

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 154/14

**LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS DU REIN
EXPERIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE
(A propos de 23 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/12/2014

PAR

Mme. EL JOUARI OUIAME

Née le 02 Février 1988 à Al Hoceima

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeurs du rein - Néphrectomie partielle- Néphrectomie totale- Thérapies ciblées

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN.....	PRESIDENT
Professeur d'Urologie	
M. MELLAS NAWFEL.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. TAZI MOHAMMED FADL.....	} JUGES
Professeur agrégé d'Urologie	
Mme. CHBANI LAILA.....	
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
M. MELLAS SOUFIANE.....	
Professeur agrégé d'Anatomie	

PLAN :

Introduction	5
Généralités	7
I- Rappel anatomique :	8
II-Rappel Histologique	17
1- Néphron	17
2- Glomérules.....	17
3- Tubule	18
III-L'angiogenèse tumorale	21
1. Mécanisme	21
2. Le VEGF	23
2.1. Description	23
2.2. Récepteurs au VEGF	23
2.3. Voie de signalisation du VEGF	25
Matériels et méthodes	28
1- Type de l'étude	29
2- Critères d'inclusion :	29
3-Recueil des données	29
4-Analyse statistique.....	30
RESULTATS :	31
I-Caractéristiques épidémiologiques :	32
II Caractéristiques cliniques :	33
III- Caractéristiques anatomopathologiques :	36
1 Diagnostic positif	36
2 Type histologique.....	36
3. Facteurs pronostiques	37

IV–Bilan radiologique :	39
V– Bilan biologique :	41
VI– Classification pronostique	42
VII – Traitement :	42
1 Modalités thérapeutiques :	42
2 Résultats thérapeutiques :	44
VIII – Evolution et Pronostic :	46
Discussion	47
I–Données épidémiologiques :	48
II–Caractéristiques cliniques	49
III–Examen anatomopathologique	57
IV–Bilan radiologique	64
V–Bilan biologique	68
VI– Classification pronostique	70
VII–Traitement	77
1– Prise en charge du cancer du rein localisé	77
2– Prise en charge du cancer du rein au stade localement avancé.....	78
3 Prise en charge du cancer rénal métastatique.....	85
VIII– Le suivi	100
1–Les moyens	100
2–Le rythme	101
VI–Conclusion	102
Résumés	104
Annexes	108
Bibliographie	117

LISTE DES ABREVIATIONS

- AJCC : American Joint Committee On Cancer.
- BHD : Birt–Hogg Dubé.
- CCAFU : Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
- CCR : Carcinome à Cellules Rénales.
- CRM : Carcinome rénal métastatique
- EAU : European Association Of Urology.
- ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group Performance status.
- EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor.
- EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer.
- EPCs : Cellules Endotheliales Progénitrices.
- FISH : Hybridation in situ par immunofluorescence
- FGF : Fibroblast Growth Factor.
- HIF : Hypoxia Inducible Factors.
- HR : Hazard Ratio.
- HRE : HIF Responsive Element.
- HSCs : cellules souches hématopoïétiques.
- HTA : Hypertension Arterielle.
- HTIC : Hyper tension intracrânienne
- IL2 : interleukine–2.
- IMC : Indice de Masse Corporelle.
- INF–alph : interferon–alpha.
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.
- LOH : Loss Of Heterozygoy.
- LDH : Lactate Deshydrogénase
- MEC : matrice extracellulaire.
- Mtor : Mammalian Target Of Rapamycine.
- NCCN : National Comprehensive Cancer Network
- NRP : Neuropilan.
- P : prevalence.
- PDGF : facteur de croissance dérivé par les plaquettes.
- PDGF : Platelet–Driven Growth factor.
- PIGF : Placental Growth Factor.
- PNAS : Proceeding Of the National Academy Of Sciences.
- PTHrP : Parathyroid hormone
- pVHL : Protein VHL.
- RP :Récidive précoce
- STB : Sclérose Tubéreuse de Bourneville.
- SIGN : Scottish Intercollegiate Guidelines Network

- TDM TAP : Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne.
- TGF-alpha : Transforming Growth factor-alpha.
- TKI : Inhibiteur de Tyrosine kinase.
- TFE : Technical and Field Engineering
- TNM : Tumor,nodes,metastasis
- TNF : Tumor necrosis factor
- TSH : Thyréostimuline Hormone.
- UCLA : University of California, Los Angeles
- UISS : University of California, Los Angeles staging system
- VCI : Veine cave inférieure
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor.
- VHL : Von Hippel Lindau.

INTRODUCTION

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

Son incidence est en constante augmentation du fait de l'utilisation répandue de l'imagerie (1), qui a multiplié la découverte de petites tumeurs rénales asymptomatiques permettant une prise en charge à un stade précoce.

Les recherches en biologie moléculaire ont permis d'en éclairer la genèse et d'affiner les données anatomopathologiques classiques. La forme la plus fréquente est le carcinome à cellules rénales retrouvé dans 85%des cas.

En effet l'avènement des techniques d'imageries modernes, notamment la TDM et l'IRM, a facilité le diagnostic topographique et l'appréciation de l'extension locorégionale de la tumeur.

La néphrectomie partielle est une technique validée pour le cancer du rein localisé selon des impératifs carcinologiques bien codifiés.

La voie d'abord laparoscopique est une alternative à la chirurgie conventionnelle et tend à devenir un standard.

La prise en charge du cancer du rein est révolutionnée par l'avènement de nouvelles techniques comme la radiofréquence et la cryoablation ainsi que de nouvelles thérapeutiques comme les traitements anti -angiogéniques.

La caractérisation des mécanismes de l'oncogénèse par Hanahan et Weinberg [2] et l'identification des différentes voies de signalisation impliquées dans les processus tumoraux ont conduit à la mise au point des thérapies ciblées. Leur avènement représente une grande avancée pour la prise en charge des cancers, en particulier pour celle du cancer du rein, souvent réfractaire aux thérapies conventionnelles.

RAPPELS ET GENERALITES

I-Rappel anatomique : [3]

Le rein est un organe vital qui a de multiples fonctions : hormonales, de régulation de la tension, et de détoxification. Il assure, par la filtration et l'excrétion urinaire, l'équilibre hydroélectrolytique (homéostasie) du sang et de l'organisme en général.

1-Situation :

Le rein est un organe pair, de couleur brune rougeâtre, plein, situé dans l'étage sous diaphragmatique, en rétro-péritonéal, et de part et d'autre de la colonne vertébrale :

Le rein gauche est plus haut situé que le rein droit, il se projette entre le bord supérieur de la 11^{ème} vertèbre dorsale ou thoracique (T11), et la 3^{ème} vertèbre lombaire (L3).

Le rein droit est situé entre le bord inférieur de T11, et le bord inférieur de L3.

Les reins sont des organes suspendus mais très bien retenus et protégés par trois couches tissulaires, le fascia rénal, la capsule rénale.

Ainsi, ils sont premièrement fixés aux organes adjacents de la cavité abdominale par le fascia rénal composé d'une fine couche de tissu conjonctif. Deuxièmement, des coussins adipeux, aussi appelés capsules adipeuses maintiennent les reins fermement en place dans une loge derrière le péritoine, ainsi ils sont rétro-péritonéaux. Troisièmement par la loge rénale.

2- Configuration :

2.1- Configuration externe :

Le rein a la forme d'un haricot, avec 12 cm de longueur, 6 cm de largeur, 3 cm d'épaisseur et pèse environ 150 grammes.

Il présente à décrire deux faces (antérieure et postérieure), deux bords (latéral et médial), et deux pôles (supérieur et inférieur).

Le bord latéral, régulier et convexe, est appelé convexité du rein. Le bord médial, échancré, est creusé d'une cavité à sa partie moyenne : le sinus rénal.

L'ouverture du sinus rénal est appelée hile rénal. Le hile contient les éléments du pédicule rénal et délimite les voies excrétrices supérieures.

Les deux rebords du hile rénal sont appelés lèvres : antérieure (ou ventrale) et postérieure (ou dorsale).

Le rein est entouré par une capsule fibreuse, qui est séparée du fascia péri-rénal par la graisse péri rénale. L'ensemble est entouré d'un espace cellulo-graisseux formé par la graisse para rénale. Tous ces éléments constituent un moyen de protection du rein contre les traumatismes externes.

2.2-Configuration interne :

L'examen à la loupe d'une coupe sagittale médiane d'un rein permet de reconnaître trois parties principales :

La capsule conjonctive : périphérique se continue au niveau du hile avec le tissu conjonctif entourant les calices et le bassinet, elle est lisse, solide, peu extensible et clivable du parenchyme rénal.

La médullaire : formée par les pyramides de Malpighi, dont le nombre est variable, compris entre 8 et 18, chacune d'elles présente un sommet criblé par les orifices des canaux papillaires faisant saillie dans la cavité du calice correspondant et une base, hérissée de nombreuses petites pyramides effilées pointant vers la convexité du rein nommées pyramides de Ferrein.

La corticale : périphérique, elle entoure les pyramides de Malpighi et se compose de 2 parties :

- Les pyramides de Ferrein, finement striées, très nombreuses, au niveau des bases des pyramides de Malpighi.

- Le labyrinthe, d'aspect granuleux, du a la présence des corpuscules de Malpighi, extrêmement nombreux ; formant la corticale entre les pyramides de Ferrein, entre celles-ci et la périphérie du rein. Et constituent entre les pyramides de Malpighi, les colonnes de Bertin.

Enfin, chaque pyramide de Malpighi et la corticale qui l'entoure et la prolonge, forment un lobe rénal.

3- RAPPORTS [4] :

Les reins sont situés dans la loge rénale correspondante au niveau des fosses lombaires. Cette loge rénale est délimitée par le fascia péri rénal appelé encore fascia de GEROTA, constitué de 2 feuillets : un feuillet antérieur et un feuillet postérieur appelé fascia de ZUCKERKANDL.

3.1-Rapports antérieurs (figure N°1 et 2) :

Ils diffèrent selon le côté droit ou gauche :

-le rein droit : les rapports antérieurs sont les suivantes :

- Péritoine pariétal postérieur qui recouvre le 1/3 supérieur et moyen du rein.
- La face viscérale du foie (lobe hépatique droit).
- Angle colique droit en contact avec le 1/3 inférieur du rein.
- Deuxième portion du duodénum.

-Le rein gauche : les rapports antérieurs sont :

- Péritoine pariétal postérieur.
- Surface rénale de la rate.
- Corps et queue du pancréas en rapport avec le 1/3 supérieur du rein.
- Face postérieure de l'estomac.
- Moitié gauche du colon transverse.
- Angle colique gauche.
- Côlon descendant qui repose sur les 2/3 inférieurs du rein.

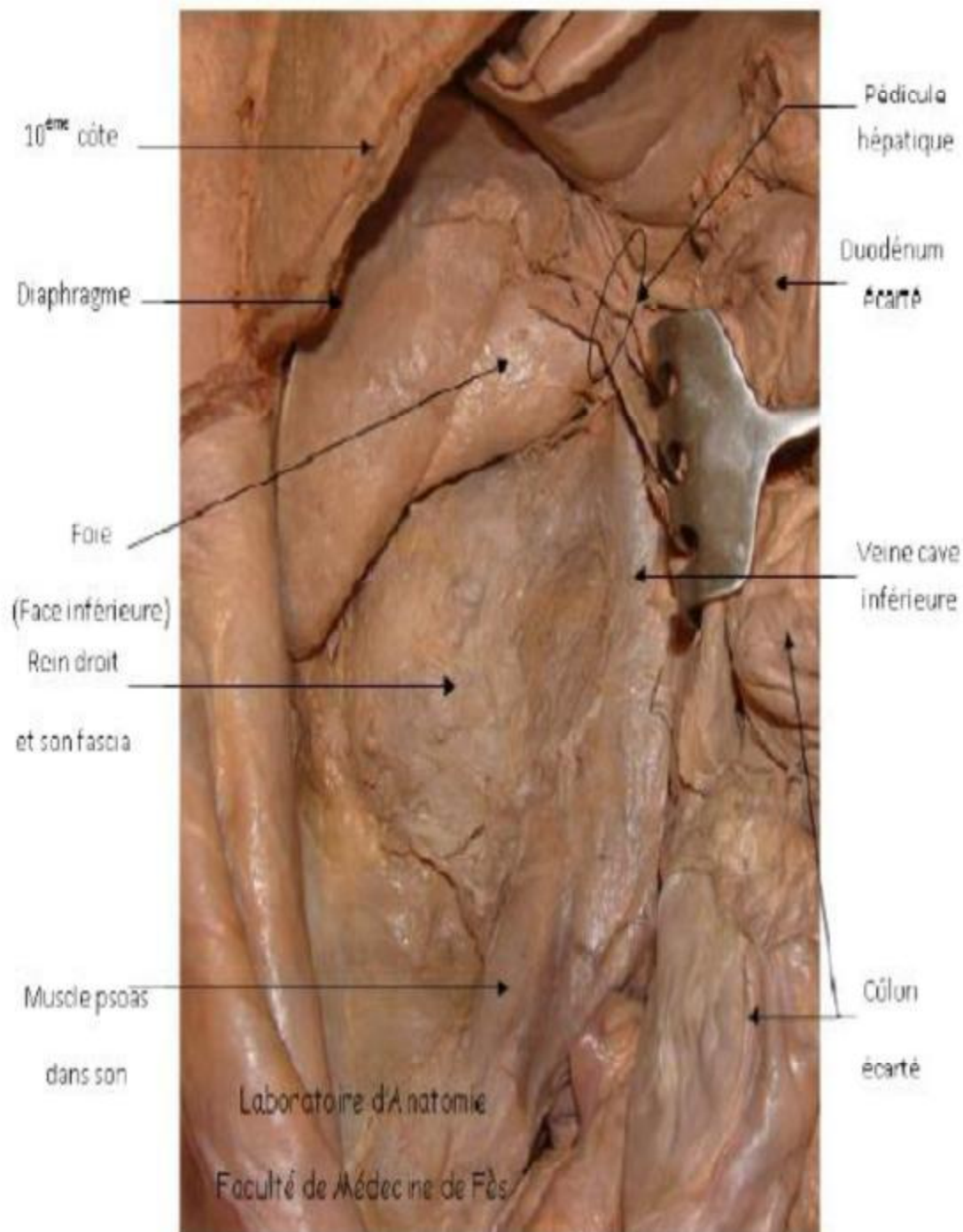


Figure 1 : Vue antérieure de la loge rénale droite.

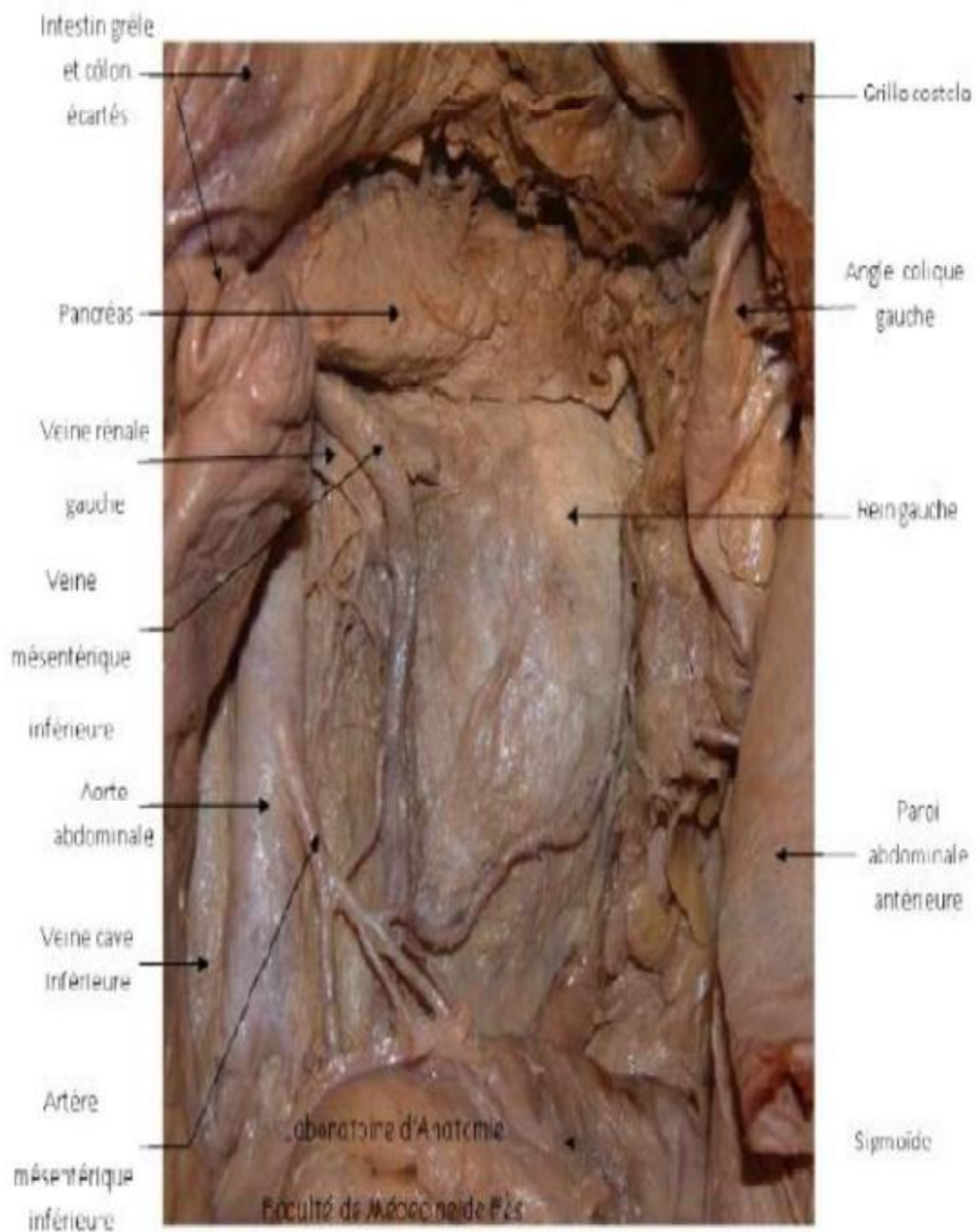


Figure 2 : Vue antérieure de la loge rénale gauche (Colon et intestin grêle écartés)

3.2– Rapports postérieurs :

– Le rein droit : Les rapports postérieurs du rein droit se font avec deux étages :

- L'étage thoracique:
 - ❖ Les 2 dernières côtes, et les 2 derniers espaces intercostaux.
 - ❖ Le ligament costo–lombaire.
 - ❖ Le cul de sac costo–diaphragmatique inférieur et le diaphragme.
- L'étage lombaire, de dedans en dehors :
 - ❖ Le muscle psoas.
 - ❖ Le muscle carré des lombes et son aponévrose.
 - ❖ Le muscle Transverse de l'abdomen et le muscle dentelé postérieur et inférieur.
 - ❖ Le muscle grand oblique et grand dorsal.

– Le rein gauche :

Les rapports postérieurs du rein gauche sont identiques à ceux du rein droit avec cependant une petite différence du fait que le rein gauche est plus haut situé que le droit : les rapports du rein gauche avec l'étage thoracique sont plus importants en comparaison avec le côté opposé.

3.3– Rapports latéraux ou externes:

Le bord externe du rein droit répond au diaphragme et à la ligne de réflexion du péritoine pariétal postérieur. Il en est de même pour rein gauche.

3.4– Rapports médiaux ou internes :

– Le rein droit, par son bord médial, entre en rapport, de haut en bas, avec :

- Les gros vaisseaux du tronc représentés par la veine cave inférieure.
- Le pédicule rénal.
- L'origine de l'uretère lombaire.

– Le rein gauche a des rapports internes représentés essentiellement par l'aorte abdominale. Les autres rapports sont identiques à ceux du rein droit.

3.5– Rapports supérieurs :

A droite comme à gauche la glande surrénale coiffe la partie supérieure de la loge rénale.

4– Vascularisation et innervation [5] (Figure N° 3):

4.1– Les artères rénales :

Elles sont au nombre de deux, droite et gauche, naissent de l'aorte abdominale au niveau de la 1ère vertèbre lombaire (L1). Chacune se divise, au voisinage du hile, en deux branches : antérieure (Prépyélique), postérieure (Rétropyélique), de telle manière à laisser libre et facilement abordable la partie extrahilaire de la face postérieure du bassinet.

Elles sont de type terminal et assurent la vascularisation du parenchyme rénal grâce à leurs branches de division intrarénales.

Elles donnent naissance à l'artère surrénalienne inférieure, à l'artère urétérale, et aux artères polaires. Celles-ci peuvent naître également de l'aorte.

4.2– Les veines rénales :

Elles sont au nombre de deux. Elles naissent du bord médial du rein, par la confluence des veines péricalicielles, qui drainent les différentes structures du rein, et se jettent dans la veine cave inférieure.

A droite la veine rénale est courte. Elle reçoit la veine surrénalienne.

A gauche, elle est longue, plus haut située que la veine rénale droite, et passe en avant de l'aorte. Elle reçoit la veine surrénalienne et la veine gonadique droite (Veine ovarienne ou testiculaire).

4.3– Les nerfs :

Ils proviennent du plexus rénal. Celui-ci accompagne l'artère rénale le long de son trajet, et a pour origine : le ganglion cœliaque, le ganglion mésentérique supérieur, et le nerf petit splanchnique et splanchnique inférieur.

4.4– Les lymphatiques rénaux [6]:

Les collecteurs lymphatiques au niveau du pédicule rénal, se regroupent en 3 plans : antérieur, postérieur, et moyen par rapport aux vaisseaux rénaux. Ils se rendent au ganglion du pédicule rénal, aux ganglions latéro-aortiques et rétro caves.

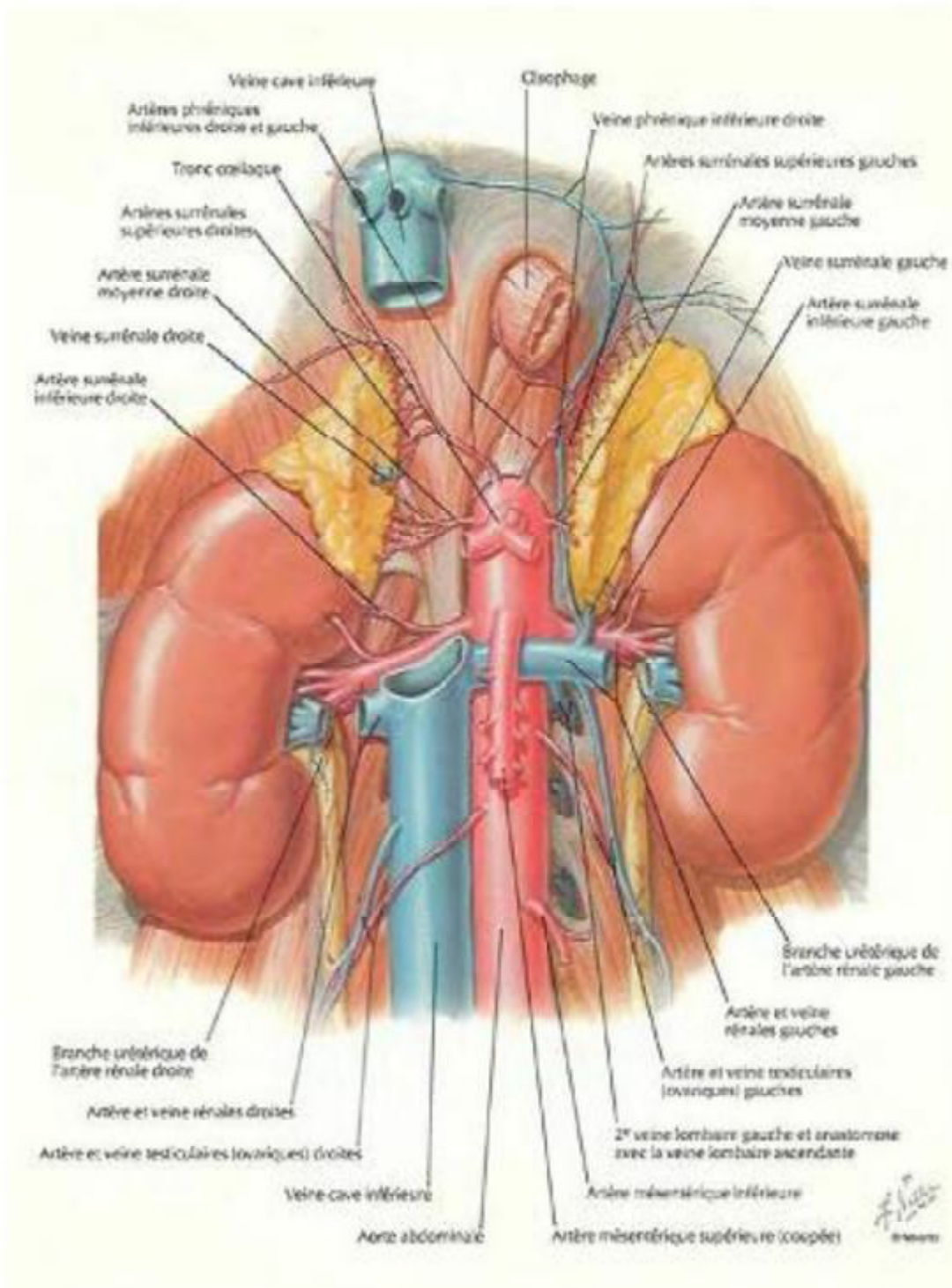


Figure N°3 : Vue antérieure montrant la vascularisation rénale.

II–Rappel Histologique [7]:

1– Néphron (Figure N°4):

C'est l'unité morphologique et fonctionnelle spécifique du rein.

On décrit deux catégories de néphrons :

- Les néphrons à anse courte descendant dans la partie profonde de la médullaire externe, ils présentent des glomérules situés dans le cortex superficiel et moyen.
- Les néphrons à anse longue pénétrant dans la médullaire, présentent des glomérules plus volumineux situés le plus souvent dans le cortex profond juxtamédullaire.

La corticale rénale est constituée par le labyrinthe, ou pars convoluta, entourant les pyramides de Ferrein.

Le labyrinthe renferme les vaisseaux interlobulaires, les glomérules, les tubes contournés proximaux et distaux, les tubes de connexion, la partie des tubes collecteurs et un très riche réseau capillaire interstitiel.

2– Glomérules :

Le glomérule est formé par un flocculus, réseau capillaire disposé autour d'axes centraux constituant le mésangium, et une capsule de Bowman délimitant avec le flocculus l'espace urinaire.

La barrière de filtration entre les lumières des capillaires glomérulaires et l'espace urinaire est constitué par l'endothélium fenêtré, la membrane basale capillaire glomérulaire et le diaphragme de fente tendu entre les pédicelles bordant la fente épithéliale.

20% du débit cardiaque passe par le système porte artériel que constituent les capillaires glomérulaires entre les artérioles afférentes et efférentes.

L'artériole afférente se divise en trois à huit branches qui chacune donne naissance à des capillaires anastomosés organisés autour d'un axe tissulaire appelé tige mésangiale pour former un lobule glomérulaire.

3- Tubule : (figure N°4)

3.1- Tube proximal :

Il est formé par une partie initiale contournée (pars convoluta) située dans le labyrinthe cortical et par une partie droite (pars recta) située dans les rayons médullaires.

3.2- Anse fine de Henle ou tube intermédiaire :

La frontière entre la partie proximale et l'anse de Henle est nette et se situe à la jonction des deux couches de la médullaire externe.

3.3- Tube droit distal ou partie épaisse ascendante de l'anse :

La transition entre la partie fine et la partie épaisse ascendante de l'anse de Henle se situe à la limite entre la médullaire interne et externe.

Les cellules présentent de nombreux prolongements cytoplasmiques latéraux basaux interdigités avec les prolongements cytoplasmiques des cellules voisines.

3.4- Tube contourné distal :

Il est localisé dans le cortex et commence après la lamina densa. Ce pôle apical comporte des microvillosités courtes plus nombreuses et des petites vésicules. Des prolongements cytoplasmiques basolatéraux interdigités sont bien développés.

3.5- Tube connecteur :

Il relie le tube distal au tube collecteur cortical directement pour les néphrons superficiels et en formant des arcades qui remontent dans la corticale pour les néphrons plus profonds.

3.6– Canaux collecteurs :

Ils dérivent du bourgeon urétéral et drainent l'urine du tube connecteur de la corticale à l'extrémité de la papille rénale où s'abouchent les tubes de Bellini au niveau de l'area cribrosa.

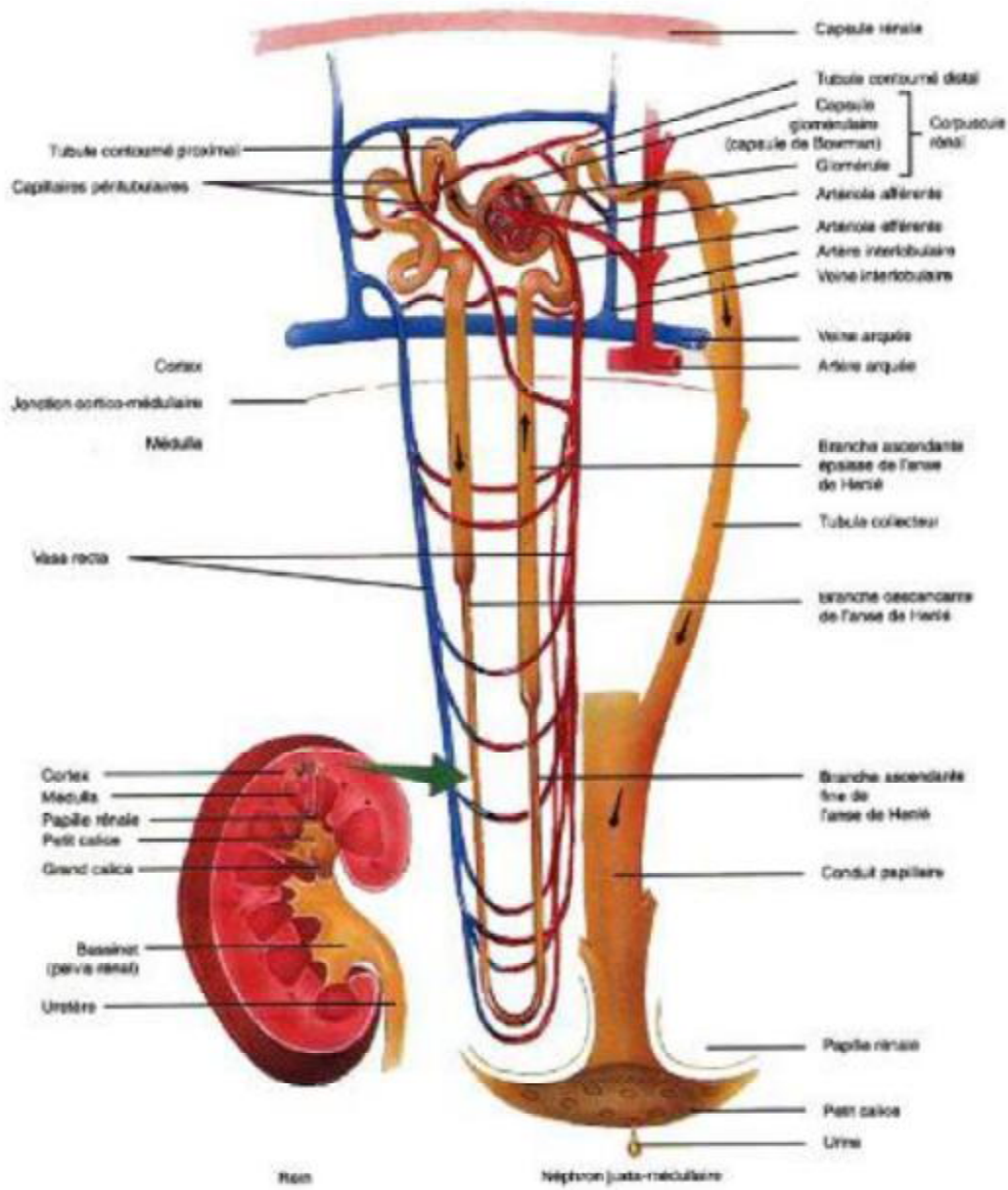


Figure N°4 : Schéma montrant l'organisation du néphron.

III-L'angiogenèse tumorale

1. Mécanisme

En 1971, Folkman est le premier à concevoir que la vascularisation est indispensable pour la croissance des tumeurs solides au-delà de 1 à 2 mm³ et pour la formation de métastases dans l'organisme [8]. Comme n'importe quelle cellule de l'organisme, les cellules cancéreuses ont besoin de nutriments et d'oxygène pour leur croissance. Au départ, l'apport vasculaire fait au tissu dans lequel elles se développent leur suffit, mais très vite, celui-ci devient insuffisant. Une ischémie se développe dans les zones avascularisées de la tumeur. Celle-ci, en état d'hypoxie, stimule massivement l'expression d'un facteur de croissance clé de l'angiogenèse, le VEGF. L'équilibre entre les facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques se rompt. La tumeur acquiert alors un pouvoir angiogénique lui permettant de devenir invasive. Le passage de la tumeur de la phase latente à la phase invasive est appelé « switch » angiogénique [9, 10] (figure 5). A partir de ce moment-là, la cellule tumorale exprime massivement les facteurs pro-angiogéniques, ce qui se traduit par une stimulation permanente de l'angiogenèse pathologique. L'apport d'oxygène et d'éléments nutritifs via les néo-vaisseaux permet ainsi la croissance cellulaire, la progression tumorale et le développement de métastases dans l'organisme.

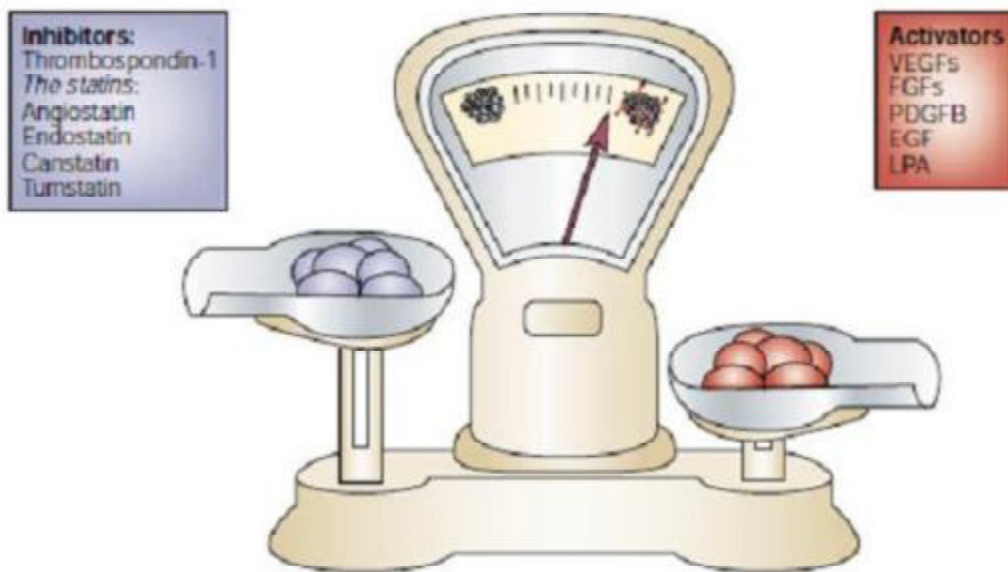


Figure 5 : Le « switch » angiogénique [9]

Les néo-vaisseaux formés lors de l'angiogenèse tumorale présentent de nombreuses anomalies du fait de leur rapide construction. Ils sont immatures, instables et forment un réseau vasculaire anarchique hémorragique [9, 11] (tableau 1). Le flux sanguin est perturbé et ne permet pas un apport suffisant d'oxygène à la cellule tumorale. Les zones de nécroses générées stimulent à nouveau la sécrétion de facteurs de croissance et l'angiogenèse tumorale. Ainsi, à la différence de l'angiogenèse physiologique, l'angiogenèse tumorale est illimitée dans le temps.

Tableau 1 : Différences entre les vaisseaux normaux et les vaisseaux tumoraux [12]

Vaisseaux normaux	Vaisseaux tumoraux
Organisés	Désorganisés
Imperméables	Perméables
Matures	Immatures
Péricytes présents	Péricytes absents
Autonomie de survie	Survie sous la dépendance du VEGF

2. Le VEGF : Vascular endothelial growth factor

La découverte du VEGF comme facteur de croissance en 1989 par le français Plouët et l'italien Ferrera [13] constitue une avancée majeure dans la prise en charge des patients cancéreux et plus particulièrement dans la prise en charge des patients atteints de cancer du rein métastatique. Le VEGF, facteur clé de l'angiogenèse tumorale, se trouve fortement exprimé dans les tumeurs hyper vascularisées telles que les tumeurs rénales [14]. Ceci s'explique d'une part, par le phénomène d'hypoxie décrit précédemment, d'autre part, par une fréquence élevée d'altérations du gène suppresseur de tumeur VHL dans les CCR d'origine sporadique (60 à 80%) [14] (cf. 2.2.3). Sa surexpression et son importance pour la survie tumorale en font d'elle une cible active particulièrement intéressante [15]. En effet, plus une cible est exprimée par une forte proportion de cellules tumorales, plus son inhibition se traduit par une réponse au traitement, c'est-à-dire par un ralentissement voire par un arrêt de l'angiogenèse.

2.1. Description

Le terme VEGF regroupe en réalité une famille de 6 glycoprotéines dont le principal acteur de l'angiogenèse, le VEGF-A, est appelé plus couramment VEGF. Les autres glycoprotéines sont le VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E et le Placenta Growth Factor (PlGF). Le VEGF-A existe sous plusieurs isoformes qui se différencient par leur nombre d'acides aminés. Les isoformes les plus fréquents sont le VEGF121, VEGF165, VEGF189, et le VEGF206 [16]. L'isoforme 165 est celui qui est le plus fréquemment exprimé dans les processus tumoraux [16].

2.2. Récepteurs au VEGF

Les récepteurs au VEGF, au nombre de trois (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3), sont des glycoprotéines transmembranaires à activité tyrosine kinase qui sont présentes principalement à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Elles possèdent trois domaines distincts [16] (figure 6) :

- Une partie extracellulaire comportant 7 domaines immunoglobuline-like dont le site de fixation du ligand (VEGF).

- Une partie transmembranaire.

- Une partie intracellulaire qui possède un domaine kinase, lui-même divisé en trois sous-parties (site de liaison de l'Adénosine Tri Phosphate (ATP), site de liaison du substrat et site responsable de l'activité catalytique).

Seuls les récepteurs VEGFR-1 (aussi appelé Flt1 pour Fms-Like-Tyrosine kinase) et VEGFR-2 (aussi appelé KDR pour Kinase-insert-Domain-containing Receptor) sont spécifiques du VEGF-A [16, 17]. L'activation de VEGFR-1 par liaison du VEGF-A permet de stimuler la migration et la différenciation des cellules endothéliales, mais c'est surtout l'activation du VEGFR-2 qui concourt à l'action angiogénique, en augmentant la perméabilité vasculaire et en stimulant la prolifération et la survie des cellules endothéliales [18]. Ce dernier constitue donc la principale cible des anti-angiogéniques. Le VEGFR-3, exprimé uniquement par les cellules endothéliales lymphatiques, est spécifique du VEGF-C et est essentiellement impliqué dans la lymphangiogenèse.

Il existe également deux co-récepteurs au VEGF, les neuropilines 1 et 2 (NRP-1, NRP-2) qui favorisent la liaison du VEGF à ses récepteurs.

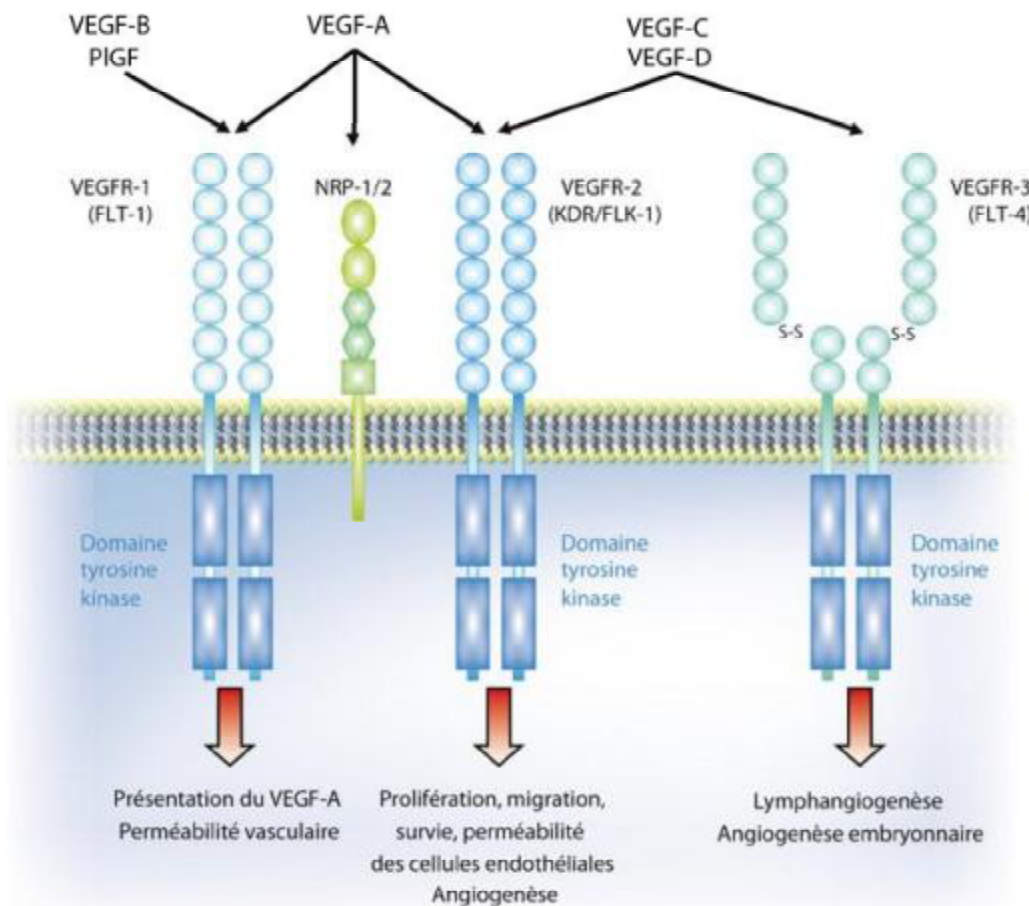


Figure 6: Structure des récepteurs au VEGF [13]

2.3. Voie de signalisation du VEGF

2.3.1. Production du VEGF

La voie du VEGF est la principale voie de signalisation impliquée dans l'angiogenèse. Le VEGF, intervenant essentiel de cette voie, est majoritairement produit par les cellules tumorales dans des conditions d'hypoxie cellulaire. Son expression fait suite à l'activation de la transcription de son gène par l'« Hypoxia Inducible Factor » (HIF) [17]. Ce facteur de transcription est constitué de deux sous-unités, α et β . En présence d'oxygène, la sous-unité HIF- α est hydroxylée, ce qui permet sa liaison au complexe VHL (dont le principal composant est la protéine VHL). La sous-unité HIF- α est alors dégradée par le protéasome suite à son ubiquitination. En situation d'hypoxie, il n'y a pas d'hydroxylation de la sous-unité

HIF- α , donc pas de liaison au complexe VHL, ni de dégradation de celle-ci. De même, lorsque le gène VHL est altéré, il n'y a pas de liaison d'HIF- α au complexe VHL. La sous-unité HIF- α , libre, s'accumule dans la cellule et se lie à la sous-unité HIF- β . Le complexe HIF formé pénètre dans le noyau par translocation et active la transcription de gènes de survie et de réponse à l'hypoxie cellulaire. Il permet notamment la transcription du gène du VEGF (figure 7).

2.3.2. Rôles du VEGF

Le VEGF formé se fixe au niveau de ses récepteurs, eux-mêmes surexprimés en condition d'hypoxie. Ces derniers sont présents en faible nombre au niveau des cellules tumorales et en grand nombre au niveau des cellules endothéliales. Cette liaison entraîne la modification conformationnelle du VEGFR ainsi que sa dimérisation. Le passage à une conformation active permet le démasquage du site de fixation de l'ATP, ce qui conduit à l'autophosphorylation du récepteur et à la potentialisation des activités tyrosine-kinases intracellulaires. Chaque phosphorylation de résidu tyrosine requiert un groupement phosphate apporté par une molécule d'ATP. Les résidus phosphorylés sont ensuite reconnus par des protéines effectrices qui permettront la transmission des signaux de transduction. Les effets résultant du VEGF sont nombreux [16, 17] :

- Action endocrine au niveau des cellules endothéliales.

Le VEGF a un effet pro-angiogénique : il permet l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de la vasodilatation et favorise la prolifération, la migration, l'invasion et la survie des cellules endothéliales.

- Action paracrine au niveau des cellules de la moelle osseuse.

Le VEGF favorise le recrutement de cellules progénitrices endothéliales circulantes.

- Action autocrine au niveau des cellules tumorales.

Le VEGF permet la survie, la migration et l'invasion des cellules tumorales.

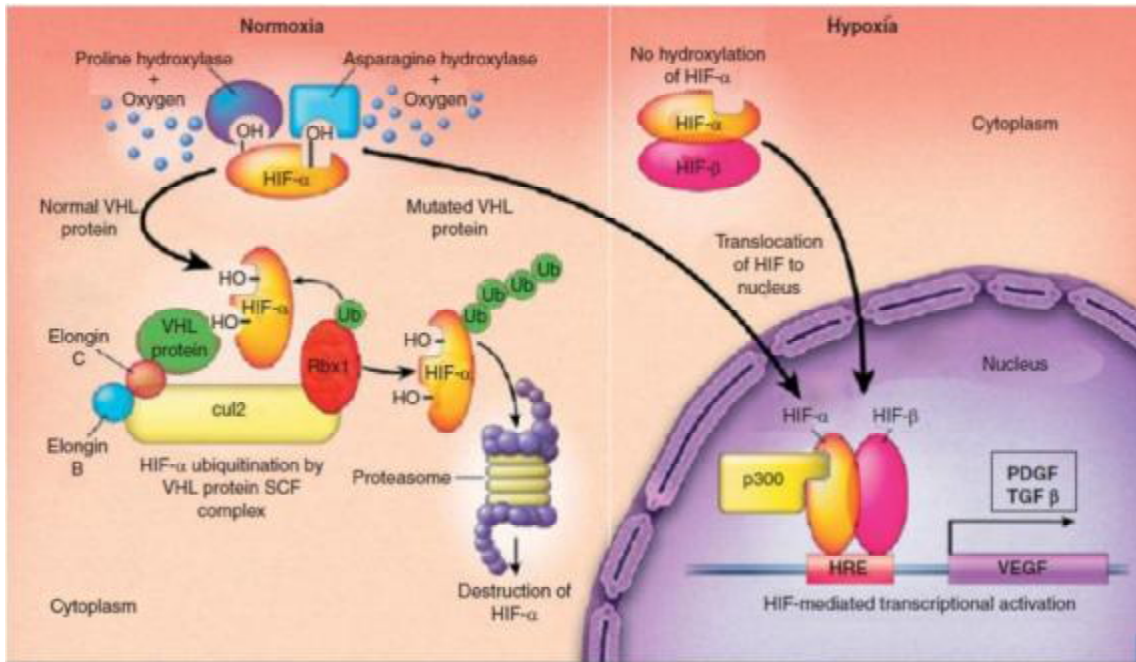


Figure 7 : Mécanisme de synthèse du VEGF par HIF- α [11]

MATERIELS ET METHODES

1- Type de l'étude

C'est une étude rétrospective analytique d'une série 23 malades suivis pour tumeurs du rein au service d'oncologie médicale au CHU HASSAN II de Fès entre Février 2009 et Décembre 2013.

Les informations étaient recueillies de façon rétrospective à partir du dossier médical pour chaque patient.

Il s'agit d'une analyse essentiellement descriptive ayant porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, ainsi qu'aux résultats thérapeutiques et à l'évolution des patients atteints de tumeur du rein.

2- Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient ayant ≥ 18 ans, qui présente une Tumeur rénale, et dont le diagnostic histologique a été porté sur la pièce de néphrectomie ou la biopsie rénale.

Tous les patients sont pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II. Fès

3- Recueil des données :

A partir d'une fiche d'exploitation (annexe 1) établit pour chaque patient, une base de données Excel a été constituée comportant :

Les données démographiques et cliniques: à savoir l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux, les circonstance de découverte, données cliniques, les données des examens complémentaires, le stade de la maladie selon la classification TNM, le site et le nombre des métastases, les données des examens biologiques .

Le délai médian du diagnostic est calculé de la date du diagnostic par rapport aux premiers symptômes.

Les traitements reçus : néphrectomie, traitement antiangiogénique, Radiothérapie, chirurgie de masses résiduelles ou de métastases.

La réponse au traitement : évaluée selon les critères RECIST V1.1 (annexe 2)

Le taux de réponse objective (RO) est défini par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).

Le taux de contrôle de la maladie est définie par la somme des RP+RC+SD (stabilisations).

Le suivi :

L'intervalle libre de rechute est calculé à partir de la date de la fin du traitement à la date de la rechute.

La durée de la réponse est définie par l'intervalle entre la date du début de la chimiothérapie et la date de la progression de la maladie.

La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.

Survie sans récurrence est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute ou de la progression.

La survie globale correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quelque soit sa cause.

4- Analyse statistique :

- Analyse descriptive : mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

- Etude Analytique: Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes.

RESULTATS

I- Caractéristiques épidémiologiques :

1- Fréquence :

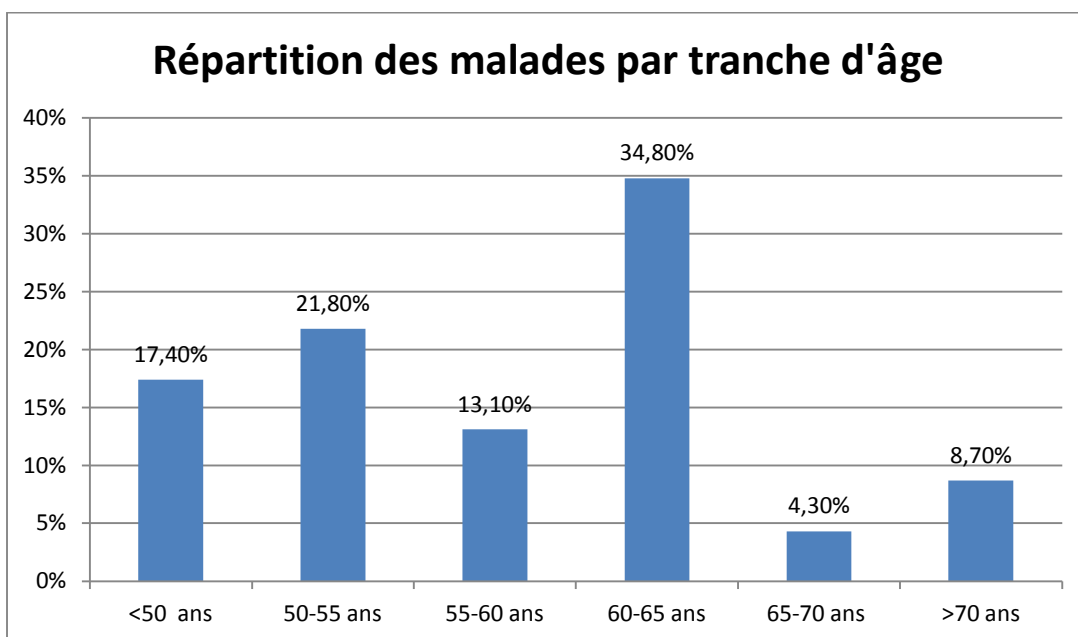
Les tumeurs du rein ont représenté 0, 5% des cancers suivis au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II depuis 2009 jusqu'au 2013.

Sur la durée s'étalant entre Février 2009 et Décembre 2013, 23 cas de tumeurs rénales ont été colligés.

La fréquence annuelle était de 4.8 nouveaux cas par an.

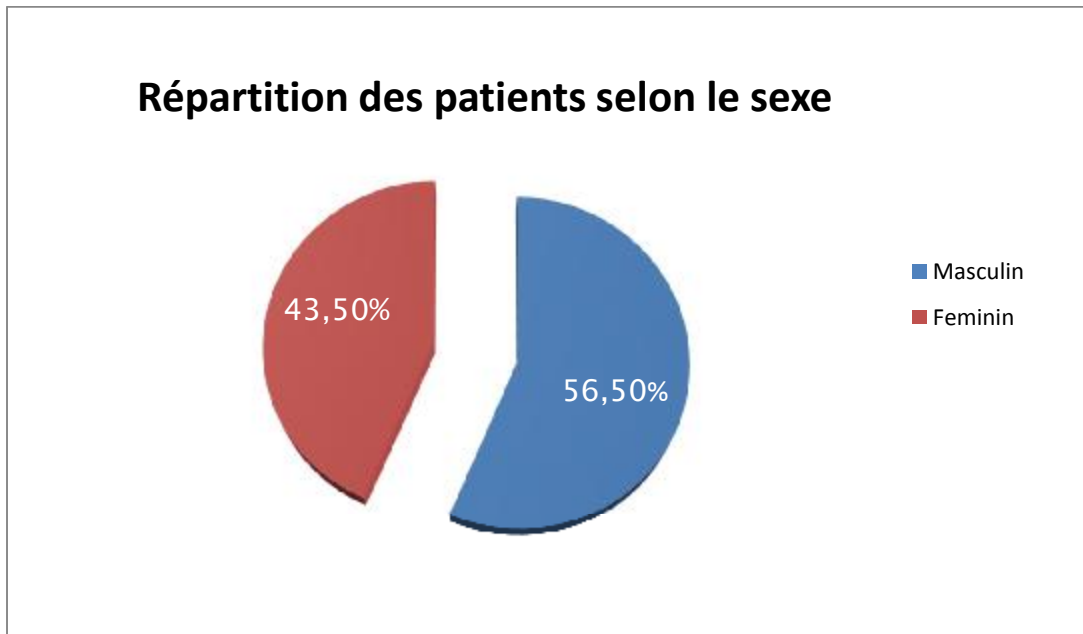
2- Age :

L'âge moyen était de 56,7 ans avec des extrêmes d'âge allant de 22 à 79 ans.



3- Sexe :

Les patients se répartissaient en 13 hommes (56,5%) et 10 femmes (43,5%).



II- Caractéristiques cliniques :

1- Délai du diagnostic :

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la consultation était de 8 mois avec des extrêmes de 1 mois et 1 an.

2- Antécédants :

a-personnels :

10 patients avaient un ATCD de tabagisme soit 43,5%, 4 patients avaient un antécédent d'hypertension artérielle soit 17,4% et 3 patientes étaient obèses 13%.

Aucun des patients n'avait un antécédent d'insuffisance rénale ni d'hémodialyse ni de greffe rénale ou d'exposition professionnelle.

b-familiaux :

Aucun ATCD de cancer familial n'a été mentionné dans notre étude.

3- Symptomatologie révélatrice :

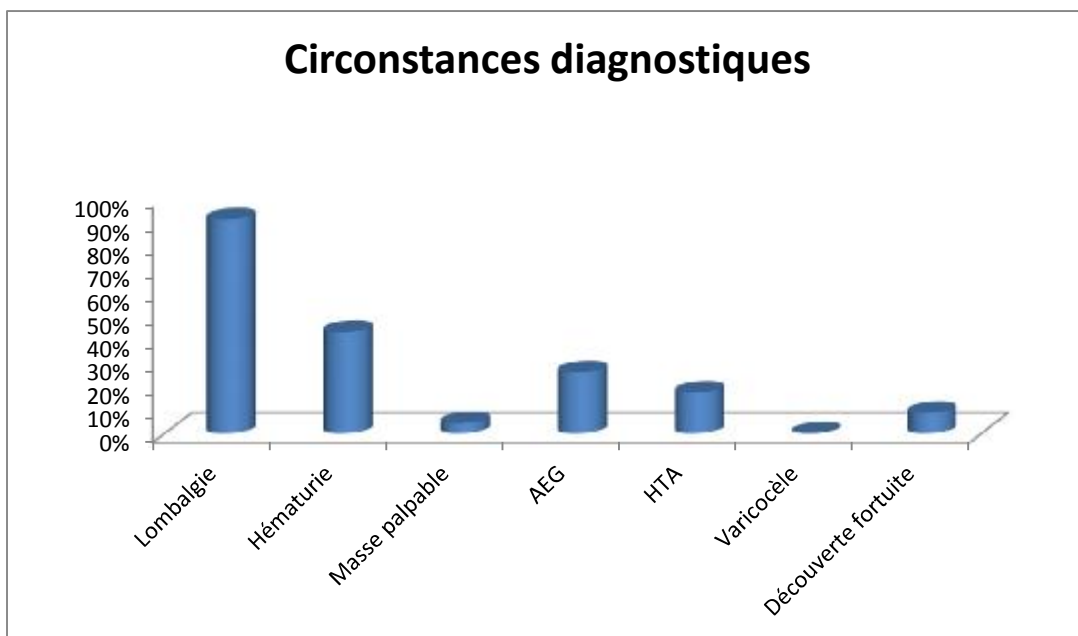
La douleur lombaire est l'expression clinique la plus fréquente, en effet la lombalgie est retrouvée chez 21 de nos patients soit dans 91,3% des cas.

10 patients présentaient une hématurie (soit 43,4%),

L'altération de l'état général est notée chez 6 malades (soit 26,1%),

La masse palpable a été rapportée chez 1 cas soit 4,3%

En revanche la découverte fortuite n'est retrouvée que chez 2 patients soit 8,7%.



4- Examen clinique :

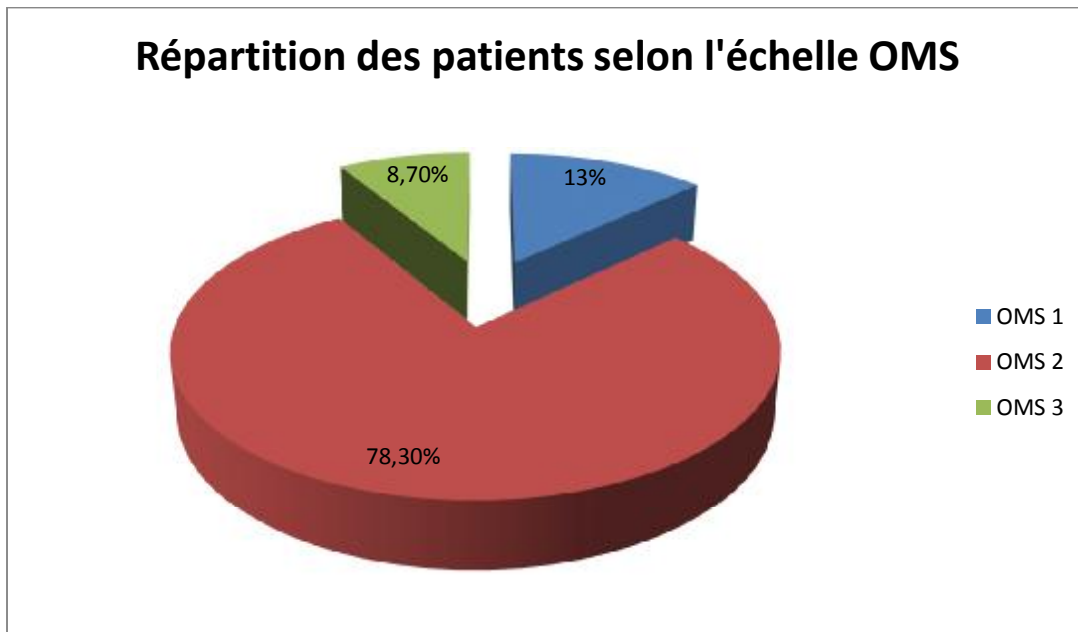
a- Etat général :

A travers l'étude de notre série, les données de l'état général, évalué selon l'échelle de l'OMS, étaient les suivantes :

3 patients avaient un OMS à 0

18 patients avaient un OMS à 1

2 patients avaient un OMS à 2



b- Examen urogénital:

L'examen urogénital a été fait en consultation d'oncologie médicale, il a révélé :

Une cicatrice de laparotomie sous costale propre chez 16 patients,

Un contact lombaire chez 3 patients,

Un examen urogénital sans particularités chez 4 patients

c- Examen des aires ganglionnaires :

Tous les patients avaient des aires ganglionnaires libres.

d- Examen général :

L'examen général était sans particularités chez 20 patients.

Une hépatomégalie a été retrouvée chez un seul patient.

2 patients présentaient des douleurs osseuses.

III- Caractéristiques anatomopathologiques :

1- Diagnostic positif :

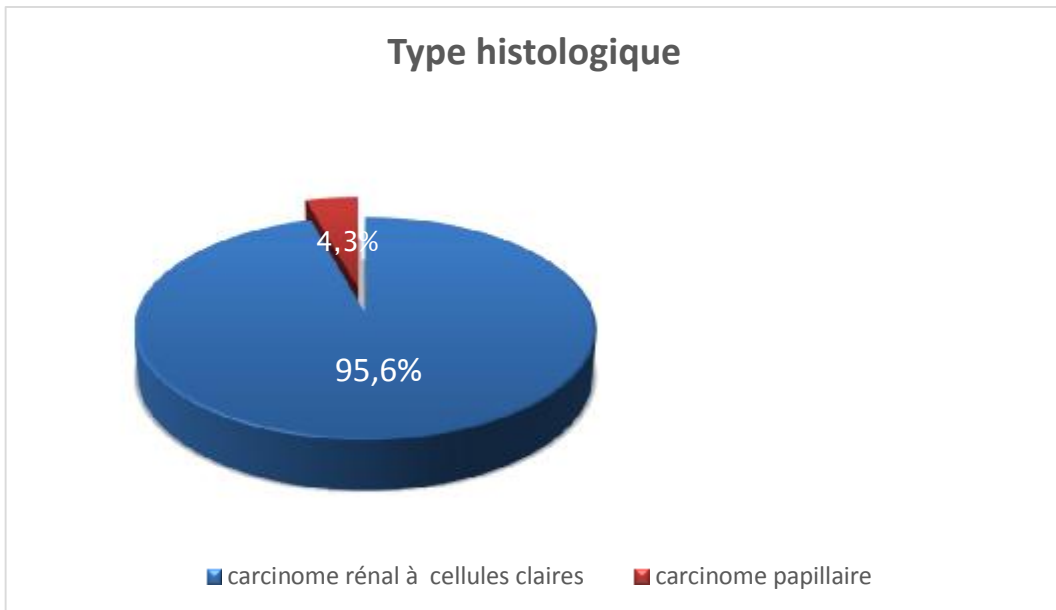
Le diagnostic positif a été porté sur la pièce de néphrectomie qui a constitué en même temps un geste thérapeutique chez 16 cas.

La ponction biopsie percutanée a été réalisée dans 7 cas

- ✓ 2 patients porteurs d'une tumeur localement avancée avant d'instaurer un traitement antiangiogénique néoadjuvant.
- ✓ 2 cas présentant un cancer du rein métastatique avec une tumeur primitive non extirpable chirurgicalement.
- ✓ Un patient qui présentait des métastases hépatiques révélatrices.
- ✓ 2 patients âgés en mauvais état général porteurs d'un cancer du rein métastatique.

2- Type histologique :

Le carcinome rénal à cellules claires a été le type histologique le plus fréquent, retrouvé chez 22 patients soit 95,6%, le carcinome papillaire a été retrouvé chez un seul patient.



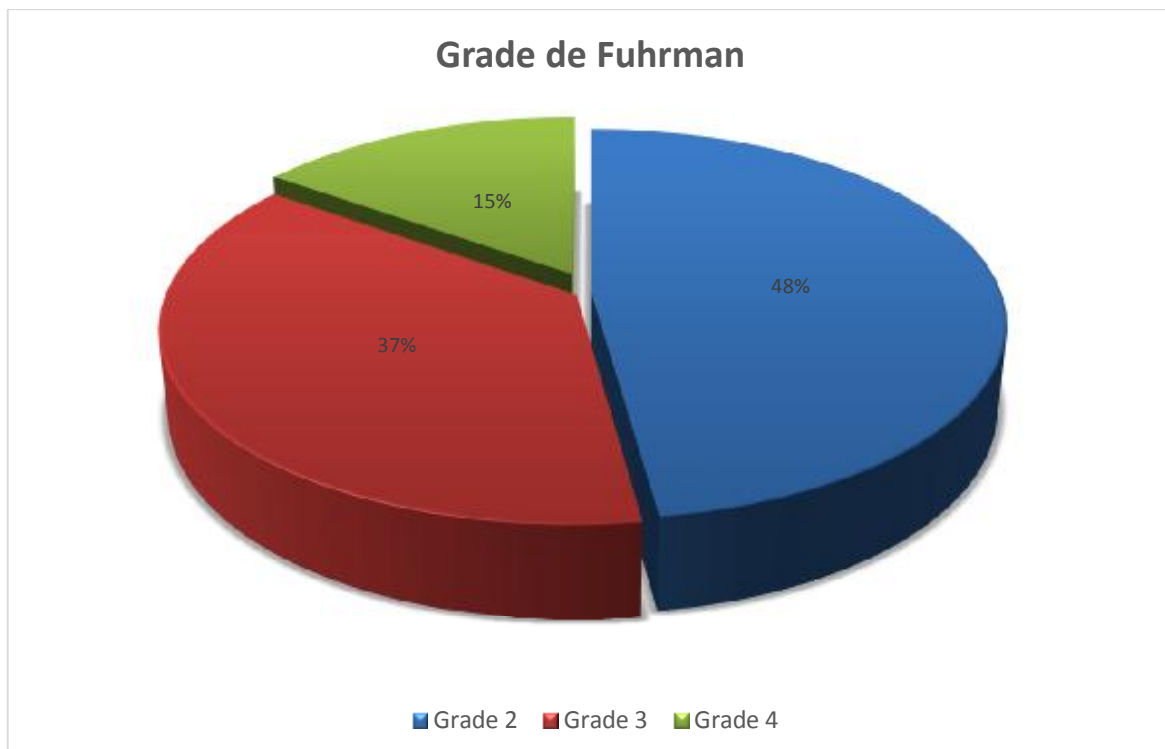
3- Facteurs pronostiques :

✓ Grade de Fuhrman

9 patients présentaient un grade 2 de Furhman soit 47,4%,

7 patients présentaient un grade 3 soit 36,8%,

Et 3 patients présentaient un grade 4 soit 15%.



✓ Classification TNM

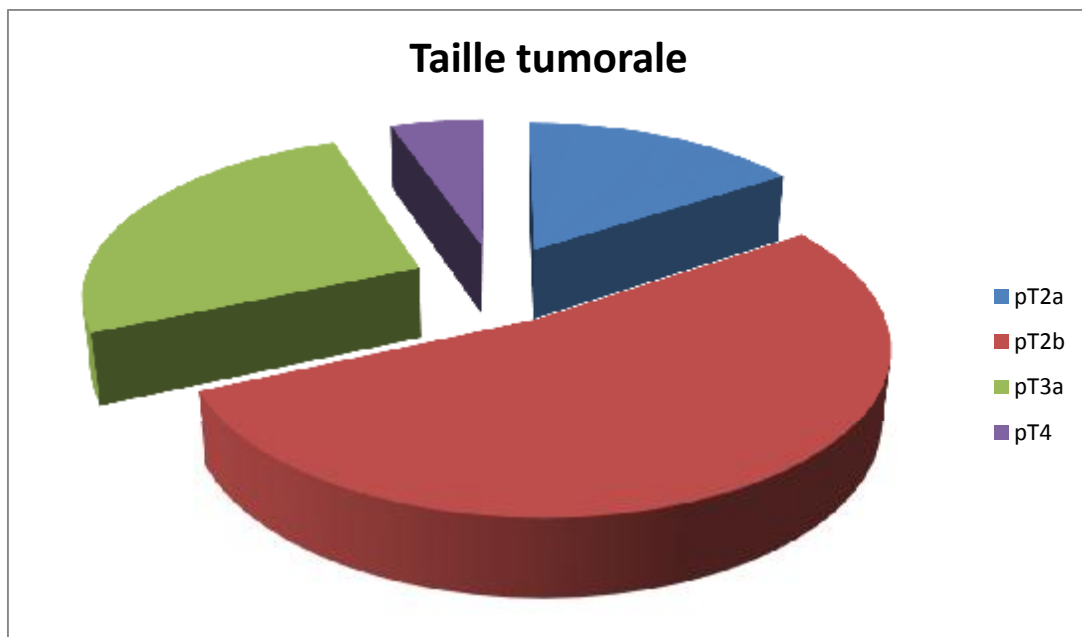
Taille tumorale :

Le pT2a a été objectivé dans 3 cas (15,8%),

10 patients avaient un pT2b (52,6%),

5 patients avaient un pT3a (26,3%),

Un seul cas avait un pt4.



Atteinte ganglionnaire :

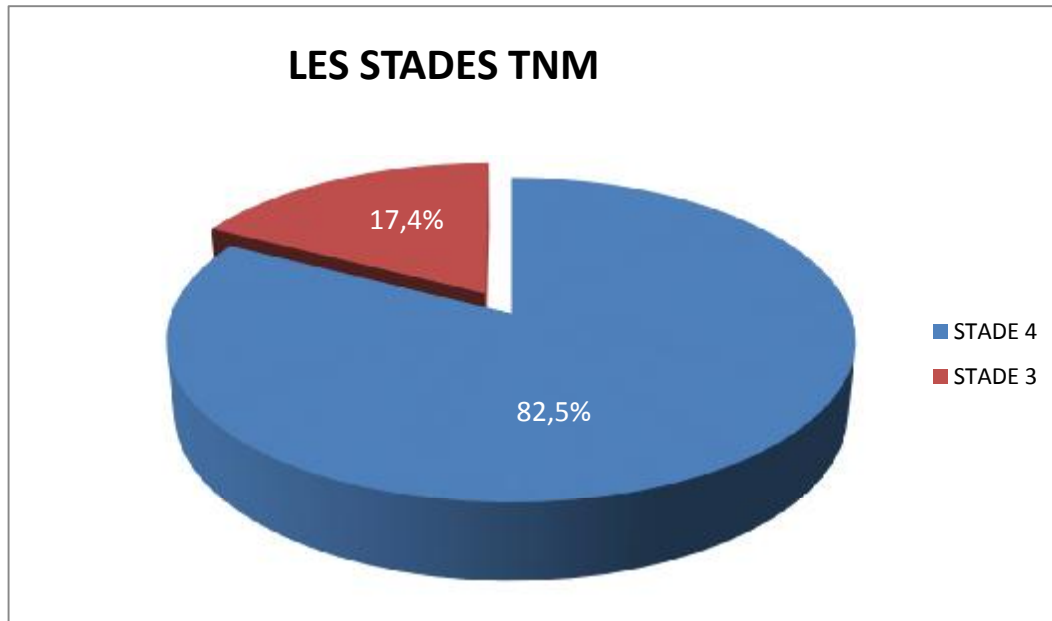
4 de nos malades avaient des ganglions envahis histologiquement.

Les métastases :

19 patients métastatiques au moment du diagnostic

Stade TNM:

La majorité des patients avaient un stade 4 de la classification TNM 82,5%, alors que 4 cas avaient un stade 3 (17,4%).



✓ Les autres facteurs pronostiques

Composante sarcomatoïde a été objectivée dans toutes les tumeurs réséquées avec des pourcentages différents.

Nécrose tumorale chez 4 cas, invasion vasculaire chez un cas soit 5,3%.

IV- Bilan radiologique :

1- Extension locale :

✓ Echographie

L'échographie rénale a été réalisée chez tous nos patients, mais nous ne disposons pas de compte rendu.

✓ Tomodensitométrie(TDM)

La TDM a été réalisée chez tous les patients de notre étude.

Elle a confirmé le diagnostic dans la majorité des cas. Il s'agit d'une masse de densité tissulaire (70%), hétérogène (15%), avec foyers de nécrose (15 %) et calcifications (3%) se rehaussant après injection de produit de contraste.

La taille moyenne de toutes les tumeurs était 8,8cm avec des extrêmes de 6cm et 12 cm.

L'envahissement veineux a été révélé chez un seul cas, l'atteinte capsulaire chez 6cas (31,6%).

✓ L'imagerie par résonance magnétique(IRM)

L'IRM réalisée chez un seul malade, elle a confirmé l'absence de récurrence locale.

2- Extension à distance :

✓ La Tomodensitométrie thoraco-abdominale :

La TDM TA a été réalisée dans le cadre du bilan d'extension chez tous les malades de notre série.

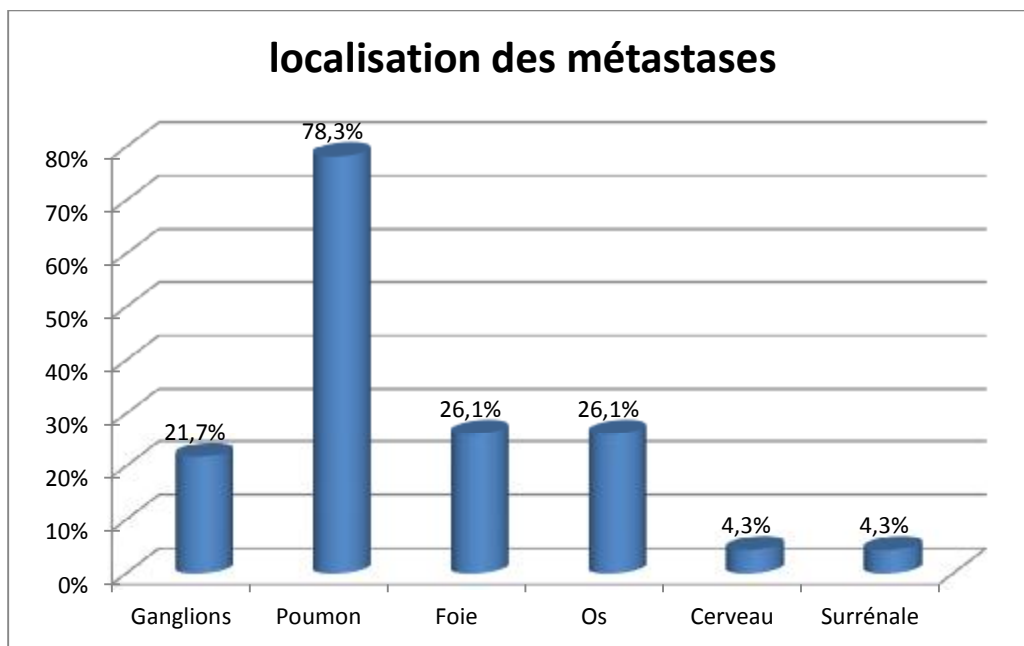
- Elle était normale dans 4 cas
- Elle a révélé des métastases dans 19 cas avec plusieurs sites métastatiques peuvent être associées

- ganglionnaires dans 5 cas.
- 18 cas métastases pulmonaires.
- 6 cas de métastase hépatiques et 6 cas de métastases osseuses.
- Surrénalienne chez 1 cas.

✓ La TDM cérébrale a été réalisée chez un seul patient objectivant la présence de métastases cérébrales devant 1 syndrome d'HTIC.

✓ La scintigraphie osseuse :

2 malades ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse devant des douleurs osseuses intenses, elle a mis en évidence des localisations osseuses secondaires que dans un seul cas.



V- Bilan biologique :

✓ Vitesse de sédimentation(VS)

Cet examen biologique n'a été réalisé chez aucun de nos patients.

✓ La numération formule sanguin(NFS)

La NFS réalisée chez tous nos patients a objectivé :

- une anémie chez 14 patients, soit 60,9%
- une polyglobulie chez 5 patients, soit 21,7 %.

✓ Fonction rénale

L'évaluation de la fonction rénale par le dosage de l'urée sanguine et de la créatinine a mis en évidence une insuffisance rénale chez 2 patients, soit 8,7%.

✓ Bilan hépatique

Il était perturbé chez 6 patients, soit 26% des cas.

✓ Taux de LDH

Il était normal chez 21 patients (91,3%), tandis que 2 patients avaient un taux supérieur à 1,5 fois la normale.

✓ Calcémie

Un taux sérique de calcium corrigé supérieur à 10mg/dl a été retrouvé chez 2 patients.

VI- Classification pronostique :

Au terme de ces données cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques et selon la classification pronostique de HENG :

- Le pronostic était bon chez 9 cas (39,1%),
- 9 cas avaient un pronostic intermédiaire,
- 5 cas avaient un mauvais pronostic (21,8%).

VII - Traitement :

1- Modalités thérapeutiques :

1-1 chirurgie :

19 malades de notre série ont bénéficié d'une néphrectomie totale élargie par voie sous costale.

16 malades avant le traitement systémique et 3 après traitement systémique.

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 8 patients.

L'abstention chirurgicale a été décidée chez 4 patients.

1-2 Immunothérapie :

Pour tous les patients colligés dans notre étude, aucune immunothérapie n'a été instaurée.

1-3 Traitement antiangiogénique:

➤ 1ère ligne :

Le traitement antiangiogénique a été indiqué chez 21 cas de notre étude :

- 5 malades n'ont pas reçu de traitement par manque de moyens,
- 3 malades ont été mis sous sunitinib en traitement néoadjuvant et 9 malades en traitement adjuvant,
- le sorafénib a été instauré en adjuvant chez 3 cas,
- un seul patient a été mis sous everolimus en adjuvant.

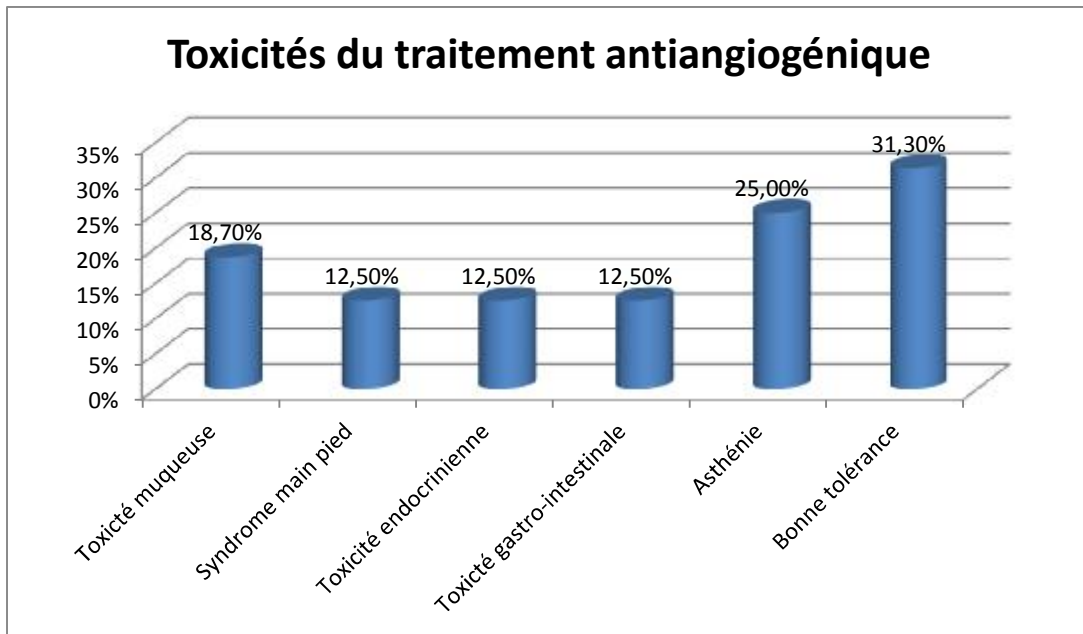
➤ 2ème ligne :

6 patients ont bénéficié d'une thérapie antiangiogénique de 2ème ligne après progression sous sorafénib pour 3 patients, sous sunitinib pour 2 patients et sous everolimus pour un seul patient.

Le traitement de 2ème ligne était le sunitinib chez les 6 patients.

➤ Toxicités du traitement antiangiogénique :

- Toxicité muqueuse a été notée chez 3 cas, 2 cas grade 1 et 1 cas grade 2
- Syndrome main pied chez 2 cas
- Toxicité gastro-intestinale chez 2 cas
- Toxicité endocrinienne chez 2 cas
- Asthénie généralisée chez 4 cas
- 5 patients présentaient une bonne tolérance.



1-4 Biphosphonates

Seulement 3 patients sur 6 présentant des métastases osseuses ont pu bénéficier de Biphosphonates.

1-5 Chimiothérapie :

Une chimiothérapie à base de 5 fluoro-uracile et cisplatine (5FU-CDDP) a été prescrite chez un malade qui présentait un carcinome laryngé associé mais malheureusement il a été perdu de vue avant même de démarrer le traitement.

1-6 Radiothérapie :

La radiothérapie palliative de l'encéphale a été délivrée chez la patiente qui présentait des métastases cérébrales avec un syndrome d'HTIC.

2- Résultats thérapeutiques :

2-1 Réponse complète :

Elle a été objectivée chez les 2 malades opérés pour un cancer du rein localisé

2-2 Réponse partielle :

3 patients ont présenté une réponse partielle sous sunitinib

2-3 Stabilité :

La stabilité radiologique a été maintenue chez 5 patients sous sunitinib respectivement pendant 52 mois, 34 mois, 24 mois, 9 mois et 3 mois

2-4 Progression :

6 progressions ont été notées au cours du suivi :

- augmentation en nombre et taille des lésions pulmonaires après 10 mois de stabilité sous everolimus
- apparition de lésions osseuses après 7 mois de stabilité sous sorafénib.
- Apparition de métastases cutanées sous sorafénib après 4 mois de réponse partielle.
- Apparition d'une lésion métastatique au niveau de la 4^{ème} vertèbre dorsale après 9 mois de réponse partielle sous sorafénib.
- Augmentation en nombre et taille des métastases hépatiques après 5 mois de sunitinib.
- Augmentation en taille des lésions pulmonaires après 6 mois de sunitinib.

La réponse n'a pas pu être évaluée chez 2 malades pour différentes raisons :

- Une patiente a décédé un mois après le début du traitement par embolie pulmonaire.
- Un patient présentait un carcinome laryngé associé et qui a été perdu de vue avant de commencer le traitement.

REPONSES THERAPEUTIQUES

REPONSE THERAPEUTIQUE	NOMBRE DE PATIENTS (N=16)	POURCENTAGE (%)
Réponse objective :		
Réponse complète	2	12,5
Réponse partielle	3	18,75
Stabilité	5	31,25
Progression	6	37,5
Récidive locorégionale	0	0

VIII – Evolution et Pronostic :

Notre série d'étude a été marquée par :

- 2 décès,
- 2 perdus de vue,

D'une façon générale :

Après un suivi médian de 26 mois (1-52 mois),

On a noté un taux de survie globale à 70% et de Survie sans progression à 45 % tous stades confondus.

DISCUSSION :

I-Données épidémiologiques :

1- Fréquence :

Le cancer du rein représente 2 à 3 % des cancers de l'adulte(1). C'est le troisième cancer urologique après le cancer de la prostate et de la vessie(19).Développé à partir du parenchyme rénal, le cancer du rein représente 80 à 85% de l'ensemble des tumeurs rénales (1).

L'incidence du cancer du rein est jusqu'à 10 fois plus importante en Amérique du nord et en Europe qu'en Asie et en Afrique.

L'incidence du cancer du rein après un pic dans les années 90 (en partie lié aux progrès de l'imagerie) semble légèrement diminuée depuis 2002 dans les pays du nord de l'Europe.

En 2010 aux Etats -Unis, le nombre estimé de nouveaux cas était de 58 240 cas alors qu'il était de 10 542 en France.

Selon registre de Rabat 2006-2008 : on a avait 30 cas de cancer du rein sur une période de 3 ans soit une fréquence annuelle de de 10 cas par an [20].

Selon le registre de Casablanca le cancer du rein représentait 1,5% des principales localisations de cancers chez l'homme et 1% chez la femme [21].

Dans notre série, La fréquence annuelle était de 4.8 nouveaux cas par an et une augmentation marquée de l'incidence des tumeurs du rein a été également observée.

2-Age et Sexe :

L'âge moyen de survenue est de 67ans chez l'homme et de 70 ans chez la femme .Le taux d'incidence s'élève à partir de 35 ans pour atteindre son maximum à 70 ans, après 75 ans l'incidence décroît [22].

Le cancer du rein est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme (sexe ratio : 2 /1).

L'incidence est estimée à 12,2 pour 100 000 hommes et de 5,7 pour 100 000 femmes [1].

Dans une étude prospective de 810 patients sur 15 ans, l'âge moyen était de 59,6 ans avec 68 % des patients de sexe masculin [23].

Dans notre série : L'âge moyen était de 56,7 ans avec des extrêmes d'âge allant de 22 à 79 ans avec 56,5% des patients étaient des hommes.

II- Caractéristiques cliniques :

1- Facteurs de risque :

Plusieurs études ont démontré le rôle de l'hypertension artérielle et du tabac dans la survenue du cancer du rein.

L'un des facteurs de risque clairement identifié est la consommation de tabac. Celui-ci est reconnu par l'International Agency for Research on Cancer (IARC). Par rapport à une population non fumeuse, le risque pour les fumeurs de développer un cancer du rein augmente de 50% chez l'homme et de 20% chez la femme [24]. Le risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées. L'arrêt du tabac réduit le risque mais à long terme seulement.

Une étude faite entre 1973 et 1990 par COUGHLIN SS [25] sur 332 547 patients dont 398 sont décédés d'un cancer du rein ont démontré une corrélation avec la consommation de tabac (risque relatif 2,02) et l'existence de valeurs tensionnelles continuellement élevées augmentent le risque de développer un cancer du rein.

Dans notre étude 10 patients avaient un ATCD de tabagisme 43,5%, 4 patients avaient un antécédent d'hypertension artérielle 17,4%.

Un excès de poids est retrouvé dans 40% des cas chez les patients atteints de CCR aux Etats-Unis, ce chiffre est de 30% pour l'Europe, il augmente de 24% chez l'homme et de 34% chez la femme lors de chaque augmentation de 5kg/m² de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) [26] . Dans notre étude l'obésité a été retrouvée chez 13% des cas.

Le risque de développer un cancer chez les individus à la fois obèses et hypertendus est augmenté par rapport aux individus ne présentant que l'un ou l'autre [27] .

La prévalence des cancers du rein est plus élevée chez les individus présentant une insuffisance rénale terminale que dans la population générale. Que ce soit chez les patients greffés ou dialysés, de nombreuses études apportent la preuve de cette augmentation du risque sur les reins natifs. Dans une étude prospective réalisée sur des personnes saines, la prévalence est d'environ 0,04% alors qu'elle se situe entre 0,5% et 3,9% chez les transplantés. Elle est située entre 1,9% et 2,6% chez les dialysés [28] .

Dans notre série aucun de nos patients n'avait une notion d'insuffisance rénale ni d'hémodialyse.

L'exposition professionnelle ou toxique n'a été rapportée chez aucun de nos malades.

Par contre dans la littérature, on retrouve comme substance chimique le trichloréthylène [29] qui a été classé par l'International Agency for Research on Cancer(IARC) comme cancérogène probable pour l'espèce humaine.

Il existe un cas rapporté de carcinome à cellules rénales dû à une intoxication volontaire au trichloréthylène chez un patient de 51 ans[30].

Une étude récente a mis en évidence qu'une consommation prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était associée à une augmentation du risque de développer un CCR [31].

De plus, les données montrent une relation dose-réponse entre la durée d'utilisation et le risque de CCR :

- Entre 4 et moins de 10 ans d'utilisation régulière, le risque de CCR augmente de 36%
- Au-delà de 10 ans de consommation régulière, le risque est multiplié par 3 par rapport à la population témoin [31].

Dans notre étude la consommation des AINS a été notée chez 40% des cas.

Diverses études menées ces dernières années font apparaître d'autres facteurs pouvant jouer un rôle dans l'apparition des cancers du rein, cependant aucun lien n'est clairement établi. On peut noter les infections urinaires récurrentes, le fait d'avoir eu dans le passé un premier cancer ou l'irradiation de l'abdomen.

A l'inverse il semblerait que la pratique d'une activité physique régulière ainsi qu'un régime riche en fruits et légumes réduirait le risque de développer un cancer du rein.

La prédisposition génétique au cancer du rein est rare ; elle est à l'origine de 2 à 3 % environ de l'ensemble des cancers du rein (institut national de cancer).

La maladie de VHL est une affection très rare. Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante dans laquelle un seul gène est impliqué : le gène VHL qui est situé sur le bras court du chromosome 3 [28]. Cette maladie associe principalement des hémangioblastomes au niveau de la rétine et du système nerveux central, des adénocarcinomes et des kystes rénaux dans 30 à 60% des cas.

Le gène VHL est un gène suppresseur de tumeurs qui est exprimé dans tous les tissus de l'organisme peu importe le stade de développement. Il code pour la protéine pVHL qui a comme fonction principale la régulation négative du Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance des cellules endothéliales, VEGF). Le VEGF joue un rôle clé dans l'angiogenèse [32].

Les patients atteints de la maladie de VHL présentent donc un risque accru de développer des tumeurs et ce à un très jeune âge. La majorité survenant avant 40 ans [28].

La maladie de Birt-Hogg-Dubé (BHD) est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. Elle associe une atteinte pulmonaire et cutanée dans 90% des cas ainsi qu'une atteinte rénale dans 15 à 30% des cas. Les tumeurs du rein retrouvées dans cette maladie sont souvent bilatérales, multifocales et de types histologiques variés [32].

Un gène dont la fonction n'est pas connue à l'heure actuelle a été identifié, il s'agit du gène BHD situé sur le bras court du chromosome 7. Ce gène est en cours d'étude [33].

La sclérose tubéreuse de Bourneville est affection héréditaire autosomique dominante associant notamment chez l'adulte des angiofibromes faciaux, des plaques fibreuses du front et du cuir chevelu et une atteinte rénale. Chez l'enfant on observe une épilepsie souvent généralisée ainsi qu'un retard mental. Cependant l'expression de la maladie est très variable d'un cas à un autre. Le gène incriminé est le gène TSC présent sur deux chromosomes : le chromosome 9 (TSC1) et le chromosome 16 (TSC2). Ce sont des gènes suppresseurs de tumeurs [28].

Dans notre étude, on n'a pas objectivé de formes familiales de cancer du rein.

2- Les symptômes révélateurs :

La découverte fortuite représente actuellement 40 à 50% des circonstances de découvertes des tumeurs rénales [34].

Une étude (COULANGE et BRETHERAU) proposée par le comité de cancérologie de l'association française d'urologie portant sur 970 patients a retrouvé 40% de tumeurs découvertes fortuitement [1].

L'amélioration et la diffusion des techniques d'imagerie en particulier l'échographie expliquent en partie l'augmentation de la découverte des cancers du rein asymptomatiques et par conséquent l'incidence du cancer du rein [35] [36] [37] [38].

Dans notre étude seulement 2 cas soit (8,7%) ont été découverts de manière fortuite.

Hématurie est le symptôme urologique révélateur le plus fréquent. IL est présent dans 40 % des cas [1] [39] [40]. Elle est classiquement macroscopique totale, spontanée, indolore, capricieuse, et isolée dans 20% des cas.

Douleur lombaire représente dans 10 à 30% des symptômes urologiques révélateurs. Ce sont des lombalgies sourdes et permanentes liées à une hémorragie intratumorale, à une distension de la capsule par la tumeur, à des compressions de voisinage ou à des envahissements nerveux.

Parfois la douleur prend l'allure de colique néphrétique secondaire à l'obstruction de la voie excrétrice par un caillot [1]. La douleur est un facteur de mauvais pronostic.

Masse lombaire représente un mode de découverte de plus en plus rare : 2 à 5 % [41]. Ce symptôme témoigne d'une tumeur déjà évoluée.

Varicocèle, exceptionnelle(2% des cas) [41], Elle est liée à un défaut de vidange de la veine spermatique dans la veine cave inférieure ou dans la veine rénale gauche.

Hématome spontané périrénal, rare, doit faire évoquer systématiquement un cancer du rein [41].

Dans notre série la douleur lombaire est l'expression clinique la plus fréquente, en effet la lombalgie est retrouvée chez 21 de nos patients soit dans 91,3% des cas, l'hématurie représentait 43,4% des manifestations urologiques et la masse palpable 4,3%.

Associant à des degrés divers asthénie, amaigrissement, anorexie ou fébricule. Ils constituent le mode de découverte de moins en moins révélateur ; seul 10% des cas [41].

Ce mode de découverte témoigne d'une tumeur évoluée, et constitue ainsi un facteur pronostique péjoratif classique.

6 de nos patients présentaient une altération de l'état général (soit 26,1%).

Ils surviennent dans moins de 5% des cas, les syndromes paranéoplasiques sont réversibles et disparaissent après néphrectomie en l'absence de métastases [42].

Ces syndromes sont dus à la sécrétion par les cellules tumorales de substances hormonales ou à une réponse immune à la tumeur.

Certaines hormones sont bien déterminées c'est le cas de la pseudo-parathormone, la calcitonine, l'hormone antidiurétique, l'érythropoïétine, l'interleukine-6, le tumor necrosis factor(TNF) [42].

L'hypercalcémie est associée au cancer du rein dans 3 à 15% des cas. Elle est liée à une hyperproduction de la PTHrP par la tumeur primitive, ou éventuellement par un des sites métastatiques. En dehors du syndrome paranéoplasique, l'hypercalcémie peut être la conséquence de l'activité ostéolytique de métastases osseuses [43].

L'hypertension est associée au cancer du rein dans 14 à 40 % des cas [44]. Elle est liée à une élévation du taux de rénine plasmatique chez les patients présentant un cancer du rein à un stade avancé. Par ailleurs, elle peut être secondaire à une fistule artério-veineuse au sein de la tumeur, à une hypercalcémie, à une obstruction urétérale, à une métastase cérébrale ou à une polyglobulie.

La polyglobulie est liée à la production accrue d'érythropoïétine, soit par la tumeur, soit par le tissu rénal sain en réponse à l'hypoxie induite par la tumeur.

Le syndrome de Stauffer se caractérise par une atteinte de la fonction hépatique (élévation des phosphatases alcalines, transaminases et de l'alpha-2globuline) associée à des plages de nécrose intra-hépatiques non métastatiques, de la fièvre, une leucopénie. Sa présence signe un pronostic très défavorable.

D'autres manifestations paranéoplasiques ont été décrites, comme la fièvre au long cours (sécrétion de substances pyrogènes par la tumeur ou réponse immune par libération de cytokines), une anémie (sécrétion par la tumeur, soit d'une substance toxique entraînant une sidération médullaire, soit d'anticorps antiérythrocytaires), un syndrome inflammatoire, un syndrome de cushing (sécrétion d'adrenocorticotrophic hormone : ACTH like), une galactorrhée (hyperprolactinémie), une amylose et une neuromyopathie.

Tableau 2: Syndromes paranéoplasiques et cancer du rein [45]

Syndromes paranéoplasiques	Incidence (%)
Cachexie	33
Hypercalcémie	3 à 15
Hypertension	14 à 40
Fièvre	7 à 20
Polyglobulie	3 à 10
Syndrome de Stauffer	12
Amylose	3 à 5

Les syndromes paranéoplasiques n'ont pas constitués un mode de découverte dans notre étude.

Les métastases représentent 3 % des circonstances de découverte [1]. Elles sont asynchrones dans 20% des cas et métachrones dans 30 à 40 % des cas.

Un seul cas a été révélé par des métastases hépatiques dont l'étude anatomopathologique de la biopsie est revenue en faveur d'une métastase d'un carcinome à cellules claires.

Tableau 3: Circonstances de diagnostic du cancer du rein [1] [34] [41]

Circonstances de découverte	Pourcentage (%)
Découverte fortuite	40 à 50
Hématurie	40
Douleur lombaire	10 à 30
Masse lombaire	2à 5
Varicocèle	2
Signes généraux	10
Syndromes paranéoplasiques	5
Métastases	3

3- L'examen physique

L'examen physique est peu contributif au diagnostic du cancer du rein.

Il recherchera par ailleurs un contact lombaire difficilement appréciable chez les sujets obèses, une varicocèle gauche.

Des signes de compression veineuse (œdèmes des membres inférieurs, une circulation veineuse collatérale), des signes de métastases (des adénopathies, une hépatomégalie métastatique, des douleurs osseuses)

Des signes en rapport avec le syndrome paranéoplasique : une hépatomégalie de Stauffer ...

Effectivement l'examen clinique était sans particularités chez 87% des cas.

III- Examen anatomopathologique :

1-Le compte rendu histologique

Le compte rendu histologique établi par le pathologiste, quel que soit le prélèvement chirurgical, doit comporter les données nécessaires à la prise en charge thérapeutique optimale du patient, données établies selon les recommandations de l'INCa (Institut national du cancer) [46].

Ces données histopathologiques vont permettre d'établir le sous-type histologique, les critères histopronostiques et le stade pTNM 2009 [47].

En cas de néphrectomie totale : le sous-type histologique de la tumeur rénale selon la classification OMS 2004 (annexe3) [48], la taille tumorale, le grade nucléaire de Fuhrman [49], la composante sarcomatoïde estimée en %, la nécrose tumorale, les emboles vasculaires, l'envahissement locorégional au niveau de la graisse hilare, de la graisse péri-rénale et/ou un dépassement du fascia de Gerota, présence d'un embol tumoral dans la veine rénale ou l'une de ses branches, ganglions envahis, l'envahissement de la surrénale, lésions associées, la classification pTMN 2009.

En cas de néphrectomie partielle, le pathologiste appréciera la qualité des marges d'exérèse chirurgicale. En cas de marge chirurgicale positive, il faut préciser la longueur en mm de la marge chirurgicale et le grade de Fuhrman au niveau de la marge [46].

En cas de biopsie tumorale rénale, le pathologiste pourra apprécier : le sous-type histologique, le grade de Fuhrman, la présence d'une composante sarcomatoïde. En cas de nécrose tumorale, le pathologiste doit faire apparaître cet élément dans son compte rendu car la présence d'une nécrose tumorale associée à un bas grade de Fuhrman (grade 1 ou 2) peut laisser présager d'un grade de Fuhrman plus élevé (grade 3 ou 4) non présent sur la biopsie.

Recommandations de la biopsie des tumeurs rénales du CCAFU

INDICATIONS

Avant tout traitement systémique (tumeur non extirpable ou situation métastatique quand une néphrectomie n'est pas envisagée).

En cas de suspicion de métastases ou de lymphome rénal.

Avant tout traitement ablatif (radiofréquence ou cryoablation).

Avant inclusion dans un protocole de surveillance active.

Dans tous les cas où une néphrectomie partielle est à haut risque (sujet âgé, fonction rénale compromise, tumeur endophytique, comorbidités importantes) afin d'éliminer une tumeur bénigne.

Contre-Indications

- Suspicion de carcinome urothélial
- Risque hémorragique élevé (présence de Vx anévrysmaux intratumoraux)
- Masses kystiques

Les 7 biopsies échoguidées ont été réalisées dans notre série pour des indications conformes aux dernières recommandations de CCAFU.

En cas de contexte particulier (sujet jeune, tumeurs multiples et/ou bilatérales), des appositions sur lame de la tumeur permettront une étude chromosomique secondairement (technique FISH : exemple : carcinome à translocation).

La concordance histologique peut être améliorée en cas de doute diagnostic avec une étude en FISH : ainsi la présence d'une délétion sur le chromosome 3 sera plutôt en faveur d'un carcinome à cellules claires du rein, la présence d'une trisomie 7 ou 17 plutôt en faveur d'un carcinome papillaire [49,50]

Devant toute tumeur rénale survenant chez un patient de moins de 45 ans ayant un carcinome avec composante à cellules claires et une architecture papillaire, la recherche d'une translocation TFE doit être systématique.

1- Les tumeurs malignes fréquentes du rein

Le cancer du rein est un carcinome, il se développe à partir des tissus épithéliaux. Il existe plusieurs types histologiques de cancers du rein. Ceux-ci sont rassemblés sous le terme de Carcinome à Cellules Rénales (CCR ou CCR).

1. Type à cellules claires [51]

Le carcinome à cellules claires du rein (CCCR) également appelé CCR conventionnel représente à lui-seul 80% des tumeurs malignes du rein de l'adulte. Il survient en général autour de 60 ans. Il provient des cellules du tube contourné proximal.

Macroscopiquement : Ces tumeurs sont souvent périphériques et volumineuses (jusqu'à 8 cm). La limite entre la tumeur et le tissu rénal est en général bien définie grâce à une pseudocapsule. Lors de la croissance de la tumeur, cette pseudocapsule va être envahie à son tour par extension directe ou par des nodules satellites.

Le tissu tumoral est de couleur caractéristique jaune safran.

Les tumeurs volumineuses sont parsemées de territoires de nécrose parfois pseudokystique, d'hémorragie rouge sombre, de travées de fibrose et de calcifications. Il existe fréquemment des nodules tumoraux satellites bien visibles à l'examen macroscopique en contigüité avec la tumeur ou à distance.

Les CCR conventionnels, à cellules claires, peuvent prendre une forme particulière à prédominance kystique, uni- ou multikystique à contenu clair ou hémorragique.



Figure 8 : Aspect macroscopique d'un carcinome à cellules claires

Microscopiquement: Les tumeurs sont composées de cellules claires ou, le plus souvent, elles comportent un mélange de cellules claires et éosinophiles, voire elles ont une prédominance de cellules éosinophiles ou même fusiformes sarcomatoides.

Les variantes à prédominance de cellules claires sont de bas grade (grades 1 et 2 de Fühрман), les variantes éosinophiles et sarcomatoides sont toujours de haut grade (grades 3 et 4 de Fühрман).

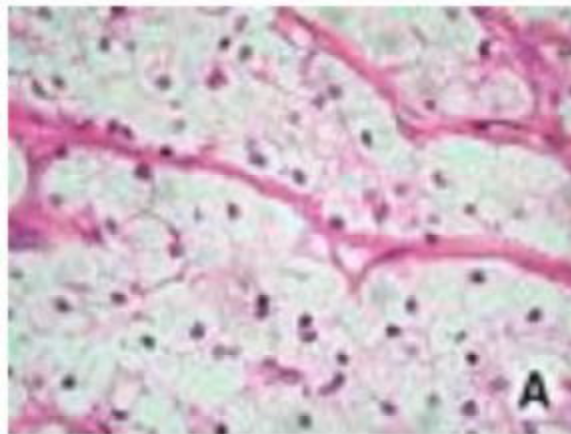


Figure 9 : Aspect microscopique d'un carcinome à cellules claires

2. Type tubulopapillaire

Le CCR de type tubulopapillaire représente 10% des tumeurs rénales de l'adulte. Il est issu des cellules du tube contourné distal. Elles sont de meilleur pronostic et moins agressives que les carcinomes conventionnels[52,53], c'est le type histologique le plus fréquemment retrouvé chez les hémodialysés ayant développé une dysplasie multikystique acquise.

Macroscopiquement: le carcinome papillaire peut être compact, kystique, ou mi-compact mi-kystique. Dans ces deux dernières variétés, il existe des remaniements nécrotiques.

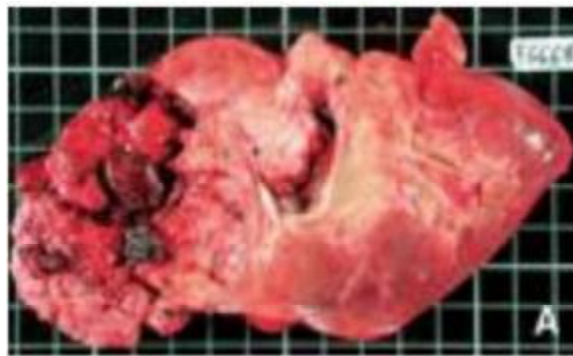


Figure 10 : Aspect macroscopique d'un carcinome tubulo-papillaire nécrosé

Microscopiquement: il existe des variations très importantes dans l'architecture et le type cellulaire. Les critères du diagnostic restent l'existence de secteurs d'architecture papillaire, la présence d'amas de lipophages et l'expression des cytokératines, en particulier de CK7 par les cellules tumorales.

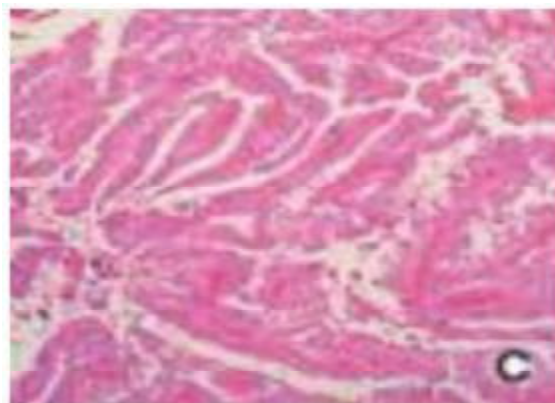


Figure 11 : Aspect microscopique d'un carcinome tubulo-papillaire

3. Type chromophile

Le CCR de type chromophile représente 5% des cancers du rein de l'adulte et survient généralement chez des patients plus jeunes que pour les deux types précédents. Il se développe à partir des cellules intercalaires du tube collecteur.

Macroscopiquement: ce sont des tumeurs arrondies, compactes, homogènes et bien limitées. Les remaniements nécrotiques et hémorragiques sont rares. L'aspect macroscopique paraît donc très stéréotypé, la coloration étant typiquement beige rosé.

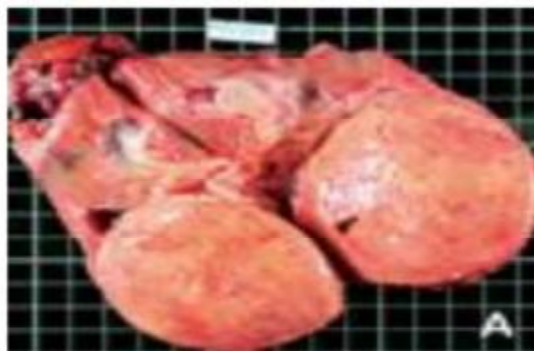


Figure 12 : Aspect macroscopique d'un carcinome à cellules chromophobes

Microscopiquement: Deux variantes histologiques sont décrites : la variante à cellules claires qui avait été longtemps confondue avec le carcinome à cellules claires et la variante à cellules éosinophiles qui avait été longtemps confondue avec l'oncocytome.

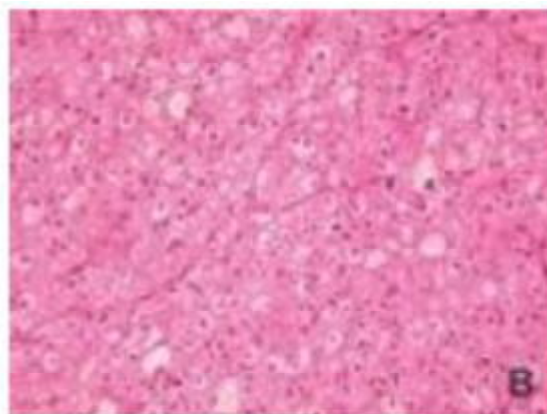


Figure 13 : Aspect microscopique d'un carcinome à cellules chromophobes

4. Carcinome des tubes collecteurs de Bellini [51]

Il représente 1% des tumeurs rénales, toujours de mauvais pronostic.

Macroscopiquement, il s'agit de tumeurs déjà de haut stade au moment où elles sont diagnostiquées. Elles présentent une très mauvaise limitation, d'importants remaniements nécrotiques et elles infiltrent le tissu adipeux.

Microscopiquement : elles sont caractérisées par un stroma très inflammatoire et des massifs de cellules carcinomateuses éosinophiles exprimant les mêmes marqueurs immunohistochimiques vasculaires que les tubes de Bellini.

5. Carcinome à cellules rénales non classées :

C'est un diagnostic que l'on pose lorsque le néoplasme ne répond pas aux critères macroscopiques et microscopiques des autres types histologiques. Il présente environ 4 à 5% des CCR [51].

6. Différenciation sarcomatoïde :

Cette différenciation peut être présente dans n'importe quel type de CCR, raison pour laquelle elle ne présente plus un type particulier de CCR, mais indique le caractère agressif, de pronostic défavorable du carcinome dont elle dérive.

Plusieurs études ont confirmé la prévalence du carcinome à cellules claires par rapport aux autres types cellulaires. L'étude COULANGE et BRETTEAU [1,69] a recueilli 66 % de carcinome à cellules claires.

Les chiffres retrouvés dans notre série rejoignent les données de la littérature ; le carcinome conventionnel a été la tumeur majoritairement représentée (95,6%), alors que nous avons répertoriés 1 carcinome papillaire.

IV– Bilan radiologique

1– Bilan d’extension locorégional

La TDM est l’examen de référence pour le bilan d’extension locorégionale

Sa sensibilité a été évaluée entre 60 et 92 % et sa spécificité entre 91 et 100% [54].

Elle permet d’étudier avec précision : la taille de la tumeur, ses limites, la loge rénale et ses fascias, l’envahissement veineux (veine rénale, VCI), l’atteinte ganglionnaire, les organes de voisinages, le rein controlatéral.

Les résultats de la TDM permettront dans un second temps, de dégager les indications des autres méthodes d’exploration que sont l’écho- doppler et l’IRM.

1.1–L’extension locale

La TDM et l’IRM détiennent toutes les deux les mêmes performances dans l’analyse de l’extension locorégionale [55].

L’analyse de la graisse du sinus et de la loge rénale est facilement réalisable.

On suspectera avec, une faible spécificité, une effraction capsulaire devant des spicules ou des nodules dans la graisse péri rénale avec un épaissement des fascias péri rénaux.

1.2–L’extension lymphatique

L’extension lymphatique est étudiée par la TDM et l’IRM avec une sensibilité similaire voisine de 90% [41].

Les adénopathies sont significatives lorsque leur diamètre est supérieur ou égal à 10 mm, pour les adénopathies suspectes dont le diamètre est entre 10 et 20 mm il n’existe pas de corrélation clinique(TDM) et pathologique.

En revanche celles dont le diamètre est supérieur à 2cm en TDM sont souvent métastatiques.

1.3– Extension veineuse

L'extension veineuse peut être visualisée directement sous la forme d'un bourgeon tumoral intraluminal entraînant une modification de la forme de la veine rénale ou de la veine cave inférieure [56].

L'augmentation de la taille de la veine rénale ou de la VCI n'est pas un critère suffisant pour affirmer la présence d'un thrombus car il existe de nombreux faux positifs (38%) dus à l'accroissement du retour veineux lié au caractère hypervasculaire des cancers du rein.

L'absence de prise de contraste ou un rehaussement hétérogène évoquent la présence d'un thrombus. Les thrombus fibrinocruoriques sont largement prédominants sur les thrombus tumoraux et n'ont aucune influence sur le pronostic carcinologique.

La précision de l'extension en hauteur du bourgeon conditionne la voie d'abord et la technique opératoire.

L'échodoppler permet une bonne visualisation du thrombus dans la veine rénale et la VCI [43].

La sensibilité de la TDM dans l'appréciation de l'atteinte veineuse est de 86% (78% pour la veine rénale, 95% pour la veine cave inférieure).

La sensibilité de l'IRM dans l'évaluation de la veine rénale est quasi similaire (88%) à celle de la TDM [57].

En revanche l'IRM permet une meilleure visualisation du niveau du thrombus cave avec une fiabilité de 100% [43], elle sera indiquée lorsque la TDM et l'échodoppler seront jugés insuffisants.

S'il existe une suspicion de thrombus atrial, une échographie Trans-oesophagienne sera nécessaire [58].

1.4- Extension surrénalienne

La TDM reste l'examen de référence dans l'appréciation d'une atteinte surrénalienne.

Toutes les surrénales considérées comme normales en TDM l'ont été en histologie.

- Organes de voisinage

L'atteinte des organes de voisinage par contigüité est parfois difficilement appréciable par la TDM, l'IRM permet une étude plus précise à la recherche de signes d'extension directe [41].

2 – Bilan d'extension à distance

L'étude des métastases viscérales (foie, rein controlatéral) se fait par la TDM abdominale et ne nécessite pas d'autres investigations.

Une échographie hépatique est parfois associée pour analyser une image tomodensitométrique douteuse.

Le comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) recommande de pratiquer une TDM thoracique pour rechercher des métastases pulmonaires ou de ganglions médiastinaux.

La recherche de métastases osseuses se fait par scintigraphie osseuse ; elle est considérée comme souhaitable mais non obligatoire en dehors de signes cliniques d'appel ou de tumeur volumineuse [59].

Quant aux métastases cérébrales la TDM cérébrale demeure l'examen de référence en cas de symptômes.



Figure 14 : aspect scannographique d'un cancer du rein avec envahissement de la graisse périrénale et épaissement du fascia de Gérota (flèche) : classé T3a

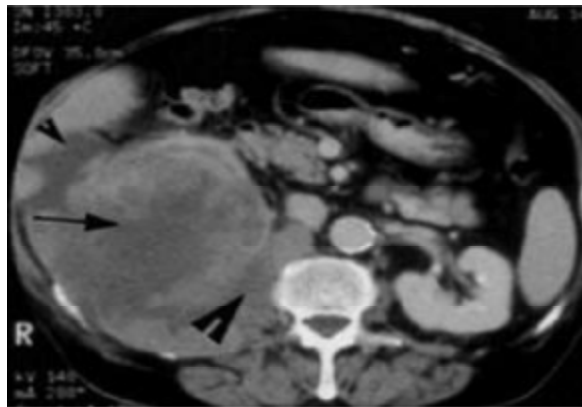


Figure 15 : Image scannographique d'un cancer du rein droit envahissant la loge rénale (flèche) envahissant le fascia de Gérota et envahissant le muscle psoas droit (grosse tête de flèche) et le foie (petite tête de flèche) : classé T4

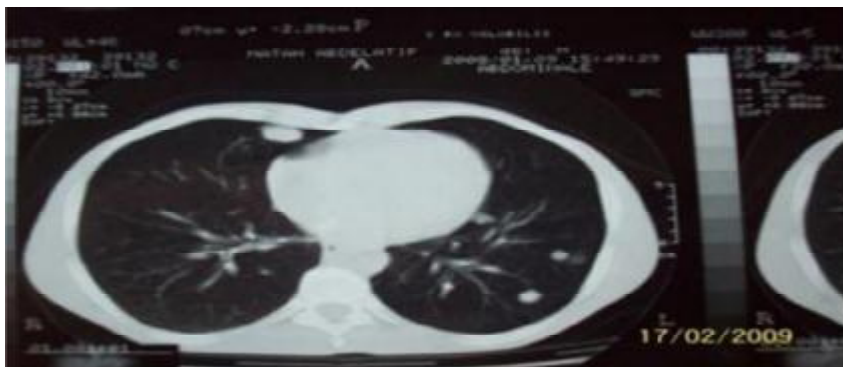


Figure 16 : Aspect scannographique de métastases pulmonaires

Dans notre série, le bilan d'extension initial comportait une TDM thoraco-Abdominale chez tous les patients.

L'atteinte métastatique est présente dans 30 à 40 % des cas au moment du diagnostic. Lors de notre étude, nous avons recensé 19 patients, soit 82,6 % des cas présentant des métastases lors du diagnostic de la tumeur rénale.

Ceci témoigne donc du stade avancé des tumeurs rénales retrouvées au moment du diagnostic dans notre étude.

Les sites métastatiques sont par ordre de fréquence : le poumon (50 à 60 % des cas), les ganglions lymphatiques (15 à 30 %), les os (30 à 40 %), le foie (28 %), la surrénale (les métastases surrénaliennes homolatérales et controlatérales surviennent respectivement dans 17% et 11% à partir d'un adénocarcinome rénal [60], le cerveau (10 à 13 %) [41,38].

Dans notre étude la localisation métastatique la plus fréquemment retrouvée est la localisation pulmonaire (78,3%) suivie de la localisation hépatique et osseuse (26,1%), puis la localisation ganglionnaire (21,7%), la surrénale est envahie dans 4,3% des cas.

Enfin, la localisation cérébrale est retrouvée chez 1 patient (4,3% des cas).

V- Bilan biologique

Il n'existe pas de marqueurs sériques du carcinome à cellules rénales. Cependant certains paramètres sont intéressants à doser.

1- Vitesse de sédimentation (VS)

Il existe une accélération de la VS dans 40 à 50% des cas [41]. La VS se normalise après néphrectomie radicale.

Cet examen biologique n'a été réalisé chez aucun de nos patients.

2- Numération formule sanguine(NFS)

L'anémie est l'anomalie hématologique la plus fréquemment associée au carcinome à cellules rénales, en effet elle est retrouvée chez 21 à 36 % des patients [41]. Il s'agit d'une anémie ferriprive secondaire à une sidération médullaire liée à la sécrétion d'une substance toxique par la tumeur. Notre étude a retrouvé une anémie dans 60,9% des cas.

La polyglobulie: Cette association est rare, elle existe dans 3 à 10% des cas [61]. Le cancer du rein représente environ 4% des étiologies des polyglobulies. Dans notre étude elle a été notée chez 21,7 % des cas.

L'hypercalcémie est présente dans 3 à 15 % des cas [41]. Il s'agit d'un facteur pronostic significatif du cancer du rein métastatique. Son incidence dans notre étude était 8,7%.

3- Le bilan hépatique

-les phosphatases alcalines sont parfois élevées (>100 UI/l) sans autre anomalie biologique hépatique [61]. Cette élévation existe dans 30% des formes métastatiques et est considérée comme un facteur pronostic significatif [41].

- Gamma-glutamyl transpeptidase (gamma-GT) : une élévation des gamma-GT existe dans 70% des formes métastatiques. Il s'agit d'un paramètre intéressant à doser dans la mesure où toute augmentation doit faire suspecter une métastase hépatique.

Dans notre étude, un bilan hépatique perturbé a été noté chez 26% des cas

La fonction rénale est le plus souvent normale en absence de néphropathie. Une insuffisance rénale n'a été observée que chez 2 patients.

4- La LDH

La lactico-déshydrogénase est un paramètre pronostic significatif au stade métastatique, c'est un marqueur non spécifique des tumeurs du rein. Elle témoigne du remaniement cellulaire et peut être augmentée pour beaucoup d'autres causes, en particulier, hépatopathie ou pathologie cardiaque.

2 patients dans notre étude avaient un taux supérieur à 1,5 fois la normale.

VI- Classification pronostique :

Les facteurs pronostiques sont des facteurs indispensables qui permettent de prévoir l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Ils témoignent de l'agressivité de la maladie et de son extension. Ils sont étudiés lors du bilan initial et les plus pertinents d'entre eux servent à adapter le traitement .

1. FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES :

L'altération du performance status (ECOG, Karnofsky) (annexes 4 et 5), la présence de symptômes locaux, d'une cachexie ou d'anémie sont des facteurs péjoratifs de survie [62].

2. FACTEURS PRONOSTIQUES HISTOPATHOLOGIQUES

✓ STADIFICATION pTNM :

L'examen anatomopathologique de la pièce de néphrectomie permet d'établir un stade P (pour pathological) TNM (tumor, node, metastasis) du CCR.

Cette stadification est régulièrement révisée et une édition vient d'être proposée fin 2009 – début 2010 par l'AJCC (American joint Committee On Cancer) et l'UICC (Union For International Cancer Control) [63,64].

CLASSIFICATION TNM ET pTNM DES CARCINOMES à CELLULES CLAIRES

RENALES (7ème édition 2009) :

T – Tumeur primitive:

- Tx : La tumeur primitive ne peut être évaluée.
- T0 : Aucune preuve de tumeur primitive.
- T1 : Tumeur limitée au rein ≤ 7 cm de grand axe :
 - T1a : Tumeur limitée au rein ≤ 4 cm de grand axe.
 - T1b : Tumeur limitée au rein > 4 cm mais ≤ 7 cm de grand axe.
- T2 : Tumeur limitée au rein > 7 cm de grand axe :
 - T2a : Tumeur limitée au rein > 7 cm mais ≤ 10 cm de grand axe.
 - T2b : Tumeur limitée au rein > 10 cm.
- T3 : Tumeur intéressant les veines principales ou envahissant la graisse périrénale ou du sinus rénal mais sans atteindre le fascia de Gerota :
 - 3a : Tumeur envahissant la veine rénale ou ses branches de division segmentaires, la graisse du sinus rénal ou péri-rénale mais n'atteignant pas la surrénale et ne dépassant pas le fascia de Gerota.
 - T3b : Tumeur envahissant la veine cave sous forme d'un thrombus sous diaphragmatique.
 - T3c : Tumeur envahissant la paroi de la veine cave inférieure ou thrombus s'étendant au-dessus du diaphragme.
- T4 : Tumeur s'étendant au-delà du fascia de Gerota, incluant l'envahissement de contiguïté de la surrénale homolatérale.

N – Envahissement des ganglions régionaux :

- Nx : Les adénopathies ne peuvent être évaluées.
- N0 : Pas de métastase ganglionnaire.
- N1 : Métastase ganglionnaire unique.
- N2 : Plus de 1 métastase ganglionnaire.

M – Métastase à distance :

- Mx : Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées.
- M0 : Pas de métastase à distance.
- M1 : Métastase à distance.

En fonction des trois critères TNM, 4 stades tumoraux sont définis (tableau 3). Le pronostic de la tumeur est essentiellement lié à ce stade, le stade IV étant celui de moins bon pronostic. La présence de métastases est systématiquement associée à un stade IV.

Tableau 3 : Stade TNM 2009 [65]

Stade de la tumeur	Critères TNM
Stade I	T1, N0, M0
Stade II	T2, N0, M0
Stade III	T3, N0, M0 T1-T3, N1, M0
Stade IV	T4, N0-N1, M0 Tous les T, N2, M0 Tous les T, N, M1

✓ **GRADE HISTOLOGIQUE (TABLEAU N°4) :**

Le grade de Fuhrman est depuis sa description en 1982 le facteur histologique pronostique incontournable ayant statistiquement la plus grande valeur pronostique. Il est utilisé dans tous les carcinomes à cellules rénales, même si récemment, son utilisation dans les carcinomes papillaires et chromophobes est controversée [66]. Il n'est probablement pertinent que pour les carcinomes à cellules claires du rein. Il est basé sur la taille et les contours du noyau, sur l'aspect des nucléoles et la présence de cellules monstrueuses. Ces différents éléments permettent de définir quatre grades nucléaires, le grade 4 étant le grade tumoral le plus agressif.

Tableau N°4 : Classification de Fuhrman

	Taille	Aspect	Nucléoles
Grade 1	10 µm	-Uniformes	-Absents
Grade 2	15µm	-Irréguliers	-Présents mais petits.
Grade 3	20µm	-Très irréguliers	-Proéminents.
Grade 4	≥ 20 µm	-Bizarres	-Proéminents.

✓ **TYPE CELLULAIRE :**

De façon simplifié, l'agressivité des CCR apparaît décroissante dans l'ordre suivant : canal collecteur < cellules conventionnelles < papillaires < chromophobe, en soulignant cependant le caractère péjoratif d'une éventuelle composante sarcomatoïde associée.

✓ MICRO-ANGIO-INVASION :

La micro-angio-invasion apparaît liée significativement à la taille tumorale, le grade de Führman, le stade, la progression métastatique ainsi qu'à la survie à travers différentes études uni- et multivariées [61].

3. FACTEURS PRONOSTIQUES BIOMOLLECULAIRES :

Le cancer du rein est l'objet de très nombreux travaux à la recherche de marqueurs biomoléculaires. La plupart de ces marqueurs ne sont pas utilisés en routine et ne sont pas statistiquement indépendants en termes pronostiques.

4. SYSTEMES PRONOSTIQUES ET NOMOGRAMMES:

Les critères de qualité d'un système pronostique incluent : la combinaison de variables pronostiques indépendantes, une validation externe et une quantification de la précision pronostique (entre 0,5 et 1). Un certain nombre de systèmes pronostiques ont été décrits dans les cancers du rein localisé et métastatique [66].

Tableau N°5 : Principaux facteurs pronostiques dans le cancer du rein [66]:

Facteurs cliniques	Performans status, symptômes locaux, symptômes systémiques, cachexie
Facteurs biologiques	Hémoglobine, calcémie corrigée, LDH, CRP, plaquettes
Facteurs anatomiques	Taille tumorale, franchissement de la capsule rénale, envahissement veineux, envahissement de la graisse du sinus ou péri-rénale, envahissement surrénalien, envahissement ganglionnaire ou métastases à distance.
Facteurs histologiques	Grade de Führman, sous-type histologique, composante sarcomatoïde, invasion microvasculaire, nécrose tumorale et envahissement du système collecteur.
Facteurs moléculaires	Anhydrase carbonique IX (CaIX), les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), les facteurs induits par l'hypoxie (HIF), p53, PTEN, Cadhérine E, CD44.

Ces systèmes clinico-pathologiques ont en général une meilleure performance pronostique que la classification TNM. Pour toute nouvelle variable pronostique, clinique, biologique ou moléculaire, il est désormais recommandé de prouver qu'elle ajoute de la précision en comparaison des systèmes clinico-pathologique actuels de référence [67].

Le modèle de Motzer ou modèle MSKCC, qui était utilisé pour définir les groupes pronostiques des patients métastatiques traités par immunothérapie, a été validé et mis à jour pour son utilisation chez les patients traités par thérapies ciblées. La classification de Heng est donc devenue le standard [71].

Variables des scores de risque selon Motzer [6] et Heng [8]. Chaque critère obtient 1 point pour le score.

Critères de Motzer	Critères de Heng
Index de Karnofsky <80%	Index de Karnofsky <80%
Hb < norme en fonction du sexe	Hb < norme en fonction du sexe
Calcium corrigé >10 mg/dl (>2,5 mmol/l)	Calcium corrigé >10 mg/dl (>2,5 mmol/l)
Temps entre diagnostic et traitement <12 mois	Temps entre diagnostic et traitement <12 mois
LDH >1,5 de sa norme supérieure	Granulocytes neutrophiles > norme
	Thrombocytes > norme

Ces facteurs pronostiques ne concernent que les maladies métastatiques.

- Bon pronostic = patient présentant 0 facteur de risque
- Pronostic intermédiaire = patient présentant 1 à 2 facteurs de risque
- Mauvais pronostic = patient présentant 3 à 5 facteurs de risque.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Score. Valable pour cancer du rein à cellules claires, papillaire et chromophile. Une modification de ce score a inclus le critère «métastases dans deux ou plusieurs organes» [23]. Le score de Heng provient de l'analyse de données de patients ayant reçu des traitements ciblés.

Nombre de facteurs de risque	Pronostic	OS médiane (critères de Motzer)	OS médiane (critères de Heng)
0	Bon	29,6 mois	37 mois
1 ou 2	Intermédiaire	13,8 mois	28,5 mois
3 à 5	Mauvais	4,9 mois	9,4 mois

OS = overall survival (survie globale).

Récemment des nomogrammes préopératoires avec une excellente précision pronostique ont été décrits [68].

L'étude de COULANGE et BRETHERAU [69] a recueilli la répartition des tumeurs par stade TNM : les tumeurs pT1 :8%, pT2 :53%, pT3a :21%, et pT3b :18%. Une atteinte ganglionnaire a été retrouvée dans 12% des cas ,et des métastases viscérales dans 6% des cas.

Dans notre étude, le stade TNM le prédominant est le stade pT2b chez 52,6%, l'atteinte ganglionnaire est retrouvée chez 4 patients soit 17,4 %. Les métastases viscérales ont été retrouvées chez 2 cas soit 8,26%

Les chiffres retrouvés dans notre étude témoignent du stade avancé du néoplasme au moment du diagnostic.

Selon l'étude de COULANGE et BRETHERAU [69,70], les carcinomes à cellules rénales sont principalement de grade II ou III de Fuhrman (71%).

Dans notre étude également les grades de Fuhrman les plus fréquents sont le grade II et III.

VII-Traitement

1-PEC THERAPEUTIQUE DU CANCER DU REIN LOCALISE :

Selon le comité de cancérologie de l'AFU [71] les indications chirurgicales des cancers du rein au stade localisé sont fonction de la taille de la tumeur, de la localisation de la tumeur, et de l'état du patient.

1.1-Les petites tumeurs de moins de 4cm

- patient \leq 75ans sans comorbidité avec une bonne espérance de vie et un faible risque chirurgicale
 - ✓ néphrectomie partielle si elle est techniquement simple.
 - ✓ néphrectomie partielle techniquement difficile: néphrectomie partielle dans centre expert ou néphrectomie totale ou thérapie ablativ.
- patient $>$ 75ans avec comorbidités notables avec une faible espérance de vie, un risque chirurgical et fonction rénale altérée: surveillance active après réalisation d'une biopsie percutanée, en cas de croissance tumorale: thérapie ablativ ou néphrectomie partielle en fonction du risque chirurgical.

1.2-les tumeurs localisées de plus de 4cm (T1b,T2)

a-néphrectomie partielle

Elle est indiquée en cas de faisabilité évaluée par scores morphométriques (R.E.N.A.L. score, PADUA score [72], à condition d'obtention de marges négatives [73,74].

Elle n'est pas indiquée chez les patients en mauvais état général, à espérance de vie très limitée ou lorsque la tumeur rend impossible la chirurgie partielle [75].

b-néphrectomie radicale

- les tumeurs localisées du rein (stades T1-T2 NONxM0) pour lesquelles une chirurgie partielle n'est pas réalisable.

Selon les recommandations de l'ESMO [76]:

La néphrectomie partielle est indiquée dans les situations suivantes

- Rein anatomiquement ou fonctionnellement unique (Absolues).
- Maladie pouvant altérer la fonction rénale (HTA, diabète, insuffisance rénale, formes héréditaires) (Relatives)
- Recommandée pour les tumeurs < 4 cm (T1a)
- Mais au-delà, l'extension des indications de la NP est aujourd'hui posée pour les tumeurs > 4 cm en fonction de faisabilité technique, expérience du chirurgien, de l'obtention de marges saines et d'une morbidité prévisible acceptable.

La néphrectomie totale élargie est le traitement de référence pour les tumeurs de plus de 7 cm et pour les tumeurs du rein de moins de 7 cm qui sont difficilement accessibles à une chirurgie partielle du rein [76].

Notre étude a colligé 2 cas de cancers du rein à un stade localisé, ayant bénéficié d'une néphrectomie totale élargie.

La localisation de la tumeur, la taille tumorale ainsi que le performans statu intervenaient comme critères dans ces 2 indications.

Les 2 patients ont marqué une bonne évolution au cours du suivi sans aucune récurrence locale ou à distance.

2- PEC THERAPEUTIQUE DU CANCER DU REIN AU STADE LOCALEMENT

AVANCE :

Le cancer du rein localement avancé regroupe l'ensemble des cancers qui ne sont ni localisés intra capsulaires (Pt1, pt2), ni métastatiques (m+).

2.1- Le traitement chirurgical

Le traitement de référence du cancer du rein localement avancé est la chirurgie.

Deux situations à distinguer, celle où la chirurgie est réalisée dans un but curatif (T3a, b, c N0M0) et celle où la notion de traitement curatif est aléatoire, voire impossible (T4, N+). Le but est donc de proposer l'exérèse la plus large possible afin de retirer l'ensemble de la masse tumorale. Schématiquement on distingue :

- Les stades pT3N0 pour lesquels on réalise une NTE par voie ouverte. la chirurgie conservatrice doit être limitée pour les indications absolues (IRC, rein unique, tumeur bilatérale)
- Les stades pT4 dont les cas sont rares et le suivi court, mais pour lesquels la thérapie ciblée est un atout ;
- Pour les tumeurs N+, il est parfois utile, en cas de volumineuse tumeur hypervascularisée ou en cas de thrombose dans la veine cave inférieure, afin de réduire le risque hémorragique veineux lié à la vascularisation collatérale, de pratiquer une embolisation sélective préopératoire de l'artère rénale.

En cas d'extension tumorale à la veine cave inférieure, il convient de retirer le thrombus en totalité quel que soit sa limite supérieure ou son degré d'envahissement pariétal [77].

En cas de thrombus cave remontant au-delà du diaphragme (jusque dans l'oreillette droite) il convient alors de réaliser une voie thoracique associée afin de contrôler l'extrémité sup du thrombus, voire d'utiliser les techniques de circulation extracorporelle.

En cas d'atteinte ganglionnaire, l'étude randomisée de l'Organisation Européenne de Recherche sur le traitement des cancers (EORTC) sur les curages lymphatiques lors des néphrectomies a permis de démontrer l'absence d'augmentation de la morbidité de la lymphadenectomie étendue au cours de la néphrectomie totale élargie, et la faible incidence de curage positifs (4%) chez les patients non suspects en préopératoire.

L'absence d'amélioration en terme de survie globale apportée par le curage étendu plaide en faveur d'une lymphadenectomie réservée aux patients ayant une suspicion d'envahissement ganglionnaire en préopératoire [78].

On dénombre 4 patients ayant une atteinte ganglionnaire confirmée histologiquement parmi 8 cas de curage ganglionnaire. Ces résultats rejoignent les données de la littérature pour confirmer l'absence d'intérêt du curage ganglionnaire extensif chez les patients N0.

La surrénalectomie dans le cadre de la néphrectomie élargie se limitent à des tumeurs de stade > T2 et aux cas d'anomalies de la glande lors de la tomodensitométrie de stadification ou de découverte peropératoire [79,80].

Dans notre étude un seul patient a subi d'une surrénalectomie suite à la présence d'une métastase surrénalienne homolatérale.

2.2- Le traitement médical

Le traitement néo-adjuvant ou adjuvant du cancer du rein localement avancé doit être réalisé dans le cadre d'un essai thérapeutique puisqu'il n'est actuellement pas recommandé du fait de l'absence de preuve.

-Traitement néo-adjuvant :

Le concept de traitement néo-adjuvant dans le cancer du rein s'adresse d'abord à certaines tumeurs localement avancées, avec pour objectif d'améliorer leur résecabilité, voire la survie des patients. Pour l'instant, seule l'amélioration de la résecabilité a été étudiée. [81]

Un traitement néoadjuvant peut paraître particulièrement judicieux si :

- La tumeur est difficilement résecable, auquel cas un traitement néo-adjuvant pourrait entraîner une fonte tumorale et la possibilité d'un traitement chirurgical ultérieur sans morbidité accrue.

- Le patient présente une volumineuse tumeur du rein sur rein unique ; une chirurgie conservatrice pourrait être proposée en cas de réponse objective au traitement néo–adjuvant.
- Dans le cas d'un cancer du rein bilatéral sur maladie héréditaire, une stratégie néo–adjuvante pourrait entraîner une réponse complète sur certaines masses tumorales rénales et autoriser une surveillance rapprochée de ces lésions en alternative à la néphrectomie partielle.
- Enfin, dans le cas d'un cancer du rein à haut risque de récurrence, il aurait l'avantage de préciser la sensibilité à l'agent antiangiogénique et guider ainsi le choix d'un traitement adjuvant éventuel.

On peut également supposer qu'en détruisant le réseau vasculaire tumoral, un traitement néoadjuvant va potentiellement diminuer les saignements peropératoires et donc faciliter le geste d'exérèse.

Notre étude confirme ces données à travers 3 cas ont reçu un traitement à base de sunitinib en adjuvant, ils ont présentés une réponse illustrée par une diminution de la taille tumorale et des adénopathies surtout au niveau du hile rénal, rendant l'exérèse chirurgicale possible.

Les études sur les stratégies néoadjuvantes dans le cancer du rein se sont ainsi multipliées ces dernières années, que ce soit dans les formes localement avancées ou métastatiques. [81]

Les principales séries de traitement sont :

Série	Nombre de patients	Molécule utilisée	Proportion de patients avec involution tumorale (%)	Involution moyenne de la tumeur primitive(%)
Van des Veldt et al, Clin Cancer Res, 2008	17	Sunitinib	76	10
Thomas et al, J Urol, 2009	19	Sunitinib	42	10
Wood et al, J Clin Oncol, 2009	19	Sunitinib	72	19
Jonash et al, J Clin Oncol, 2009	50	Bevacizumab+/- Erlotinib	52	12
Cowey et al, J Clin Oncol, 2010	30	Sorafenib	77	9,6
Silberstein et al, BJU int, 2010	12	sorafenib	100	21

Les résultats sont concordants et apparaissent jusqu'ici relativement décevants, en ce sens que même si 50 à 70% des tumeurs primitives ont un certain degré de réduction tumorale après traitement, la réduction tumorale moyenne n'est que de 10 à 20 %. [81]

Huang et al suggèrent que le sunitinib agit principalement sur les cellules endothéliales plutôt que par ciblage direct des cellules tumorales, ce qui peut expliquer le faible taux de réduction tumorale [82].

Il semblerait que l'effet cytoréducteur d'un traitement néoadjuvant sur la tumeur primaire soit maximal dans la période allant du deuxième troisième mois de traitement, suggérant que trois cycles de sunitinib avant la néphrectomie seraient suffisants.

C'est le cas des 3 patients, ils ont été mis sous sunitinib a raison de 3 cycles à la dose de 50 mg/j pendant 4 semaines avec une fenetre thérapeutiques de 2 semaines.

Guix et al, quant à eux, démontraient que quelques jours de traitement parTK suffisaient à induire de façon maximale une inhibition de la prolifération cellulaire et de l'apoptose [83].

Traitement adjuvant :

Le traitement adjuvant du cancer du rein a pour but théorique : la destruction de micro-métastases, la prévention de survenue de récives et l'obtention de la guérison des patients.

Il est admis que 30 à 40 % des patients opérés d'une tumeur rénale progresseront à distance de la chirurgie même s'il n'y avait pas de métastase décelable au moment du diagnostic [81].

Des facteurs pronostiques plus précis que la classification TNM ont donc été développés afin de mieux sélectionner les patients à risque de récive : l'UISS (UCLA Integrated Staging System), combinant stade TNM, Grade de Fuhrman et statut ECOG; ainsi que le SSIGN (pour « Stage », « Tumor Size » «Fuhrman Grade » et « Tumor Necrosis »), La validation d'un traitement adjuvant nécessite au moins une étude de phase III, démontrant un gain significatif de survie par rapport à l'attitude standard.

« Tumor Size » «Fuhrman Grade » et « Tumor Necrosis »), La validation d'un traitement adjuvant nécessite au moins une étude de phase III, démontrant un gain significatif de survie par rapport à l'attitude standard.

Pour l'instant, aucun traitement n'a été validé en situation adjuvante dans le cancer du rein. La négativité des études peut suggérer certes l'inefficacité du traitement mais également la sélection insuffisamment appropriée des populations à risque, le nombre insuffisant de patients inclus ou d'évènements dans la période analysée, ou un objectif de gain de survie peu réaliste.

Toutefois, l'utilisation de certains antiangiogéniques peut s'avérer néfaste en induisant une altération du microenvironnement de l'hôte et en facilitant le développement de métastases très résistantes.

Deux études récentes chez la souris ont montré que la croissance tumorale primaire diminuait sous inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), mais que parallèlement, la capacité de prolifération des tumeurs et des métastases était accrue [84,85].

C'est pour cette raison que, chez les patients non métastatiques, seuls ceux considérés comme à haut risque de récurrence ne devraient recevoir des thérapies ciblées en adjuvant dans le cadre d'un essai clinique.

Certaines équipes ont rapporté les résultats de l'utilisation des traitements antiangiogéniques en adjuvant [86]. Plusieurs essais de phase III, actuellement en cours d'inclusion, ont pour but d'étudier l'efficacité et la tolérance des ITK en traitement adjuvant chez les patients non métastatiques à haut risque et sans traitement préalable autre que la néphrectomie. L'ensemble de ces essais de phase III est rapporté dans le tableau N° :6.

Essai	Contexte clinique	protocole	N	Fin d'inclusion
ASSURE	CRL à risque intermédiaire et élevé	<i>Sorafenib vs Sunitinib vs Placebo</i> 1 an	1923	2015
EVEREST	CRL à risque intermédiaire et élevé	Everolimus vs Placebo 1 an	1218	2021
SORCE	CRL à risque intermédiaire et élevé (SSIGN)	Sorafénib 3 ans Vs Sorafénib 1 an puis Placebo 2 ans Vs Placebo 3 ans	1656	2012
S-TRAC	CRL à haut risque (UISS)	Sunitinib vs Placebo 1 an	600	2011
PROTECT	CRL (cellules claires uniquement) à risque intermédiaire et élevé	Pazopanib vs Placebo 1 an	1500	2017

Les résultats de ces essais ne seront connus que dans quelques années et pourraient révolutionner la prise en charge des formes localement avancées.

3- PEC des tumeurs rénales au stade métastatiques :

3. 1- La place de la néphrectomie

Le comité de cancérologie de l'AFU recommande une néphrectomie élargie si la tumeur est extirpable suivi d'un traitement médical en cas de métastases multiples.

Sur ce concept, dans notre série 16 patients ont bénéficié d'une néphrectomie totale élargie avant le traitement systémique, alors que 4 n'ont pas pu être opérés pour différentes raisons : stade avancé du néoplasme au moment du diagnostic, volume tumoral et l'importance de l'extension lymphatique en particulier au niveau du pédicule rénal.

Pour les sujets ayant une maladie métastatique d'emblée, la place de la néphrectomie dans la prise en charge a été étudiée dans plusieurs essais de phase III comparant l'utilisation de l'IFN alpha seul à une stratégie comprenant une néphrectomie + IFN alpha.

Dans le premier essai, les patients ayant été opérés, avaient une survie médiane plus longue en comparaison des malades n'ayant eu qu'une immunothérapie (11.1 mois contre 8.1 mois ($p=0,05$)).

La différence était indépendante du performans status, du site métastatique et de l'existence ou non d'une maladie mesurable [87-88].

Le 2ème essai a montré une amélioration de la survie sans progression (5 mois contre 3 mois, hazard ratio 0,60, IC 95% 0,36-0,97) et de la survie globale chez les patients ayant un bon état général (17 mois contre 7 mois, hazard ratio 0,54, IC 95% 0,31-0,94).

L'efficacité des thérapies ciblées sur la masse tumorale contraint à reconsidérer l'intérêt de la néphrectomie systématique dans le cadre du cancer du rein métastatique.

Dans cette optique, l'essai CARMENA, va comparer en phase III les résultats du sunitinib seul ou d'une néphrectomie élargie suivie d'un traitement à base de sunitinib chez 576 patients atteints d'un cancer du rein métastatique d'emblée. Les résultats n'ont pas encore été communiqués [89].

La chirurgie systématique de réduction du volume tumoral en situation métastatique n'est désormais plus un standard, la place de la néphrectomie élargie dans la séquence thérapeutique est remise en cause. La néphrectomie pourrait avoir un intérêt au cours de l'évolution de la maladie après administration d'un anti-angiogénique en néo-adjuvant. Les résultats des essais cliniques pourraient modifier le rôle de la néphrectomie à l'ère des thérapies ciblées.

3.2- La chirurgie des métastases

Le cancer du rein est l'un des rares cancers dont la chirurgie des métastases à un intérêt curatif [90].

La survie globale des patients ayant bénéficié de l'exérèse d'une métastase unique varie de 35 à 60 % à 5 ans [91].

Il existe des critères permettant de définir un groupe favorable de patients pouvant bénéficier de cette chirurgie : un intervalle libre supérieur à 12 mois entre la néphrectomie et l'évolution métastatique, une métastase unique, une première métastase, un bon état général, un âge inférieur à 60 ans et le caractère asynchrone de la métastase [92,93,94]. En revanche, la présence d'un grade plus élevé au niveau de la métastase comparé à la tumeur primaire est un critère défavorable [95]. Peu de données sont disponibles en cas de métastases multiples, la résection chirurgicale pourrait permettre d'améliorer la survie et est une option envisageable chez les patients en bon état général [95].

Il n'existe pas d'indication actuelle à un traitement néoadjuvant ni à un traitement adjuvant.

Cependant des essais sont en cours pour établir la place d'un traitement anti-angiogénique en situation adjuvante ou néoadjuvante.

Dans notre étude tous les patients métastatiques avaient des métastases multiples avec plusieurs localisations différentes associées.

3.3- La radiothérapie

L'adénocarcinome rénal est très radio-résistant.

Kjaer et al ont rapporté la seule étude randomisée sur l'intérêt de la radiothérapie adjuvante, 72 patients ont été inclus mais l'absence de bénéfice et l'importance de la toxicité ont conduit à l'abandon de ce traitement adjuvant [97].

Le but de la radiothérapie dans le cancer du rein est essentiellement palliatif en cas de métastases cérébrales ou osseuses a visée antalgique ou décompressive [76,98,99].

Dans notre série, 2 malades ont été irradiés, le premier il présentait des métastases cérébrales avec un syndrome d'hypertension intracrânienne et le deuxième une lésion métastatique au niveau de la 4 ème vertèbre dorsale avec un syndrome de compression médullaire.

3.4-La chimiothérapie

La chimiothérapie classique n'est pas efficace dans le cancer du rein selon Plusieurs essais phase II et revus de littérature [100].

La vinblastine, le 5FU, les taxanes, les inhibiteurs de topo-isomérase ont été testés mais sont inefficaces, des taux de RO < 10%.

Association gemcitabine + doxorubicine carcinome avec composante sarcomatoïde a montré 15% RP, 23% de stabilisation

Cette chimiorésistance est expliquée par l'expression du gène MDR 1 par les cellules tumorales dont la surexpression aboutit à la production de la P-glycoprotéine (prot membranaire) : pompe entraînant l'efflux des drogues de chimiothérapie [100].

3.5- Immunothérapie

Avant l'introduction des thérapeutiques ciblées, le traitement du cancer du rein métastatique reposait sur l'immunothérapie, notamment l'interféron alpha (IFN alpha) et l'interleukine 2 (IL2).

Cependant les taux de réponse avec ces traitements étaient assez faibles, moins de 10% en monothérapie. L'association IL2 et IFN alpha améliorait le taux de réponse (13,6%) ainsi que la survie sans évènement.

Seulement, la médiane de survie globale était semblable (17 mois pour la combinaison, 12 mois pour l'IL 2 seule et 13 mois pour l'IFN alpha) et la toxicité plus importante [101].

Dans notre étude aucun cas traité par l'immunothérapie n'a été rapporté.

3.6- Biphosphonates [76].

Utilisés dans le traitement des métastases osseuses des tumeurs solides et l'hypercalcémie maligne $>3,5$ mmol/L ou > 3 mmol/L avec signes cliniques.

Nécessite un bilan préthérapeutique comportant Créatininémie + clairance rénale, calcémie, dosage de la 25-hydroxy vitamine D3 (25(OH) D3) et des soins dentaires.

En cas de cancer du rein, il est recommandé d'administrer le zoledronate mensuel pendant 2 ans avec une dose de 4 mg dans 100 ml de NaCl a 0,9% ou de glucose 5% pendant au moins 15 minutes.

Une adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale :

Molécules utilisées	Dose adaptée à la clairance de la créatinine (mL/min)				
	> 60	50-60	40-49	30-39	< 30
Zoledronate ZOMETA®	4 mg	3,5 mg	3,3 mg	3,0 mg	Non recommandé

Dans notre série 3 patients ont pu bénéficier de ce traitement avec une bonne tolérance sans effets indésirables notamment l'ostéonécrose des maxillaires.

3. 7- Les antiangiogéniques

La prise en charge des carcinomes rénaux à cellules claires métastatiques a été transformée ces dernières années par l'arrivée de nouvelles thérapeutiques ciblées : les antiangiogéniques.

Les cancers du rein sont des tumeurs hypervasculaires qui surexpriment le VEGF en raison de mutations du gène de Von Hippel Lindau (VHL) dans plus de 70% des cas. Ces tumeurs ne sont pas sensibles à la chimiothérapie et l'immunothérapie ne permet pas d'obtenir plus de 10-15% de réponse chez des sujets de bon pronostic.

A- les différentes molécules

3-7-1- LES INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE : TKI

a. Le SUNITINIB

C'est un inhibiteur de tyrosine kinase qui s'administre par voie orale à la dose de 50mg par jour, 4 semaines sur 6. Il inhibe les récepteurs du VEGF (VEGFR 1,2 et 3), les récepteurs du PDGF, du FLT3, C-kit et les kinases RET.

Les effets du Sunitinib sur la masse tumorale semblent associés à une réduction de la taille et à une nécrose tumorale.

La modification de la masse tumorale peut influencer la prise en charge chirurgicale du cancer du rein localement avancé.

Nous rejoignons Karakiewicz et al [102], puisque le traitement antiangiogénique a rendu possible l'exérèse de la masse tumorale en diminuant sa taille, et en diminuant la taille des adénopathies, ce qui a permis l'abord facile du pédicule rénale ainsi que sa ligature.

Dans la littérature récente, d'autres observations et analyses ont permis de confirmer nos résultats en mettant en évidence l'intérêt des antiangiogéniques pour la réduction de la masse tumorale [103,104].

Le Sunitinib a été comparé à l'interféron-alpha dans un essai de phase III. Il a inclus 750 patients ayant un cancer du rein métastatique n'ayant jamais été traité par cytokines. L'objectif principal était la survie sans progression.

Après analyse intermédiaire les patients ayant reçu l'IFN alpha pouvaient recevoir le Sunitinib.

Le taux de réponse objectif est significativement supérieur dans le bras Sunitinib que dans le bras IFN alpha (31 contre 6%, $p < 0,001$). La survie sans progression est également plus longue sous Sunitinib que sous IFN alpha (11 contre 5 mois, $p < 0,001$). La différence en terme de survie globale est à la limite de la significativité (26,4 contre 21,8 mois, $p = 0,051$) [105-106].

b. SORAFENIB :

Le Sorafenib est une inhibitrice orale multikinase.

Il inhibe le VEGFR 1, 2 et 3, le PDGFR β , Flt-3, c-Kit, RET et a une activité anti raf kinase [107-108]. C'est un médicament commercialisé au Maroc.

Dans une étude de phase III internationale, le Sorafenib a été comparé à un placebo chez les sujets atteints d'un cancer du rein métastatique en échec après traitement par cytokines.

De novembre 2003 à mars 2005, 903 patients ont été randomisés dans cette étude, parmi ces malades 451 ont reçu le Sorafenib à la dose de 400 mg per os matin et soir tous les jours. L'objectif principal de cette étude était la survie globale.

En janvier 2005, l'analyse intermédiaire ayant montré une augmentation significative de la survie sans progression dans le bras Sorafenib 5,5 mois versus 2,8 mois dans le bras placebo (hazard ratio 0,44 ; $p < 0,01$), les malades ont pu bénéficier du cross over à partir de mai 2005.

L'analyse finale publiée en 2009 n'a pas montré de différence significative en intention de traiter, en ce qui concerne la survie globale chez les patients recevant le Sorafenib par rapport à ceux traités par placebo : 17,8 mois versus 15,2 mois (hazard ratio = 0,88, p= 0,146). Par contre, après exclusion des patients ayant reçu le cross-over, les résultats montrent une différence significative avec une survie globale médiane qui passe dans le bras placebo de 14,3 mois à 17,8 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio=0,78 ; p=0, 029).

Dans notre étude 3 patients ont été mis sous sorafenib (par manque de sunitinib), ils ont progressés au bout de quelque mois d'où leur mise sous thérapie antiangiogénique de 2 ème ligne a base de sunitinib.

c. Pazopanib :

C'est un inhibiteur de tyrosine kinase qui s'administre par voie orale tous les jours à la dose de 800mg par jour. Non encore commercialisé au Maroc.

Il inhibe les récepteurs du VEGF (VEGFR1, 2 et 3), les récepteurs du PDGF et c-kit. Dans un essai de phase III, le Pazopanib a été comparé à un placebo chez 435 patients ayant un cancer du rein métastatique ou localement avancé, dont 47% environ avaient été traités par cytokines. L'objectif principal de l'essai était la survie sans progression.

Les patients dans le bras placebo pouvaient recevoir le Pazopanib à la progression. De ce fait 48% des patients dans le bras placebo ont reçu du Pazopanib. Le taux de réponse objectif est significativement supérieur dans le bras Pazopanib par rapport au bras placebo (30% contre 3%, p<0,001).

La survie sans progression est plus longue dans le bras Pazopanib que dans le bras placebo (9,2 contre 4,2 mois, p<0,001) [109]

Le pazapanib a été prescrit en 3 ème ligne chez un seul patient suivi dans notre formation pour carcinome papillaire après 9 mois de stabilité sous sunitinib.

d. AXITINIB :

C'est un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération.

Il inhibe de façon plus sélective le VEGFR 1, 2, 3 que les autres TKI, il n'a pas d'action sur les autres voies de signalisation, ce qui lui confère une toxicité moindre.

L'Axitinib a été comparé au Sorafenib dans une étude de phase III internationale chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique échappant après une première ligne de traitement par Sunitinib ou bevacizumab plus IFN alpha ou Temsirolimus ou cytokines [110].

723 patients ont été inclus dans l'étude, 323 patients ont été randomisés dans le bras Axitinib. L'objectif primaire de cette étude était la survie sans progression.

La médiane de survie sans progression est augmentée de façon significative dans le bras Axitinib de 2 mois : 6,7 mois versus 4,7 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio 0,665 ; $p < 0,0001$). En analyse de sous groupe, Il a été observé chez Les patients n'ayant reçu que des cytokines que la survie sans Progression était de 12,1 mois dans le bras Axitinib versus 6,1 mois dans le bras Sorafenib (hazard ratio 0,464 ; $p < 0,0001$).

Par contre après l'utilisation du Sunitinib la survie sans progression médiane est de 4,8 mois dans le bras Axitinib Versus 3,4 mois dans le bras Sorafenib (hazard Ratio 0,741; $p < 0,0107$).

3-7-2- LES ANTICORPS MONOCLONAUX HUMANISES : BEVACIZUMAB :

Le Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le VEGF. Il empêche la liaison du VEGF sur son récepteur et de ce fait l'activation de la voie du VEGFR.

Il s'administre par voie intraveineuse tous les 15 jours à la dose de 10 mg/kg, en association à l'IFN alpha en sous-cutanée (9 millions d'unités 3 fois/semaine).

Dans 2 études de phase III, le bevacizumab associé à l'IFN alpha a été comparé à l'IFN alpha seul chez des patients ayant des cancers du rein à cellules

claires métastatiques, qui n'avaient jamais été traités [111–112]. L'objectif principal dans les 2 essais était la survie globale. Les taux de réponse objective sont de 31% et de 25,5% dans les bras bevacizumab +IFN alpha contre 13% et 13,1 % dans les bras IFN alpha seul.

Dans la 1 ère étude, la survie sans progression est de 10,2 mois dans le bras Bevacizumab–IFN alpha contre 5,4 mois dans le bras IFN alpha seul ($p=0,001$).

La survie globale médiane est de 23,3 mois dans le bras combinaison contre 21,3 mois dans le bras IFN alpha seul. ($p=0,336$).

Dans cette étude, les patients n'ayant pas progressé sous placebo ont pu recevoir le bevacizumab après l'analyse intermédiaire.

Les résultats de la 2ème étude sont comparables avec une différence significative en terme de survie sans progression (8,5 contre 5,2 mois, $p<0,001$) et non en terme de survie globale (18,3 vs 17,4 mois, $p=0,069$).

3-7-3- LES ANTI m-TOR :

a. TEMSIROLIMUS:

C'est un inhibiteur de m-TOR (mammalian – Target Of Rapamycin) qui s'administre par voie intraveineuse à la dose de 25mg toutes les semaines.

La voie de signalisation m-TOR est une voie clé intracellulaire qui régule la prolifération, la croissance, la survie cellulaire et l'angiogénèse. Elle joue un rôle important dans les cancers du rein.

Dans un essai de phase III, chez des malades atteints d'un cancer du rein métastatique de mauvais pronostic selon la classification du MSKCC(Motzer), le Temsirolimus a été comparé à l'IFN alpha seul et à la combinaison Temsirolimus–IFN alpha [113]. L'objectif principal était la survie globale.

Les taux de réponse observées, sont de 4,8% dans le bras IFN alpha versus 8,6% dans le bras Temsirolimus et 8,1 % dans le bras IFN alpha plus Temsirolimus (p non significatif). La médiane de survie sans progression est de 1,9 mois dans le bras IFN

alpha, 3,8 mois dans le bras Temsirolimus et 3,7 mois dans le bras IFN alpha plus Temsirolimus.

La survie globale médiane est de 7,3 mois dans le bras IFN alpha, de 10,9 mois dans le bras Temsirolimus et de 8,1 mois dans le bras IFN alpha plus Temsirolimus (Hazard Ratio 0,73; $p = 0.008$).

b. L'Everolimus:

Il inhibe aussi la protéine m-TOR. L'Everolimus est un traitement oral qui se prend une fois par jour à la dose de 10mg.

Il a été comparé à un placebo dans une étude de phase III internationale, chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique ayant progressé après Sunitinib et/ou Sorafenib.

272 malades ont reçu l'Everolimus contre 138 dans le bras placebo. L'objectif principal de cette étude était la survie sans progression.

La seconde analyse intermédiaire ayant montré une différence significative en terme de survie sans progression de 1,8 mois dans le bras placebo versus 4 mois dans le bras Everolimus (hazard ratio 0,30 ; $p=0.0001$).

Les premiers résultats de la survie médiane globale ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes de patients (hazard ratio 0,83, $p=0,23$) [114].

L'everolimus a été instauré en 1 ère ligne chez un cas de carcinome papillaire, il a progressé après 10 mois de traitement.

B. LES INDICATIONS

Les recommandations du traitement varient en fonction de l'histologie tumorale et des groupes pronostic [76,115,116].

En première ligne : Le traitement à initier dépend du groupe pronostic auquel appartient le patient.

Histologie	Groupe pronostic	NCCN 2014	ESMO 2012
Cancer du rein à cellules claires	Pc bon ou intermédiaire	Sunitinib Beva + INFα Pazopanib Option: Sorafenib/ HD IL2 (patients sélectionnés)	Sunitinib Beva + INFα Pazopanib Option: Sorafenib/ HD IL2 (patients sélectionnés)
	Pc mauvais	Temsirolimus	Temsirolimus Option: Sunitinib / Sorafenib
Non à cellules claires		Clinical trial Temsirolimus (mauvais pc) Sorafenib Sunitinib Pazopanib Axitinib Everolimus Bevacizumab Erlotinib	Clinical trial Temsirolimus (mauvais pc) Sunitinib Sorafenib

En deuxième ligne, le traitement recommandé dépend du traitement reçu en première ligne ;

Traitement antérieur	NCCN 2014	ESMO 2012
Après Cytokines	Axitinib Sorafenib Sunitinib Pazopanib Temsirolimus Bevacizumab	Sorafenib Pazopanib Axitinib sunitinib
Après VEGFRi	Everolimus Axitinib Sorafenib Sunitinib Temsirolimus Bevacizumab pazopanib	Everolimus Axitinib Essai clinique Autres TKI

En troisième ligne :

- après une séquence thérapeutique utilisant 2 TKIs, l'everolimus constitue le standard [117],

- après une séquence thérapeutique utilisant un anti-VEGF et l'everolimus, un nouveau TKI ou le rechallenge avec le premier TKI constitue une option possible et recommandée.

C. LES COMPLICATIONS DES ANTIANGIOGENIQUES :

1. La toxicité cardio-vasculaire et l'HTA :

S'il existe une HTA préexistante et mal contrôlée, le Bévacicumab est contre-indiqué. Un traitement de l'HTA doit être envisagé en cas d'augmentation de la pression systolique de plus de 2 points. Si la TA n'est pas contrôlée, il faut envisager un arrêt temporaire du traitement.

Sur le plan cardiaque le Sunitinib doit être arrêté si la fraction d'éjection ventriculaire gauche est inférieure à 40% ou si elle diminue de plus de 20% par rapport à la valeur de base, s'il existe des signes d'insuffisance cardiaque gauche ou s'il apparaît une micro-angiopathie thrombotique [118].

2. La toxicité neurologique :

Il existe de rares cas d'encéphalopathie postérieure réversible (céphalées, altération des fonctions mentales, troubles visuels), liée à une rupture de la barrière hémato-encéphalique et à un œdème vasogénique de la substance blanche.

La responsabilité de l'HTA est mise en cause. Les symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement.

3. La toxicité rénale :

La protéinurie est peu fréquente avec le Sunitinib ou la Sorafenib (plus fréquente avec le Bévacicumab). Elle est souvent associée à une HTA. Il faut arrêter le

Bévacizumab si la protéinurie est supérieure à 2g/24h et /ou si l'HTA n'est pas contrôlée et/ou en cas de syndrome néphrotique.

Le Sunitinib peut donner des micro-angiopathies nécessitant l'arrêt du traitement. L'aggravation de la fonction rénale est probablement d'origine multifactorielle (toxicité liée aux injections des scanners, rein unique, âge, déshydratation...);

Avec le Sorafenib, on a la possibilité de poursuivre le traitement en diminuant la dose, alors qu'il s'agit de contre-indication formelle pour le Bévacizumab ou les inhibiteurs de mTOR.

4. Retentissement sur l'état général :

L'asthénie est la principale cause de réduction de la dose par le patient ou son médecin. L'asthénie (liée à une dysgueusie ou à une mucite) et l'amaigrissement (lié à l'asthénie, l'anorexie, la dysgueusie, la mucite ou les diarrhées) peuvent justifier un arrêt temporaire ou une réduction des doses jusqu'à récupération ou stabilisation.

L'asthénie représente 25% des complications notées dans notre étude avec un recours à la réduction de la dose chez un patient.

5. La toxicité gastro-intestinale :

Les diarrhées (d'une fréquence de l'ordre de 38% avec le Sunitinib et le Sorafenib) [119] sont invalidantes car répétées et impérieuses (4 à 8 selles par jour). Il faut se méfier du risque de déshydratation qui survient surtout après la troisième semaine et à n'importe quel moment du traitement.

Les diarrhées diminuent avec la diminution du traitement, mais ne réapparaissent pas toujours à sa reprise. C'est le cas de nos patients traités par le Sunitinib qui ont tous présenté une diarrhée d'intensité variable.

En cas de survenue de diarrhées de grade 3, on peut proposer une interruption du traitement pendant 7 jours pour permettre la résolution des symptômes, suivie d'une réintroduction avec réduction de la dose pendant 28 jours, puis une reprise à dose pleine par la suite en l'absence de perte de poids.

12,5% de nos patients ont présentés des diarrhées, c'est un pourcentage qui reste faible par rapport aux données de la littérature.

6. Le syndrome main-pieds :

Il est extrêmement fréquent, avec 3 grades :

- Grade 1 : engourdissement, dysesthésie, paresthésie, fourmillement et érythème, avec un inconfort n'empêchant pas les activités normales. la prise en charge repose sur des mesures de prévention.

- Grade 2 : érythème douloureux et œdème, avec inconfort limitant les activités normales. La prise en charge repose sur des mesures de prévention et de conseils dermatologiques.

- Grade 3 : desquamation humide, ulcération, phlyctène, douleurs importantes, avec un inconfort sévère qui empêche toutes activités normales.

Les rashes cutanés nécessitent une diminution de dose, plus rarement un arrêt temporaire du traitement.

Cette toxicité a été retrouvée chez 12,5% avec de faible grade, une prescription d'émollients a été faite en consultation avec une bonne évolution.

7. La toxicité muqueuse :

Il s'agit le plus souvent de mucites, atteignant la muqueuse buccale. La toxicité est différente de celle liée à la chimiothérapie. On les retrouve avec le Sunitinib et le Sorafenib, généralement après 3 semaines de traitement.

Cette toxicité est dose dépendante et est responsable d'une anorexie parfois très invalidante. Les autres muqueuses peuvent être également atteintes.

Dans notre série les mucites occupent le 2 ème rang après l'asthénie avec une fréquence de 18,7%.

8. Toxicité hématologique :

Il peut s'agir d'une thrombopénie, d'une neutropénie et/ou d'une lymphopénie. Ces anomalies hématologiques disparaissent rapidement durant la période de pause du traitement. Une numération-formule sanguine doit être réalisée avant chaque début de cycle.

Une lymphopénie et une anémie sévère (grade III ou IV) ne requièrent en principe pas de diminution de dose ou d'arrêt du traitement. Les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants et les anti-inflammatoires non stéroïdiens majorent le risque hémorragique lorsque survient une thrombopénie.

9. La toxicité endocrinienne :

Des anomalies hormonales sont présentes chez 85 % des patients : augmentation de la TSH, diminution de la T3 et de la T4.

Ces anomalies biologiques peuvent apparaître très précocement. L'incidence de l'hypothyroïdie semble augmenter de façon proportionnelle à la durée du traitement par sunitinib [120-121].

La thyroestimuline (TSH) doit être dosée avant le début du traitement puis tous les trois mois. La majorité des patients présentant une anomalie du bilan hormonal présenteront des symptômes d'hypothyroïdie : asthénie, anorexie, myxoedème, intolérance au froid.

Une hormonothérapie substitutive est parfois nécessaire, elle permet la disparition des symptômes liés à l'hypothyroïdie dans 50 % des cas.

Nos 2 patients ayant présenté une hypothyroïdie sous sunitinib, sont bien équilibrés sous traitement substitutif, et tolère bien la dose réduite de sunitinib qui a été jugé efficace selon les essais.

VIII- LE SUIVI

Le suivi du traitement chirurgical du cancer du rein a pour buts principaux de détecter les événements carcinologiques (récidive locale et à distance) et de suivre l'évolution de la fonction rénale

1- Les moyens

La surveillance est identique après néphrectomie élargie ou partielle [122].

Le sous-comité du CCAFU propose l'utilisation de protocole UISS.

Ainsi la surveillance est essentiellement basée sur : l'examen clinique, la créatinémie, le scanner thoraco abdominal

Algorithme UISS ^(13, 14)											
A- Tumeurs localisées											
Stade TNM	T1			T2	T3			T4			
Grade de Fuhrman	1-2		3-4		↓	1		>1			
ECOG PS	0	≥ 1	0	≥ 1	↓	0	≥ 1	0	≥ 1		
Risque	Faible		Inter			Élevé					
Survie à 5 ans	92 %		67 %			44 %					
B- Tumeurs métastatiques											
Stade TNM	N1M0			N2M0/M1							
Grade de Fuhrman	↓			1		2		3		4	
ECOG PS	↓			0	≥ 1	0	≥ 1	0	≥ 1	0	≥ 1
Risque	Faible			Inter	Faible		Inter		Élevé		
Survie à 3 ans	37 %			23 %	37 %		23 %		12 %		

Figure 17 : Risque de récurrence tumorale selon l'algorithme UISS

2-Le rythme

- Recommandations de l'AFU [123]:

Proposition de protocole de surveillance fondé sur le système UISS [57] à distance de la chirurgie pour cancer du rein

Examen physique, TDM thoraco-abdominal, créatininémie (+ clairance estimée selon MDRD)	
Faible risque	À 6 mois puis tous les ans pendant 5 ans, puis tous les 2 ans
Risque intermédiaire	Tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans pendant 2 ans, puis tous les 2 ans
Haut risque	Tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans pendant 5 ans, puis tous les 2 ans

- Recommandations NCCN [124]

IL consiste en un suivi tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans.

Il a été constaté dans notre étude que le suivi des patients opérés suit une codification rigoureuse.

CONCLUSION

Le cancer du rein est un cancer plutôt rare, il représente 2 à 3 % des cancers de l'adulte. Mais son incidence est en constante augmentation du fait de la diffusion des techniques d'imagerie.

Les recherches en biologie moléculaire ont permis d'en éclairer la genèse et d'affiner les données anatomopathologiques classiques.

L'utilisation répandue de l'imagerie, notamment l'échographie et la tomodensitométrie de l'abdomen, a multiplié la découverte de petites tumeurs rénales asymptomatiques permettant une prise en charge à un stade précoce. C'est là que le rôle du médecin généraliste se positionne pour contribuer à la découverte de tumeurs infracliniques.

L'avènement des thérapies ciblées a révolutionné la prise en charge du cancer du rein métastatique et localement avancé, remettant ainsi en cause la place de la néphrectomie élargie dans la séquence thérapeutique.

Les thérapies ciblées qui connaissent actuellement un large succès dans le traitement du CCR avancé et/ou métastatique ont d'abord suscité de réels espoirs pour les patients. Néanmoins, si elles permettent de prolonger la durée de vie des patients, ces traitements n'offrent que dans quelques rares cas une rémission complète de la maladie

La recherche doit encore progresser pour permettre une meilleure compréhension des mécanismes complexes mis en jeu dans le développement des tumeurs et dans leur survie. La caractérisation précise de la tumeur et de son environnement devrait permettre d'affiner la stratégie thérapeutique dans les années à venir, en améliorant la sélection des patients pour un traitement.

Le développement de nouvelles thérapies ciblées, l'élaboration de nouveaux schémas d'administration ou encore l'usage des thérapies ciblées combinées sont autant de perspectives de progrès pour les années à venir.

RESUME

RESUME :

Le cancer du rein, représente 2% à 3% des tumeurs malignes de l'adulte, c'est le 3ème cancer urologique après celui de la prostate et de la vessie. Dans 70% des cas, il s'agit d'une tumeur à cellule claires.

L'avènement des techniques d'imageries modernes, notamment la TDM et l'IRM, a facilité le diagnostic topographique et l'appréciation de l'extension de la tumeur.

Le traitement du cancer rénal a été révolutionné par le développement de la laparoscopie, la chirurgie conservatrice, les techniques mini-invasives (radiofréquence et la cryothérapie) et de la récente mise sur le marché de traitement antiangiogénique.

Nous disposons aujourd'hui de plusieurs années de recul pour évaluer l'impact de ces traitements sur la maladie.

A partir d'une étude rétrospective analytique d'une série de 23 malades suivis pour tumeurs du rein au service d'oncologie médicale au CHU HASSAN II de Fès entre Février 2009 et Décembre 2013, nous allons décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, ainsi que les résultats thérapeutiques et l'évolution des patients atteints de cette maladie.

Notre étude a permis de confirmer que le cancer du rein essentiellement le cancer rénal métastatique dont le pronostic a été longtemps très sombre, est aujourd'hui un cancer au pronostic moins sombre avec une survie globale plus prolongée marquée par une amélioration de la qualité de vie même si les effets secondaires restent nombreux.

ABSTRACT:

Kidney cancer accounts for 2 to 3 % of adult malignancies. It is the third most common urological malignancy after prostate and bladder cancer. Renal cell carcinoma is the most common type of kidney cancer in adults. It is often found in approximately 70 % of cases.

The advent of modern imaging techniques such as Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) has facilitated topographic diagnosis and staging of the tumor.

The treatment of renal cancer has been revolutionized by the development of laparoscopic conservative surgery, minimally invasive techniques (radiofrequency and cryotherapy) and anti-angiogenic therapy recently introduced into the market.

We now have ample time to assess the impact of these treatments on the disease.

Our study will describe the epidemiological, clinical, paraclinical , therapeutic results and evolution of patients with this disease by using an analytical retrospective study of a series of 23 patients undergoing follow up for kidney tumors at the Medical Oncology in the University Hospital Hassan II of Fez between February 2009 and December 2013,

Our study confirms that renal cancer, primarily metastatic renal cancer which has had a very poor prognosis for years, is now a cancer with a much better prognosis and a longer overall survival rate marked by an improvement in the quality of life although side effects remain.

ملخص

يمثل سرطان الكلي نسبة ٢ إلى ٣٪ من الأورام الخبيثة عند الإنسان. وهو ثالث أورام المسالك البولية بعد سرطان البروستاتة والمثانة. ٧٠٪ من الحالات عبارة عن أورام ذات خلايا واضحة. مكن ظهور تقنيات التصوير الحديثة مثل التصوير المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي من تسهيل التشخيص الطبوغرافي و تقييم مدى إنتشار الورم.

عرف علاج سرطان الكلي ثورة من خلال تطوير تقنيات الجراحة بالمنظار، الجراحة الجزئية، وكذا تقنيات بأقل تدخل جراحي (خصوصا الترددات الإشعاعية و العلاج بالتبريد). و حديثا الأدوية التي تستهدف كبح عملية تجديد الأوعية الدموية.

نتوفر حديثا على العديد من السنوات لتقييم تأثير هذه العلاجات على تطور المرض. من خلال دراسة تحليلية رجعية لسلسلة تتضمن ٢٣ مريضا تابعوا علاجهم بمصلحة الأنكولوجيا الطبية بالمركز الإستشفائي الجامعي بفاس في الفترة ما بين فبراير ٢٠٠٩ و دجنبر ٢٠١٣، سنحاول رصد الخاصيات الوبائية، السريرية، العلاجية و كذا تقييم تطور المرض عند المصابين بهذا الداء.

أكدت دراستنا أن سرطان الكلي خاصة المنتشر منه الذي كان تكهنه يعتبر مظلما جدا لمدة طويلة، أصبح الآن بمقدور المصاب به البقاء على قيد الحياة لمدة أطول مع تحسن في جودة الحياة بالرغم من تعدد الأعراض الجانبية.

ANNEXES

ANNEXE 1 :

FICHE D'EXPLOITATION :

Prise en charge des tumeurs du rein au sein du service d'oncologie médicale CHU Hassan II de Fès.

I – Données sociodémographiques :

- IP :
- N° dossier :
- Nom et Prénom :
- Sexe : Masculin Féminin
- Age :
- niveau socio-économique :

II–Antécédents :

1–personnels :

*médicaux : -diabète : oui non

- HTA : oui non

-IR chronique : oui non

-notion d'hémodialyse

-notion de greffe rénale

-prise médicamenteuse (AINS, Anticancéreux, Antalgiques)

-notion d'infection urinaire chronique ou à répétition : oui non

-antécédents de tumeur rénale : oui non

-son stade initial :

*chirurgicaux : oui non

*toxiques : -tabac : actif passif absent
sevré

-alcool : oui non

-irradiation antérieure : oui non

-additifs alimentaires : oui non

2–familiaux : -cas similaires dans la famille : oui non

-pathologie familiale connue : oui non

II–Motif de consultation

-Découverte fortuite : oui non

-Lombalgie : oui non

-colique néphrétique : oui non

-Hématurie : oui non

-masse lombaire : oui non

-douleurs osseuses : oui non

-AEG : oui non

III- Délai de consultation :

-mois

IV- Données cliniques :

1- Examen de l'état général :

-Etat général : Bon assez bon Mauvais
-OMS :
-Conjonctives : normalement colorées décolorées
-pâleur cutanéomuqueuse : oui non
-Amaigrissement : Oui Non
- Fièvre : Oui Non

2 - Examen uro-génital:

a) Inspection :

-hématurie : oui non
-Varicocèle : oui non
-OMI : oui non
-CVC : oui non
-Normale : oui non

b) Palpation :

- Douleur lombaire : oui non
-contact lombaire : oui non
-hépatosplénomégalie : oui non
-douleurs osseuses : oui non

c) Toucher pelvien :

Masse pelvienne : oui non
Douleur provoquée : oui non
Prostate (homme): normale hypertrophiée
Base vésicale : souple infiltrée

3-Examen des aires ganglionnaires : normal anormal

4-Reste de l'examen : normal anormal

IV - Examens para-cliniques diagnostic :

1-Echographie Rénale et abdominale:

-Réalisée : oui non
-Tumeur : oui non
- taille :
-nature : solide kystique
-Siège de la tumeur : Unilatérale Bilatérale
-Urétéro-hydronéphrose : Unilatérale Bilatérale Absente
- Envahissement loco régional : oui non
- Métastases : oui non
- Pathologies associées : Calcul Adénome

2-Echodoppler :

-Réalisé : oui non
-extension veineuse : oui non

2-Tomodensitometrie :

-Réalisée : oui

-tumeur rénale : oui non

-taille :

-l'extension de la tumeur :

Atteinte veineuse : oui non

Extension au niveau de la graisse péri rénale : oui non

Atteinte de la surrénale : oui non

Métastases hépatiques : oui non

Extension aux organes de voisinage : oui non

Ganglions locorégionaux : oui non

-Rein controlatéral :

Normal : oui non

Fonctionnel : oui non

-Urétéro hydronéphrose : Unilatérale Bilatérale Absente

- Stade TNM :

3- IRM :

Réalisée : oui non

Si oui : tumeur : oui non

Extension cave : oui non

Thrombus : cruorique : 1 néoplasique :

Extension aux organes de voisinage : oui non

adenopathies : oui=1 non=2

V-Bilan d'extension :

1-Tomodensitométrie thoracique :

-Réalisée : oui non

- Métastases pulmonaires : oui non

- Métastases médiastinales : oui non

- Métastases ganglionnaires : oui non

2 -Tomodensitométrie cérébrale : si signes d'appel

-réalisée : Oui Non

- Métastases cérébrales : oui non

3-scintigraphie osseuse :

-Réalisée : oui non

-Métastases osseuses : oui non

VI - Examen anatomopathologique

-Biopsie : Oui Non

-Pièce opératoire : Oui Non

-type histologique : CCC Tubulopapillaire Chromophobe Carcinome
des tubes collecteurs de Bellini

-Taille histologique (pT) :

- Grade de furhman : Oui Non

- Envahissement veineux : Oui Non
- Atteinte capsulaire : Oui Non
- %Composante sarcomatoïde :
- Nécrose : Oui Non
- Ganglions atteints histologiquement :
- Stade de la Tumeur : **PTNM**

VII- Bilan Biologique/pré-thérapeutique/de retentissement :

- Hémogramme: Anémie Oui Non
- Thrombopénie Oui Non
- Neutropénie Oui Non
- Créatininémie : Oui Non
- urée : oui non
- Insuffisance rénale : oui non
- Calcémie : normale élevée
- Taux de LDH : normal élevé
- bilan hépatique : correct non
- vitesse de sédimentation : normale élevée

VIII-PRONOSTIC :

- bon
- intermédiaire
- mauvais

IX - Traitement :

- chirurgie : oui non
- o Avant traitement systémique Après traitement systémique
- o Néphrectomie partielle : oui non
- o Néphrectomie totale : oui non
- o Chirurgie de métastases : oui non
- traitement ablatif : Oui Non
- o Cryoablation : oui non
- o Ablation par radiofréquence : oui non
- Chimiothérapie : oui non
- Si oui : protocole
- Immunothérapie : oui non
- Si oui : Molécule :
- Toxicité :
- Thérapie ciblée : oui non
- Si oui :
- ❖ Adjuvante néoadjuvante
- ❖ En 1ère ligne : Médicament :
- Toxicité :
- ❖ En 2ème ligne : Médicament :
- Toxicité :
- ❖ En 3ème ligne : Médicament :

Toxicité :
-Biphosphonates : oui non

-Radiothérapie:

- Radiothérapie antalgique : oui non
- Radiothérapie décompressive : oui non

X-Evolution :

- Rémission
- Réponse partielle
- Stabilité
- Progression
- Rechute
- Récidive

ANNEXE N°2 :

Les critères de réponse RECIST V1.1 :

Type de réponse	Critères
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none">• Disparition de toutes les lésions cibles• Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement



ANNEXE N° 3 :

Classification OMS 2004 des tumeurs des reins

12 Tumeurs épithéliales	
95 % C A R C I N O M E	<p>Carcinome à cellules claires 75% Carcinome papillaire 10-15% Carcinome chromophile 3-5% Carcinome à translocations Xp11 < 1% Carcinome kystique multiloculaire Carcinome des tubes collecteurs de Bellini Carcinome médullaire rénal Carcinome fusiforme et tubulo-mucineux Carcinome associé au neuroblastome Carcinomes inclassables 3-5%</p>
	<p><u>Oncocytomes 4%</u> <u>Adénomes papillaires (<0.5cm)</u></p>
37 Tumeurs non épithéliales/ mixtes/ tissus mous	

Classification OMS 2004 des tumeurs des reins

<p>Tumeurs à cellules rénales >90% adulte</p> <p>Tumeurs métanéphriques Adénome métanéphrique Adénofibrome, métanéphrique Tumeur stromale métanéphrique</p> <p>Tumeurs mésenchymateuses Prédominant chez l'enfant Sarcome à cellules claires Tumeur rhabdoïde Néphrome mésoblastique congénital Tumeur rénal ossifiante de l'enfant</p> <p>Prédominant chez l'adulte Leiomyosarcome (veine rénale inclus) Angiosarcome Rhabdomyosarcome Histiocytofibrome malin Hémiangioépicytome Ostéosarcome Angiomyolipome Angiomyolipome épithélioïde Leiomyome Hémianglome Lymphangiome Tumeurs cellulaires juxtaglomérulaire Tumeurs cellulaires interstitielles rénomédullaires Schwannome Tumeur fibreuse solitaire</p>	<p>Tumeurs néphroblastiques Restes néphrogéniques Néphroblastome Néphroblastome kystique partiellement différencié</p> <p>Tumeurs mixtes mésenchymateuse et épithéliale Néphrome kystique Tumeur mixte épithéliale et stromale Sarcome synovial</p> <p>Tumeurs neurales/ neuroendocrines Carcinoïde Carcinome neuroendocrine Tumeur neuroectodermique primitive Neuroblastome Phéochromocytome</p> <p>Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes Lymphome Leucémie Plasmocytome</p> <p>Tumeurs germinales Tératome Choriocarcinome</p> <p>Tumeurs métastatiques</p> <p>A part : Tumeurs du tractus urinaire</p>
---	---

ANNEXE N° 4 :

Indice de Karnofsky

- 100 % Etat général normal, aucune symptomatologie.
- 90 % Symptomatologie minime.
- 80 % Activité normale avec quelque effort.
- 70 % Incapable d'avoir une activité normale mais peut se soigner seul.
- 60 % A besoin d'aide de temps en temps, est capable de subvenir à la plupart de ses besoins. Au lit ou en fauteuil moins de la moitié de la journée.
- 50 % A besoin de beaucoup d'aide. Au lit ou en fauteuil plus de la moitié de la journée. Fait sa toilette seul.
- 40 % Ne peut plus se soigner seul. Nécessite une aide et des soins spéciaux.
- 30 % Hospitalisation nécessaire, incapable de faire sa toilette, mange seul.
- 20 % Traitement intensif nécessaire, doit être nourri.
- 10 % Le processus fatal progresse rapidement, moribond.

ANNEXE N°5 :

Performans status (maintenant plus utilisé bien que moins précis)

- 0 Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.
- 1 Activité physique diminuée mais malade ambulatoire et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.
- 2 Malade ambulatoire et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.
- 3 Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.
- 4 Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

BIBLIOGRAPHIE

- 1_ COULANGE C. Enquête épidémiologique sur les tumeurs du rein, Synthèse et recommandations en onco-urologie, monographie. Prog. Urol. 1993;3:200-2.
- 2_ INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2009): Plan cancer 2009 – 2013, [en ligne] <http://www.plan-cancer.gouv.fr> (Consulté le: 13 novembre 2012)
- 3_ Département de médecine. Unité d'anatomie université de Fribourg. M.Adé-Damilano: 2005-2006.
- 4_ SAMPAIO FJ. Renal anatomy. Urol Clin N Am 2000;27:585-607.
- 5_ HENRY N., SEBE P. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-001-C-10, 2008.
- 6_ ASSOUAD J, RIQUET M, FOUCAULT C, HIDDEN G, DELMAS V. Renal lymphatic drainage and thoracic duct connections: implications for cancer spread. Lymphology 2006;39:26-32.
- 7_ TOUCHARD G. Histologie fonctionnelle du rein. Encyclopédie médico-chirurgicale 1996 ; [18-016-A-10.
- 8_ RIBATTI D (2008): Judah Folkman, a pioneer in the study of angiogenesis, Angiogenesis, 11 (1): 3-10.
- 9_ BERGERS G, E. BENJAMEN L (2003): Tumorigenesis and the angiogenic switch, Nature Reviews Cancer, 3 (6): 401-410.
- 10_ MÉJEAN A, LEBRET T (2008): La cascade métastatique : angiogénèse et nouveaux concepts, Progrès en urologie, (Suppl. 7): S156-S166.
- 11_ FAIVRE S (2008): Thérapeutiques antiangiogéniques en cancérologie: L'angiogénèse tumorale, édité par Springer, Paris, France, chap.1, 9-13.
- 12_ FERON JG, ROUMIEUX M, POCARD M, ET AL. (2007): Angiogénèse normale et tumorale, Journal de chirurgie viscérale, 144 (HS3): 3-6.
- 13_ FEIGE JJ (2009): L'angiogénèse: Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire et leurs récepteurs, édité par John Libbey Eurotext et AMGEN, Montrouge, France, chap.1, 2-17.

- 14_ POUESSEL D, CULINE S, PATARD JJ (2008): Thérapeutiques antiangiogéniques en oncologie: Efficacité des antiangiogéniques dans le cancer du rein, édité par Springer, Paris, France, chap.6, 105–122.
- 15_ RAYMOND E (2008): Le Concept de cible en oncologie: Le Concept de cible, édité par John Libbey Eurotext et AMGEN, Montrouge, France, Préface, V–XI.
- 16_ POSTEL VINAY S, SORIA JC (2012): Le ciblage de la voie du VEGF: La voie du VEGF : les récepteurs au VEGF et leurs ligands, édité par John Libbey Eurotext, Montrouge, France, chap.1, 1–21.
- 17_ MÉJEAN A, LEBRET T (2008): Angiogenèse : l'exemple du cancer rénal, Progrès en urologie, (Suppl. 7): S309–314.
- 18_ BLOT E, DES GUETZ G (2008): Les thérapies ciblées: Le récepteur du VEGF, édité par Springer, Paris, France, chap.2, 57–78.
- 19_ MEJEAN.A,COULANGE C,DOUBLET JD,FENDLER J.P,DE FROMONT., HELENONO,LANG H,NEGRIER S,PIECHAUD T,SKOWRON A,VALERI A. Tumeur du rein. Prog. Urol.,12,num 5 supp 2,2002.
- 20_ Registre de cancer de Rabat
- 21_ Registre de cancer de casablanca
- 22_ MEJEAN.A. Epidémiologie des tumeurs du rein. Prog. Urol. 13 :1193,2003.
- 23_ POISSON J-F.,MEJEAN A.,HUPERTAN V.,CHRETIEN Y.,DUFOUR B.,THIOUNN N. Tumeurs du rein :étude monocentrique de 810 patients :évolution sur 15 ans. Prog Urol ,15 :1056–1061,2005.
- 24_ Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. Int. J. Cancer. 2005 mars 10;114(1):101–8.
- 25_ COUGHLIN SS., NEATON JD., RANDALL B., SENGUPTA A. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screening for the multiple risk factor intervention trial. Cancer, 1997, 79,11, 2171–2177.

- 26_ Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat. Rev. Cancer.* 2004 aout;4(8):579–91.
- 27_ Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat. Rev. Cancer.* 2004 aout;4(8):579–91.
- 28_ Méjean A, André M, Doublet JD, Fendler J–P, de Fromont M, Hélénon O, et al. [Kidney tumors]. *Prog. Urol.* 2004 nov;14(4 Suppl 1):997, 999–1035.
- 29_ LONGUEMAUX S.,RODRIGUES–LIMA F.,DUPRTE J–M. Carcinome à cellules rénales et facteurs environnementaux. *Prog Urol.*13 ,1194–1196,2003.
- 30_ DUDOSQ F.,LINKE C.,CARDOT V.,MERIA P.,DESGRANDCHAMPS F.,TEILLAC P. Carcinome rénal et trichloroéthylène. *Prog Urol.*15,525–528,2005.
- 31_ CANFIELD SE,KAMAT AM,SANCHEZ–ORTIZ RF,DETRY M,SWANSON DA,WOOD CG. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease(clinical stage TxN1M0):the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. *J .Urol.* 2006;175:864–9.
- 32_ Edeline J, Vigneau C, Patard J–J, Rioux–Leclercq N. [Signalling pathways in renal–cell carcinoma: fromthe molecular biology to the future therapy]. *Bull Cancer.* 2010;97:5–15.
- 33_ Khoo SK, Bradley M, Wong FK, Hedblad MA, Nordenskjold M, Teh BT. Birt–Hogg–Dube syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12–q11.2. *Oncogene.* 2001 aout23;20(37):5239–42.
- 34_ KOVACS G, FUZESI L, EMANUAL A, KUNG HF. Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1991 ; 3 : 249–55.
- 35_ MEARINI L, ZUCCHI A, PIZZIRUSSO G, COSTANTINI E, MEARINI E. Renal papillary adenocarcinoma with unusual metastases:case report and review of the literature. *Arch. Ital. Urol. Androl .*2004;76:88–90.

- 36_ BRETHEAU D.,LE CHEVALLIER E.,EGHAZARIAN C.,GRISONI V.,COULANGE C.
Pronostic significiance of incidental renal cell carcinoma.
Eur.Urol.,27,319,1995.
- 37_ BOSNIAK MA. Observation of small incidentally detected renal masses.
Semin. Urol.Oncol.13,267,1995.
- 38_ GIRAUD-RIBIERE S Les ponctions biopsies des petites tumeurs rénales sous
contrôle tomодensitométrique. Thèse ,Marseille 2000.
- 39_ WINGO PA. Bolden cancer statistics 1995. CA cancer, J Clin 1995;5:529-39.
- 40_ MOUDOUNI S. Cancer du rein de l'adulte. Ann Urol 1999;33:395-9.
- 41_ COULANGE C ., RAMBEAU JJ. Cancer du rein de l'adulte : clinique.Rapport du
97e Congrès de l'Association Française d'Urologie. Prog Urol 1997;7:807-
12.
- 42_ PRIN ET J.M., CHAUVEAU E., DUVA L D. Dysfonction hépatique avec
dilatation sinusoidale, anémie et thrombocytémie réversibles associées
à un adénocarcinome rénal non métastatique (syndrome de Stauffer) .
Sem. Hop. Paris., 1994 ; 70 : 26 -30 .
- 43_ HELENON O., DENYS A., MELKI P., LEVY P., CORREAS J.M., CORNUD F.,
MOREAU J.F. Diagnostic radiologique du cancer du rein de l'adulte. Feuil.
Radiol., 1993, 33, 339-359.
- 44_ NEGRIER S. Rôle de l'hypertension artérielle dans le cancer durein. Prog
Urol,13,1197-1198,2003
- 45_ GOLD P.J., FEFER A., THOMPSON J.A. Paraneoplastic manifestations of renal
cell carcinoma. Sem. Urol. Oncol., 1996, 14, 216222.
- 46_ Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kid-ney cancer:
a metabolic disease. Nat Rev Urol 2010;7:277-85.
- 47_ Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan
W, et al. Von Hippel - Lindau disease. Lancet 2003;361:2059-67.

- 48_ Maher ER, Neumann HPH, Richard S. Von Hippel – Lindau disease: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet 2011;19:617–23.
- 49_ Grubb RL 3rd, Franks ME, Toro J, Middleton L, Choyke L, Fowler S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. J Urol 2007;177:2074–9.
- 50_ Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, Glenn GM, Walther MM, Albert PS, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the Met proto-oncogene. J Urol 2004;172:1256–61.
- 51_ MOLINIE V, COCHAND-PRIOLLET B, STAROZ F, VIEILLEFOND A. Classification des tumeurs primitives du rein de l'adulte. Ann Pathol, 1998, 18 : 29–47
- 52_ DELAHUNT B.,EBLE J.N.,MCCREDIE M.R.,BETHWAITE P.B.,STEWART J.H.,BILOUS A.M. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. Hum.Pathol.,2001;32:590–595.
- 53_ DOUBLET J.D., PERALDI M.N., GATTEGNO B., THIBAUT P.,SRAER J.D. Renal cell carcinoma of native kidneys : prospective study of 129 renal transplant patients. J. Urol., 1997, 158, 42–44.
- 54_ JOHNSON C.D., DUNNICK N.R., COHAN R.H., ILLESCAS F.F. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. A. J. R.,1987,148, 59–63.

- 55_ SCHWARTZ L.H., PANICEK D.M., KOUTCHER J.A., BROWN K.T., GETRAJDMAN G.I., HEELAN R.T., BURT M.
Adrenal masses in patients with malignancy: prospective comparison of echo – planar, fast spin–echo, and chemical shift MR imaging. *Radiology*, 1995, 197, 421–425.
- 56_ GOHJI K., YAMASHITA C., UENO K., SHIMOGAKI H., KAMIDONO S.
Preoperative computerized tomography detection of extensive invasion of the inferior vena cava by renal cell carcinoma: possible indication for resection with partial cardiopulmonary bypass and patch grafting. *J. Urol.*, 1994, 152, 1993–1997.
- 57_ COULANGE .C, HARDWIGSEN.J , LE TREUT.P .
Cancer du rein : gestion des thrombus veineux. *Annales d'urologie* 40 (2006) S77–S8.
- 58_ TREIGER B.F.G., HUMPHREY L.S., PETERSON C. V., OESTERLING J.E., MOSTWIN J.L., REITZ B.A., MARSHALL F.F.
Trans–esophageal echocardiography in renal cell carcinoma: an accurate diagnostic technique for intracaval neoplastic extension. *J.Urol.*, 1991, 145, 1138–1140.
- 59_ BENCHEKROUNE.A. LACHKAR .A.,BENSLIMAN.L. ,SOUMANA . A . ,
FARIH M.H.,BELAHNECH.Z.,MARZOUK M.,FAIK.M.
Cancer du rein de l'adulte. *Ann Urol* 1998;32:119–27.
- 60_ JOUR A.,PATARD J.J.,CHOMPIN D.,ABBOU C.C
Métastases surrénaliennes à forme anévrysmale controlatérale d'un carcinome rénal. *Prog.Urol.* ,1998 ,8(8) :89–91.
- 61_ DOMEZ T .,KALE M.,OZYUREK Y.,ATALAY H.
Erythrocyte sedimentation rates in patients with renal cell carcinoma. *Eur.Urol.*,1992,21(suppl 1):51–52.

- 62_ Greene FL, Gospodarowicz M, Wittekind C, et al. American joint committee on cancer (AJCC) staging manual. 7th Edition. Philadelphia: Springer; 2009.
- 63_ Siemer S, Lehmann J, Loch A, Becker F, Stein U, Schneider G, et al. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. *J Urol* 2005; 173:33–7.
- 64_ Ficarra V, Novara G, Iafrate M, Capellaro L, Bratti E, Zattoni F, et al. Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (T3–4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome. *Eur Urol* 2007; 51:722–9.
- 65_ UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER (2010): TNM Classification des tumeurs malignes 7^{ème} édition, édité par Cassini, Paris, France
- 66_ Patard J-J, Baumert H, Correas J-M, Escudier B, Lang H, Long J-A, et al. [Recommendations Onco-Urology 2010: Kidney cancer]. *Prog. Urol.* 2010 nov; 20 Suppl 4: S319–339
- 67_ ISBARN H, KARAKIEWICZ PI. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2009; 19:247–57.
- 68_ KARAKIEWICZ PI, SUARDI N, CAPITANIO U, JELDRES C, FICARRA V, Cindolo L, et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55:287–95.
- 69_ GNARRA JR, TORY K, WENG Y, SCHMIDT L, WEI MH, LI H, et al. Mutations of the VHL tumor suppressor gene in renal carcinoma. *Nat. Genet.* 1994 ; 7 : 85–90.
- 70_ Cancer du rein de l'adulte (à propos de 141 cas) THESE N°: 164 UNIVERSITE MOHAMMED V FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT–
- 71_ Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: Cancer du rein

- 72_ Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182:844–53.
- 73_ Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and Efficacy of Partial Nephrectomy for All T1 Tumors Based on an International Multicenter Experience. *J Urol* 2004;171:2181–5.
- 74_ Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;171:1066–70.
- 75_ Patard JJ, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, et al. Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol* 2007;52:148–54.
- 76_ Escudier, T. Eisen, C. Porta, J. J. Patard, V. Khoo, F. Algaba, P. Mulders, V. Kataja Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines Published in 2012 – *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii65–vii71.B.
- 77_ Vandeput F, Perpete S, Coulonval K, Lamy F, Dumont JE. Role of the different mitogen-activated protein kinase subfamilies in the stimulation of dog and human thyroid epithelial cell proliferation by cyclic adenosine 5'monophosphate and growth factors. *Endocrinology* 2003; 144:1341–9.
- 78_ Blom JH, Van poppel H, Marchal JM, Jacqmin D, Schroder FH, DE Prijck, et al. radical nephrectomy with and without lymph. Node dissection: final results of EORTC Randomized phase 3 trial 30881 Editorial by Urs E. Studer and Frederic D. Birkhauser on pp, X–Y of this issue. *EUR Urol* 2009;55:28–34.
- 79_ The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol* 2009

- 80_ VALERI A. Apport de la néphrectomie élargie dans le cancer du rein. Prog Urol 2005 ;15 :1043-4 .
- 81_ N°53 – Tome 9 – mai/juin 2012 – RéfleXions en Médecine Oncologique
- 82_ Huang D, Ding Y, Li Y, et coll. Sunitinib acts primarily on tumor endothelium rather than tumor cells to inhibit the growth of renal cell carcinoma. Cancer Res 70:1053-62.
- 83_ Guix M, Granja N de M, Meszoely I, et coll. Short preoperative treatment with erlotinib inhibits tumor cell proliferation in hormone receptor-positive breast cancers. J Clin Oncol 2008;26:897-906.
- 84_ Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et coll. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. Cancer Cell 2009;15:232-9.
- 85_ Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et coll. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. Cancer Cell 2009;15:220-31 ;
- 86_ Haas NB, Uzzo R. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma. Curr Oncol Rep 2008;10:245-52.
- 87_ Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa2a compared with interferon alfa 2b alone for metastatic renal cell carcinoma. N Eng J med. 2001;345:1655-9.
- 88_ Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 2001;358:966-70.

- 89_ INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2012): CARMENA : Essai de phase 3 randomisé comparant un traitement anti-angiogénique (sunitinib) à une néphrectomie suivie d'un traitement antiangiogénique chez des patients ayant un cancer du rein métastatique d'emblé, [en ligne] <http://www.e-cancer.fr> (Consulté le: 4 septembre 2012).
- 90_ FENDLER JP. Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique. Prog Urol. 2005;15:1053-5.
- 91_ Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, Lam-pard JG, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. J Urol 2011;185:60-6.
- 92_ Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Pop-pel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol 2004;171:1071-6.
- 93_ Soga N, Yamakado K, Gohara H, Takaki H, Hiraki T, Yamada T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. BJU Int 2009;104:790-4.
- 94_ Shu Yan Huo A, Lawson Morris D, King J, Glenn D. Use of per-cutaneous radiofrequency ablation in pulmonary metastases from renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2009;16:3169-75.
- 95_ Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer 2011;117:2873-82.
- 96_ Kavolius JP. Resection of metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol
- 97_ A randomized trial of postoperative radiotherapy versus observation in stage II and III RCCA study by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. Scand J Urol Nephrol. 1987

- 98_ Khoo VS PL. Radiotherapy and supportive care. Oxford: Informa UK Ltd; 2007.
- 99_ Pouessel D, Culine S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. *Eur Urol* 2008;53:376–81.
- 100_ George and Stadler 2003 ;Phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in metastatic RCC with sarcomatoid features *J Clin Oncol* 2003;26:897–906
- 101– Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. *N Engl J Med.* 1998;338:1272–8.
- 102– Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, Audet P, Ghosn P, Patard JJ, et al. Neoadjuvant Sutent Induction Therapy May Effectively Down-Stage Renal Cell Carcinoma Atrial Thrombi. *Eur Urol* 2007;53:845–8. Epub 2007 Nov 20.
- 103_ Escudier B. traitement du cancer du rein : les resultats cliniques de Nexavar, *prog Urol* 2007 ;17 :150–3.
- 104_ Tinh QD , Cardinal E ,Gallina A, Perrotte P , Saad F , Karakiewicz PI, sunitinib relieves renal cell carcinoma spinal cord compression. *Eur Urol* 2007;51:1741–3.
- 105_ Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:3584–90.
- 106_ Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1061–8.

- 107_ Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356:2271–81.
- 108_ Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125–34.
- 109_ Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27:3312–8.
- 110_ Campbell SC, Novick AC, Bukowski RM. Treatment of locally advanced renal cell carcinoma. In *Campbell-walsh. Urology (vol2)* Philadelphia: sauuder Elsevier 2007p:1619–22.
- 111_ Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008;26:5422–8.
- 112_ Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115–24.
- 113_ Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008;372:449–56.
- 114_ Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al . Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl; abstr 4503).
- 115_ Escudier B, Albiges L, Sonpavde G. Optimal management of metastatic renal cell carcinoma: current status. *Drugs* 2013;73:427–38.
- 116_ Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:vii65–71.

- 117_ Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bra-carda S, et al. Ef À cacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double- blind, randomised, placebo- controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
- 118_ Levy BI. Microvascular plasticity and experimental heart failure. *Hypertension* 2006;47:827-9.
- 119_ Vandeput F, Perpete S, Coulonval K, Lamy F,Dumont JE. Role of the different mitogen-activated protein kinase subfamilies in the stimulation of dog and human thyroid epithelial cell proliferation by cyclic adenosine 5'monophosphate and growth factors. *Endocrinology* 2003; 144:1341-9.
- 120_ Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:81-3.
- 121_ Faris JE, Moore AF, Daniels GH. Sunitinib (sutent)-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report. *Thyroid* 2007; 17:1147-9.
- 122_ LAM J.S., LEPPERT J.T., FIGLIN R.A., BELLDEGRUN A.S. Surveillance following radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Curr. Urol. Rep.*, 2005 ; 6 : 7-18
- 123_ Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:1649-57.
- 124- Recommandations National Comprehensive Cancer Network 2014