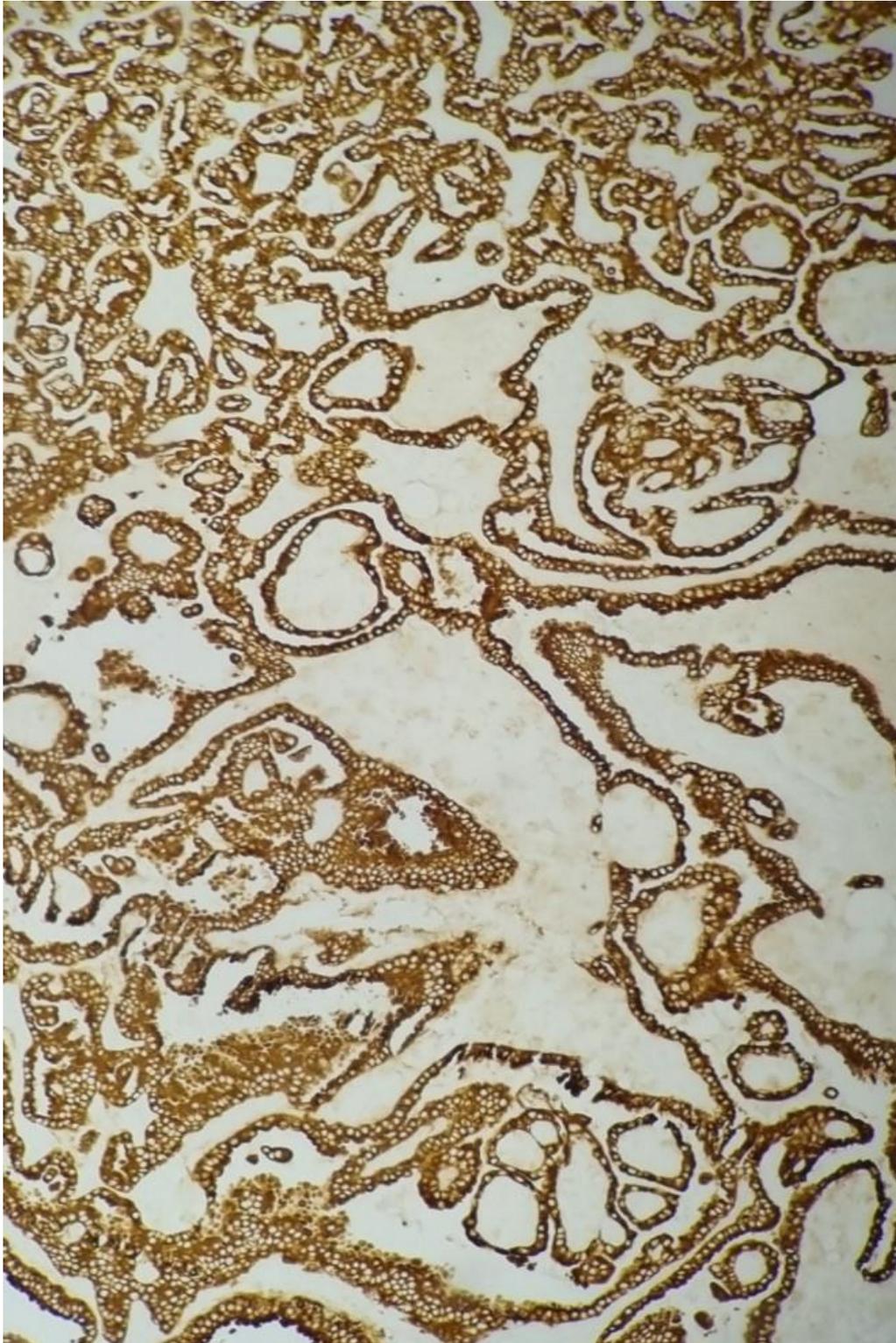


Figure 22 : Expression intense et diffuse de la cytokératine 7 dans le carcinome papillaire (immunohistochimie x 200)

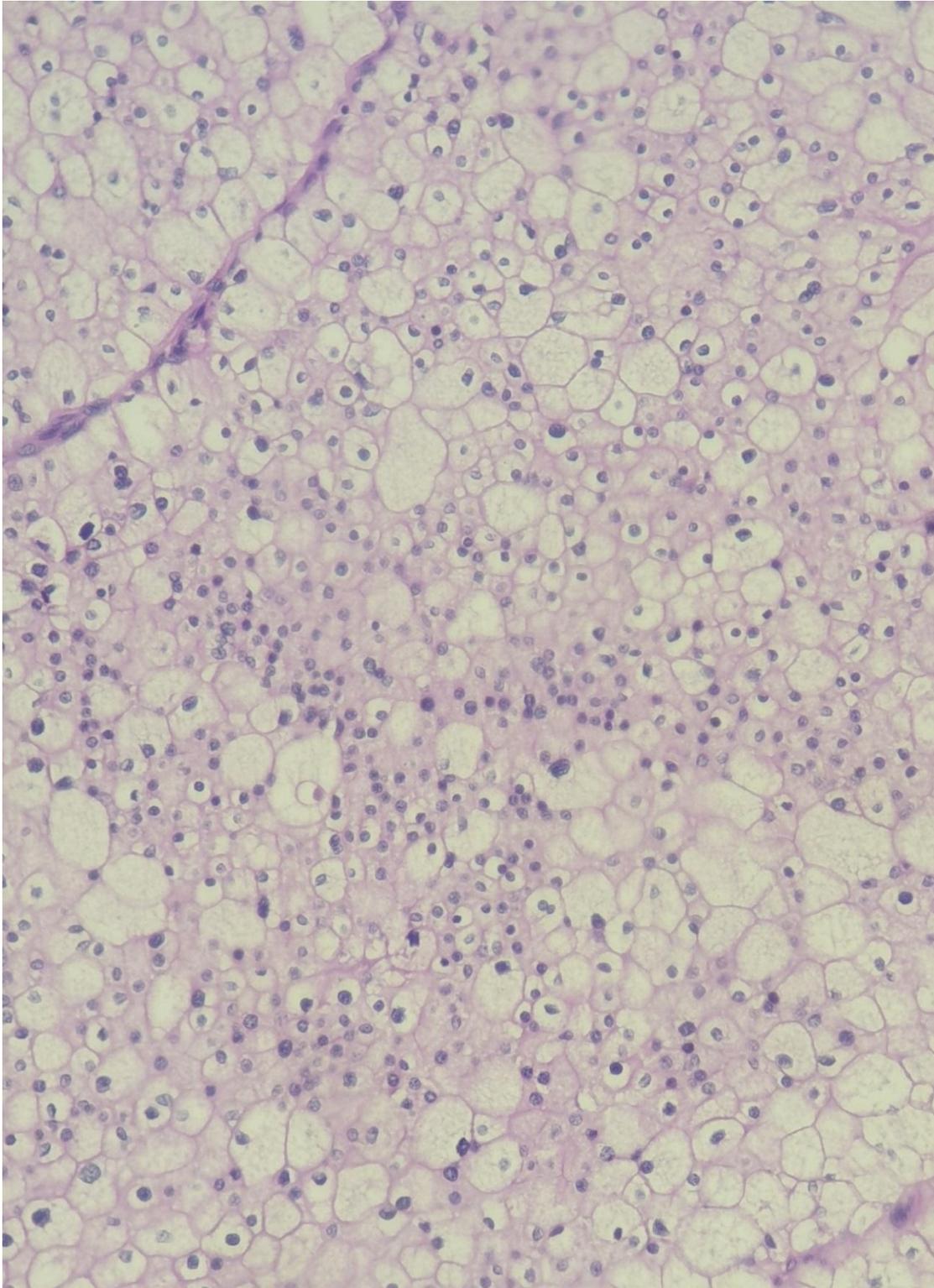


Figure 23 : Image histologique d'un carcinome à cellules chromophobes

(HE x 100)

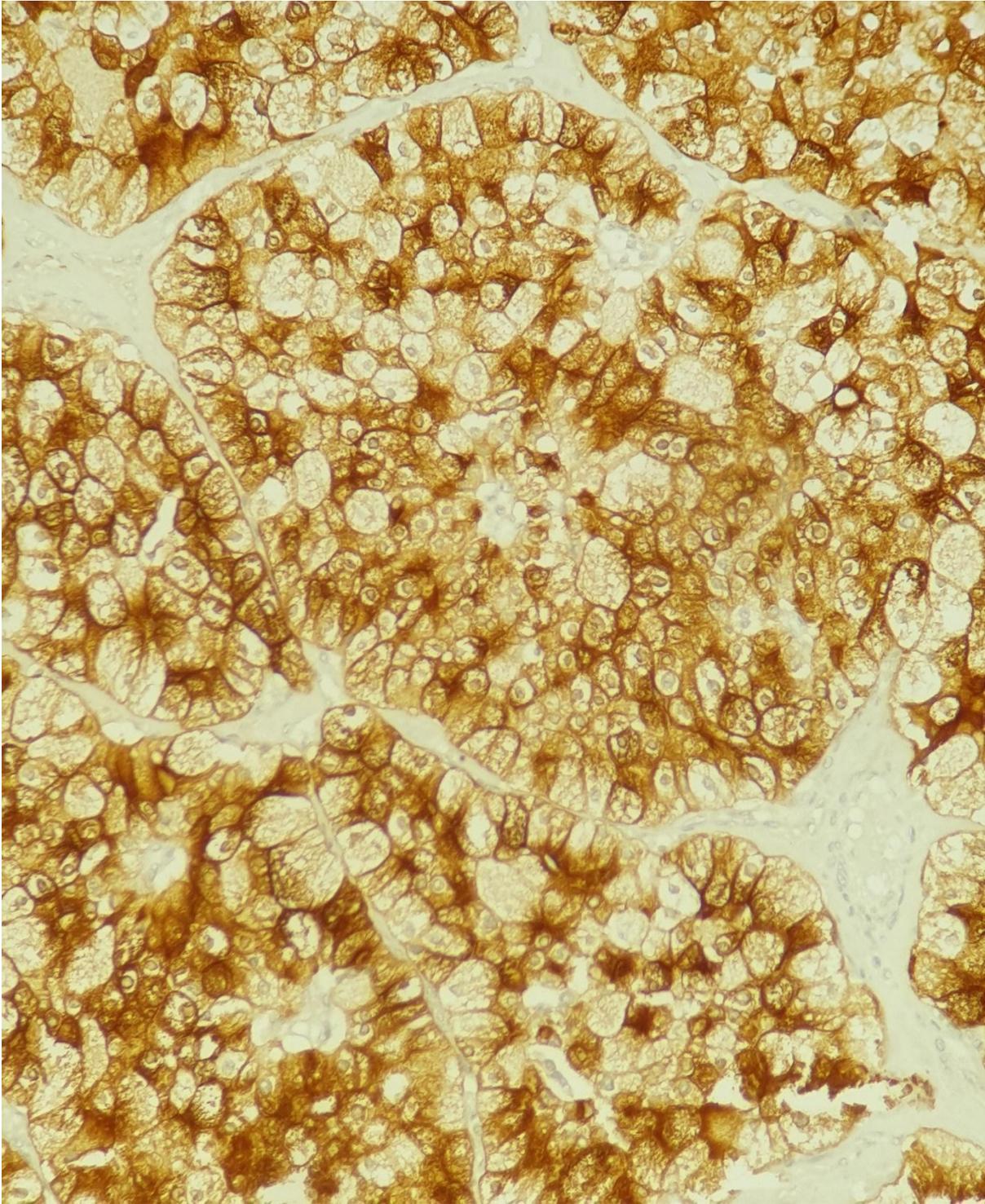


Figure 24 : Expression intense et diffuse du CD117 dans le carcinome à cellules chromophobes (immunohistochimie x 200)

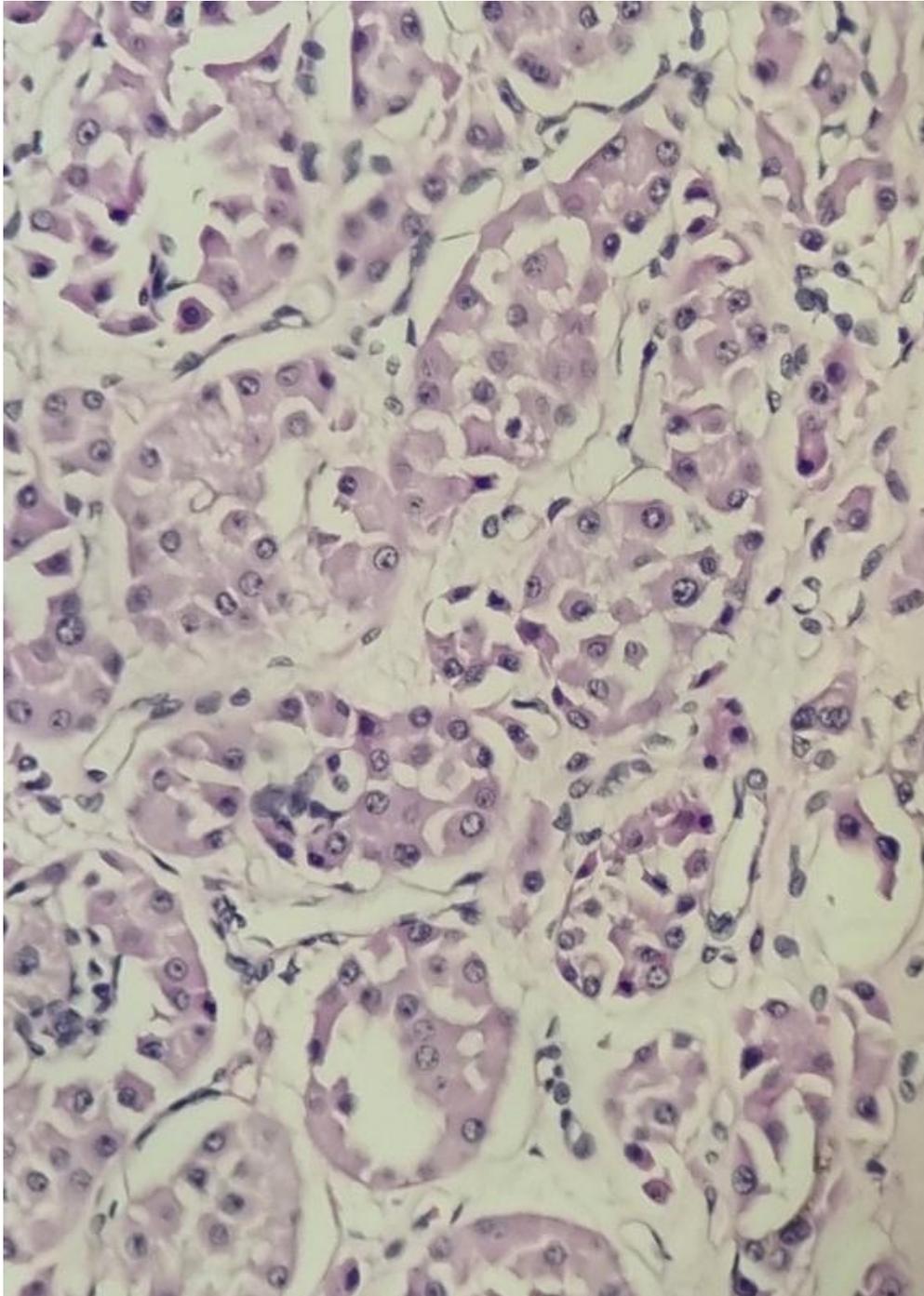
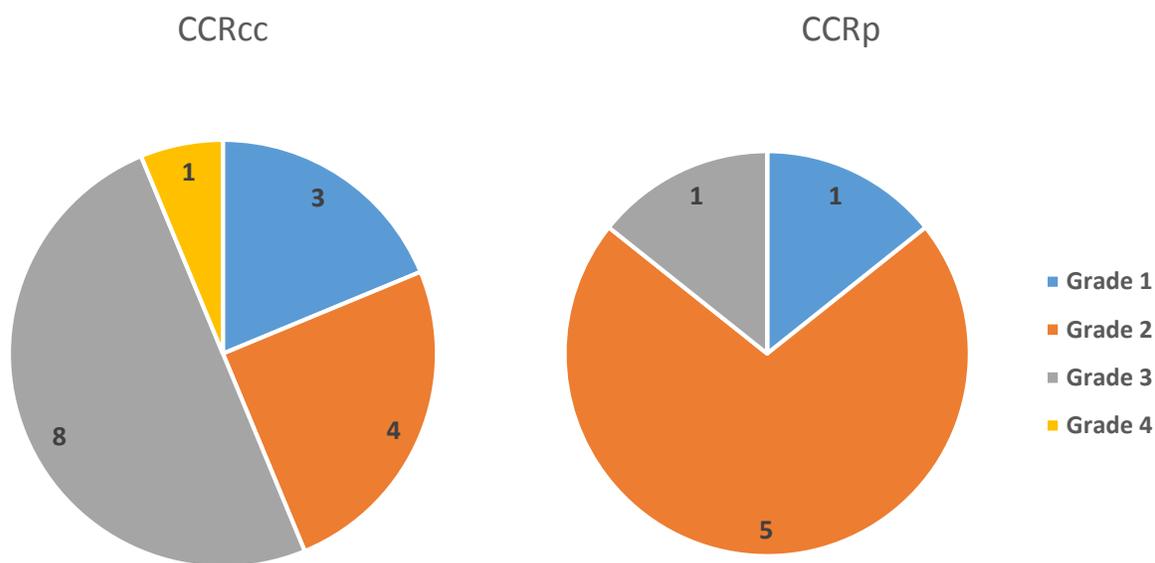


Figure 25 : Image histologique d'un oncocytome rénal (HE x 200)

7- Le grade ISUP :

Le grade nucléaire a été déterminé pour les carcinomes rénaux à cellules claires (CCRcc) et les carcinomes rénaux papillaires (CCRp). Pour les CCRcc, la répartition est la suivante : 3 cas de grade 1, 4 cas de grade 2, 8 cas de grade 3 et 1 cas de grade 4. Pour les CCRp, la répartition est de 1 cas de grade 1, 5 cas de grade 2 et 1 cas de grade 3.



Graphique 7 : Répartition des cas de CCRcc et de CCRp selon le grade ISUP

8- La nécrose tumorale :

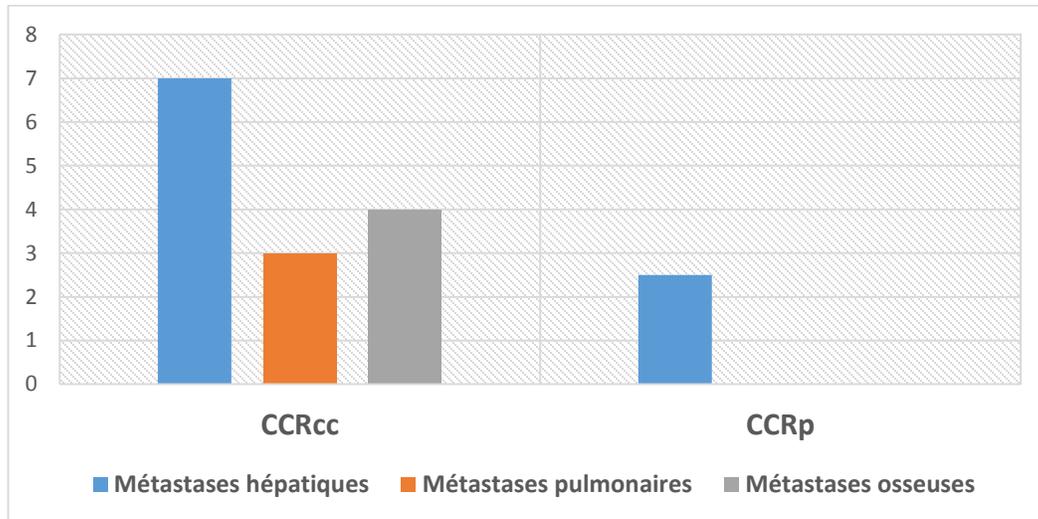
La nécrose tumorale a été observée dans 9 des 17 échantillons de néphrectomies, qu'elles soient totales ou partielles, de notre étude. Elle a été estimée en pourcentage par rapport à la tumeur, avec des valeurs allant de 5% à 80%. Parmi ces 9 cas, 6 étaient des carcinomes papillaires (CCRp) (66,66%) et 3 étaient des carcinomes à cellules claires (CCRcc) (33,33%).

9- Métastases à distance :

Parmi les 30 cas de notre étude, 9 présentaient des métastases à distance. De ces neuf cas, 8 étaient des CCRcc et un seul était un carcinome rénal papillaire (CCRp). Les métastases observées comprenaient des métastases hépatiques dans 8 cas, des métastases osseuses dans 4 cas et des métastases pulmonaires dans 3 cas. Ces résultats soulignent la prévalence significative des métastases dans les CCRcc. Le site métastatique le plus fréquent des CCR est le foie.

Tableau 8 : Répartition des métastases selon le type histologique

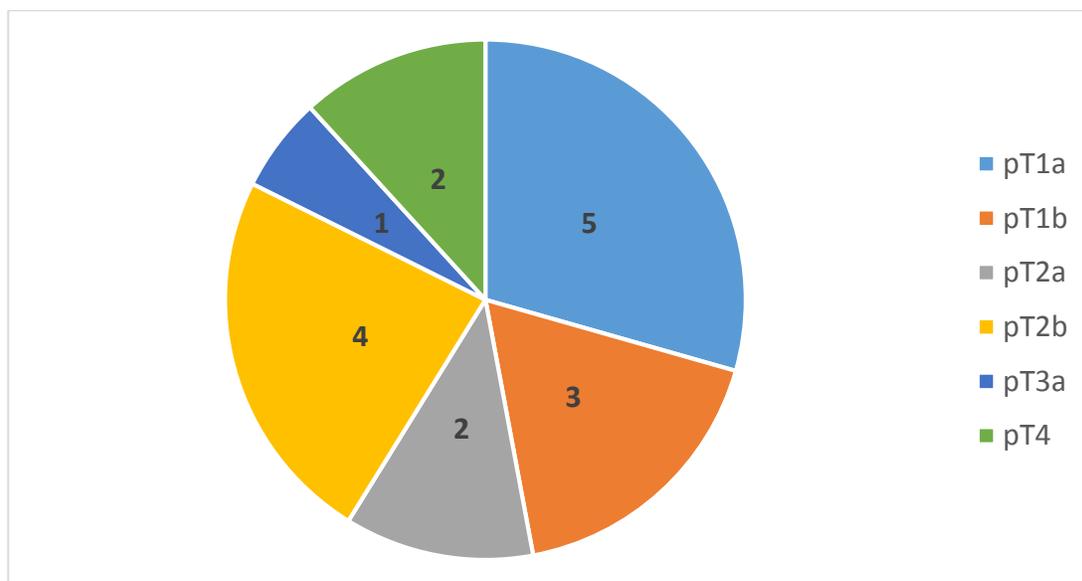
Type histologique	Nombre de cas	Nombre de cas métastatiques	Métastases hépatiques	Métastases pulmonaires	Métastases osseuses
CCRcc	16	8	7	3	4
CCRp	8	1	1	0	0
CCRch	3	0	0	0	0
CCR-tc	1	0	0	0	0
CCR-TFE3	1	0	0	0	0
OR	1	0	0	0	0



Graphique 8 : Répartition des métastases selon le type histologique

8- Stade TNM :

Le stade TNM a été évalué pour les tumeurs réséquées chirurgicalement. Les stades tumoraux variaient de pT1a à pT4, avec une répartition comme suit : pT1a (29,41 %), pT1b (17,64 %), pT2a (11,76 %), pT2b (23,52 %), pT3a (5,88 %) et pT4 (11,76 %).



Graphique 9 : Répartition des cas de néphrectomie selon le stade TN

B- Résultats de l'étude FISH :

La perte de VHL a été détectée dans 15 cas de CCRcc (93,75 %), tandis que le cas restant, initialement diagnostiqué histologiquement comme CCRcc dans une petite biopsie, a montré une polysomie 17 lors de l'analyse FISH. Par conséquent, le diagnostic a été révisé en CCRcc. La polysomie du chromosome 17 était présente dans 6/7 cas de CCRp (85,71 %). La polysomie 17 a également été détectée dans le cas présentant des caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques équivoques suggérant un CCRcc ou un CCRp, permettant le diagnostic précis de CCRp (cas n° 19). De plus, l'analyse FISH n'était pas concluante (en raison d'un artefact pré analytique) dans un cas typique de CCRp (cas n° 22). La monosomie 17 a été détectée dans 2/3 cas de CCRch tout en n'étant pas détectée dans le cas restant. Le réarrangement de CCND1 a été détecté dans le cas d'oncocytome rénal tout en étant absent dans tous les cas de CCRch. La polysomie 17 a été détectée dans le cas de TCC et le réarrangement de TFE3 était positif dans un cas, confirmant le diagnostic de CCR-TFE3.

Le tableau 10 montre les résultats de l'étude FISH.

Tableau 9 : Résultats de l'étude FISH

<u>Diagnostic histologique</u>	<u>Nombre de cas</u>		<u>Résultats de la FISH</u>
<u>CCRcc</u>	16	15	<u>Perte VHL</u>
		1	<u>Polysomie 17</u>
<u>CCR tubule-kystique</u>	1		
<u>CCRp</u>	7	6	Pas de résultats à cause des artefacts pré-analytiques
		1	
<u>CCRch</u>	3	1	Normal
		2	<u>Monosomie 17</u>
<u>OR</u>	1		<u>Réarrangement CCND1</u>
<u>CCRcc/CCRp</u>	1		<u>Polysomie 17</u>
<u>CCR-TFE3</u>	1		Réarrangement TFE3

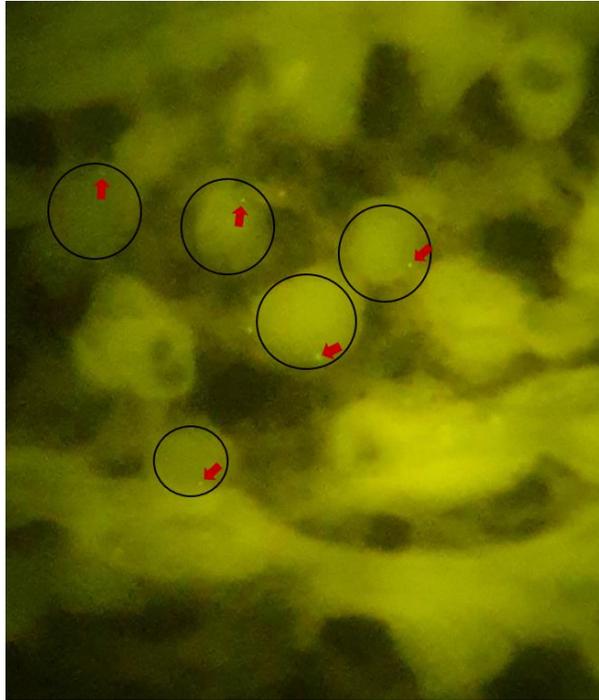


Figure 26 : Image de la FISH d'un carcinome à cellules claires: Un seul signal vert par noyau témoignant d'une perte du gène VHL

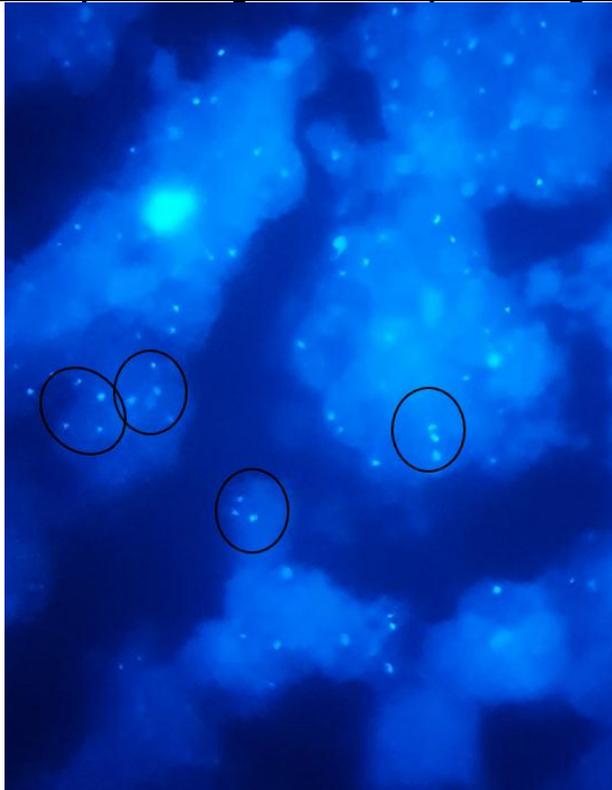


Figure 27 : Image de la FISH d'un carcinome papillaire : Plusieurs signaux bleus par noyau témoignant d'une Polysomie 17

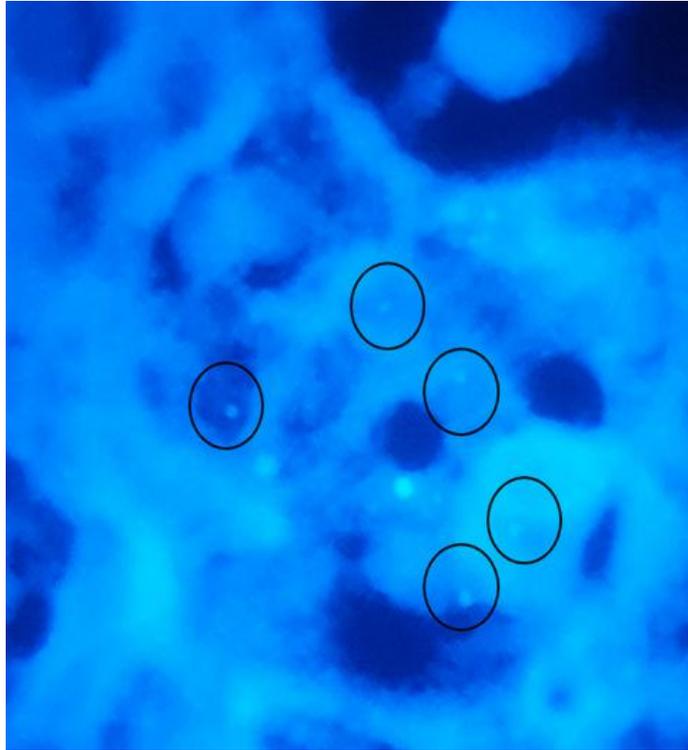


Figure 28 : Image de la FISH d'un carcinome à cellules chromophobes: Un seul signal bleu par noyau témoignant d'une monosomie 17

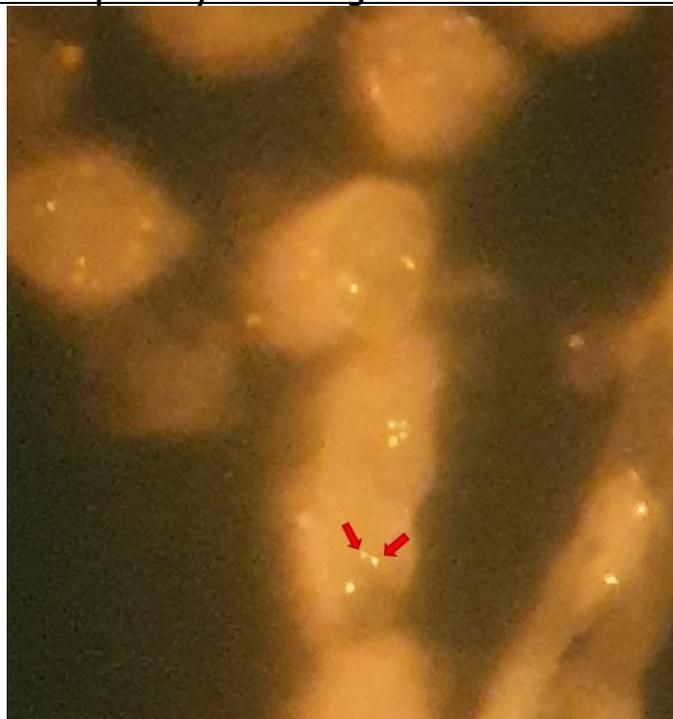


Figure 29 : Image de la FISH d'un oncocytome rénal: séparation des deux signaux vert et jaune Témoinant d'un réarrangement du gène CCND1

C– Carcinome à cellules claires versus carcinome papillaire :

Dans notre série, le CCRp, en comparaison avec les CCRcc, présente une prédominance masculine (75 % contre 45,5 %) et avec un âge plus avancé (âge moyen de 62,33 ans contre 57,53 ans), sans différence statistiquement significative ($p > 0,05$). De plus, tous les patients atteints de CCRp avaient au moins 50 ans (100 % contre 62,5 %, $p = 0,05$). Il n'y avait pas de différence significative dans le côté de la tumeur entre les patients atteints de CCRcc et de CCRp, bien que le CCRp ont tendance à être localisé du côté gauche (75 % contre 62,5 %, $p = 0,4$).

Il n'y avait pas de différences significatives entre le groupe des CCRcc et le groupe des CCRp en ce qui concerne le grade nucléaire ISUP et la taille de la tumeur ($p > 0,5$). Cependant, le CCRcc tend à présenter des grades ISUP plus élevés (grade 3) et des tailles de tumeur plus petites.

Tableau 10 : différences clinico-pathologiques entre le CCRcc et le CCRp

Type histologique	CCRcc	CCRp
Nombre de cas	16 (53,53%)	7 (23,33%)
Age moyen (ans)	57.81	63
Taille (moyenne, en cm)	5,8cm	7,88cm
Grade ISUP	Grade 1: 3 Grade 2: 4 Grade 3: 8 Grade 4: 1	Grade 1: 1 Grade 2: 5 Grade 3: 1 Grade 4: 0

Tableau 11 : Paramètres clinicopathologiques et résultats de l'étude FISH

CAS	AGE (ans)	SEXE	PRELEVEMENTS	COTE	DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE	GRADE ISUP	NECROSE TUMORALE	EFFRACTION CAPSULAIRE	EMBOLES VASCULAIRES	COMPOSANTE SARCOMATOÏDE	INFILTRATION HILAIRE	TAILLE TUMORALE (cm)	TNM	DATE DU DIAGNOSTIC	SUIVI	RESULTATS DE LA FISH
1	49	F	NT	G	CCRch	-	0%	Non	Non	Non	Non	10,5	T2b	05/01/2021	-	Monosomie 17
2	70	F	NT	G	CCRch	-	0%	Non	Oui	Non	Non	11	T2b	18/01/2021	-	Monosomie 17
3	57	F	B	G	CCRcc	3	-	-	-	-	-	-	-	02/02/2021	-	Perte VHL
4	18	F	B	D	CCRcc	3	-	-	-	-	-	-	-	03/02/2021	Death 09/01/2022	Perte VHL
5	59	F	B	D	CCRcc	3	-	-	-	-	-	-	-	18/02/2021	-	Perte VHL
6	56	M	NP	G	RCCp	2	0%	Non	Non	Non	-	1,7	T1a	25/02/2021	-	Polysomie 17
7	54	F	NT	D	tcRCC	2	0%	Non	Non	Non	Non	6,5	T1b	09/03/2021	-	Polysomie 17
8	71	F	NT	G	RCCp	2	20%	Non	Non	Non	Non	3,8	T1a	16/03/2021	-	Polysomie 17
9	45	M	B	D	CCRcc	2	-	-	-	-	-	-	-	23/03/2021	-	Perte VHL
10	81	M	NT	D	CCRcc	4	5%	Non	Non	5% giant cells	Non	5,6	T1b	24/03/2021	Décès 09/01/2021	Perte VHL
11	46	M	B	G	CCRcc	1	-	-	-	-	-	-	-	29/03/2021	-	Perte VHL
12	78	M	B	G	CCRcc	2	-	-	-	-	-	-	-	15/05/2021	-	Polysomie 17
13	55	F	NT	D	CCRch	-	0%	Non	Non	Non	Non	10	T2a	09/06/2021	-	Normal
14	86	M	NT	G	CCRcc	3	40%	Non	Non	Non	Non	9,5	T2a	21/06/2021	Décès 15/08/2021	Perte VHL
15	81	M	NT	D	OR	-	0%	Non	Non	Non	Non	3,5	T1a	29/06/2021	-	Réarrangement CCND1
16	67	F	NT	G	CCRcc	3	35%	Oui	Non	Non	Non	7	T3a	06/07/2021	-	Perte VHL
17	52	F	B	G	CCRcc	3	-	-	-	-	-	-	-	22/07/2021	-	Perte VHL
18	65	M	NT	D	RCCp	2	20%	Non	Oui	Non	Non	4,5	T1b	25/10/2021	-	Polysomie 17
19	55	M	NT	D	RCCp / CCRcc	3	40%	Oui	Non	Non	Non	8	T4	10/11/2021	-	Polysomie 17
20	49	F	NP	G	CCRcc	2	0%	Non	Non	Non	Non	3,7	T1a	17/11/2021	-	Perte VHL
21	47	F	NT	G	CCRcc	2	0%	Non	Non	Non	Non	3,2	T1a	13/12/2021	-	Perte VHL
22	67	M	B	G	RCCp	1	-	-	-	-	-	-	-	04/01/2022	-	Pas de resultats
23	58	M	NT	G	RCCp	3	20%	Oui	Non	Non	Non	4,8	T4	15/01/2022	-	Polysomie 17
24	69	M	NT	G	RCCp	2	80%	Non	Non	Non	Non	20,5	T2b	31/03/2022	-	Polysomie 17
25	55	F	B	D	CCRcc	3	-	-	-	-	-	-	-	11/04/2022	-	Perte VHL
26	72	M	NT	G	CCRp	2	40%	Non	Non	Non	Non	12	T2b	27/04/2022	-	Polysomie 17
27	26	M	B	G	CCRcc	3	-	-	-	-	-	-	-	05/05/2022	Décès 15/03/2023	Perte VHL
28	15	M	B	D	CCR TFE3	-	-	-	-	-	-	-	-	30/09/2022	-	Réarrangement TFE3
29	69	M	B	D	CCRcc	1	-	-	-	-	-	-	-	11/10/2022	-	Perte VHL
30	58	M	B	G	CCRcc	1	-	-	-	-	-	-	-	10/11/2023	-	Perte VHL

DISCUSSION

I. L'approche diagnostique des carcinomes à cellules rénales, de la présentation clinique à la biologie moléculaire (61):

La présentation clinique des carcinomes à cellules rénales est peu spécifique, et ces tumeurs demeurent asymptomatiques pendant une longue période. Elles sont détectées le plus souvent de façon fortuite lors d'un examen d'imagerie réalisé pour une autre cause. Les patients peuvent présenter une douleur lombaire, un contact lombaire, une hématurie, une douleur abdominale ou à un stade tardif une altération de l'état général ou des symptômes liés à une localisation secondaire. Les examens radiologiques permettent généralement le diagnostic positif d'une tumeur rénale. L'échographie rénale est l'examen radiologique à réaliser en première intention. Elle est capable de détecter les masses rénales et différencier les lésions kystiques des masses solides mais sa performance dans le diagnostic du type histologique est très réduite. Après la détection de toute masse rénale à l'échographie, un complément par une IRM ou une TDM est nécessaire afin de mieux caractériser la masse en précisant son aspect, sa taille, la présence de nécrose tumorale et son extension loco-régionale. L'imagerie est généralement capable de préciser la nature bénigne ou maligne de la tumeur, exclure une tumeur urothéliale et évoquer un type histologique mais la confirmation anatomopathologique reste toujours nécessaire.

Il est également important de souligner qu'il n'existe pas de marqueurs tumoraux biologiques spécifiques pour les carcinomes à cellules rénales. Dans la pathologie tumorale du rein, Le bilan biologique est réalisé pour évaluer la

fonction rénale, vérifier le taux d'hémoglobine et le bilan de crase en cas d'hématurie.

L'examen histologique est généralement capable de suggérer le type histologique, et un complément par immunohistochimie est souvent suffisant pour confirmer le diagnostic. Cependant, dans certains cas où les caractéristiques histologiques et les profils immunohistochimiques peuvent se chevaucher ou être ambigus, des examens plus approfondis sont nécessaires. Cela peut inclure des analyses moléculaires avancées, telles que la méthode FISH, qui est capable de détecter des aberrations chromosomiques ayant une valeur diagnostique spécifique pour un type histologique ou un autre. Par exemple, la perte du gène VHL dans le CCRcc, les polysomies des chromosomes 7 et 17 dans le CCRp, ainsi que les monosomies des chromosomes 7 et 17 dans le CCRch.

II. Les paramètres clinico-pathologiques et cytogénétiques des carcinomes à cellules rénales :

Dans notre étude, Nous avons rapporté les caractéristiques clinico-pathologiques et cytogénétiques d'une série de 30 patients présentant des tumeurs épithéliales rénales sur une période de 24 mois. Ces cas étaient constitués de 29 CCR et d'un cas de tumeur épithéliale rénale bénigne (oncocytome).

A-Age et sexe (73):

L'âge moyen de nos patients était de 57,67 ans \pm 16,97 (de 15 à 86 ans), avec 22 cas (73,33 %) âgés de 50 ans ou plus, montrant une légère prédominance masculine. En comparaison, une revue de la littérature menée par L. Bukavina et ses collègues a compilé des données épidémiologiques provenant de 59 études sur les carcinomes à cellules rénales. Cette revue a révélé que l'âge moyen des patients au moment du diagnostic au niveau mondial est de 75 ans, ce qui est plus élevé que celui observé dans notre étude. De plus, cette revue a mis en évidence une prédominance masculine avec un ratio hommes/femmes de 2, ce qui correspond également à nos résultats, bien que notre étude ait montré un ratio de 1,3.

Il est intéressant de noter que malgré des différences d'âge moyennes entre notre échantillon et les données mondiales, la tendance à une prévalence plus élevée chez les hommes les personnes âgées reste cohérente, suggérant des tendances générales dans l'épidémiologie de cette maladie.

Tableau 12 : Comparaison des résultats de l'âge moyen et du sexe ratio de notre étude avec les données de la littérature

	Notre étude	L.Bukavina et al ⁽⁷³⁾ (Revue de 59 études)
Sexe ratio (H/F)	1,3	2
Age moyen au moment du diagnostic	57,67 ans	75 ans

B- Type histologique ⁽⁷⁰⁾:

Des études antérieures se concentrant sur les types histologiques les plus fréquents de tumeurs épithéliales rénales (CCRcc, CCRp, CCRch et OR) ⁽⁶²⁻⁶³⁾ ont rapporté que ces tumeurs surviennent principalement chez des patients âgés avec un âge moyen autour de 60 à 70 ans. Dans notre étude, nous avons enregistré un seul type histologique de CCR qui survient principalement chez les jeunes adultes (< 40 ans), il s'agit du CCR TFE3 réarrangé ⁽⁶⁴⁻⁶⁵⁾. L'analyse FISH a révélé un réarrangement de TFE3 dans ce cas. De plus, nos résultats sont conformes aux études antérieures en matière de fréquence de types histologiques qui ont rapporté la prédominance de CCRcc, CCRp et CCRch, représentant plus de 90 % des tumeurs épithéliales rénales ⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁾.

La revue de la littérature de de L. Bukavina a montré que les types histologiques les plus fréquents sont le CCRcc, le CCRp et le CCRch avec un pourcentage respectivement de 75%, 15% et 5% de l'ensemble des carcinomes à cellules rénales.

Tableau 13 : Comparaison des résultats du pourcentage des types histologiques les plus fréquents de notre étude avec les données de la littérature

	Notre étude	L.Bukavina et al ⁽⁷³⁾ (Revue de 59 études)
--	--------------------	--

CCRcc	53,33%	75%
CCRp	23,33%	15%
CCRch	10%	5%

III. Le carcinome à cellules rénales versus le carcinome papillaire :

Comme notre série était principalement constituée de CCRcc (16 cas, 53,33 %) et de CCRp (7 cas, 23,33 %), nous avons comparé les caractéristiques clinico-pathologiques de ces deux types histologiques. Globalement, nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative ($p > 0,05$) entre le CCRcc et le CCRp. Dans notre étude, les patients atteints de CCRp étaient majoritairement des hommes (75 % contre 45,45 %) et plus âgés (âge moyen de 62,33 ans contre 57,53 ans) que les patients atteints de CCRcc. Certaines études ont rapporté des résultats similaires, indiquant qu'il n'y avait pas de différence significative en termes d'âge entre CCRcc et CCRp ⁽⁶⁸⁻⁶⁹⁻⁷⁰⁾. Cependant, dans une étude portant sur 2129 patients atteints de CCRcc et CCRp pathologiques T1-T2, T. Cetin et al. ont trouvé que les patients atteints de CCRcc étaient plus jeunes que ceux atteints

de CCRp ⁽⁷¹⁾. Dans notre série, il y avait plus d'hommes dans le groupe CCRp que dans le groupe CCRcc, de manière similaire à d'autres études incluant de grands échantillons mais avec des différences statistiques significatives en termes de sexe ⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁻⁶⁹⁻⁷⁰⁾.

Tableau 14 : Comparaison des résultats de l'âge moyen et du sexe ratio du CCRcc et du CCRp de notre étude avec les données de la littérature

	Notre étude	Série de Cetin et al ⁽⁷⁰⁾
Nombre de cas	30 cas	2129 cas
Age moyen des CCRcc	57,33 ans	56,7 ans
Age moyen des CCRp	62,33 ans	59,6 ans
Sexe ration des CCRcc H/F	0,88	1,63
Sexe ration des CCRp H/F	3	4,94

IV. Les facteurs histopronostiques des carcinomes à cellules rénales :

Nous avons évalué certains facteurs histopathologiques pronostiques comme la taille de la tumeur (sur les tumeurs résecables chirurgicalement, n = 17) et le grade ISUP (International Society of Urological Pathology) pour les CCRcc et les CCRp. Les patients atteints de CCRcc avaient généralement un grade ISUP plus élevé (grade 3). En comparaison avec des études antérieures utilisant un ancien système de classification (grading Fuhrman), cela ne reflète pas exactement la situation réelle, bien que beaucoup de ces études n'aient pas montré de différences statistiques significatives dans ce système de classification (70-71-72). Cependant, G. Simone et al. ont rapporté que les patients atteints de CCRp présentaient un grade Fuhrman plus élevé et une taille de tumeur plus grande. De même, dans notre étude, les patients atteints de CCRp avaient des tumeurs plus volumineuses mais la différence n'était pas significative. Des résultats contradictoires ont été observés dans des études antérieures comparant les résultats entre RCCcc et CCRp. Certaines études n'ont trouvé aucune différence significative entre les résultats des CCRcc et des CCRp (68). Ces résultats contradictoires sont probablement dus à un biais de sélection de ces études, y compris des facteurs tels que l'âge des patients, le statut métastatique, le grade ISUP, sous-groupement des CCRp en type 1 et de type 2).

En raison de la petite taille de l'échantillon et de l'intervalle de temps court de notre étude, une analyse de survie précise n'a pas pu être fournie. Cependant, parmi les 30 cas de notre étude, quatre cas sont décédés dans les 12 mois suivant

le diagnostic. Deux de ces cas étaient âgés de moins de 30 ans. L'âge jeune au moment du diagnostic éveille des soupçons de prédisposition héréditaire au développement de CCR.

Tableau 15 : Comparaison du grade ISUP du CCRcc et du CCRp de notre étude avec les données de la littérature

Type histologique	Notre série		Série de Cetin et al ⁽⁷¹⁾		Série de Simone et al ⁽⁶⁹⁾	
	CCRcc	CCRp	CCRcc	CCRp	CCRcc	CCRp
Nombre de cas	16	7	1700	429	920	55
Grade 1	3	1	987	178	41	0
Grade 2	4	5			464	10
Grade 3	8	1	413	72	310	47
Grade 4	1	0			64	4
Non déterminé	0	0	0	0	37	14

V. Les syndromes génétiques associés aux carcinomes à cellules rénales :

L'un des syndromes les plus courants associés au CCRcc est la maladie de Von Hippel–Lindau. Les caractéristiques morphologiques du CCRcc syndromique sont similaires à celles du CCRcc sporadique. Le syndrome de Von Hippel–Lindau peut être suspecté en cas de CCRcc multifocal, d'un jeune âge au moment du diagnostic ou s'il existe une association avec un phéochromocytome, un hémangioblastome de la rétine et ou du système nerveux central, des tumeurs neuroendocrines pancréatiques et un cystadénome de l'épididyme ^(73–74).

Le carcinome à cellules rénales peut également se manifester dans le cadre du syndrome de Birt–Hogg–Dubé, présentant différents sous–types histologiques tels que le CCRcc, CCRch, CCRp et l'oncocytome rénal. Dans le syndrome de BHD, le CCR est souvent associé à des kystes pulmonaires, pouvant entraîner un pneumothorax spontané, ainsi qu'à de multiples fibrofolliculomes cutanés.

Un autre syndrome associé au carcinome à cellules rénales est le syndrome de CCR lié à la leiomyomatose héréditaire, qui combine une léiomyomatose cutanée et utérine avec le carcinome à cellules rénales d'architecture papillaire. Le CCRp peut également se développer dans le cadre d'un syndrome génétique rare causé par une mutation germinale du gène MET, connu sous le nom de syndrome de CCRp héréditaire.

Ces syndromes génétiques associés au carcinome à cellules rénales soulignent l'importance de la reconnaissance des manifestations cliniques spécifiques et des liens avec des affections cutanées ou gynécologiques particulières. La compréhension de ces associations peut être cruciale pour la gestion et le suivi des patients atteints de ces syndromes, ainsi que pour le dépistage précoce et la prise en charge des tumeurs rénales associées. (73-74).

VI. La place de la méthode FISH dans le diagnostic des carcinomes à cellules rénales :

Les CCR sont un groupe très hétérogène de néoplasmes épithéliaux, variant dans leurs présentations histologiques et génétiques, avec des entités émergentes et de nombreuses questions physiopathologiques encore non élucidées (3-5-75). La plupart des CCR les plus courants peuvent être diagnostiqués de manière routinière par leurs caractéristiques histologiques et immunohistochimiques (6). Cependant, des techniques moléculaires auxiliaires comme le FISH peuvent être utiles dans l'enquête diagnostique des tumeurs épithéliales rénales. Nous avons ainsi évalué les caractéristiques cytogénétiques de 30 cas consécutifs de tumeurs épithéliales rénales par la méthode FISH. La perte VHL a été détectée dans 15/16 cas (93,75 %) de CCRcc. Le gène VHL est situé sur le bras court du chromosome 3 (chr. 3p) et son atteinte bi-allélique est une caractéristique cytogénétique du CCRcc. Cependant, la délétion du 3p n'est pas toujours détectée dans le CCRcc, dans de tels cas, le VHL est inactivé par

d'autres mécanismes comme des mutations génétiques ou une hyperméthylation de son gène promoteur ⁽⁵⁻⁷⁻⁷⁵⁾. La recherche de la perte du gène VHL par technique FISH dans le CCRcc peut avoir une contribution diagnostique, car de nombreux types de CCR peuvent présenter morphologiquement des cellules claires. De même, dans de telles situations, l'évaluation FISH du réarrangement de TFE3 peut s'avérer utile car les CCR TFE3 réarrangés ne présentent pas souvent des caractéristiques morphologiques facilement reconnaissables ⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁾. Dans notre série, le réarrangement de TFE3 a été détecté dans un cas d'un patient de 15 ans présentant une tumeur rénale exprimant TFE3 en immunohistochimie. L'architecture papillaire n'est pas spécifique du CCRp, car elle peut être présente dans de nombreux autres types de CCR, c'est pourquoi des analyses moléculaires auxiliaires comme le FISH sont parfois utilisées pour parvenir à un diagnostic correct. La polysomie des chromosomes 7 et 17 est l'aberration génétique la plus courante dans le CCRp. Ces aberrations génétiques ont été détectées dans tous les cas de CCRp de notre série ⁽⁵⁻⁷⁾. De même, la détection par FISH de la polysomie 17 a permis d'obtenir un diagnostic correct chez l'un de nos patients qui présentait une morphologie histologique ambiguë entre CCRp et CCRcc. La monosomie 17 a été détectée dans 2/3 de nos cas de CCRch tandis que le réarrangement de CCND1 n'a pas été détecté dans tous les cas de CCRch. Ce réarrangement a cependant été détecté dans le cas d'OR. La monosomie 17 est fréquente dans le CCR et l'absence de réarrangement de CCND1 sont des caractéristiques cytogénétiques utiles dans le diagnostic différentiel avec l'OR ⁽⁷⁸⁻⁷⁹⁾. Le CCR tubulo-kystique est un type de CCR présentant un profil histo-

immunohistochimique et génomique distinct caractérisé par des pertes des chromosomes 9 et Y, et un gain du chromosome 17. De plus, il n'y a pas de gain de chromosome 7 et les immunomarquages CK7 et CD10 sont souvent faibles et hétérogènes, le distinguant ainsi du CCRp ⁽⁷⁸⁾. Le seul cas de CCR tubulo-kystique que nous avons enregistré dans notre série présentait une polysomie 17.

Concernant la sensibilité de la méthode FISH, et en comparaison avec l'étude de Daniel et al., la perte du gène VHL a été trouvée dans 80 % des CCRcc, ce qui est inférieur à notre taux de 93,75 %. Cependant, les résultats pour la polysomie du chromosome 17 dans les CCRp et la monosomie du chromosome 17 dans les CCRch sont identiques dans les deux études, avec des taux de 85,71 % et 66,66 % respectivement ⁽⁷⁹⁾.

	Notre étude	Série de Daniel et al ⁽⁷⁹⁾
<i>Perte VHL dans le CCRcc</i>	93,75% (15/16)	80% (16/20)
<i>Polysomie 17 dans le CCRp</i>	85,71% (6/7)	85,71% (6/7)
<i>Monosomie 17 dans le CCRch</i>	66,66% (2/3)	66,66% (2/3)

Tableau 16 : Comparaison des aberrations chromosomiques par type histologique en notre étude et celle de Daniel et al

En résumé, malgré une petite taille d'échantillon et un intervalle de temps court de notre étude, les caractéristiques clinico-pathologiques et cytogénétiques de nos patients étaient similaires à ce qui a été précédemment rapporté dans la littérature.

CONCLUSION

Les tumeurs épithéliales du rein sont représentées principalement par les CCRcc, les CCRp et les CCRch, affectant principalement des patients adultes avec une légère prédominance masculine. Notre étude n'a révélé aucune différence clinico-pathologique significative entre les patients atteints de CCRcc et ceux atteints de CCRp. De plus, une corrélation robuste a été observée entre les caractéristiques histopathologiques et les aberrations cytogénétiques, telles qu'évaluées par FISH, dans les tumeurs épithéliales rénales.

Les conclusions de notre étude soulignent l'utilité de la méthode FISH dans le diagnostic et la gestion du carcinome à cellules rénales. L'histologie et l'immunohistochimie ne fournissent pas toujours un diagnostic précis en raison des chevauchements potentiels des caractéristiques histo-immunohistochimiques entre les différents sous-types histologiques du CCR. Un diagnostic histologique précis est particulièrement crucial dans les cas métastatiques, car le choix du traitement adjuvant dépend, entre autres paramètres, du type histologique.

RESUME

Résumé du mémoire : LE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES CARCINOMES A CELLULES RENALES

Introduction :

Au Maroc, le cancer du rein est classé le 18^{ème} en terme d'incidence et occupe le 19^{ème} rang des cancers les plus mortels. Le carcinome à cellules rénales regroupe un ensemble de tumeurs de profils épidémiologiques différents avec des aspects histologiques et immunohistochimiques distincts. Les études moléculaires des différentes entités histologiques du carcinome à cellules rénales ont mis en évidence certaines anomalies génétiques plus ou moins spécifiques pour chaque sous type histologique.

L'objectif de notre étude est de mettre en évidence les différentes anomalies moléculaires des carcinomes à cellules rénales par la méthode d'hybridation in-situ fluorescente (FISH) dans le but de valider cette méthode comme outil de diagnostic dans la pathologie tumorale du rein.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'un projet de recherche soutenu et financé par l'Institut Marocain de Recherche sur le Cancer. C'est une étude prospective portant sur 30 cas de tumeurs épithéliales rénales diagnostiqués au Département de Pathologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès. L'étude s'est étendue de janvier 2021 à décembre 2022. Le diagnostic histologique était établi selon des caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques sur des prélèvements fixés au formol et inclus en paraffine. La FISH a été réalisée selon les diagnostics

histopathologiques proposés. Les résultats de la FISH ont été corrélés avec différents paramètres histopathologiques.

Résultats :

L'âge moyen était de 57,67 ans \pm 16,97 (plage de 15 à 86 ans) avec une légère prédominance masculine. Les types histologiques étaient : 16 carcinomes à cellules rénales à cellules claires (53,33 %), 7 carcinomes à cellules rénales papillaires (23,33 %), 3 carcinomes à cellules rénales chromophobes (10 %), 1 carcinome à cellules rénales équivoque en papillaire/cellules claires (3,33 %), 1 carcinome tubulocystique (3,33 %), 1 oncocytome rénal (3,33 %) et 1 carcinome rénal à réarrangement TFE3 (3,33 %). La taille moyenne de la tumeur était de 7,42 cm \pm 4,42 (plage de 1,7 à 20,5 cm). Il n'y avait pas de différences significatives dans les caractéristiques clinico-pathologiques entre les patients atteints de carcinome à cellules claires et ceux atteints de carcinome papillaire ($p > 0,05$). Il y avait une forte corrélation entre le diagnostic histopathologique et les résultats de la FISH. Sur l'analyse FISH, 15/16 cas de carcinome à cellules claires (93,75 %) présentaient une perte de VHL, une polysomie 17 a été détectée dans 6/7 carcinomes papillaires (85,71 %) et une monosomie 17 était présente dans 2/3 carcinomes chromophobes (66,66 %). La polysomie 17, le réarrangement de CCND1 et le réarrangement de TFE3 ont été détectés respectivement dans des cas de carcinome tubulocystique, d'oncocytome rénal et de carcinome à cellules rénales TFE3 réarrangé. La détection de la polysomie 17 a permis le diagnostic de carcinome rénal papillaire dans les cas de diagnostic équivoque carcinome papillaire/ carcinome à cellules claires.

Conclusions :

Aucune association significative n'a été trouvée entre les divers paramètres clinico-pathologiques et les diagnostics histologiques. Cependant, une corrélation robuste est apparue entre les caractéristiques histopathologiques et les aberrations cytogénétiques détectées par méthode FISH dans les tumeurs rénales épithéliales. L'analyse FISH du carcinome à cellules rénales se révèle être un outil diagnostique précieux, particulièrement utile dans les cas où l'histologie et l'immunohistochimie fournissent des résultats non concluants.

ANNEXES

Annexe I :



FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET DE
MEDECINE DENTAIRE DE FES
LE CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE HASSAN II
FES
COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FES

Fès, le 17/03/2022

A

Madame le Professeur EL FATEMI Hinde
Laboratoire de Recherches Biomédicales et Translationnelles
Faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire de Fès

AVIS DU COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FES

Partie I : Titre et référence du protocole

Le comité a été saisi le mois de **Juillet 2020**

Une demande d'avis pour un projet de recherche intitulé: "**Diagnostic moléculaire des carcinomes à cellules rénales**", classé sous le N° 23/20.

Dont le promoteur est : Laboratoire de Recherches Biomédicales et Translationnelles.

Adresse : Faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire de Fès.

Partie II : Documents

Le comité a examiné les documents relatifs à ce projet :

- Protocole de recherche ✓
- Curriculum vitae de l'investigateur de l'étude ✓
- Fiche de recueil des données ✓
- Fiche d'information en arabe et en français ✓
- Formulaire de consentement en arabe et en français ✓

Partie III : Investigateur Principal

-Pr. **EL FATEMI Hinde**: Laboratoire de Recherches Biomédicales et Translationnelles, Faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire de Fès.

Secrétariat : Bureau de département, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès BP.1893 ; Km2.200 Route de sidi Harazem-Fès
Tél : 05 35 61 93 18/19/20 Fax : 05 35 61 93 21 Email : comite.ethique.fes@usmba.ac.ma

1/2

Partie IV : Délibération

Le comité a, par la suite, délibéré le 17/03/2022

Ont participé à la délibération :

- | | | |
|-------------------|--------------------|----------------------------|
| ▪ Nom : HIDA | Prénom : Moustapha | Titre : Pédiatre |
| ▪ Nom : EL RHAZI | Prénom : Karima | Titre : Epidémiologiste |
| ▪ Nom : ACHOUR | Prénom : Sanae | Titre : Toxicologue |
| ▪ Nom : LAHMIDANI | Prénom : Nada | Titre : Gastro-entérologue |

A l'unanimité des membres présents, le comité a adopté la délibération suivante :

Avis Favorable.

Partie V : Référence du comité

Le comité suit une procédure de qualité pour son fonctionnement, et se base pour ses délibérations sur la déclaration d'Helsinki version 2008, la dernière version du texte de l'ICH concernant les bonnes pratiques cliniques, la directive Européenne (réf: 2001/20/CE), la décision du ministre de la santé N°02/DRC/00 du 03/12/2012, relative aux Recherches Biomédicales.

**Le Président du Comité d'Ethique
Pr. HIDA Moustapha**



Annexe II :

Fiche d'information destinée au participant " Diagnostic moléculaire des carcinomes à cellules rénales "

.....

Pour pouvoir décider si vous voulez participer à cette étude/ projet de recherche ou pas, vous êtes invité à prendre connaissance du contenu de cette fiche d'information qui va répondre à toutes les questions concernant votre participation.

1. Objectif de l'étude/projet de recherche :

L'objectif principal de cette étude/recherche est de rendre l'analyse des prélèvements (pièces ou biopsies) reçus au laboratoire d'anatomie pathologique plus pertinente et mieux ciblée, et ce par la validation de la technique FISH (Mise en évidence d'anomalie moléculaire dans les cellules tumorales à type de perte et de gain de fragments chromosomiques ainsi que des translocations) comme moyen de diagnostic anatomopathologique prédictif et pronostic dans les tumeurs rénales.

2. Déroulement de l'étude/Méthodologie :

- Lieu de l'étude : CHU HASSAN II - Fès
- Durée de l'étude : 12 mois
- Les patients concernés par cette étude sont ceux qui consultent pour une tumeur rénale, et qui sont pris en charge par les services du CHU. Ce projet va ajouter la technique FISH dans le panel du diagnostic histologique habituel, et par conséquent, permettre aux patients de bénéficier d'un traitement personnalisé plus ciblé (ce traitement peut être chirurgical ou médical en fonction des moyens disponibles dans le CHU et en fonction des guidelines).
- Les prélèvements (pièces ou biopsies) utilisés dans l'étude seront ceux même qui sont utilisés dans la prise en charge de routine des patients ; et il n'y aura pas de prélèvement qui sera fait spécifiquement pour l'étude, sauf exceptionnellement, et après accord et consentement libre du patient qui sera préalablement éclairé et bien informé.
- L'analyse sera réalisée sur bloc en paraffine qui sera, après traitement et étude, classé et archivé comme tous les autres prélèvements reçus au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU.
- Aucune extraction d'ADN ne sera réalisée.
- Le patient sera vu par le médecin chargé de remplir les différentes fiches au moins deux fois.
- Si le prélèvement est insuffisant, un autre échantillon peut être demandé. L'indication et la faisabilité sera discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les risques d'un deuxième prélèvement seront expliqués au patient par le médecin chargé de le faire et seront les mêmes que ceux de la biopsie initiale tout en respectant les contre-indications dictées par les sociétés savantes.

- Les membres de l'équipe de recherche qui auront accès aux données recueillies sont: Pr EL FATEMI Hinde et Dr BEN TAYEB Rafik.

3. Bénéfices de la participation au projet :

Le développement de cette nouvelle technique va permettre de faire un diagnostic histomoléculaire des tumeurs rénales et faire bénéficier le patient d'un traitement adapté et éviter les toxicités inutiles. Les risques d'un deuxième prélèvements

Le patient va bénéficier d'un traitement ciblé selon l'anomalie moléculaire retrouvée. La prescription du traitement sera dictée par l'oncologue dans le cadre de la réunion de concertation pluridisciplinaire selon les recommandations internationales qui prennent en considération plusieurs variables (âge, sexe, stade TNM, comorbidités....). Le traitement sera assuré selon la disponibilité.

4. Risques de la participation au projet :

Cette étude ne présente aucun risque pour le patient, vu qu'elle sera faite sur les prélèvements habituellement reçus par le laboratoire d'anatomie pathologique dans sa prise en charge de routine ; et dans les cas exceptionnels où des prélèvements seront demandés pour des fins de l'étude, l'accord et le consentement libre du patient éclairé et informé est obligatoire.

5. Droits des participants :

- La participation est volontaire ; l'accord du patient à participer à l'étude ou non est totalement libre, et son refus n'influencera en rien le déroulement normal de sa prise en charge.
- Le participant peut, à tout moment, se retirer de cette étude s'il le désire, sans que cela influence sa prise en charge.
- Gratuité de la participation ; Le patient ne recevra aucune rémunération ou indemnité en échange de sa participation à l'étude, de même qu'aucune dépense ou frais spécifique à l'étude ne lui sera demandé.
- La confidentialité des informations sera assurée ; Toutes les données et informations personnelles du participant seront tenues confidentielles et leur publication pour des fins de recherche sera anonyme. L'accès à ces données sera limité aux membres de l'équipe de recherche impliquées dans le projet, et le participant a le droit de connaître leur identité.
- Les résultats de l'étude peuvent être communiqués au participant s'il le souhaite.
- Le consentement du patient à participer à cette étude ne dégage en rien ses investigateurs de leurs responsabilités.

Le comité d'éthique hospitalo-universitaire de Fès a approuvé cette étude sous la référence N°.....

Si vous souhaitez plus d'informations, vous pouvez contacter :

L'investigateur principal, Mme EL FATEMI Tél : 066144620

وثيقة المعلومات

" التشخيص الجزيئي لسرطانات الكلى "

لكي تتمكنوا من اتخاذ قراراتكم بالمشاركة أو عدم المشاركة في هذه الدراسة/مشروع البحث، ندعوكم إلى الاطلاع على بطاقة المعلومات هاته التي ستجيب على كل أسئلتكم المتعلقة بموضوع مشاركتكم في الدراسة.

1. الهدف من الدراسة/مشروع البحث:

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو جعل التحاليل المخبرية للعينات الواردة على مختبر التشريح المرضي أكثر دقة ونجاعة، وذلك بالمصادقة على تقنية التهجين الفلوري بالموقع FISH كوسيلة للتشخيص التشريحي المرضي التنبئي للأورام السرطانية للكلى. والمراد بتقنية FISH هو تعرف وإبراز الاختلالات الجزيئية بالخلايا الورمية، من قبيل فقدان أو زيادة أجزاء صبغية أو تغيير موضعها.

2. سيرورة ومنهجية الدراسة:

- مكان الدراسة: المركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني - بفاس..
- مدة الدراسة: 12 شهرا.
- المرضى المعنيين بهذه الدراسة هم الذين يتابعون علاجاتهم من أورام الكلى بالمصالح المختصة بالمركز الاستشفائي. وهذا المشروع سيضيف تقنية FISH لمجموع الإجراءات المعتادة في تشريح الأنسجة لسرطانات الكلى، وبالتالي سيستفيد المرضى من علاج شخصي هادف وأكثر دقة.
- العينات المستعملة في هذه الدراسة هي نفسها العينات المستعملة في التكفل العلاجي الروتيني للمرضى. ولن يكون هناك أخذ للعينات خاص فقط بهذه الدراسة إلا استثناء في حالة كون العينات المتوصل بها غير كافية. إذ يمكن المطالبة بأخذ عينة إضافية. والحاجة إلى هذه العينة وإمكانية أخذها من المريض ستناقش في اجتماع التشاور والتنسيق المتعدد التخصصات. وسيتم شرح وتوضيح كل المخاطر المحتملة للمريض من طرف الطبيب الذي سيأخذ العينة، مع استحضار كل الموانع الموصى بها من طرف الأوساط العلمية وأخذها بعين الاعتبار. ولن يتم أخذ هذه العينة إلا بعد الموافقة الطوعية الحرة للمريض الذي سيكون على علم مسبق بذلك.
- التحاليل المنجزة في إطار هذا المشروع ستجرى على نفس مكعبات شمع البارافين المستعملة عادة في الدراسة النسيجية. و بعد ذلك سيتم ترتيبها وحفظها كما هو الحال بالنسبة للعينات الأخرى في أرشيف مختبر التشريح المرضي بالمركز الاستشفائي.
- أعضاء فريق البحث الذين يمكنهم الاطلاع على المعطيات المحصل عليها هم: الأستاذة الفاطمي هند و د. بن الطيب رفيق.

3. فوائد المشاركة :

تطوير هذه التقنية سيسمح بإجراء تشخيص نسيجي جزيئي لأورام الكلى، وسيستفيد من ذلك المريض الذي سيحضى بالعلاج المناسب له ويجنبه التسممات الغير الضرورية. إذ ستكون الوصفة العلاجية المخصصة له أكثر دقة بناء على نوع الاختلال الجزيئي الذي تم رصده لديه. الطبيب المختص (الأنكولوجي) هو من سيتولى تحديد الوصفة العلاجية المناسبة للمريض، وذلك بعد التداول والتشاور خلال اجتماعات التنسيق المتعددة التخصصات، في احترام تام للتوصيات الدولية المعمول بها، والتي تراعي مختلف المتغيرات (السن، الجنس، ...). وسيكون العلاج حسب ما هو متاح.

4. مخاطر المشاركة:

هذه الدراسة لا تشكل أي خطر على المريض، ذلك لأنها تجرى على العينات المأخوذة عادة لتحليلها بالمختبر التشريحي المرضي في إطار التكفل الاعتيادي بعلاجه. وفي الحالات الاستثنائية التي تتطلب أخذ عينات لأغراض هذا البحث فقط، فإن الموافقة الطوعية الحرة للمريض على ذلك ضرورية بعد إخباره وتوضيح الأمر له.

5. حقوق المشاركين.

- المشاركة طوعية؛ إن موافقة المريض على المشاركة في هذه الدراسة أو عدم موافقته أمر تطوعي حر، ورفضه للمشاركة لن يؤثر في شيء على السير العادي للتكفل العلاجي الاعتيادي للمريض.
- يمكن للمشاركة، في أي لحظة، أن ينسحب من هذه الدراسة إذا رغب في ذلك، دون أن يكون لانسحابه أي تأثير على السير العادي للتكفل بعلاجه الاعتيادي.
- مجانية المشاركة؛ لا يتلقى المريض أي أجر أو تعويض مقابل مشاركته في الدراسة، وكذلك ليس عليه أن يؤدي أي نفقات أو واجبات خاصة بمشاركته في الدراسة.
- سرية المعلومات مضمونة؛ فكل المعطيات والمعلومات الشخصية للمشارك سرية، ونشرها لأغراض البحث سيكون دون أسماء، والاطلاع على المعطيات سيكون محصوراً في أعضاء فريق البحث المعنيين بالدراسة، ويحق للمشارك أن يعرف هوياتهم.
- يمكن إطلاع المشارك على نتائج الدراسة إذا عبر عن رغبته في ذلك.
- موافقة المريض على المشاركة في هذه الدراسة لا تعفي القائمين عليها من مسؤولياتهم.

صادقت لجنة الأخلاقيات الاستشفائية الجامعية بفاس على هذه الدراسة تحت رقم:

إذا كنت ترغب في المزيد من المعلومات يمكنك الاتصال بالباحث الرئيسي: الأستاذة الفاطمي هند

الهاتف: 0661446201.

Annexe III :

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e) : CIN :
accepte de participer à l'étude/projet de recherche :

« *Diagnostic moléculaire des cancers à cellules rénales* »

Les objectifs et modalités de cette étude et/ou projet de recherche m'ont été clairement expliqués par les chercheurs ainsi que les risques et les bénéfices potentiels inhérents à l'étude. J'ai (lu et/ou écouté) et compris la fiche d'information qui m'a été remise. J'ai bien compris que :

- Ma participation à l'étude est volontaire et non rémunérée.
- Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer, et je suis libre d'arrêter à tout moment ma participation en cours de l'étude sans que cela influence ma prise en charge.
- Je vais bénéficier d'un diagnostic précis à un niveau moléculaire de mon cancer à cellules rénales.
- Ma participation ne me fait courir aucun risque potentiel physique et/ou psychologique et/ou social et/ou économique et/ou légal et/ou autre.
- Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités.
- Je souhaite être informé des résultats de l'étude :

Oui

Non

- Je souhaite être consulté pour le devenir des restes de mes prélèvements :

Oui

Non

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche qui m'est proposée.

Fait à le

Nom et Prénom du participant

Nom et Prénom de l'investigateur

.....

.....

Signature du participant

Signature de l'investigateur

استمارة قبول المشاركة

أنا الموقع أسفله: رقم ب.ت.و. :

وبخصوص موافقتي على المشاركة في الدراسة /مشروع البحث : **التشخيص الجزيئي لسرطانات الكلى**

أصرح أن الأهداف والترتيبات المتعلقة بهذه الدراسة قد تم توضيحها وشرحها لي من طرف السادة الباحثين، بما في ذلك المخاطر والفوائد المرتبطة بها. وقد اطلعت (قراءة و/أو سمعا) واستوعبت بطاقة المعلومات المتعلقة بهذه الدراسة، وفهمت جيدا أن:

- مشاركتي في هذه الدراسة طوعية وإرادية بحثة وغير مدفوعة الأجر.
- لدي الحرية الكاملة في قبول أو رفض المشاركة في هذه الدراسة، وكذلك وقف مشاركتي فيها في أي لحظة دون أن يكون لذلك أي تأثير على التكفل برعايتي.
- أستفيد في هذه الدراسة من فحوصات تحليلية دقيقة على المستوى الجزيئي للخلايا السرطانية.
- مشاركتي في الدراسة/المشروع لن تمثل علي أي خطورة جسدية و/أو نفسية و/أو اجتماعية و/أو اقتصادية و/أو قانونية و/أو غيرها .
- موافقتي على المشاركة في الدراسة/المشروع لا تخلي المشرفين عليها من مسؤولياتهم.
- أرغب في إخباري بنتائج هذه الدراسة: - نعم - لا
- أرغب في استشارتي بخصوص مآل بقايا العينات: - نعم - لا

وبعد حصولي على الإجابات والشروحات الواضحة على كل تساؤلاتي حول الموضوع من طرف السادة الباحثين، فإنني، بكل طوعية وبمحض إرادتي وعن دراية تامة، أوافق على المشاركة في هذه الدراسة/مشروع البحث.

في: بتاريخ

اسم و توقيع الباحث

اسم و توقيع المشارك

.....

.....

Annexe IV :

FICHE D'EXPLOITATION

CODE DU PATIENT:.....

IDENTITE :

Sexe : F H Date de naissance :/...../.....
SITUATION FAMILIALE : PROFESSION :
COUVERTURE SOCIALE : ADRESSE :
Tél :

ANTECEDENTS :

MEDICAUX :
CHIRURGICAUX :
UROLOGIQUES :
GYNECOLOGIQUES :
TABAGISME :
HABITUDES TOXIQUES :
FAMILIAUX :

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Début de la symptomatologie:

Signes fonctionnels :
-Hématurie
-Lombalgie : D G
-Masse lombaire : D G
-AEG
-Autres :

Examen général :
-IMC :
-OMS :
-Coloration des conjonctives :
-Conscience :
-FC :
-FR :
-Autres :

Examen physique :
-Masse du flanc : D G
-Douleur/sensibilité du flanc : D G
-Varicocèle
-Touchers pelviens :
.....

- Examen des aires ganglionnaires :
- Examen ostéo-articulaire :
- Examen neurologique :
- Le reste de l'examen somatique :

RENSEIGNEMENTS BIOLOGIQUES :

NFS : Hb :..... GB : Plaquettes :

Ionogramme : urée : Créatinine :.....

 Na+ : K+ : Ca2+ :.....

ECBU :

Autres :

RENSEIGNEMENTS RADIOLOGIQUES :

Echographie :

.....

.....

.....

TDM :

- CHU Titre externe
- Multiphasique : oui Non
- Siège D G :
- Taille :
- Multifocalité : Oui Non
- Présentation radiologique : Solide Nécrotique Solide kystique Kystique
- Si kystique : Stade de Bosniak
- Rehaussement : Phase cortico médullaire Phase néphrographie Phase excrétoire
- Wash out : oui non
- Homogénéité après contraste : oui non
- Bilan d'extension locorégional :
 - Envahissement de la capsule rénale
 - Envahissement de la graisse péri rénale
 - Envahissement du sinus et cavités pyélo calicielles
 - Franchissement du fascia de Gérota
 - Envahissement veineux : Veine rénale VCI
 - Atteinte des organes de voisinage :
 - Envahissement ganglionnaire :

Conclusion histo-immunohistochimique :

.....
.....
.....
.....

Examens anatomo-pathologique antérieurs :

1- Type de

prélèvement :.....

Date :.....

CONCLUSION :.....

.....
.....

2- Type de

prélèvement :.....

Date :.....

CONCLUSION :.....

.....
.....

BIOLOGIE MOLECULAIRE :

TEST :

DATE :/...../.....

SONDE

RESULTAT :

REFERENCES

1– Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–249.

2– Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* 2019; 75: 74–84.

3– Mohanty SK, Lobo A, Cheng L. The 2022 revision of the World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs: advances and challenges. *Hum Pathol* 2023; 136: 123–143.

4– Alaghebandan R, Siadat F, Trpkov K. What's new in the WHO 2022 classification of kidney tumours? *Pathologica* 2022; 115: 8–22.

5– Ricketts CJ, De Cubas AA, Fan H, et al. The Cancer Genome Atlas Comprehensive Molecular Characterization of Renal Cell Carcinoma. *Cell Rep* 2018; 23: 3698.

6– Akgul M, Williamson SR. Immunohistochemistry for the diagnosis of renal epithelial neoplasms. *Semin Diagn Pathol* 2022; 39: 1–16.

7– Beaumont M, Dugay F, Kammerer–Jacquet SF, et al. Diagnosis of uncommon renal epithelial neoplasms: performances of fluorescence in situ hybridization. *Hum Pathol*. 2019;92:81–90. doi:10.1016/j.humpath.2019.08.005

8– Alaghebandan R, Perez Montiel D, Luis AS, et al. Molecular Genetics of Renal Cell Tumors: A Practical Diagnostic Approach. *Cancers (Basel)* 2019; 12: 85.

9– Kamina P, Abdomen Appareil digestif et Rein Tome II édition Maloine 1998.

10– Rouvière H et Delmas A, Anatomie humaine, Descriptive, Topographique et Fonctionnelle, Tome II édition Masson 1985.

11– Murray IV, Paolini MA. Histology, Kidney and Glomerulus. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023. PMID: 32119431.

12– Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev.* 2008 Apr;88(2):451–87.

13– White KE. Research into the structure of the kidney glomerulus--making it count. *Micron.* 2012 Oct;43(10):1001–9.

14– Şen, Sait et al. “Immunohistochemical markers in renal tumors and findings in non-tumoral renal parenchyma.” *Turkish Journal of Pathology* 26 (2010): 120.

15– Turner 2nd RM, Morgan TM, Jacobs BL. Epidemiology of the small renal mass and the treatment disconnect phenomenon. *Urol Clin North Am* 2017;44:147–54.

16– Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008;113:78–83.

17– Moore SC, Chow WH, Schatzkin A, et al. Physical activity during adulthood and adolescence in relation to renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 2008;168:149–57.

18– Cancer Research UK. Kidney cancer statistics. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/kidney-cancer#heading=Zero>.

19- Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol* 2015;67:519–30. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.002>.

20- Scelo G, Larose TL. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:3574–81.

21- Scelo G, Li P, Chanudet E, Muller DC. Variability of sex disparities in cancer incidence over 30 years: the striking case of kidney cancer. *Eur Urol Focus* 2018;4:586–90.

22- Culine S, Patard JJ. Le cancer du rein. *Oncologie pratique*. Paris: Springer; 2008 (211p).

23- Lee DH, Giovannucci EL. The obesity paradox in cancer: epidemiologic insights and perspectives. *Curr Nutr Rep* 2019;8: 175–81. <https://doi.org/10.1007/s13668-019-00280-6>.

24- Lauby-Secretan B, Scocciati C, Loomis D, et al. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med* 2016;375:794–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1606602>.

25- Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 524 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755–65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60892-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60892-8).

26– Albiges L, Hakimi AA, Xie W, et al. Body mass index and metastatic renal cell carcinoma: clinical and biological correlations. *J Clin Oncol* 2016;34:3655–63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.7311>.

27– Kaelin WG. The VHL tumor suppressor gene: insights into oxygen sensing and cancer. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2017;128: 298–307.

28– Christakoudi S, Kakourou A, Markozannes G, et al. Blood pressure and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2020;146:2680–93. <https://doi.org/10.1002/ijc.32576>.

29– Seretis A, Cividine S, Markozannes G, et al. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 2019;9:8565.

30– Ahmed YH, El-Naggar ME, Rashad MM, Youssef AM, Galal MK, Bashir DW. Screening for polystyrene nanoparticle toxicity on kidneys of adult male albino rats using histopathological, biochemical, and molecular examination results. *Cell Tissue Res* 2022;388:149–65. <https://doi.org/10.1007/s00441-022-03581-5>.

31– Vlaanderen J, Straif K, Pukkala E, et al. Occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic countries. *Occup EnvironMed* 2013;70:393–401.

32– Alanee S, Clemons J, Zahnd W, Sadowski D, Dynda D. Trichloroethylene is associated with kidney cancer mortality: a population-based analysis. *Anticancer Res* 2015;35:4009–13.

33– Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2008;167:438–46.

34– Shebl FM, Warren JL, Eggers PW, Engels EA. Cancer risk among elderly persons with end-stage renal disease: a population-based case-control study. *BMC Nephrol* 2012;13:65.

35– Yanus GA, Kuligina ES, Imyanitov EN. Hereditary Renal Cancer Syndromes. *Med Sci (Basel)*. 2024;12(1):12. Published 2024 Feb 18. doi:10.3390/medsci12010012

36– Jacoba IM, Lu Z. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 2024;41(1):28–31. doi:10.1053/j.semdp.2023.12.002

37– Webster BR, Gopal N, Ball MW. Tumorigenesis Mechanisms Found in Hereditary Renal Cell Carcinoma: A Review. *Genes (Basel)*. 2022;13(11):2122. Published 2022 Nov 15. doi:10.3390/genes13112122

38– Peng YC, Chen YB. Recognizing Hereditary Renal Cancers Through the Microscope: A Pathology Update. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(4):725–737. doi:10.1016/j.path.2018.07.010

39– Miriel G. Summarized thoughts on the importance of a diagnosis. Paris: 1810.

40– Koënic G. Practical treatment of diseases of the kidney as explained by case histories. Leipzig: C. Cnobloch; 1826.

41– Rayer P. Cancer of the kidney. In: Treatise on disease of the kidney and the alteration of urinary secretion. Paris; Book 3:1841. p. 675–718.

42– Robin CP. Treatise on epitheliomas of the kidney and the thin granulated filaments from urinary tubules that are expelled with urine. Gaz d’Hop Civ et Med 1855;28:186–203.

43– Waldeyer W. The development of carcinoma. Arch Pathol Anat Physiol Klin Med 1867;41:470–523.

44– Virchow R. Ueber die Bildung von Knochencysten. Monatsschrift der Berl Akad d Wissensch. Phys–math. Cl. 1876.

45– Rokitansky C. Textbook of pathological anatomy. Braumu“ller: Wein, Book 3, 1861.

46– Albarran J, Imbert L. Les Tumeurs du Rein. Paris: Masson et Cie; 1903.

47– Grawitz P. The so-called lipoma of the kidney. Arch Path Anat Physiol Klin Med 1883;93:39–63.

48– Ewing J. Neoplastic diseases. Philadelphia: WB Saunders; 1919.

49– Melicow MM. Classification of renal neoplasms. A clinical and pathological study based on 199 cases. J Urol 1944;51:333–85.

50– Bennington JBB. Tumors of the kidney, renal pelvis, and ureter. Atlas of Tumor Pathology. Vol. 12. Washington: Armed Forces Institute of Pathology 1975

51– Mostofi FK, editor. Histological typing of kidney tumours. World Health Organization, Geneva; (International Histological Classification of Tumours No. 25), 1981.

52– Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas; oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnosis. Path Res Pract 1986;181:125–43.

53– Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997;183:131–3.

54– Störkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma. Cancer 1997;80:987–9.

55– Mostofi FK, Davis CJ, editors. Histological typing of kidney tumours. 2nd edition. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1998.

56– Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al, editors. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon (France): IARC Press; 2004.

57– Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon (France): IARC Press 2016.

58– Cooperberg MR, Mallin K, Ritchey J, Villalta JD, Carroll PR, Kane CJ. Decreasing size at diagnosis of stage 1 renal cell carcinoma: analysis from the National Cancer Data Base, 1993 to 2004. *J Urol* 2008;179: 2131–5.

59– Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172:858–62.

60– Destrument P, et al. L'Examen Macroscopique par les Pathologistes du. Sud-Ouest. Université Victor Segalan Bordeaux 2, 2011.

61– Young JR, Margolis D, Sauk S, Pantuck AJ, Sayre J, Raman SS. Clear cell renal cell carcinoma: discrimination from other renal cell carcinoma subtypes and oncocytoma at multiphasic multidetector CT. *Radiology*. 2013;267(2):444–453. doi:10.1148/radiol.13112617

62– Deng J, Li L, Xia H, et al. A comparison of the prognosis of papillary and clear cell renal cell carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16309.

63– Neves JB, Withington J, Fowler S, et al. Contemporary surgical management of renal oncocytoma: a nation's outcome. *BJU Int* 2018; 121: 893–899.

64– Yang B, Duan H, Cao W, et al. Xp11 translocation renal cell carcinoma and clear cell renal cell carcinoma with TFE3 strong positive immunostaining: morphology, immunohistochemistry, and FISH analysis. *Mod Pathol* 2019; 32: 1521–1535.

65– Mosquera J–M, Dal Cin P, Mertz KD, et al. Validation of a TFE3 break–apart FISH assay for Xp11.2 translocation renal cell carcinomas. *Diagn Mol Pathol* 2011; 20: 129–137.

66– Moch H. An overview of renal cell cancer: pathology and genetics. *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 3–9.

67– Sheenu VS, Paul RS, Pushpa M, et al. Histopathological spectrum of adult renal tumours: A single center experience and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol* 2023; 66: 307–313.

68– Wagener N, Edelmann D, Benner A, et al. Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non–metastatic disease. *PLoS One* 2017; 12: e0184173.

69– Simone G, Tuderti G, Ferriero M, et al. Papillary type 2 versus clear cell renal cell carcinoma: Survival outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1744–1750.

70– Steffens S, Janssen M, Roos FC, et al. Incidence and long–term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma—a multicentre study. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2347–2352.

71– Cetin T, Celik S, Sozen S, et al. Oncological outcomes of papillary versus clear cell renal cell carcinoma in pT1 and pT2 stage: Results from a contemporary Turkish patient cohort. *Arch Ital Urol Androl* 2023; 95: 11218.

72– Huang J, Huang D, Yan J, et al. Comprehensive subgroup analyses of survival outcomes between clear cell renal cell adenocarcinoma and papillary renal cell adenocarcinoma. *Cancer Med* 2020; 9: 9409–9418.

73– Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, Kassouf W, Mitchell T, Montironi R, O'Brien T, Panebianco V, Scelo G, Shuch B, van Poppel H, Blosser CD, Psutka SP. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. *Eur Urol*. 2022 Nov;82(5):529–542.

74– Kennedy JM, Wang X, Plouffe KR, Dhanasekaran SM, Hafez K, Palapattu GS, Else T, Weizer AZ, Morgan TM, Spratt DE, Davenport MS, Chinnaiyan AM, Udager AM, Mehra R. Clinical and morphologic review of 60 hereditary renal tumors from 30 hereditary renal cell carcinoma syndrome patients: lessons from a contemporary single institution series. *Med Oncol*. 2019 Jul 22;36(9):74.

75– Mitchell TJ, Rossi SH, Klatter T, et al. Genomics and clinical correlates of renal cell carcinoma. *World J Urol* 2018; 36: 1899–1911.

76– Sr W, Aj G, P A, et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers: III: Molecular Pathology of Kidney Cancer. *The American journal of surgical pathology*, 44. Epub ahead of print July 2020. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001476.

77– Garje R, Elhag D, Yasin HA, et al. Comprehensive review of chromophobe renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 160: 103287.

78- Sarungbam J, Mehra R, Tomlins SA, et al. Tubulocystic renal cell carcinoma: a distinct clinicopathologic entity with a characteristic genomic profile. *Mod Pathol* 2019; 32: 701-709.

79- Barocas DA, Mathew S, DelPizzo JJ, et al. Renal cell carcinoma sub-typing by histopathology and fluorescence in situ hybridization on a needle-biopsy specimen. *BJU Int.* 2007;99(2):290-295. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06607.x