



# PLAN

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES GRAPHIQUES</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>OBJECTIF</b> .....	<b>11</b>
<b>RAPPELS :</b> .....	<b>12</b>
I) <b>HISTORIQUE</b> .....	<b>13</b>
II) <b>ANATOMIE DU REIN :</b> .....	<b>14</b>
A) Organogénèse .....	<b>14</b>
B) Anatomie descriptive.....	<b>15</b>
C) Anatomie topographique .....	<b>21</b>
D) Vascularisation et innervation du rein .....	<b>28</b>
III) <b>HISTOLOGIE :</b> .....	<b>36</b>
A) Néphron .....	<b>36</b>
B) Glomérules .....	<b>38</b>
IV) <b>ANGIOGENESE DU CANCER DU REIN</b> .....	<b>39</b>
V) <b>EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU REIN</b> .....	<b>44</b>
A) Epidémiologie descriptive.....	<b>44</b>
B) Facteurs de risque.....	<b>45</b>
1) FDR liés au patient.....	<b>45</b>
2) FDR environnementaux.....	<b>48</b>
VI) <b>MOYENS DIAGNOSTIQUES DU CANCER DU REIN :</b> .....	<b>50</b>
A) Clinique .....	<b>50</b>
B) Paraclinique .....	<b>55</b>
1) La biologie .....	<b>55</b>
2) Examens radiologiques .....	<b>56</b>

3) Ponction biopsie rénale <sup>2</sup> .....	67
4) Bilan d'extension.....	68
VII ) ANATOMO PATHOLOGIE : .....	73
1) Carcinome à cellules rénales.....	73
2) Autres types de carcinomes rénaux .....	78
VIII) FACTEURS ET SYSTEMES PRONOSTIQUES : .....	81
1) Facteurs pronostiques .....	81
2) Systèmes pronostiques .....	84
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>86</b>
I) TYPE DE L'ETUDE .....	86
II) CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION : .....	86
1) Critères d'inclusion .....	86
2) Critères d'exclusion.....	86
III ) RECUEIL DES DONNEES.....	86
IV. ANALYSE STATISTIQUE : .....	88
V. Considérations éthiques : .....	88
<b>RESULTATS .....</b>	<b>89</b>
I) LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	90
1) Répartition des malades selon l'âge.....	90
2) Répartition des malades selon le sexe.....	91
3) Antécédents .....	92
4) Les facteurs de risque .....	93
II) LES DONNEES CLINIQUES : .....	94
1) Délai diagnostic.....	94
2) Circonstances de découverte.....	94
3) Symptomatologie.....	95

4) Examen physique.....	96
III) LES DONNEES PARACLINIQUES : .....	97
1) Bilan radiologique.....	97
2) Bilan biologique.....	100
3) La ponction biopsie rénale .....	102
IV) PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE : .....	103
1) Chirurgie .....	103
2) Traitement médical : thérapie ciblée.....	104
V) ANATOMOPATHOLOGIE : .....	109
1) Type histologique .....	109
2) Facteurs pronostiques .....	110
3) Les autres facteurs pronostiques.....	111
VI) EVOLUTION.....	111
DISCUSSION .....	112
I) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	113
II) ETUDE CLINIQUE .....	118
III) ETUDE PARACLINIQUE .....	122
IV) ANATOMOPATHOLOGIE .....	125
V) FACTEURS ET SYSTEMES PRONOSTIQUES.....	126
VI) PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	127
CONCLUSION.....	155
RESUME .....	158
ANNEXES .....	164
BIBLIOGRAPHIE .....	172

## LISTE DES ABREVIATIONS :

<b>AAG</b>	: antiangiogéniques
<b>AEG</b>	: altération de l'état général
<b>AJC</b>	: American joint committee
<b>BHD</b>	: Birt Hogg Dube
<b>CCR</b>	: Carcinome à cellules claires
<b>CRM</b>	: Cancer du rein métastatique
<b>ECUS</b>	: échographie avec contraste
<b>EORTC</b>	: European Organization for Research and Treatment Of Cancer
<b>HTA</b>	: hypertension artérielle
<b>NC</b>	: néphrectomie cytoréductrice
<b>NP</b>	: néphrectomie partielle
<b>NTE</b>	: néphrectomie totale élargie
<b>OMS</b>	: organisation mondiale de la santé
<b>PBR</b>	: ponction biopsie rénale
<b>PC</b>	: produit de contraste
<b>SG</b>	: survie générale
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>UICC</b>	: Union internationale contre le cancer
<b>VCI</b>	: veine cave inférieure
<b>VES</b>	: voies excrétrices supérieures
<b>VHL</b>	: Von Hippel Lindau

## LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Situation et projection des reins

Figure 2 : Morphologie externe du rein droit

Figure 3 : Vue antérieure du rein montrant sa configuration interne

Figure 4 : Loge rénale et région lombaire (vue de face)

Figure 5 : Rapports antérieurs des reins

Figure 6 : Rapports postérieurs des reins

Figure 7 : Vascularisation des reins

Figure 8 : Artères intra-rénales

Figure 9 : Vascularisation lymphatique des reins

Figure 10 : Innervation des reins

Figure 11 : Structure du néphron

Figure 12 : Glomérule

Figure 13 : Action des molécules ciblées

Figure 14 : Echographie rénale

Figure 15 : TDM : Carcinome à cellules rénales conventionnelles, rénal droit

Figure 16 : Carcinome volumineux à cellules rénales droit avec thrombus cave.  
Imagerie par résonance magnétique, séquence pondérée en T.

## LISTE DES GRAPHIQUES :

- Graphique 1 : Les caractéristiques des patients selon l'âge
- Graphique 2 : Répartition des patients selon le sexe
- Graphique 3 : Répartition des facteurs de risque dans la série
- Graphique 4 : répartition en fonction des circonstances de découverte
- Graphique 5 : répartition en fonction des signes fonctionnels
- Graphique 6 : Répartition en fonction des signes physiques
- Graphique 7 : Répartition en fonction de la localisation tumorale
- Graphique 8 : répartition en fonction de l'envahissement locorégional
- Graphique 9 : Répartition en fonction des métastases
- Graphique 10 : Répartition en fonction du site métastatique
- Graphique 11 : Répartition en fonction des anomalies biologiques
- Graphique 12 : Répartition en fonction des examens complémentaires
- Graphique 13 : Le traitement chirurgical
- Graphique 14 : La thérapie ciblée
- Graphique 15 : Répartition en fonction de la molécule utilisée
- Graphique 16 : Répartition en fonction de la tolérance de la thérapie ciblée
- Graphique 17 : Répartition en fonction des complications liées à la thérapie ciblée
- Graphique 18 : Répartition en fonction de réponse thérapeutique  
à la thérapie ciblée
- Graphique 19 : Répartition en fonction du type histologique
- Graphique 20 : Répartition en fonction du grade nucléaire de Fuhrman



# INTRODUCTION

Le cancer du rein représente 3% des tumeurs solides de l'adulte (1). Il est le troisième cancer urologique après celui de la prostate et des tumeurs urothéliales (2).

La grande majorité de ces tumeurs est représentée par les carcinomes à cellules claires. Malgré une augmentation des découvertes fortuites à un stade précoce, les formes d'emblée métastatiques ne sont pas rares et varient entre 10 à 40 % des cas. En outre, environ 30 % des patients deviendront métastatiques au cours du suivi après néphrectomie (3).

Le cancer du rein est connu pour sa radiorésistance et sa chimiorésistance, ce qui explique en partie le pronostic sombre des formes métastatiques avec une survie médiane allant de six à dix mois et un taux de survie à cinq ans inférieur à 10 % (3).

Jusqu'en 2006, le traitement du cancer du rein métastatique reposait principalement sur l'immunothérapie (interleukine 2 (IL-2) et INF- $\alpha$ ) avec ou sans chirurgie associée. Cependant, le taux de réponse tumorale sous immunothérapie reste faible (4) .

Les principales localisations secondaires sont les poumons, le foie, les os et le cerveau. En cas de localisation unique, le traitement est avant tout chirurgical quel que soit l'organe atteint avec des rémissions parfois longues.

En situation pluri métastatique, le traitement fait appel désormais aux antiangiogéniques dont l'avènement a révolutionné la prise en charge du cancer du rein métastatique ces dix dernières années.

Dès lors, les stratégies de première et deuxième ligne n'ont pas cessé d'être rediscutées, en tenant compte des nouvelles molécules sur le marché et des résultats des différents essais thérapeutiques (3).

Le récent développement des thérapies ciblant l'angiogenèse tumorale a transformé le pronostic des patients atteints d'un cancer du rein métastatique (CRM). Ces nouveaux traitements ont permis d'augmenter la survie des malades et se sont rapidement imposés comme le standard des traitements de première ligne du CRM (5).

Ils ouvrent une nouvelle ère dans la prise en charge des patients et nécessitent une remise en question des stratégies thérapeutiques utilisées jusqu'à présent. En effet, les thérapies ciblées ont une efficacité propre sur la tumeur primitive.

D'autre part, une chirurgie première peut engendrer certains inconvénients potentiels : retard à l'instauration du traitement systémique, morbidité.

Enfin, en association avec les thérapies ciblées, le concept de néphrectomie de cytoréduction et son impact en termes de survie doivent faire leurs preuves. Dans ce contexte, la réévaluation de la place et de l'intérêt de la chirurgie notamment de la néphrectomie semble indispensable.

L'objectif de l'étude CARMENA était de déterminer, si, pour les patients atteints d'un cancer du rein métastatique, un traitement par SUNITINIB seul était ou non équivalent à l'approche traditionnelle associant la chirurgie et la thérapie ciblée. Il s'agissait donc d'une étude de « non infériorité », c'est-à-dire d'un essai visant à vérifier que le choix de ne pas faire subir de chirurgie aux patients n'entraînait pour eux aucune perte de chance.

Il a été montré que le Sunitinib seul n'était pas inférieur à la NC + Sunitinib chez les patients atteints d'un CRM de pronostics intermédiaire ou mauvais.

**OBJECTIF :**

L'objectif de notre travail est de mettre le point sur les nouveautés thérapeutiques et leur recommandation dans le CRM ainsi que de discuter la possibilité de l'application de ces nouvelles recommandations dans notre contexte et de soulever les difficultés de leur implémentation.

# RAPPELS

## I-HISTORIQUE :

Le premier cas de cancer du rein publié remonte à 1810, découvert lors de l'autopsie d'une femme enceinte de 35 ans. La première classification des tumeurs du rein a été proposée dès 1841 par Pierre François Olive Rayer (6).

En 1963, Robson a mis en place les bases de la néphrectomie totale élargie (NTE) systématique pour tout cancer du rein. Elle consistait à retirer le rein, la graisse péri rénale, la surrénale et le curage ganglionnaire. Cette intervention s'est imposée par sa simplicité, respect du principe oncologique sans grande preuve scientifique (exérèse passant au large de la tumeur) (7).

La chirurgie conservatrice, quant à elle, a été sollicitée bien avant.

C'est en 1932 qu'on a appliqué les principes de la chirurgie conservatrice dans les cas où le rein restant était incapable d'assurer une fonction suffisante (1).

En 1950, Vermooten a posé les fondements de la chirurgie rénale conservatrice moderne pour cancer (8).

En 1990, Clayman et Ferry ont réalisé la 1ère néphrectomie partielle (NP) laparoscopique transpéritonéale. En 1993, Gaur a réalisé la 1ère NP laparoscopique rétropéritonéale (7).

Le XIXème siècle a été marqué par l'avènement de la biologie moléculaire modifiant ainsi le profil thérapeutique du cancer du rein. En effet, en 1976 l'interleukine 2 a été découverte par MORGAN, constituant pendant plusieurs années le traitement de choix du cancer du rein métastatique (9).

## II-ANATOMIE DU REIN:

### A-Organogénèse :

Le rein se développe classiquement en trois parties selon une suite temporelle : pronéphros, mésonéphros et métanéphros.

- Pronéphros : qui apparaît vers la 3<sup>ème</sup> semaine, a un rôle rudimentaire et non fonctionnel, il disparaît vers les 4<sup>ème</sup> semaines.
- Mésonéphros ou rein transitoire : assure la fonction épuratrice de la 4<sup>ème</sup> semaine vers la 8<sup>ème</sup> semaine, puis dégénère.
- Métanéphros ou rein définitif : se développe de 2 structures différentes, le diverticule métanéphrotique et le mésoblaste métanéphrotique, qui évoluent en 3 phases de la 5<sup>ème</sup> vers la 32<sup>ème</sup> semaine :
  - ✚ La phase d'induction : le diverticule métanéphrotique va donner l'uretère, le bassin et les tubes collecteurs. Le mésoblaste va donner les néphrons et la capsule rénale.
  - ✚ La phase d'ascension : Initialement le métanéphros se développe au niveau lombo-sacré. Or les reins sont en position lombaire. On a donc une ascension du rein et au cours de cette ascension l'uretère va s'allonger.
  - ✚ La phase de rotation : au cours de son ascension, le rein va subir une rotation de 90°. Ainsi, son bord qui était en dedans va se diriger en arrière puis en dehors. Il va subir aussi une double obliquité ramenant son pôle inférieur en arrière et en dehors.

## **B. Anatomie descriptive :**

Le rein est de couleur rouge brunâtre, de consistance ferme, entouré d'une capsule lisse et résistante, ovoïdes, dits « en haricot » :

### **1-Dimensions :**

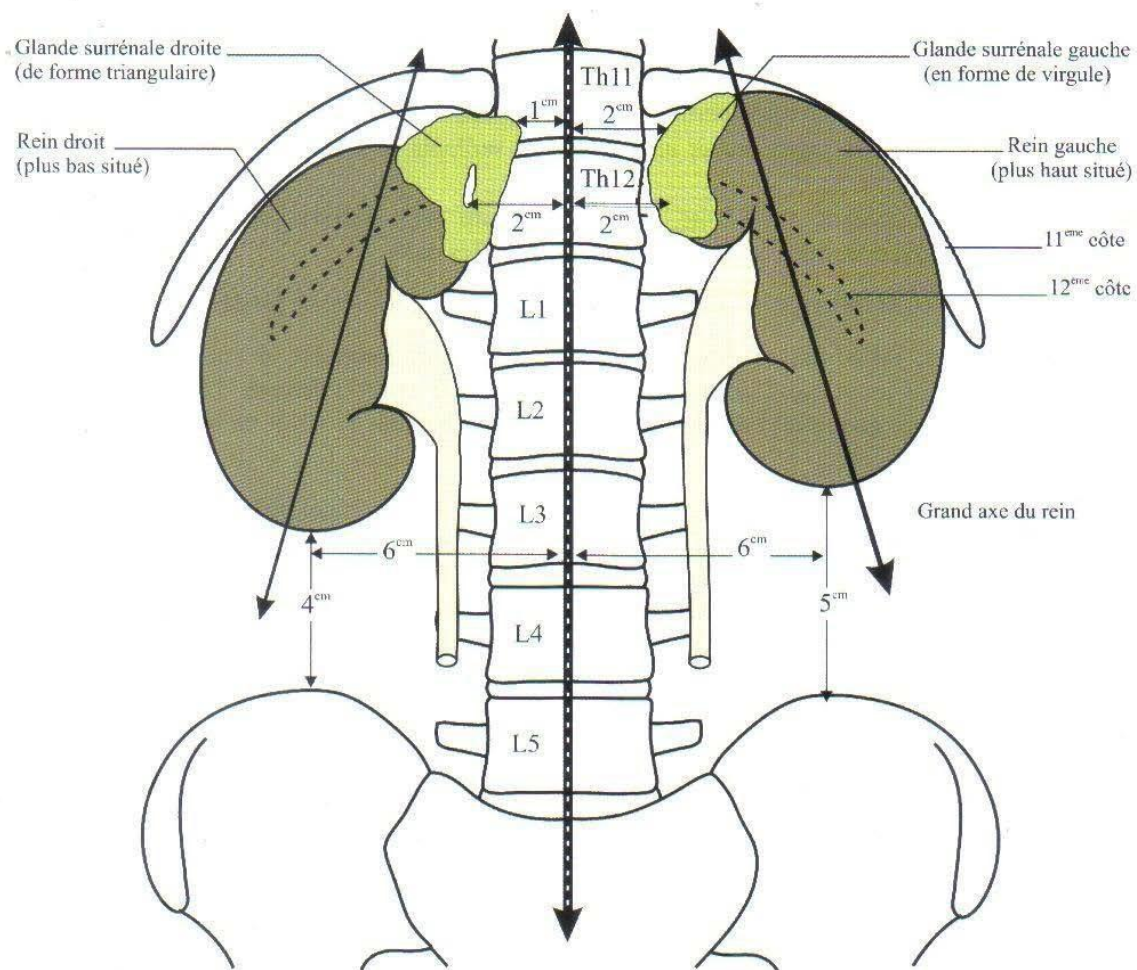
- 12 cm de hauteur
- 6 cm de largeur
- 3 cm d'épaisseur
- Poids : 150 gr chez l'homme, 130 gr chez la Femme

### **2-Situation et projection :**

Les reins sont situés au niveau de la partie haute de la région rétro péritonéale latérale, de chaque côté de la colonne vertébrale, à la hauteur des vertèbres thoraciques T11 et T12, et des vertèbres lombaires L1 et L2. Le rein droit étant plus bas situé, que le rein gauche, il s'étend du bord inférieur de la 11ème côte au processus costiforme de la 3ème vertèbre lombaire.

Le rein gauche, s'étend du bord supérieur de la 11ème côte au bord inférieur du corps de la 3ème vertèbre lombaire.





**Figure 1 :Situation et projection des reins (10)**

### **3- Configuration externe : (11)**

Le rein a la forme d'un haricot, avec 12cm de longueur, 6 cm de largeur, 3 cm d'épaisseur et pèse environ 140 grammes chez l'homme et 125 grammes chez la femme.

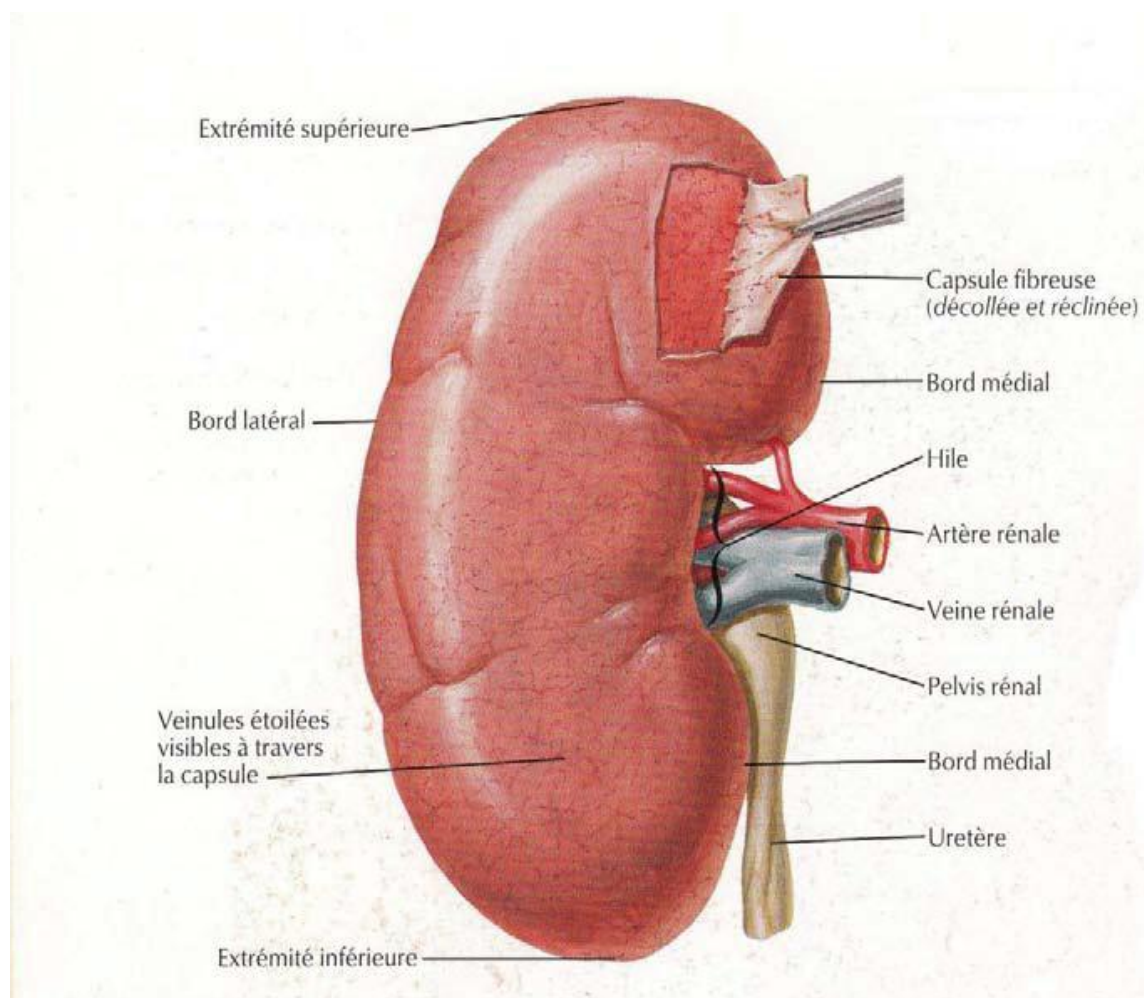
La surface des reins est lisse chez l'adulte et polylobulée chez l'enfant. Leur couleur est rouge sombre, leur consistance est ferme.

Il présente à décrire :

- Deux faces (antérieure et postérieure).
- Deux bords (latéral et médial).
- Deux pôles (supérieur et inférieur).

Le bord latéral, régulier et convexe, est appelé convexité du rein. Le bord médial, échancré, et creusé d'une cavité dans sa partie moyenne : le sinus rénal. L'ouverture du sinus rénal est appelée hile rénal, il contient les éléments du pédicule rénal et délimite les voies excrétrices supérieures (VES) intra rénale et extrarénale, appelées également VES intra sinusale et extra sinusale. Les deux rebords du hile rénal sont appelés lèvres : antérieure (ou ventrale) et postérieure (ou dorsale) (Figure2).

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. Ces éléments anatomiques sont intéressants à connaître pour mieux comprendre la stadification des cancers rénaux.



**Figure 2 : Morphologie externe du rein droit(10)**

A. Face antérieure.

B. Bord médial avec le hile rénal.

C. Face postérieure, avec projection des limites du sinus rénal.

1. Pôle supérieur

2. Pôle inférieur

3. Lèvre antérieure du hile.

4. Lèvre postérieure du hile

5-Hile

6. Projection du sinus rénal

#### **4- Configuration interne : (11)**

Les reins sont constitués d'un parenchyme qui entoure le sinus rénal. Une coupe frontale du rein permet de reconnaître trois principales parties, de dehors en dedans :

-La capsule : membrane fibreuse et résistante qui tapisse le parenchyme en superficie. Elle se réfléchit au niveau du hile et recouvre les parois du sinus. Cette capsule est facile à isoler du parenchyme.

-Le parenchyme rénal : est composé de deux zones de structure distincte :

- Le cortex : zone de filtration glomérulaire, de couleur rouge jaunâtre et de consistance friable. Cette zone mesure 1 cm d'épaisseur, de la base des pyramides rénales à la capsule, et comprend une portion qui s'insinue entre les pyramides de Malpighi, appelée : colonnes de Bertin. Il comporte les glomérules, les tubules contournés proximaux et distaux, et le tube collecteur (C'est le siège de la majorité des cancers rénaux).
  - La médullaire : de couleur rouge foncé, elle est constituée de zones triangulaires appelées pyramides de Malpighi (Ces pyramides peuvent être le siège des carcinomes des tubes de Bellini). Elles contiennent les tubules rénaux et les tubes collecteurs. Leur sommet forme au niveau du sinus des saillies arrondies : les papilles.
- Le sinus : c'est une cavité qui contient les ramifications du pédicule rénal et la VES intra rénale ou intra sinusale. Ses parois sont constituées de parenchyme rénal. Elles sont irrégulières et faites de saillies coniques, les papilles rénales. Entre les papilles, le parenchyme forme des bourrelets appelés colonnes rénales recouvertes par la capsule.



## **5-Direction et orientation:**

Le grand axe vertical est oblique de haut en bas et de dedans en dehors. L'axe transversal n'est pas situé dans un plan frontal mais oblique en arrière et en dehors, si bien que le sinus du rein regarde en avant, la face antérieure étant orientée en avant et en dehors, la face postérieure en arrière et en dehors

## **C – ANATOMIE TOPOGRAPHIQUE :**

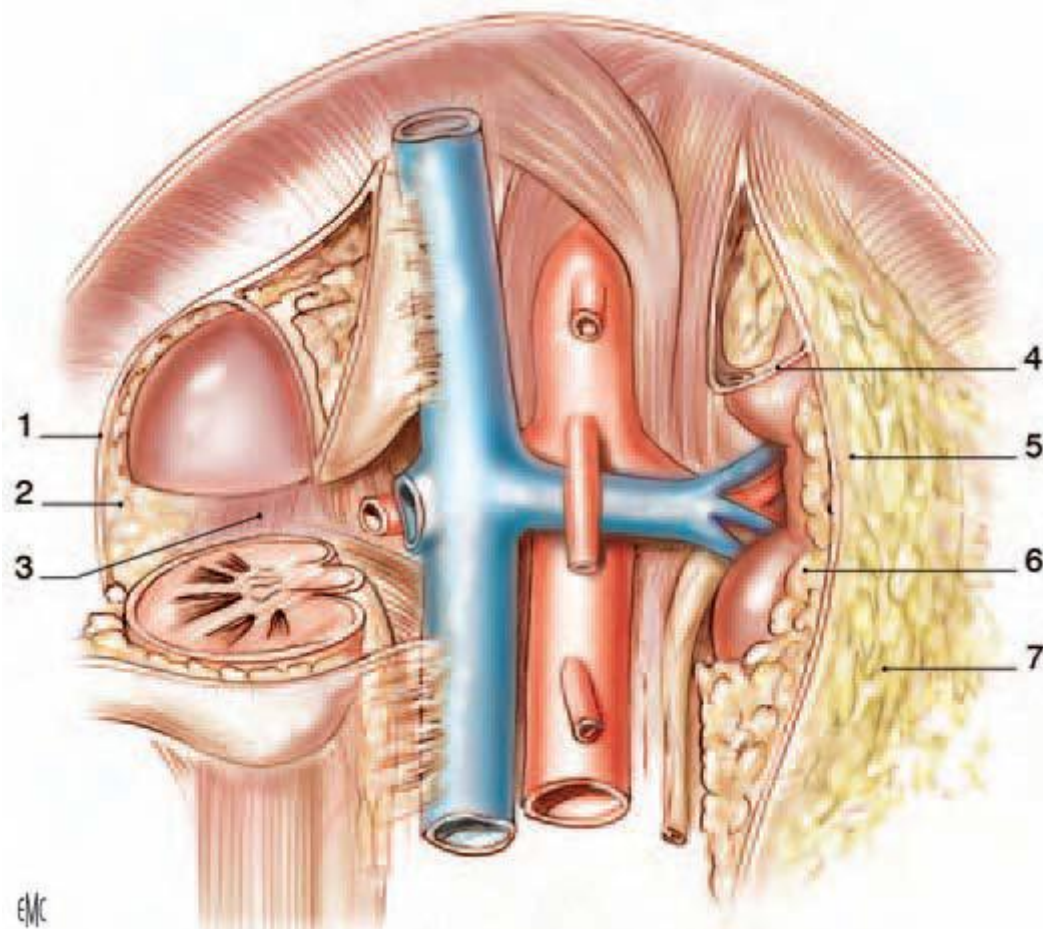
### **1 – Moyens de fixité, fascia rénal et capsule adipeuse :(11)**

Les moyens de fixité des reins sont le pédicule rénal et le fascia rénal. L'orientation transversale des pédicules rénaux, qui s'oppose à la force de pesanteur, montre que les reins sont également maintenus par une enveloppe fibreuse solide, le fascia rénal. Les reins apparaissent ainsi suspendus et mobiles puisqu'ils suivent les mouvements respiratoires.

Le fascia rénal est une condensation du tissu conjonctif rétropéritonéal délimitant la loge rénale. Celle-ci contient le rein, son pédicule, la glande surrénale et la capsule adipeuse du rein. Le fascia rénal se compose de deux feuillets, prérenal et rétrorenal, qui sont en continuité et entourent le rein et sa capsule adipeuse. Le feuillet pré renal (ou fascia de Gerota) est fin et adhère au péritoine pariétal postérieur par l'intermédiaire des mésocôlons, ascendant à droite et descendant à gauche. Le feuillet rétro renal (ou fascia de Zuckerkandl) est plus dense et résistant. Il est séparé de la paroi abdominale postérieure par de la graisse, sauf médialement où il fusionne avec le fascia iliaque du muscle grand psoas. La loge rénale est ainsi fixée à la paroi abdominale postérieure, et la capsule adipeuse du rein est au contact du muscle grand psoas.

Les deux feuillets se rejoignent au pôle supérieur et englobent la glande surrénale qui est séparée du reste de la loge rénale par une fine cloison intersurrénalorénale. Latéralement, les deux feuillets fusionnent en arrière de la convexité du rein. Ils se prolongent caudalement sans s'unir et forment un prolongement graisseux de la capsule adipeuse du rein. Sur la ligne médiane, le feuillet antérieur est adhérent au pédicule vasculaire de sorte que les loges rénales droite et gauche ne communiquent pas.

La capsule adipeuse du rein ou graisse péri rénale est une graisse jaune pâle, presque fluide, à la différence de la graisse para rénale plus compacte, située en dehors de la loge rénale. Elle s'infiltré entre les éléments du pédicule rénal, dans le sinus rénal et autour de la VES. Elle est vascularisée par le cercle vasculaire péri rénal et permet au rein d'être mobile à l'intérieur de sa loge.



**Figure 4 : Loge rénale et région lombaire (vue de face)(11)**

- |                        |                                 |
|------------------------|---------------------------------|
| 1. Fascia rénal        | 4-feuillet inter surrénalorénal |
| 2. Feuillet rétrorénal | 5-Feuillet prérenal             |
| 3-Muscle grand psoas   | 6- Capsule adipeuse             |
| 7. Graisse para rénale |                                 |



## **2-Situation et rapports :**

### **a .Situation :**

Les reins sont situés dans l'espace rétropéritonéal de chaque côté :

- Rein droit : Bord inférieur de T11 – Bord inf. du processus transverse de L3
- Rein gauche : Bord supérieur de T11 – Bord sup. du processus transverse de L3.

Ainsi, le rein droit est situé une ½ vertèbre plus bas que le rein gauche, dû à la position du foie.

### **b-Rapports :(12)**

Le rein est contenu dans une loge fibreuse formée par le fascia sous péritonéal. Ce dernier forme en dehors du rein une lame fibreuse dense ; le fascia péri rénal qui se divise en deux feuillets : l'un antérieur, l'autre postérieur, plus épais, appelé fascia de Zuckerkandl et adhérent en haut au diaphragme.

### **b-1-Rein droit :**

#### **a- Face postérieure :** Essentiellement :

- La plèvre.
- La paroi lombaire.
- Les fibres verticales du diaphragme.
- Le cul de sac costo-diaphragmatique postérieur.
- La 12ème côte.
- Le psoas.
- Le muscle carré des lombes.
- L'aponévrose postérieure du transverse renforcée par le ligament lombo-costal de Henle qui sert de repère au cours de l'abord chirurgical du rein pour éviter d'ouvrir le cul de sac pleural.

**b-Face antérieure :**

- En haut : la face inférieure du lobe droit du foie.
- En bas : l'angle colique droit, accolé par le fascia de Toldt droit devant le pôle inférieur du rein. En dedans : la partie externe du deuxième duodénum, accolée par le fascia de Treitz.

**c- Le pôle supérieur :**

Recouvert en dedans par la surrénale, il répond au diaphragme et au foie.

**d- Le pôle inférieur :**

Il répond à l'angle colique droit ou au colon ascendant.

**e-le bord externe :**

Répond en arrière au diaphragme et en avant au foie.

**f-le bord interne :**

Essentiellement la veine cave inférieure (VCI), unie au hile par la veine rénale (VR). Ainsi, au-dessus du hile, la VCI est plus proche du rein qu'en dessous.

**b-2-Rein gauche:****a-Face postérieure :**

Les rapports sont les mêmes qu'à droite, mais la partie thoracique du rein est plus grande (la moitié au minimum), puisque le rein gauche est plus haut situé.

**b-Face antérieure :**

La racine du mésocolon transverse permet de distinguer trois parties :

- La partie supérieure : au-dessus du mésocolon transverse, elle répond au pancréas, à l'arrière cavité des épiploons et au pédicule splénique.
- La partie moyenne : au niveau même de la racine et juste en dessous, elle répond au colon transverse et à son méso.
- La partie inférieure : au-dessous du mésocolon, elle répond au mésocolon descendant accolé par le fascia de Toldt gauche et aux anses grêles parfois. Il faut signaler que pour exposer la veine rénale gauche, l'angle colique gauche

doit être décollé et il faudra refouler l'estomac en dedans, la rate et la queue du pancréas vers le haut.

#### **c-Bord externe :**

Le bord externe du rein revêtu par le péritoine pariétal postérieur, forme à gauche comme à droite la gouttière pariéto-colique.

De haut en bas il répond :

- Au bord inféro-interne de la rate.
- A l'angle colique gauche, fixé au diaphragme par le ligament phréno colique gauche ou « sustentaculum lienis ».
- Au colon descendant.

#### **d-Bord interne :**

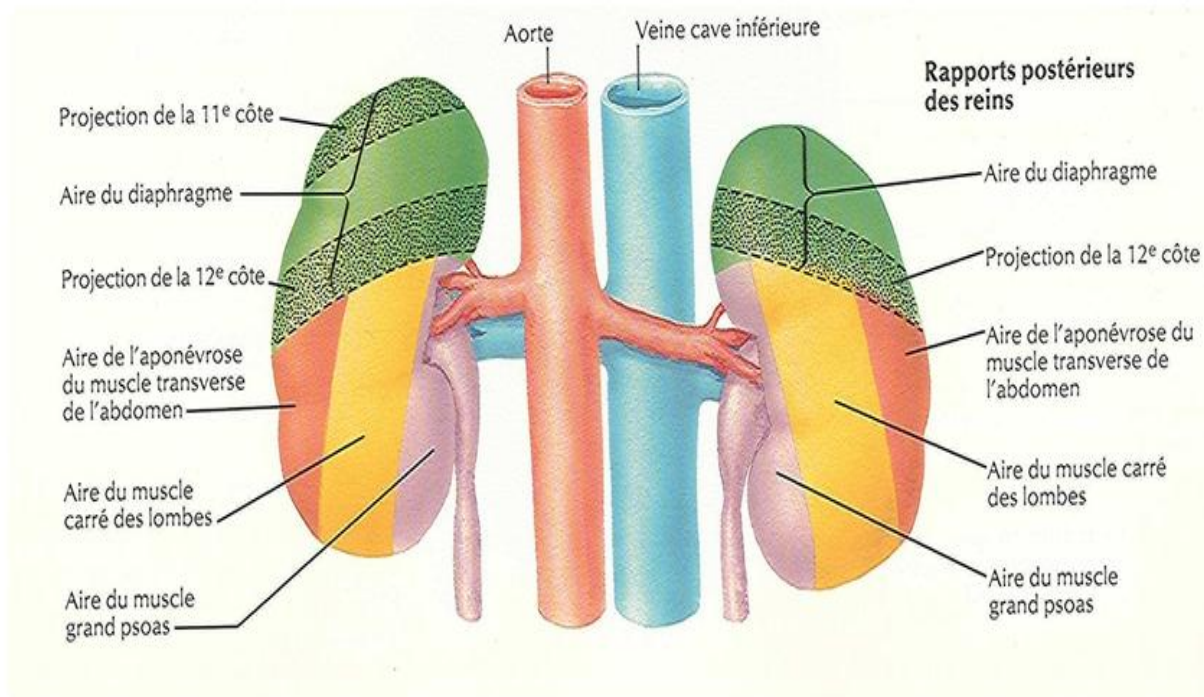
Il répond essentiellement à l'aorte plus à distance que n'est la veine cave inférieure du rein droit, unie au hile par le pédicule rénal gauche. Au-dessus du hile, le rapport est représenté par la surrénale gauche dans la loge rénale. Au dessous du hile, les rapports sont l'uretère gauche, les vaisseaux spermatiques, l'angle duodéno-jéjunal et le 4ème duodénum plus en dedans.

#### **e-Le pôle supérieur :**

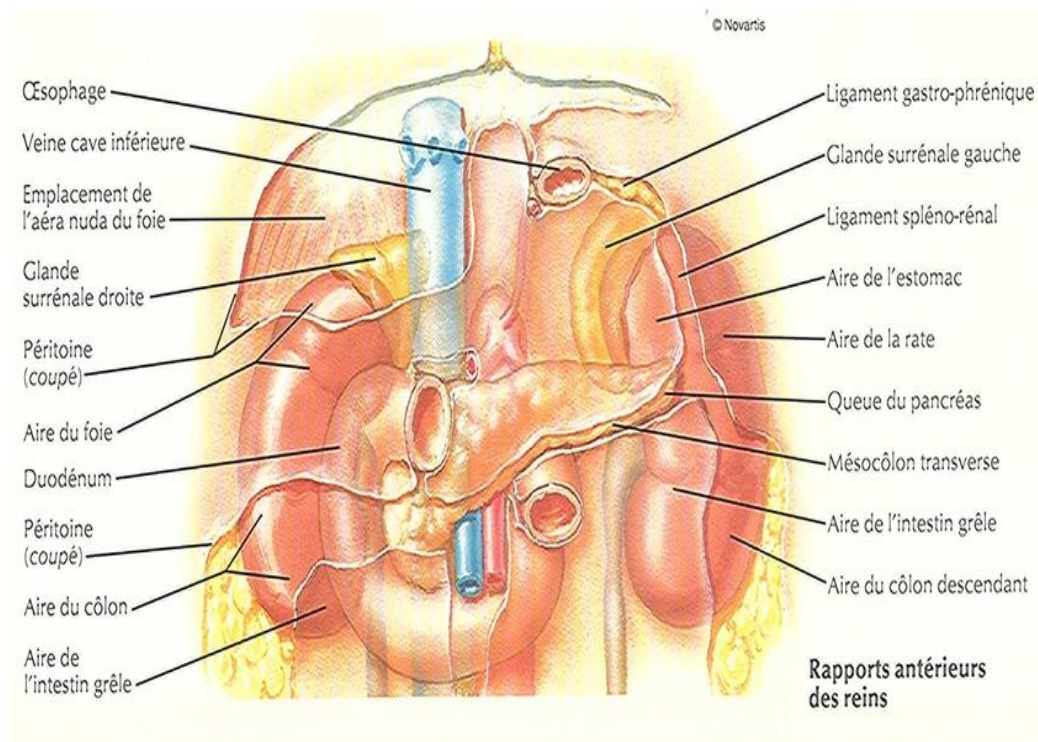
Recouvert en dedans par la surrénale, il répond au sommet de la rate.

#### **f-Le pôle inférieur :**

Il est recouvert par le méso colon descendant



**Figure 5 : Rapports antérieurs des reins**



**Figure 6 : Rapports postérieurs des reins**

## D- LA VASCULARISATION ET L'INNERVATION DU REIN:

### 1-Vascularisation artérielle:(11)

Assurée essentiellement par l'artère rénale Elle vascularise le rein mais aussi le segment initial de l'uretère et une partie de la glande surrénale.

**a-Origine :** Bord latéral de l'aorte, à la partie inférieure de L1 ou disque intervertébral L1-L2.

**b-Trajet :**

- À droite : elle est d'une longueur de 7 cm et d'un diamètre de 7 mm, elle est oblique en latéral et en caudal, décrivant une courbe à concavité dorsale en se moulant sur la saillie du corps vertébral et du psoas et croise la face dorsale de la VCI.
- À gauche : même diamètre (7mm) mais plus courte : 5 cm environ. Elle est masquée en avant par la veine rénale gauche.

**c-Terminaison :** Se fait des deux côtés, un peu avant d'atteindre le bord médial du bassin (ou pelvis rénal) par deux branches terminales:

- **Pré-pyélique :** ventrale, volumineuse, qui se divise en 3 ou 4 branches qui vascularisent la partie ventrale du rein et qui donne une artère polaire inférieure (qui peut naître directement de l'aorte).
- **Rétro-pyélique :** qui donne 3 à 5 branches qui vascularisent la partie dorsale du rein.

Elle donne aussi une artère polaire supérieure.

La distribution intra parenchymateuse : A l'intérieur du parenchyme rénal, les artères pré et rétro pyéliques donnent des artères interpapillaires, des artères interpyramidales, des artères radiées et des artères glomérulaires.

La vascularisation rénale est de distribution radiaire et terminale, elle est responsable en cas de lésion vasculaire de l'ischémie du territoire intéressé.

### **d- collatérales :**

Chaque artère rénale donne plusieurs branches collatérales :

- Une artère surrénale inférieure pour la glande surrénale.
- Un rameau urétéral pour l'uretère lombaire. ∅ Des rameaux nodaux pour les nœuds lymphatiques.
- Des rameaux capsulo adipeux pour la graisse péri rénale

Il existe autour de la convexité des reins un cercle artériel exo rénal qui est un ensemble de rameaux anastomotiques.

A partir de ce cercle, quelques rameaux peuvent traverser la capsule, mais ce réseau est insuffisant pour assurer la vascularisation rénale en cas d'obstruction de l'artère rénale. Outre l'artère rénale, ces rameaux peuvent avoir pour origine l'artère surrénale inférieure, le rameau urétéral, l'artère gonadique, une artère colique supérieure, des artères lombaires, voire l'aorte abdominale.

### **e-Variations des artères rénales :**

Dans 75 % des cas, il existe une seule artère rénale naissant de l'aorte abdominale et rejoignant le hile rénal. Il existe des variations dans le nombre des artères, dans leur niveau d'origine sur l'aorte abdominale, dans leur mode de division et dans leur trajet. Lorsqu'une artère gagne directement l'un des pôles sans cheminer par le hile, elle est appelée artère polaire (supérieure ou inférieure). Lorsqu'elle est unique, l'artère rénale peut également se diviser précocement, avant le hile rénal.

## **2-Vascularisation veineuse :(11)**

Assurée essentiellement par les veines rénales qui sont des veines volumineuses et avalvulées d'un diamètre de 8 à 10 mm.

**a-origine** : Par la réunion d'un tronc pré-pyélique et rétro-pyélique (qui sont formées par la conjonction des veines inter-papillaires) au niveau du bord médial du sinus rénal et en avant des artères.

**b-trajet** : à droite: très courte, environ 3 cm de long, sensiblement horizontale. à gauche : long trajet de 7 cm de long, elle rejoint la veine cave inférieure en passant entre la face ventrale de l'aorte en arrière et l'artère mésentérique supérieure en avant donc, à l'intérieur de la pince aortico-mésentérique (et parfois syndrome de la pince mésentérique).

**c-terminaison** : Des 2 cotés, à hauteur des bords latéraux de L1, un peu plus haut à gauche qu'à droite.

**d-collatérales:**

Chaque veine rénale reçoit une veine surrénale inférieure de la glande surrénale, un rameau urétéral de l'uretère lombaire, des rameaux capsuloadipeux de la graisse péri rénale.

De même que le réseau artériel, la capsule adipeuse du rein contient un réseau veineux, le cercle exo rénal, qui se déverse dans les veines voisines : supra rénales, coliques, urétérales.

Ce réseau collatéral grêle peut s'hypertrophier en cas de pathologie tumorale, en particulier lorsqu'il existe un thrombus de la veine rénale. La veine rénale gauche reçoit un plus grand nombre de collatérales, de plus gros calibre :

- La veine surrénale moyenne gauche sur son bord supérieur.
- La veine gonadique gauche sur son bord inférieur.
- Souvent l'anastomose de la veine lombale ascendante : arc réno-azygo-lombal, sur sa face postérieure.

**e-Variations des veines rénales :**

La veine rénale est unique dans 90 % des cas. Dans les autres cas, elle peut être double, voire triple, et accompagner une éventuelle artère polaire.

### **3-Vascularisation lymphatique:(11)**

Les lymphatiques du rein forment dans le sinus et le pédicule rénal trois réseaux : devant, entre et derrière les vaisseaux. Ils se terminent dans les ganglions latéro-aortiques droits et gauches situés entre les origines des artères rénales et mésentériques inférieures. Ces lymphatiques sont en connexion avec les lymphatiques surrénaliens et génitaux surtout à gauche et avec les lymphatiques du foie et du colon droit à droite.

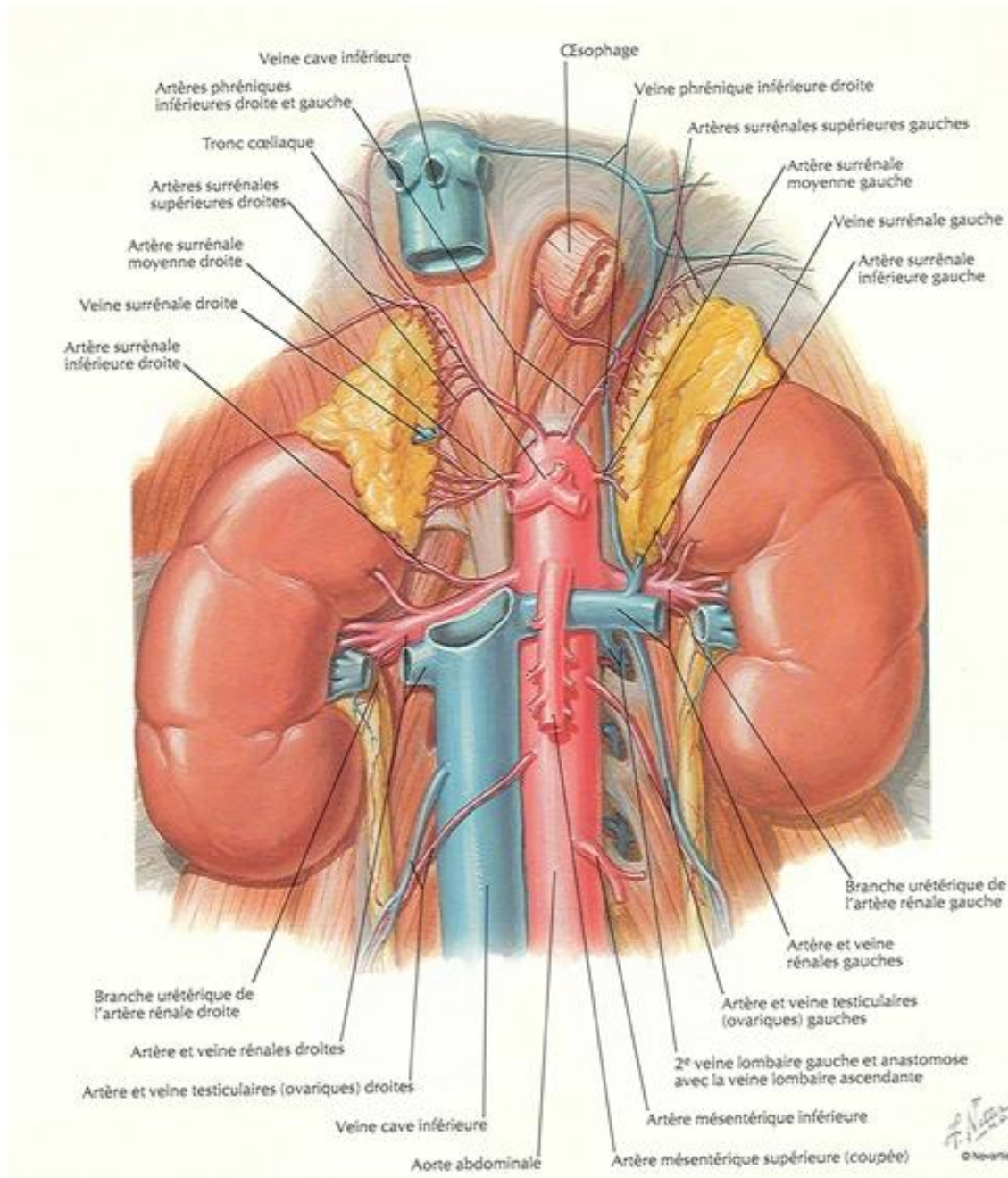
### **4-Innervation :(11)**

L'innervation rénale dépend du système nerveux autonome et du plexus rénal.

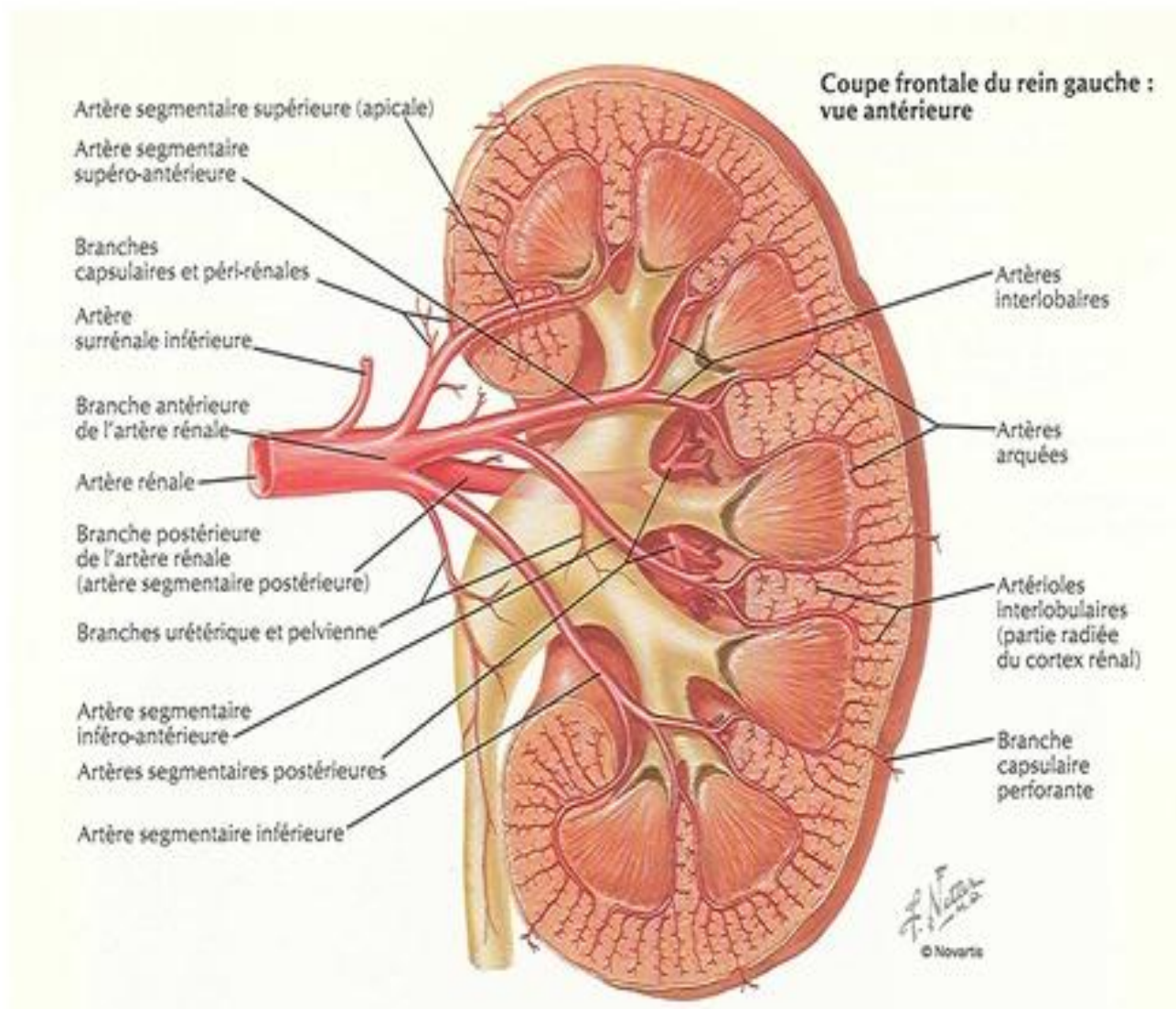
Les afférences sympathiques du plexus rénal proviennent des ganglions du tronc sympathique de T10 à L1, via le nerf petit splanchnique, le nerf splanchnique imus, le premier nerf splanchnique lombaire et le plexus coélique.

Les afférences parasympathiques proviennent des nerfs vagues. Tous ces nerfs forment un plexus rénal péri artériel qui peut présenter de petits ganglions rénaux, l'un d'eux étant à peu près constant, le ganglion aortico rénal. Le réseau nerveux autonome pénètre dans le parenchyme rénal en longeant les axes vasculaires et la VES, et se distribue également dans la capsule rénale. Dans le parenchyme, il est essentiellement péri vasculaire, et forme de riches plexus autour de l'artère inter lobulaire et des artères afférentes, dont il va contrôler la vasoconstriction

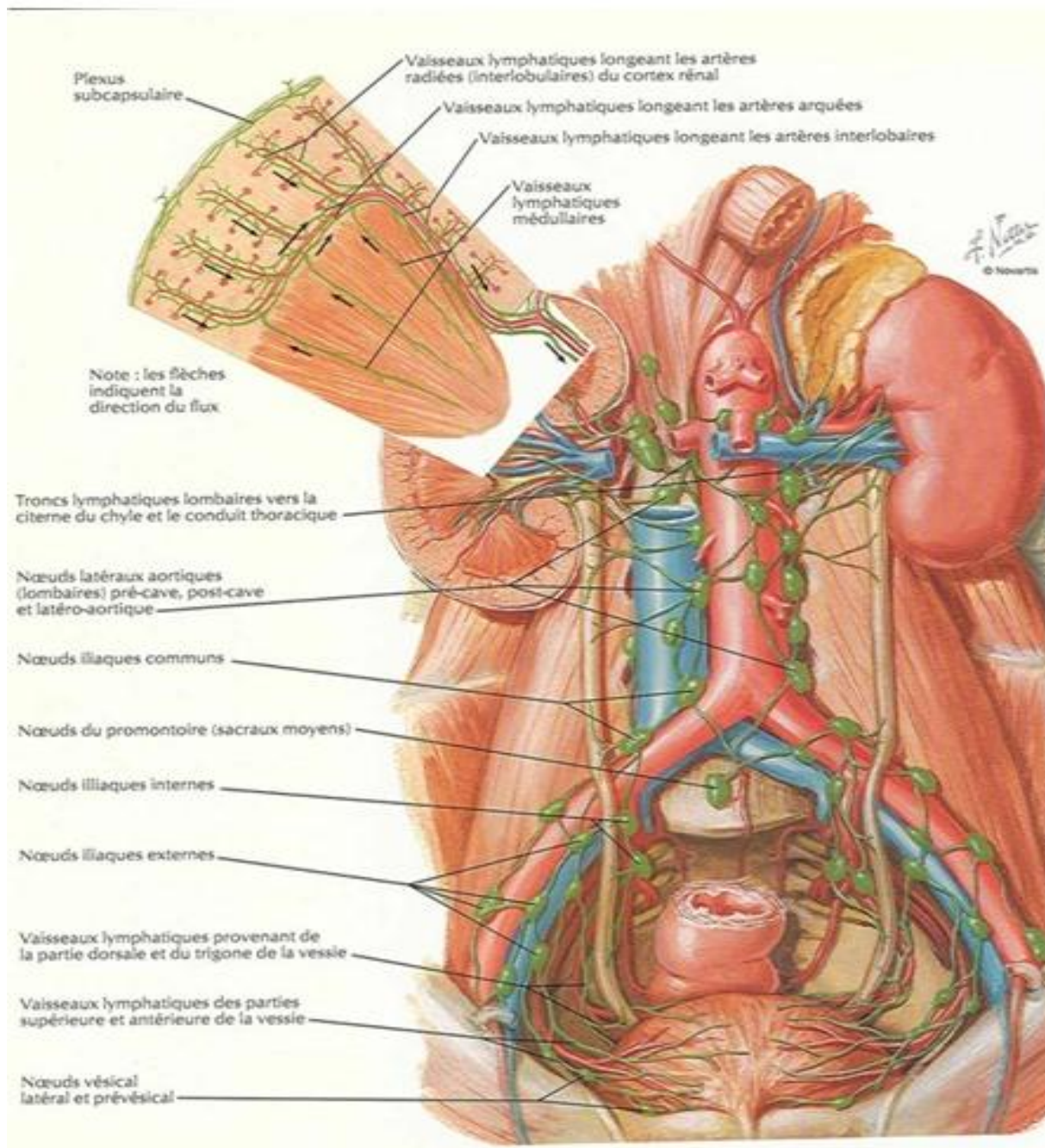




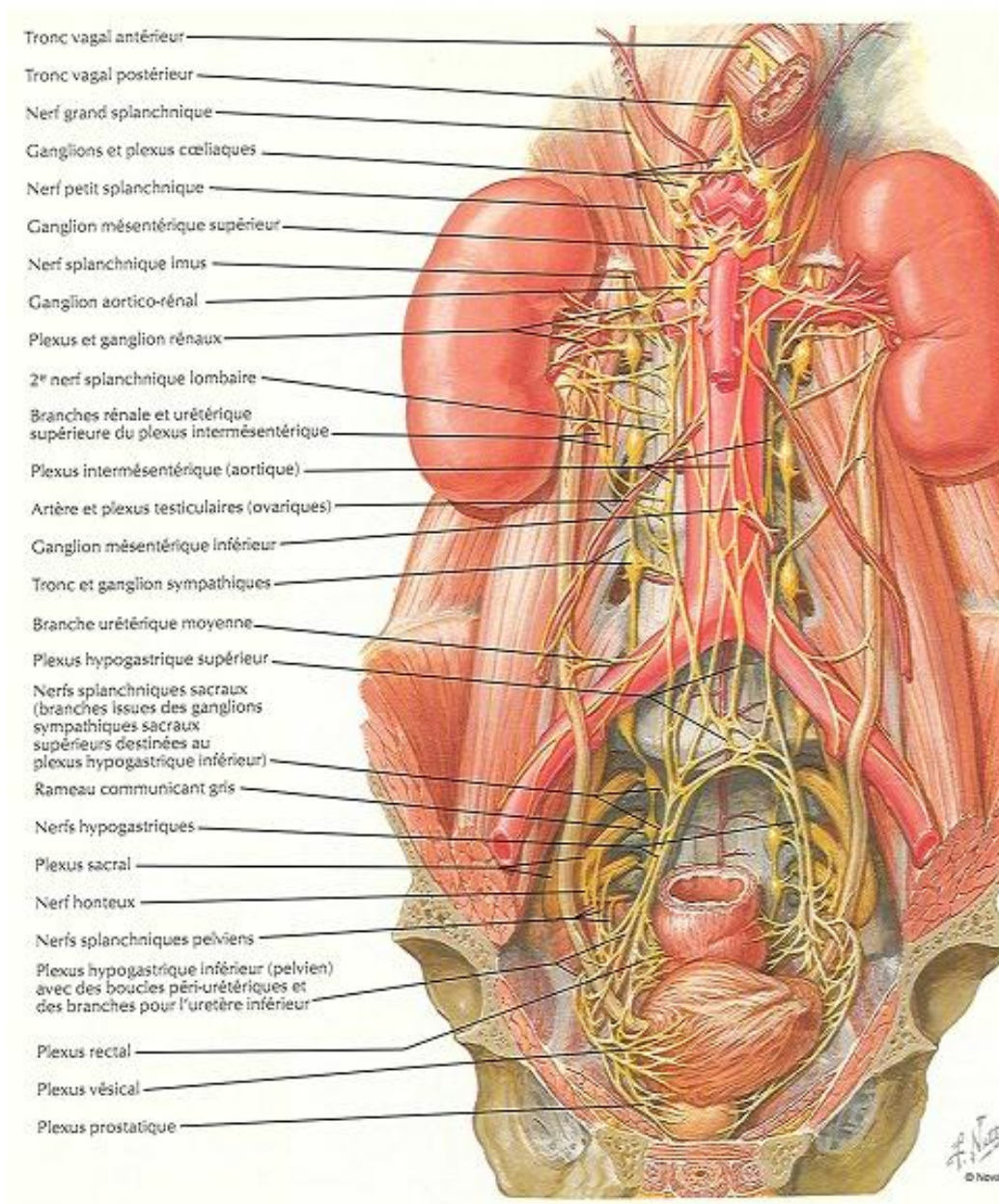
**.Figure 7 : Vascularisation des reins**



**Figure 8 : Artères intra-rénales**



**Figure 9 : Vascularisation lymphatique des reins**



**Figure 10 : Innervation des reins**

### III-HISTOLOGIE :(11)

#### A-Néphron :

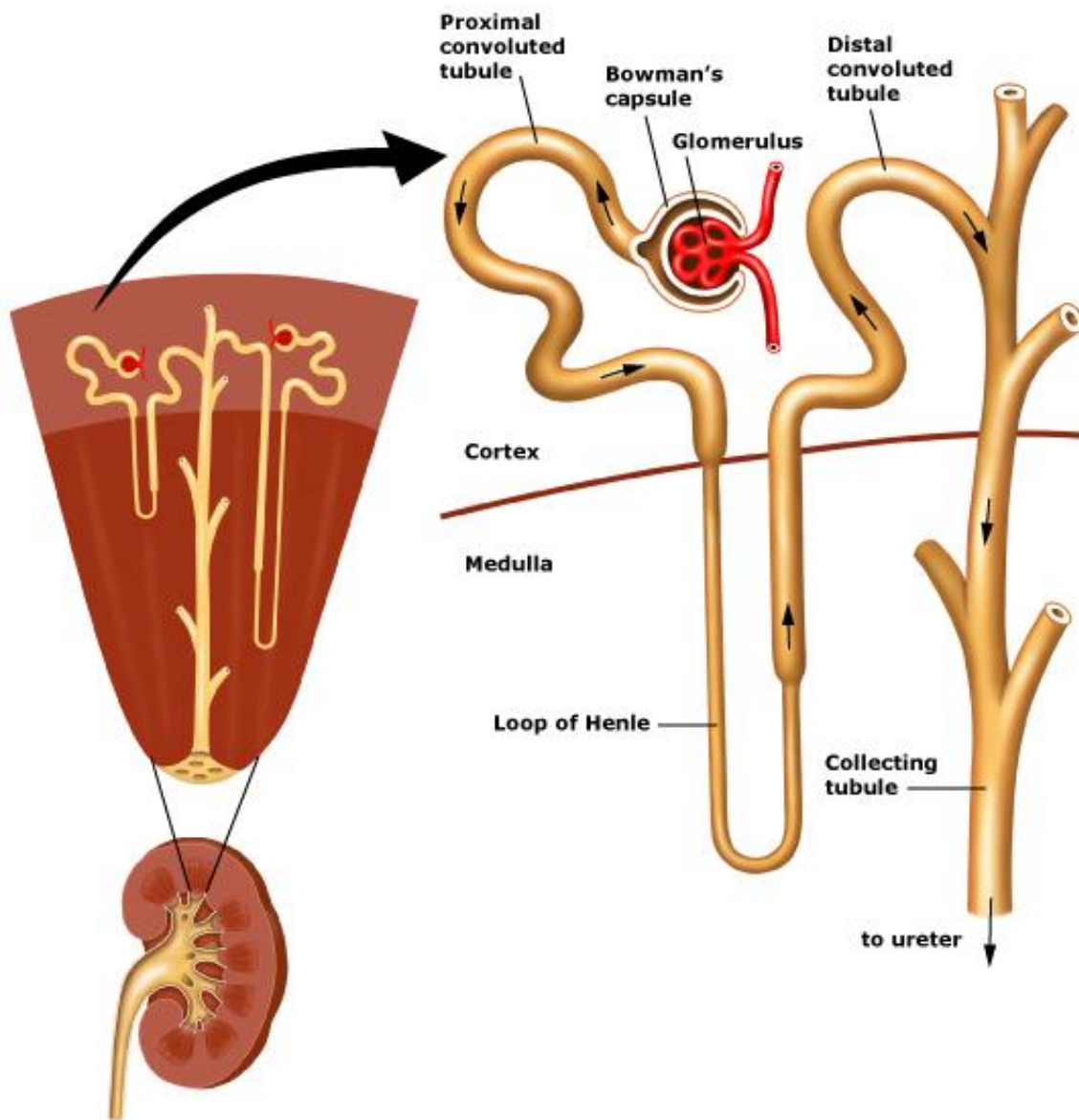
C'est l'unité morphologique et fonctionnelle spécifique du rein.

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.
- Et 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 (ou rayons médullaires ou pars radiata)

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



**Figure 11 : Structure du néphron**

## B-Glomérules :(11)

Le glomérule est formé par un floculus , réseau capillaire disposé autour d'axes centraux constituant le mésangium, et une capsule de Bowman délimitant avec le floculus l'espace urinaire. L'espace urinaire est en continuité avec la lumière du tube contourné proximal. Le diamètre moyen des glomérules est de 200  $\mu\text{m}$ .

La barrière de filtration entre les lumières des capillaires glomérulaires et l'espace urinaire est constituée par l'endothélium fenêtré, la membrane basale capillaire glomérulaire périphérique (non liée au mésangium) et le diaphragme de fente tendu entre les pédicules bordant la fente épithéliale.

Vingt pour cent 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 la tige mésangiale pour former un lobule glomérulaire.

Les capillaires d'un lobule forment une racine de l'artériole efférente.

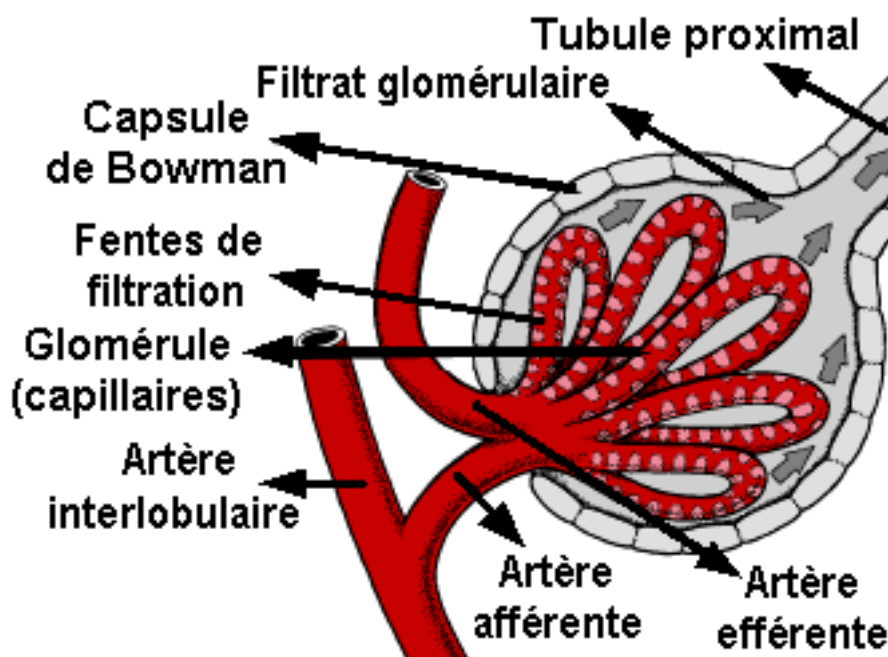


Figure 12 : Glomérule

## **IV-Angiogenèse du cancer du rein :(13)**

Un exemple très démonstratif et largement publié dans la littérature d'angiogenèse tumorale est celui du cancer du rein métastatique.

Le cancer du rein métastatique résulte d'évènements impliquant une série complexe de mutations dans les cellules tubulaires du néphron. Au départ, la cellule cancéreuse va se développer puis acquérir des caractéristiques conduisant à l'immortalisation, l'échappement à l'apoptose, la croissance dans un environnement pauvre en oxygène, la résistance aux mécanismes immunologiques naturels de défense, le recrutement de facteurs angiogéniques, une balance favorable aux molécules proangiogéniques, une invasion de la membrane basale puis une diffusion métastatique à distance. Un des évènements initiaux fondamentaux du développement du cancer du rein est la perte de fonction du gène Von Hippel Lindau (VHL).

### **1. Le gène VHL**

Le gène VHL est un gène suppresseur de tumeur. Il a été identifié par Latif en 1993 dans la maladie de VHL. Il s'agit d'un gène localisé sur le bras court du chromosome 3 et codant pour une protéine de 213 acides aminés appelée protéine VHL ou pVHL.

Dans la maladie de VHL, les deux gènes sont mutés entraînant la maladie. Dans le cancer sporadique du rein (donc non héréditaire par définition) il existe une délétion du gène VHL par perte d'hétérozygotie (LOH pour loss of heterozygoty) dans 84 à 98 % des cas, et une mutation de l'allèle restant est observée dans à peu près 50 % des cas. Enfin, il peut exister dans 10 % des cas une inactivation du gène VHL. Dans des conditions de normoxie et dans le cadre d'un fonctionnement normal du gène VHL, le complexe VHL se lie à des facteurs de transcription appelés HIF



(Hypoxiainducible factor) : HIF-1 $\alpha$ , HIF 2 $\alpha$  et HIF-3 $\alpha$  . En situation de normoxie, HIF1 $\alpha$  est hydroxylé par un mécanisme enzymatique sur un de ces deux résidus proline. Le complexe VHL est alors dégradé dans le protéosome.

En situation d'hypoxie, HIF- $\alpha$  n'est pas hydroxylé. Il ne peut donc se lier au complexe VHL qui, par voie de conséquence n'est pas dégradé par la protéolyse. De la même manière, lorsqu'il existe une anomalie du gène VHL, HIF- $\alpha$  s'accumule dans la cellule et se lie aux facteurs HIF- $\beta$ . Le complexe HIF (composé de la réunion de HIF- $\alpha$  et HIF- $\beta$ ) se transloque alors à l'intérieur du noyau cellulaire et se lie au HRE (HIF responsive élément) induisant une séquence de transcription de gènes induit par l'hypoxie :

- VEGF-A (vascular endothelial growth factor) → angiogénèse
- EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) type 1 → croissance cellulaire tumorale.
- PDGF $\beta$  (platelet-derived growth factor).
- Glut1 (transporteur de glucose)
- TGF $\alpha$ .
- CA9.
- Erythropoïétine.

En résumé, l'accumulation d'HIF- $\alpha$  consécutivement à l'hypoxie et/ou à la perte du gène VHL, va conduire à une accumulation d'effecteurs provoquant :

- Angiogénèse.
- Augmentation de la croissance cellulaire et survie en condition d'hypoxie.
- Adaptation à un pH bas.
- Environnement pauvre en nutritif.
- Finalement, développement de métastases.

## 2. Le VEGF :

Le VEGF et ses récepteurs jouent un rôle absolument déterminant sur l'angiogenèse normale et pathologique. Le VEGF se lie pour accomplir ses effets angiogéniques à différents récepteurs. A l'origine, deux récepteurs situés sur les cellules endothéliales ont été caractérisés comme récepteurs à activité tyrosine-kinase spécifiques : VEGFR-1 (appelés aussi FLT-1) et VEGFR-2 (appelés aussi KDR).

VEGF (vascular endothelial growth factor): Après activation du HRE (HIF-responsive élément), VEGF est sécrété dans le milieu extracellulaire. Il peut agir par voie paracrine (signalisation cellulaire par laquelle un facteur sécrété par une cellule affecte d'autres cellules dans son voisinage) ou autocrine :

- Par son action paracrine, VEGF va se lier à ses récepteurs situés sur les cellules endothéliales ou stromales entraînant prolifération du stroma et angiogenèse.
- Par son action autocrine, VEGF va se lier à ses récepteurs situés sur les cellules tumorales entraînant prolifération tumorale, survie et progression métastatique.

## 3. Application au cancer du rein métastatique :

Cette activation du VEGF et du processus angiogénique est particulièrement appliquée dans le cancer du rein métastatique car l'expression du VEGF y est majeure du fait de la très haute fréquence d'inactivation du gène VHL. Il n'est pas surprenant que les stratégies thérapeutiques anti angiogéniques se soient focalisées sur l'inhibition du VEGF (Figure 11). Application au cancer du rein métastatique : Actuellement il existe 3 types de molécules :

- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) (sunitinib et sorafenib) qui bloquent les récepteurs du VEGF qui sont à activité tyrosine kinase.

- Les anticorps monoclonaux anti-VEGF (bevacizumab).
- Les inhibiteurs de mTOR qui ne sont pas des anti-VEGF au sens propre. Ils ont néanmoins une action antiangiogénique.

La biologie des cancers du rein a permis d'identifier les protéines et les voies responsables de l'angiogenèse qui est une des principales clés de la croissance tumorale et de la dissémination métastatique. De nombreuses molécules inhibant VEGF ou ses récepteurs sont maintenant largement prescrites mais encore insuffisamment actives

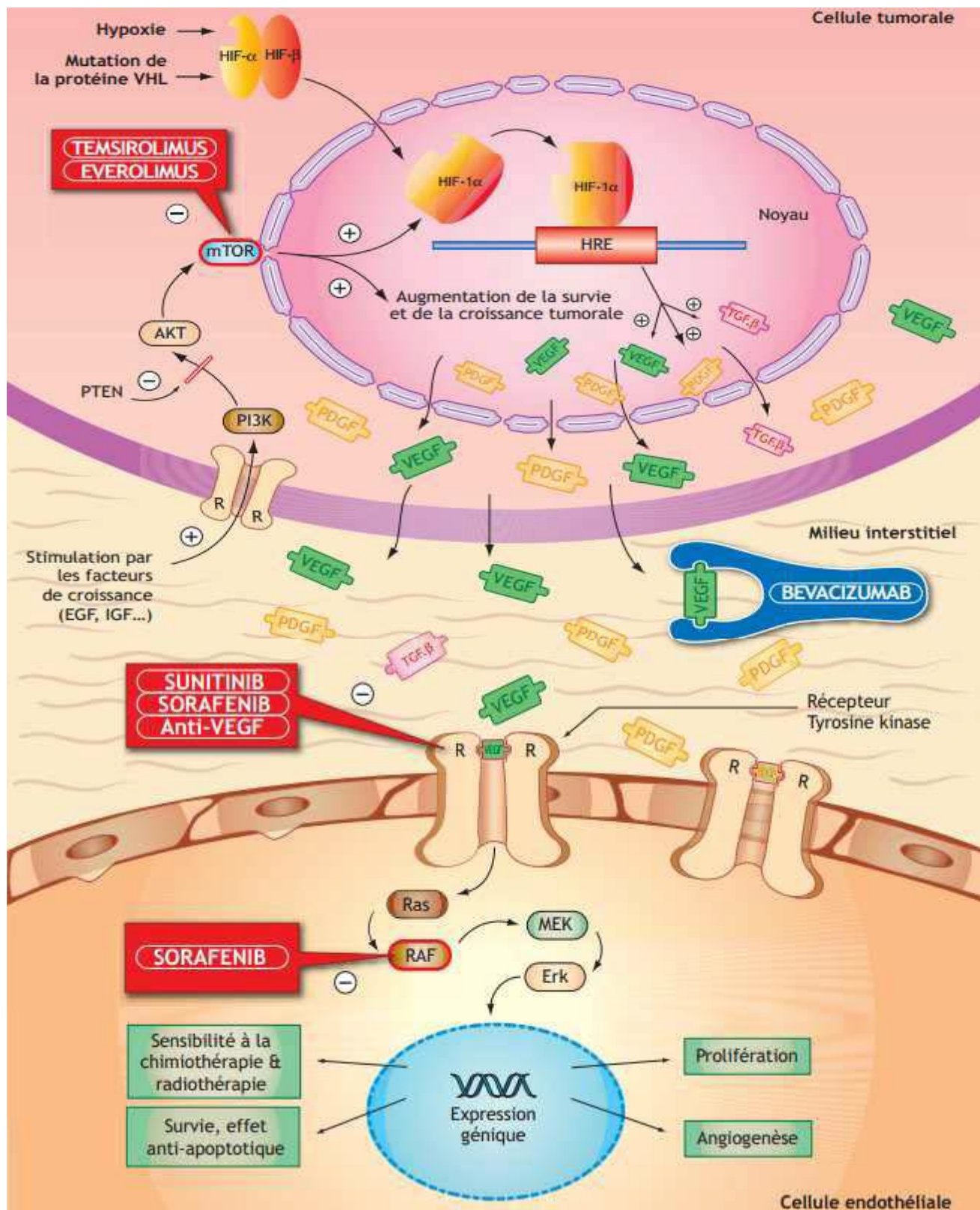


Figure 13 : Action des molécules ciblées

## **V-Epidémiologie du cancer du rein :**

### **A-Epidémiologie descriptive :**

#### **1-Variation géographique :**

Le cancer du rein est le troisième cancer le plus fréquent de l'appareil urogénital après ceux de la prostate et de la vessie. Il représente 3% des cancers solides de l'adulte, et est la sixième cause de décès par cancer dans les pays industrialisés (14).

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

En Afrique, bien que peu d'études aient été publiées sur ce cancer, son incidence était considérée comme faible et son profil clinique était caractérisé par la prédominance des cancers localement avancés et métastatiques (15).

Au Maroc, le cancer du rein représentait 32,7% des cancers de l'appareil urinaire, ces derniers représentant 2,4 % de l'ensemble des cancers enregistrés entre 1985 et 2002 au service d'épidémiologie de l'Institut National d'Oncologie à Rabat (8).

En consultant le registre du centre hospitalier d'oncologie de Marrakech, il s'avère que parmi les 1700 cas enregistrés pendant l'année 2007, les proportions du cancer du rein étaient d'environ 1,00 % chez les hommes et 0,78 % chez les femmes (16).

#### **2-Répartition selon le sexe :**

Le sex ratio est d'environ deux hommes pour une femme.

L'incidence est de 12.2 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 5,7 pour 100 000 chez la femme dans les pays industrialisés (14).

### **3.Répartition selon l'âge :**

L'âge moyen du diagnostic du cancer du rein est de 65 ans. Il est de 67 ans chez les hommes et de 70 ans chez les femmes. Le taux d'incidence s'élève à partir de 35 ans pour atteindre son maximum à 70 ans. Après 75 ans, cette incidence décroît (17).

## **B-Facteurs de risque : (1)**

Les facteurs de risques des tumeurs rénales chez le sujet moins de 60 ans sont essentiellement des facteurs liés au patient (acquis ou héréditaires) et des facteurs environnementaux.

### **1-Facteurs de risque liés au patient :**

#### **a. L'insuffisance rénale chez les patients dialysés :**

Le risque de cancer du rein est dix fois plus important chez les patients en insuffisance rénale terminale qui sont dialysés que dans la population générale. Ce risque augmente avec l'ancienneté de la dialyse, avec la dysplasie multi kystique acquise qui est plus fréquente chez les patients dialysés que chez les patientes dialysées. Ce surrisque justifie une surveillance échographique annuelle des reins chez les patients dialysés. Le type anatomopathologique de cancer du rein le plus fréquemment retrouvé dans cette population est le carcinome tubulopapillaire (19).

#### **b. Les patients transplantés :**

Les reins natifs sont principalement exposés au développement d'un carcinome rénal chez les patients transplantés. Le sur-risque de cancer du rein est au moins identique à celui des patients dialysés, voire plus élevé (20).

#### **c-La prédisposition génétique :**

Les formes héréditaires de cancer du rein sont rares (2 % des cancers du rein). Dans les formes héréditaires de cancers du rein, les patients développent souvent des lésions bilatérales ou multifocales à un âge plus jeune, comparées aux formes

sporadiques. Le jeune âge, le taux élevé de bilatéralité et le haut risque de récives ont autant d'arguments pour l'utilisation d'une chirurgie conservatrice chez ces patients.

De nombreuses maladies génétiques sont associées à une augmentation de la fréquence des cancers du rein(21). Les principales sont les suivantes :

➤ La maladie de VON HIPPEL-LINDAU (VHL):

C'est la cause la plus fréquente des formes familiales de cancer du rein. C'est une phacomatose héréditaire rare (1/36 000 naissances) à transmission autosomique dominante impliquant la mutation du gène VHL sur le bras court du chromosome 3. Ce syndrome associe des hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central, des kystes et tumeurs endocrines pancréatiques, des kystes et CCR (plus de 70% à 60 ans), des tumeurs du sac endolymphatique, des cystadénomes de l'épididyme ou du ligament large. Les CCR représentent la cause de décès la plus fréquente de la maladie de Von Hippel-Lindau. L'âge moyen de survenue est de 39 ans.

Le cancer du rein dans la maladie de VHL se caractérise par l'âge précoce de survenue, la fréquence de la multifocalité, de la bilatéralité et le taux élevé de récive locale.

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. Ce gène 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 dans l'angiogenèse (28).

➤ Cancer du rein commun familial :

Ces cancers ont en commun la survenue précoce avant 45 ans, la bilatéralité, la multifocalité et les récurrences fréquentes. Il existerait une prédisposition génétique à transmission autosomique dominante à pénétrance variable en fonction de l'âge. Certaines anomalies cytogénétiques ont été mises en évidence dont des translocations. La recherche de mutations du gène VHL et un caryotype, peut être proposée.

➤ Le syndrome de Birt-hogg-Dube :

Les patients développent préférentiellement des carcinomes chromophobes ainsi que des oncocytomes. Des lésions cutanées (fibrofolliculomes), ainsi que des pneumothorax spontanés sur kystes pulmonaires et des kystes rénaux sont associés. Le syndrome est lié à la mutation du gène BHD.

➤ La sclérose tubéreuse de Bourneville :

Elle est associée à des angiomyolipomes et des kystes rénaux multiples dans 57 % des cas et à des CCR dans 4 %. Les gènes suppresseurs impliqués sont les gènes TSC1 et TSC2. Des hamartomes multiples sont associés.

➤ La Léiomyomatose héréditaire :

Il s'agit d'un syndrome autosomique dominant lié à une mutation du gène de la fumarate hydratase, cette maladie associe des léiomyomes cutanés et utérins ainsi que des CCR papillaires de type 2 agressifs.

**d- L'hypertension artérielle :**

L'hypertension artérielle en elle-même est un des facteurs de risque reconnu de cancer du rein. L'augmentation du risque de survenue d'un cancer du rein lors de la prise prolongée d'antihypertenseurs notamment les diurétiques n'a pas été confirmée (24).



### **e. L'obésité :**

L'obésité est considérée comme un facteur de risque indépendant de cancer du rein dans les deux sexes. Les études de cohortes ont montré une augmentation de ce risque liée à l'augmentation de l'indice de masse corporelle (19).

### **2-Facteurs de risque environnementaux :**

#### **a- L'exposition à la fumée de tabac :**

Outre ses effets néphrotoxiques généraux (24), la consommation de tabac est l'un des facteurs de risque de CCR les plus cités.

Le lien de causalité entre la consommation de tabac et le CCR est aujourd'hui bien établi, le tabac serait à l'origine d'environ 20 à 30% des CCR chez l'homme , et de 10 à 20% chez la femme.

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques, tels que le benzopyrène, présents dans la fumée de cigarette constituent des agents génotoxiques potentiels. La biotransformation de tous ces composés en métabolites génotoxiques, notamment sous l'effet des enzymes du métabolisme des xénobiotiques, constitue une étape essentielle dans l'acquisition de leurs propriétés cancérigènes. Les métabolites ainsi formés pourraient, en passant dans l'urine , constituer un risque génotoxique pour les cellules tubulaires (23).

#### **b- L'exposition professionnelle :**

A la différence du cancer de la vessie, le CCR n'est pas considéré comme une tumeur liée à des expositions chimiques en milieu professionnel. Cependant, à la suite de nombreuses études épidémiologiques entreprises depuis près d'un quart de siècle, un excès de risque a été rapporté chez des travailleurs exposés de façon prolongée à certains types d'agents chimiques (24 ).

Les professions exposées sont celles du textile, des entreprises de nettoyage à sec ou de peintures, des cokeries ou bien encore des industries pétrochimiques et métallurgiques.

Depuis quelques années, une attention particulière a été portée sur l'étude des relations pouvant exister entre l'exposition à un solvant organique chloré, le trichloroéthylène, et le risque de CCR qui, en 1995, a été classé par l'International Agency for Research on Cancer comme cancérogène probable pour l'espèce humaine(25).

#### **c- L'alcool :**

L'alcoolisme modéré (un verre par jour) semblerait associé à une diminution de l'incidence du CCR (22).

#### **d-Les facteurs nutritionnels :**

Les facteurs nutritionnels ont été les moins étudiés dans l'étiologie du CCR (26).

Néanmoins, certaines associations ont été mises en évidence. Ces facteurs de risque liés à l'alimentation sont notamment des apports énergétiques importants, de faibles apports en vitamine E et en magnésium ou bien encore la consommation de viande grillée. A l'inverse, une alimentation riche en fruits, en crucifères et en légumes verts aurait un effet protecteur. Le café, le thé et l'alcool ne semblent pas être des facteurs de risque du CCR.

## **VI- MOYENS DIAGNOSTIQUES DU CANCER DU REIN:**

### **A- Clinique:**

#### **1. Circonstances de découverte :**

##### **1.1. Découverte fortuite :**

L'utilisation de plus en plus répandue de l'échographie, de la TDM abdominale et plus récemment de l'IRM a permis d'augmenter à près de 70 % le diagnostic des cancers du rein à un stade pré symptomatique (27).

##### **1.2. Manifestations urologiques :**

La triade classique (hématurie, douleur et masse lombaire n'est que rarement présente et est généralement associée à un stade avancé (28).

Le plus souvent, un ou deux de ces symptômes sont présents, dont les plus fréquents sont l'hématurie et la douleur. La présence d'un de ces symptômes est un facteur pronostique péjoratif.

##### **a- hématurie :**

Il s'agit du symptôme urologique révélateur le plus fréquent. Elle est classiquement macroscopique totale, spontanée, indolore, capricieuse, et peut être isolée dans 20% des cas.

##### **b-douleur lombaire :**

Ce sont des lombalgies sourdes et permanentes liées à une hémorragie intra tumorale, 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. La douleur est un facteur de mauvais pronostic.

##### **c-masse lombaire :**

Il s'agit d'un mode de découverte de plus en plus rare. Une masse palpable au niveau de la fosse lombaire donne un contact lombaire à la palpation bi-manuelle. Ce symptôme témoigne d'une tumeur déjà évoluée.

**d-triade classique :**

La triade classique associant hématurie, douleur du flanc et masse lombaire est présente dans moins de 10 % des cas. Lorsqu'elle existe, la maladie est souvent au stade métastatique.

**e-hématome spontané péri rénal :**

Doit faire évoquer systématiquement un cancer du rein (29).

**f-varicocèle :**

Il s'agit d'une circonstance de découverte exceptionnelle. La varicocèle peut être à droite ou à gauche. Elle est liée à un défaut de vidange de la veine spermatique dans la veine cave inférieure ou dans la veine rénale gauche.

**1.3 Signes généraux :**

Associant à des degrés divers : asthénie, amaigrissement, anorexie ou fébricule. Ils constituent un mode de découverte de moins en moins révélateur. Ce mode de découverte témoigne d'une tumeur évoluée, et constitue ainsi un facteur pronostique péjoratif classique.

**1.4 Syndromes paranéoplasiques :**

Leur connaissance est importante car ils peuvent être la circonstance de découverte du cancer du rein. Tous ces syndromes paranéoplasiques sont réversibles et disparaissent après néphrectomie en l'absence de métastases. Ces syndromes sont dus à la sécrétion par les cellules tumorales de substances hormonales ou pseudo-hormonales ou encore à une réponse immune à la tumeur (30). Certaines hormones sont bien déterminées, c'est le cas de la pseudoparathormone, la calcitonine, l'hormone antidiurétique, l'érythropoïétine, l'interleukine-6, le tumor necrosis factor(TNF). Cependant le mécanisme exact de la plupart des syndromes paranéoplasiques n'est pas encore élucidé.

➤ Hypercalcémie :

L'hypercalcémie 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.

➤ L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est expliquée par une augmentation du taux de rénine plasmatique. Elle est résistante aux traitements hypertenseurs habituels et la néphrectomie permet le plus souvent son contrôle.

➤ La polyglobulie :

La polyglobulie est liée à une hypersécrétion d'érythropoïétine soit par la tumeur soit par le parenchyme rénal sain en réponse à l'hypoxie causée par la tumeur. L'existence d'une polyglobulie isolée sans hypoxie, sans leucocytose, sans splénomégalie doit faire évoquer en priorité le diagnostic de tumeur rénale.

➤ Fièvre au long cours :

Il s'agit d'une manifestation non spécifique. Les mécanismes incriminés sont nombreux ; il s'agit notamment de la synthèse de toxines, de la sécrétion de substances pyrogènes par la tumeur ou encore liés à la nécrose tumorale.

➤ Le syndrome de Stauffer :

Se caractérise par une atteinte de la fonction hépatique associée à des plages de nécrose intra hépatiques non métastatiques, de la fièvre et une leucopénie. Sa présence signe un pronostic très défavorable.

D'autres syndromes paranéoplasiques ont été décrits : un syndrome inflammatoire, une amylose, un syndrome de Cushing (sécrétion d'une substance adrénocorticotrophique hormone [ACTH]-like), une galactorrhée.

**Tableau 1 : Syndromes paranéoplasiques et cancer du rein ( 30 )**

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

### **1.5- Métastases :**

Les sites métastatiques sont, par ordre de fréquence : les poumons, les ganglions, le foie, l'os, le cerveau, la surrénale, le rein controlatéral.

Les métastases synchrones représentent 15 % à 25 % des cas. Elles sont présentes dans 28 % des formes symptomatiques et 9 % des découvertes fortuites (28).

La recherche de ces localisations secondaires est indispensable pour définir le statut tumoral dont découlera l'attitude thérapeutique.

## **2. Examen Clinique :**

### **2.1 L'interrogatoire :**

L'interrogatoire s'attachera à rechercher :

- Les antécédents familiaux de cancer du rein.
- La notion de formes héréditaires comme la maladie de Von Hippel Lindau.
- Les facteurs de risque, notamment : le tabagisme, l'HTA, ou l'exposition professionnelle.
- Les signes fonctionnels tels que : l'hématurie, la douleur lombaire.
- Les signes généraux : l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement permettant d'évaluer l'état général du patient et l'ancienneté des signes cliniques.
- La notion de douleur osseuse orientant vers une localisation secondaire.

### **2.2 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.
- 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.

## **B. Paraclinique :**

### **1. La biologie :**

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

#### **VS :**

Il existe une accélération de la VS dans 40 à 50% des cas (22).

La VS se normalise après néphrectomie radicale.

#### **NFS :**

La NFS permet d'évaluer deux éléments souvent associés au cancer du rein qui sont l'anémie et la polyglobulie.

##### **➤ L'anémie :**

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 (31).

Il s'agit d'une anémie ferriprive secondaire à une sidération médullaire liée à la sécrétion d'une substance toxique par la tumeur.

##### **➤ La polyglobulie :**

Cette association est rare. Elle existe dans 3 à 10% des cas(32).

Elle serait en rapport avec une sécrétion importante d'érythropoïétine par la cellule tumorale ou par la cellule rénale normale en réponse à l'hypoxie.

Elle est isolée sans splénomégalie et disparaît après traitement.

Le cancer du rein représente environ 4% des étiologies des polyglobulies.

#### **La calcémie :**

L'hypercalcémie est présente dans 3 à 15% des cas (31).

L'hypercalcémie est due à la production par la tumeur de la parathormonlike ou de prostaglandine.

Il s'agit d'un facteur pronostic significatif du cancer du rein métastatique.



### **Bilan hépatique:**

#### ➤ Les phosphatases alcalines :

Les phosphatases alcalines sont parfois élevées (>100 UI/l) sans autre anomalie biologique hépatique (32).

Elles sont surtout élevées dans les formes métastatiques et sont considérées comme un facteur pronostic significatif (31).

#### ➤ Gamma-glutamyl-transpeptidase (gamma-GT):

Il s'agit d'un paramètre intéressant à doser dans la mesure où toute augmentation doit faire suspecter une métastase hépatique.

### **Autres paramètres biologiques :**

D'autres paramètres biologiques sont essentiels à doser, c'est le cas de la LDH qui est un paramètre pronostic significatif au stade métastatique et de la créatinine qui est le plus souvent normale en absence de néphropathie.

## **2. Examens radiologiques : (33)**

L'aspect du cancer du rein en imagerie peut varier d'une tumeur à l'autre; en fonction de :

- La taille
- l'histologie
- la vascularisation
- la présence de remaniements nécrotico hémorragiques.

La forme typique du cancer du rein est la plus fréquente et ne pose généralement pas de problème de diagnostic au scanner qui reste l'examen de référence.

Les formes de petites tailles (inférieur à 3cm) et les formes atypiques du cancer du rein (cancer hypo vasculaire, tumeur kystique, tumeurs multiples, hémorragie tumorale) soulèvent surtout des problèmes de caractérisation en imagerie.

En effet certaines lésions bénignes solides, kystiques (kystes remaniés, adénome oncocytaires, et l'angiomyolipome) ou secondaires, sont parfois discutées devant une lésion atypique.

### **2.1– L'échographie :**

L'échographie est l'examen clé dans le dépistage du cancer du rein : près de 80 % des cas diagnostiqués sont de découverte fortuite lors d'examens échographiques réalisés pour une autre symptomatologie.

Classiquement, le cancer du rein apparaît comme une masse arrondie corticomédullaire, qui désorganise l'architecture normale du rein, déformant les contours, d'écho structure variable : hypo-, iso- ou hyperéchogène par rapport au parenchyme rénal normal, hétérogène s'il s'agit d'une grosse masse, d'éventuelles calcifications ou plages de nécrose.

Le Doppler confirme parfois l'existence d'une vascularisation anarchique intra tumorale avec mise en évidence de shunts artério-veineux.

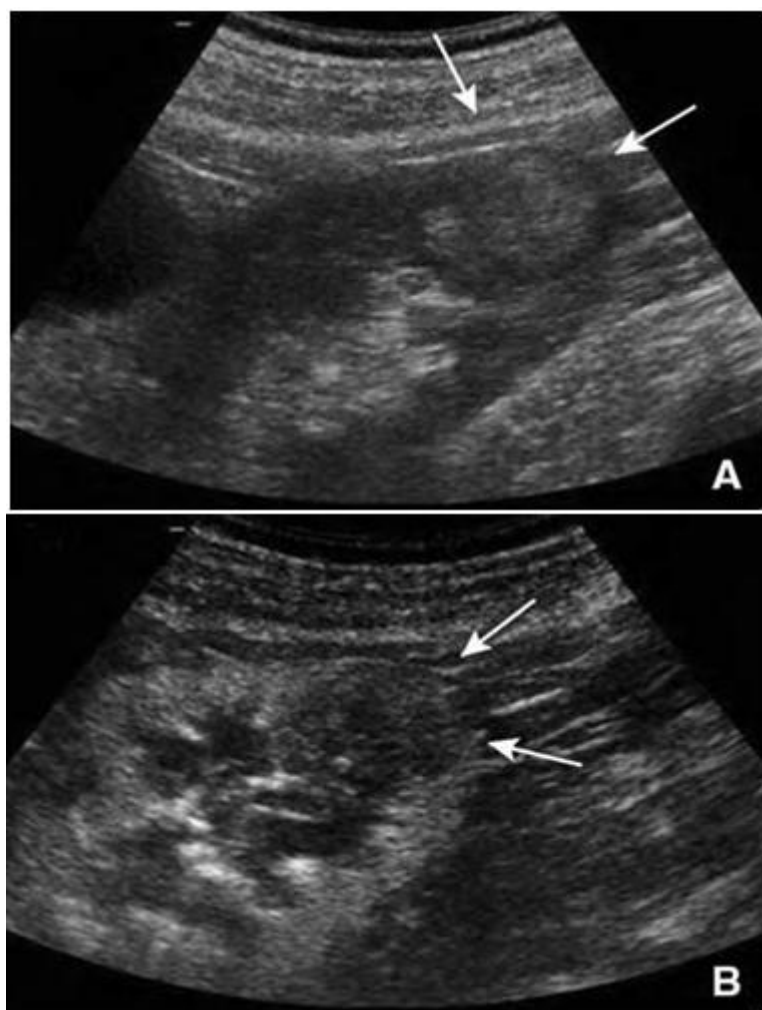
La sensibilité de l'échographie est de 80 % pour les lésions supérieures à 3 cm et de 60 % pour des tumeurs de moins de 2 cm, avec une taille seuil de détection aux alentours de 1 cm.

La sensibilité de l'échographie conventionnelle a été augmentée par l'apparition relativement récente de l'échographie avec contraste (ECUS), qui complète la sémiologie, permettant une étude en temps réel de la microvascularisation (34).

Les produits de contraste (PCUS) utilisés sont des suspensions de microbulles gazeuses, non néphrotoxiques, qui demeurent strictement dans le compartiment vasculaire. L'ECUS augmente de façon significative le signal cortical avec une meilleure détection des petites masses (même en dessous de 1 cm), en raison d'une

altération de l'architecture vasculaire, apparaissant comme zones arrondies de prise de contraste différente et moins homogène que celle du parenchyme adjacent.

L'ECUS permet une meilleure détection de la néovascularisation tumorale. La classification des masses kystiques selon les critères de Bosniak est facilitée car l'ECUS qui permet une très bonne analyse de l'architecture interne de ces lésions en étant très sensible pour la détection de la néovascularisation dans les septa et les nodules muraux (35).



**Figure 14 : Echographie rénale**

A, B. Carcinomes à cellules rénales papillaires.

(A) Échographie noir et blanc : masse écho-gène et hétérogène du pôle inférieur du rein

(B) Échographie avec injection de contraste ultrasonore. Elle montre un très faible rehaussement discrètement hétérogène caractéristique de ce type tumoral (flèches).

➤ Aspect des tumeurs >4 cm :

Il s'agit d'une tumeur généralement hétérogène, avec des plages hypoéchogènes correspondant à des zones de nécrose, ou à des calcifications diffuses.

L'échographie a une sensibilité de 85% pour les tumeurs de plus de 4 cm.

➤ Les tumeurs de petite taille :

Elles sont plus volontiers hyperéchogènes ce qui pose le problème de les différencier des angiomyolipomes. L'échographie a une sensibilité de 60% pour les tumeurs de moins de 3cm. La limite de détection est de l'ordre de 1cm.

➤ Aspect des tumeurs kystiques :

Le diagnostic du cancer kystique repose sur l'utilisation de la TDM. Cependant, il existe certains paramètres échographiques qui font suspecter un cancer kystique :

- L'existence de cloisons épaisses.
- L'existence de calcifications.
- La paroi épaisse.
- La présence ou la disparition du renforcement postérieur.

Cependant l'échographie peut être réalisée en deuxième intention après la TDM devant une lésion atypique indéterminée de catégorie III selon la classification de Bosniak. Elle montrera alors, un contenu échogène hétérogène et parfois une paroi épaisse et irrégulière non vue à la TDM.

## 2.2- Tomodensitométrie : (36,37)

La TDM avec acquisition spiralée et injection de produit de contraste est la méthode idéale, à la fois pour la détection et la caractérisation d'une tumeur rénale, mais aussi pour le bilan d'extension.

L'exploration rénale nécessite un temps sans injection, un temps après injection, ainsi que des coupes aux temps tardifs, dits urinaires.

- Le passage sans injection est obligatoire, permettant d'établir le volume à explorer, ainsi que la détection des foyers de graisse intra tumorale (caractéristiques de l'angiomyolipome), des calcifications ou des plages hémorragiques.

Le cancer du rein apparaît sous forme d'un syndrome de masse le plus souvent hypodense ou isodense au reste du parenchyme, parfois hyperdense s'il existe une composante hémorragique. Des calcifications fines ou en amas sont observées dans 30 % des cas. Ce passage permet également de calculer la densité spontanée, afin de pouvoir apprécier le rehaussement tumoral après injection.

- La phase artérielle (à moins de 30 secondes après l'injection de produit de contraste) est le temps de la cartographie artérielle rénale et tumorale à l'aide des reconstructions multi planaires et 3D.
- La phase corticomédullaire (70 secondes après le début de l'injection) apporte l'élément clé de la caractérisation tumorale qu'est le rehaussement, considéré comme significatif au-delà de 12 UH par rapport à la phase sans injection. Classiquement, les CCR conventionnels se rehaussent de façon intense, hétérogène dans cette phase, en raison de l'hypervascularisation. Une lésion hypovasculaire, homogène, oriente vers une tumeur papillaire, moins vascularisée. Cette séquence permet également l'analyse de la veine rénale et de la veine cave inférieure.

- La phase parenchymateuse ou néphrographique (de 90 à 120 secondes) durant laquelle le parenchyme devient homogène est la plus sensible dans la détection des petites lésions hypodenses. L'étude hépatique et thoracique est également réalisée dans cette phase.
- La phase excrétoire (à partir de 300 secondes) a un intérêt particulier si une néphrectomie partielle est envisagée, mettant en évidence les rapports de la tumeur avec les cavités pyélocalicielles. Dans cette phase, la masse devient hypodense par rapport au parenchyme rénal.

### **Aspect typique du cancer rénal :**

#### *Carcinome rénal à cellules conventionnelles :*

Il s'agit classiquement d'une masse tissulaire bien limitée, parfois avec une pseudocapsule, prenant le contraste de façon intense, hétérogène plutôt qu'homogène, fréquemment nécrotique ou nécrotico-hémorragique en cas de lésions volumineuses. L'aspect hétérogène est en rapport avec la nécrose, l'hémorragie ou des calcifications.

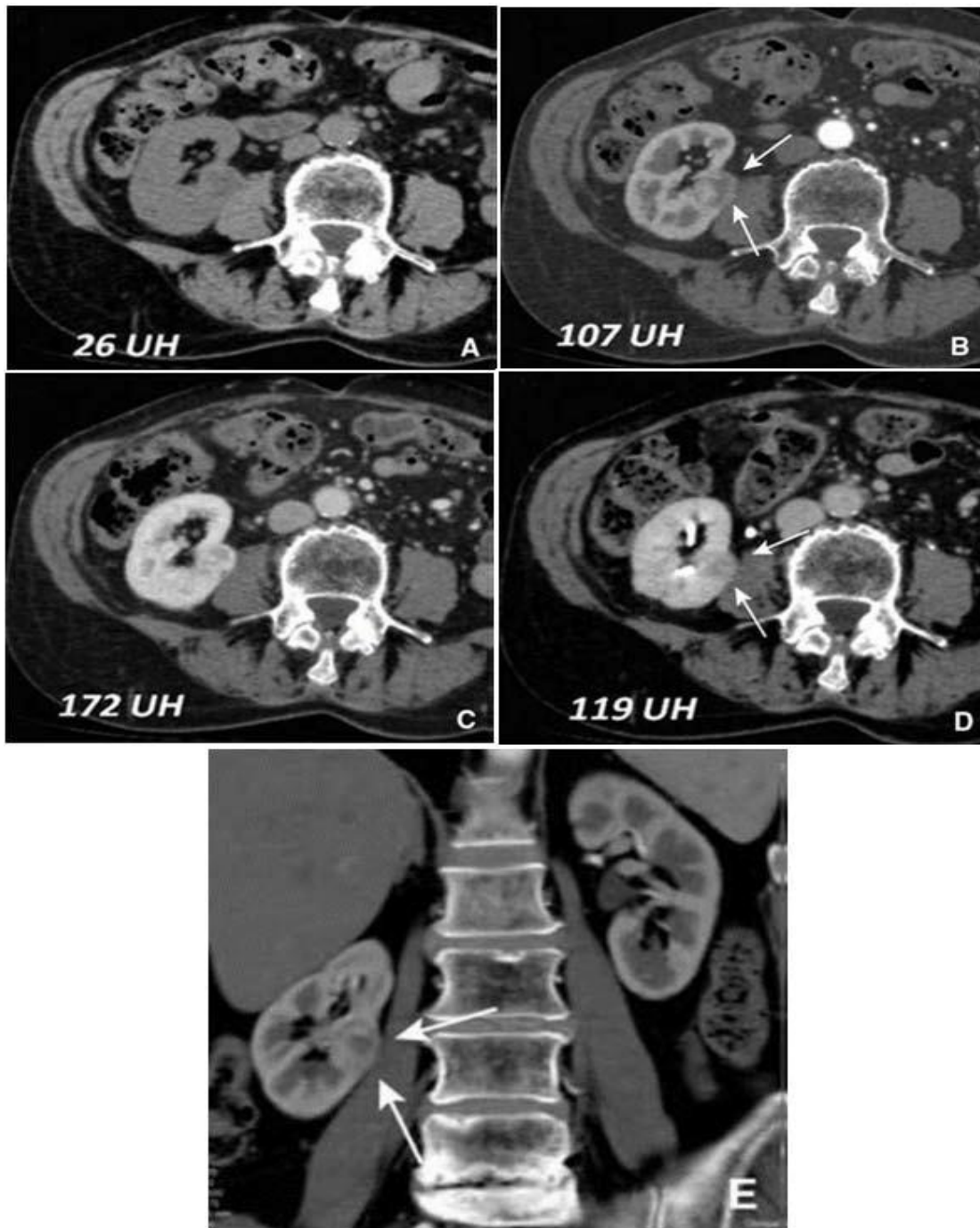
#### *Tumeurs papillaires :*

Elles sont classiquement hypovascularisées et de petites dimensions. Elles sont peu denses avant injection, se rehaussant tardivement de façon peu importante et homogène sur l'acquisition retardée. En revanche, certaines lésions papillaires sont identiques à un CCR conventionnel avec la présence de zones nécrotiques.

**Il existe cependant certains diagnostics différentiels fréquents au scanner :**

- **Le kyste** : qui peut être simple, (avec son aspect classiquement hypodense et sans rehaussement après injection) ou plus suspect (présence de cloisons, d'un contenu hyperdense, d'un bourgeon endokystique). Le scanner permet d'établir la classification des kystes du rein selon Bosniak (38,39) .
- **L'angiomyolipome** : avec sa composante graisseuse intra tumorale au temps sans injection qui est pathognomonique (40, 41).
- **L'oncocytome** : avec sa cicatrice centrale stellaire en rayon de roue caractéristique (42).
- **Les métastases rénales** : ont la particularité d'être multiples et bilatérales. Les lymphomes se présentent sous quatre aspects différents : nodule solide isolé de petite dimension, totalement aspécifique, nodules multiples et bilatéraux de taille variable avec néphromégalie sans déformation des contours du rein, engainement péri rénal bilatéral, volumineuses adénopathies rétropéritonéales.





**Figure 15: Carcinome à cellules rénales conventionnelles, rénal droit.**

A–D. Tomodensitométrie avec quatre phases d'acquisition et mesure de la prise de contraste.

(A) : Sans injection

(B) : temps artériel précoce elle montre la prise de contraste intense et hétérogène (flèches)

(C) : temps parenchymateux

(D) : temps excréteur, la masse est hypodense par rapport au parenchyme (Flèches)

(E) : Tomodensitométrie, reformation frontale du temps artériel précoce. Elle montre la localisation de la lésion (flèches).

### 2-3-L'IRM : (43)

Les critères sémiologiques sont voisins de ceux de la TDM, fondés sur l'analyse du signal et la cinétique de la prise de contraste.

Le cancer rénal dans sa forme classique est caractérisé en T1 par un isosignal ou un signal légèrement inférieur à celui du cortex rénal, parfois discrètement hétérogène avec des zones en hypersignal au sein de la tumeur dues à une composante hémorragique.

En T2, il a un signal intense, le plus souvent hétérogène, traduisant la présence de zones nécrotiques, ou plus rarement un iso- ou hyposignal par rapport au parenchyme environnant. L'injection de produit de contraste entraîne un rehaussement de signal. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale très sévère et à discuter en fonction du rapport risque/bénéfice. Les séquences dynamiques après injection montrent, dans les tumeurs hyper vascularisées, un rehaussement de signal intense et précoce avec interruption de la différenciation corticomédullaire et plus tardivement un rehaussement de signal moins intense et hétérogène. Pour la détection des petites tumeurs, les performances de l'IRM se sont considérablement améliorées. La sensibilité, tous types de lésions confondus, varie de 91,1 % à 93,8 % pour la TDM et de 91,6 à 93,5 % pour l'IRM, mais avec de meilleures performances de l'IRM pour des lésions de petite dimension (inférieures à 3 cm). Les cancers de type papillaire habituellement de petite taille ont la particularité d'être homogènes, bien limités, en hyposignal T1 et T2, et peu vascularisés, par opposition aux cancers de plus grande taille à cellules conventionnelles généralement hétérogènes et hyper vascularisés. Ce caractère hypo vasculaire se traduit par un rehaussement très faible ou absent en phase précoce après injection et faible en phase retardée.

Au total, l'IRM détecte les lésions de 1 cm, voire moins, et améliore la caractérisation des masses indéterminées en TDM, en particulier pour le diagnostic de kyste compliqué ou suspect.



**Figure 16 : Carcinome volumineux à cellules rénales droit avec thrombus cave.  
Imagerie par résonance magnétique, séquence pondérée en T.**

- A. Coupe axiale. Le volumineux thrombus s'étend de la veine rénale à la veine cave inférieure (flèches)
- B, C. Coupes frontale et sagittale : le thrombus atteint l'oreillette droite et la veine cave inférieure sous-rénale est libre (flèches). Le signal du thrombus est identique à celui de la tumeur.

## **2.4- Angiographie :**

Elle n'a plus d'indication, en dehors des exceptionnelles indications d'embolisation. Elle peut permettre une cartographie artérielle, bien que celle-ci puisse aujourd'hui être envisagée par les méthodes d'imagerie en coupe sur les appareils de dernière génération.

## **3-Ponction biopsie rénale (PBR) (1)**

Les progrès et la généralisation des techniques d'imagerie ont permis la mise en évidence de masses rénales de plus petite taille, parmi lesquelles les tumeurs bénignes sont plus fréquentes (15 % des tumeurs de moins de 3 cm au lieu de 10 % pour les tumeurs de plus de 3cm) (44).

Malgré ces progrès, la capacité à distinguer les tumeurs bénignes des CCR est d'autant moins bonne que la masse rénale est petite, d'où la place de la biopsie rénale pour les masses indéterminées en imagerie.

### **3-1 Indications :**

- Les biopsies rénales percutanées sont indiquées notamment lors d'une suspicion de lymphome rénal ou lorsque la masse rénale est découverte dans un contexte de cancer extrarénal connu et que l'imagerie ne permet pas de différencier formellement une métastase rénale du cancer extrarénal d'un CCR. Dans près de 50 % des cas, ces masses rénales sont des CCR.
- La biopsie des masses rénales qui sont traitées par les techniques mini-invasives ablatives (radiofréquence ou cryothérapie) est indispensable en pré- ou per procédure pour pouvoir affirmer le diagnostic.
- La biopsie rénale trouve une place dans les cas de cancer rénal non extirpable (localement avancé et/ou multi métastatique) afin d'obtenir le diagnostic histologique de CCR et de pouvoir proposer au patient un traitement complémentaire (thérapeutiques ciblées, immunothérapie).

- Chez des patients qui ont de fortes comorbidités, la réalisation de biopsies peut être une alternative à la surveillance par imagerie des petites masses rénales (inférieures ou égales à 4 cm) qui sont suspectes mais dont la nature reste indéterminée par l'imagerie (ce qui représente entre 7 % et 25 % des masses rénales solides).

### **3-2 Contre-indications :**

Les meilleures conditions pour réaliser la biopsie rénale sont une tension artérielle contrôlée, des urines stériles et un bilan de coagulation normal.

Les contre-indications spécifiques à la biopsie rénale sont :

- Les cas où l'imagerie fait fortement suspecter le diagnostic d'angiomyolipome en raison du risque hémorragique lié à leur ponction.
- Les cas où l'imagerie fait fortement suspecter le diagnostic de carcinome urothélial en raison du risque de dissémination tumorale de ces tumeurs.
- Tumeurs kystiques.

## **4. Bilan d'extension : (33)**

### **3.1- Bilan d'extension locorégional :**

#### **a-Echographie conventionnelle et doppler, échographie de contraste :**

L'échographie permet de commencer d'emblée le bilan d'extension. L'examen Doppler apparaît incontournable pour apprécier l'état du pédicule vasculaire, l'intégrité de la veine rénale et de la cave inférieure.

L'**extension cave** se traduit par une masse échogène endoluminale partiellement ou totalement occlusive avec déformation du bord antérieur de la veine cave et élargissement localisé de celle-ci. Lorsque le thrombus est partiellement occlusif, sa mobilité peut être appréciée. La présence d'une néovascularisation au sein du thrombus néoplasique est parfois visible en Doppler couleur. L'ECUS s'avère très utile en cas de thrombus tumoral, montrant une prise de contraste intense en son sein. Sa limite supérieure est bien identifiée par

l'échographie abdominale, éventuellement complétée par une échographie cardiaque ou au mieux par une échographie transoesophagienne. Cette dernière permet aussi, si nécessaire, de monitorer le bourgeon en peropératoire.

Le rein controlatéral est exploré avec soin pour détecter une lésion bilatérale

**L'extension ganglionnaire** est sous-évaluée par l'examen échographique. Lorsqu'elle est visible, il s'agit de masses polycycliques d'échogénicité variable, échogènes à hypoéchogènes, autour des hiles rénaux et dans le rétropéritoine.

#### **b-TDM:**

##### **L'extension extracapsulaire :**

est soupçonnée dans l'espace péri rénal devant des spicules ou des nodules dans la graisse péri rénale avec un épaissement des fascias péri rénaux. Ces éléments ont une spécificité médiocre et une très faible sensibilité.

**L'extension veineuse notamment** à la veine rénale et à la veine cave inférieure :

peut être visualisée directement sous la forme d'une masse intraluminaire, hypodense, homogène, élargissant le calibre du vaisseau. S'il s'agit d'un thrombus tumoral, il se rehausse après injection de produit de contraste de façon similaire au rehaussement du processus tumoral.

##### **L'extension ganglionnaire :**

Recherchée dans les hiles rénaux et les chaînes lomboaortiques. Classiquement, il s'agit de nodules situés autour des gros vaisseaux rétro péritonéaux, de densité tissulaire et se rehaussant après injection de produit de contraste. Ils sont volontiers multiples formant, lorsqu'ils sont volumineux et regroupés, des masses à contours polycycliques refoulant les structures vasculaires. Un ganglion de taille supérieure à 1,5 cm de diamètre est considéré comme suspect de métastase.

### **L'extension aux viscères voisins :**

Difficile à apprécier, la perte du liseré graisseux entre deux organes n'est pas un élément formel, d'autant plus que le phénomène de volume partiel est important. L'analyse du rein controlatéral est fondamentale à la recherche d'une lésion bilatérale ainsi qu'à l'appréciation de l'épaisseur du parenchyme.

### **c) IRM :**

Le seul signe fiable d'extension tumorale dans l'espace péri rénal est la rupture de la pseudocapsule péri tumorale bien visible en T2 sous forme d'un liseré en hyposignal. La présence de travées ou spicules péri tumoraux de signal faible ou intermédiaire en T1 et en T2 a comme en scanner une faible sensibilité et une spécificité médiocre.

Le rôle principal de l'IRM dans le cadre du bilan d'extension d'une tumeur rénale est l'appréciation de l'**envahissement veineux**. Le problème majeur est de localiser le pôle supérieur du thrombus (par rapport aux veines sus-hépatiques, à l'oreillette droite et en intracardiaque) et l'éventuelle extension tumorale ou surtout cruorique sous-rénale.

L'avantage de l'IRM est de réaliser des séquences dans le plan frontal et sagittal. Elles sont particulièrement utiles pour apprécier l'extension crâniale d'un thrombus intra cave, avec une bonne résolution et un excellent contraste.

L'IRM a une efficacité de 100 % pour prédire l'envahissement de la veine cave, de 80 % pour l'envahissement de la veine rénale et de 80 % pour l'atteinte de l'oreillette. Elle précise les dimensions de la lésion.

L'IRM distingue un thrombus tumoral d'un thrombus cruorique, qui est fréquent en amont dans la veine cave inférieure sous-rénale. Ces thrombus cruoriques sont de signal faible à intermédiaire et ne sont pas rehaussés après injection.

Pour l'atteinte ganglionnaire, l'IRM et la TDM ont les mêmes critères sémiologiques basés sur la taille. Les limitations sont les mêmes, c'est-à-dire un envahissement microscopique dans un ganglion de taille normale ou une hyperplasie inflammatoire dans des ganglions de plus de 1,5 cm. Leurs performances sont identiques (90 % de fiabilité globale).

L'IRM est plus performante que la TDM pour distinguer une adénopathie d'une circulation collatérale. Grâce à l'approche multi planaire, les rapports avec les organes de voisinage et leur éventuel envahissement est plus précis.

Au total, l'IRM a deux principaux avantages par rapport à la TDM :

- Une meilleure détection et une meilleure caractérisation des petites lésions suspectes
- Un bilan d'extension précis, en particulier des thrombus veineux et l'envahissement des organes de voisinage.

### 3.2- Bilan d'extension à distance :

L'examen TDM est plus performant pour détecter des métastases pulmonaires ou la présence d'adénopathies médiastinales que le cliché standard du thorax.

Il permet également une exploration hépatique et abdominale complète.

La *TDM cérébrale* à la recherche d'une localisation secondaire est réalisée en cas de signe d'appel clinique. (45)

Les métastases hépatiques sont également recherchées par l'échographie avec une fiabilité satisfaisante.

La **scintigraphie osseuse** n'a d'intérêt qu'en cas de signes d'appel ou de lésions métastatiques associées (métastases pulmonaires, cérébrales, etc.) (46).

La **tomographie par émission de positons au 18-fluorodéoxyglucose (TEP-FDG)** peut être indiquée pour sa très bonne valeur prédictive positive pour la recherche de récurrences locales ou de métastases à distance lorsqu'il existe un point d'appel (douleurs, doute sur des anomalies non biopsiables) (47).



Les formes d'emblée métastatiques ne sont pas rares et varient entre 10 à 40 % des cas.

Par ordre décroissant, la dissémination métastatique du cancer du rein se répartit ainsi, tout type histologique confondu et quel que soit le mode de révélation (synchrone ou non) : Poumons : 50 à 80 % ; foie : 10 à 35 % ; os : 10 à 35 % ; cerveau : 3,5 à 7 % ; surrénales : 2 à 5 %.

Les métastases thyroïdiennes passent le plus souvent inaperçues du fait de leur petite taille infra clinique. L'origine rénale représente plus de la moitié des cas décrits.

La surrénale est envahie dans 30% des cas avec 20% de métastases surrénaliennes homolatérales et 10% de localisation controlatérale.

## **VII-ANATOMO-PATHOLOGIE :**

Les tumeurs rénales chez l'adulte sont représentées pour près de 90 % par le CCR et par quelques tumeurs bénignes telles que l'oncocytome et l'angiomyolipome.

L'examen pathologique de la pièce est essentiel dans l'identification de ces tumeurs. Cet examen, qui suit les recommandations internationales, est réalisé à partir des pièces de néphrectomie totale ou partielle. Il est basé sur une première étape macroscopique suivie de prélèvements de la tumeur et des tissus environnants (tissu rénal non tumoral, sections chirurgicales vasculaires et de l'uretère, surrénale, ganglions, etc.) qui permettront de porter un diagnostic histologique de la tumeur et de préciser les facteurs pronostiques histopathologiques (48).

Les tumeurs rénales primitives sont classées selon leur origine tissulaire. Cette classification par origine initialement proposée en 1997 à Heidelberg par les experts de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'American Joint Committee (AJC) a été détaillée dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2004 (49) (Annexe2). La classification OMS 2004 a été revue par les membres de l'ISUP en 2012 et une nouvelle version a été publiée début 2016 (98) (Annexe3).

### **1-Carcinome à cellules rénales :**

#### **1-1-Carcinome à cellules claires ou conventionnelles :**

C'est le type histologique le plus fréquent, représente près de 80% de CCR, prenant son origine à partir du tube contourné proximal.

#### ***Aspect macroscopique :***

Cette tumeur est le plus souvent périphérique, bombant à la surface corticale. La limite entre la tumeur et le tissu rénal est en général bien définie, avec formation d'une pseudo capsule, d'aspect plutôt refoulant qu'infiltrant. La pseudo capsule

peut être infiltrée par la tumeur qui va poursuivre son extension. Les tumeurs volumineuses peuvent comporter des territoires de nécrose parfois pseudo kystiques, ou encore des remaniements hémorragiques, fibreux, et des calcifications des zones d'ossification.

Le tissu néoplasique est typiquement de couleur jaune d'or ou plus brune lorsqu'il existe une composante à cellules éosinophiles. L'extension de la tumeur dans la lumière de la veine rénale, de ses branches ou de la veine cave est classique.

#### ***Aspect microscopique :***

L'architecture est le plus souvent acineuse (en grappes), tubuleuse (alvéolaire), kystique ou solide avec un stroma pauvre mais caractérisée par une richesse en vaisseaux fins et anastomosés.

Les cellules ont un cytoplasme riche en lipides et en glycogène, expliquant la couleur jaune de la tumeur à la macroscopie. Ce contenu lipidique du cytoplasme est dissout par les techniques histologiques, donnant un aspect clair, << vide >>, au cytoplasme, surligné par une membrane cytoplasmique bien visible. Le glycogène n'est pas identifiable en coloration standard (hématoxyline-éosine (HE)). Ces cellules claires sont associées à des cellules éosinophiles (apparaissant rouges en HE) en abondance variable. Le noyau est de taille et forme variables selon les tumeurs, permettant d'établir un grade nucléaire de Fuhrman, articulé sur quatre grades et représentant un paramètre pronostique (49).

#### ***Génétique :***

L'identité génétique qui caractérise les carcinomes à cellules claires est la délétion du bras court du chromosome 3 (-3q), présente dans 95 % des cas. Cette délétion constitue un évènement génétique précoce dans la tumorigénèse. Le gène suppresseur de tumeur de la maladie de Von Hippel-Lindau est situé sur le segment 3p (3p 25-26). Ce gène code pour une protéine qui intervient dans le mécanisme complexe de la transcription. Ce gène du VHL est muté dans 75 à 80 % des cas de cancers familiaux et dans 40 à 50 % des cancers sporadiques.

### **1-2-Carcinome à cellules rénales papillaires (tubulopapillaire) :**

Il représente 10% à 15% des CCR et son diagnostic repose sur des critères macroscopiques et histologiques précis. Il se distingue par des anomalies génétiques différentes des autres CCR.

#### ***Aspect macroscopique :***

Il s'agit d'une tumeur mesurant au moins 0.5cm de diamètre, ce qui le différencie d'un adénome papillaire cortical dont l'aspect microscopique est superposable. Cette tumeur, de situation périphérique, souvent localisée à un pôle et confinée au cortex, est limitée par une pseudo capsule épaisse, Elle est de couleur jaune beige, de consistance souple, veloutée. Les remaniements hémorragiques ou nécrotiques sont cependant fréquents. Comparé aux autres types tumoraux, le CCR papillaire est souvent multifocal (39%), voire bilatéral (4%), et souvent associé à des adénomes papillaires corticaux.

#### ***Aspect microscopique :***

Le diagnostic de CCR papillaire repose sur la présence d'une architecture à prédominance papillaire ou tubulopapillaire, sans cellules claires. Les papilles sont constituées d'axes conjonctivaux vasculaires fins souvent distendues par des amas de macrophages spumeux et des calcifications, tapissées de cellules carcinomateuses.

#### ***Génétique :***

On ne retrouve pas la délétion du bras court du chromosome 3 associée aux carcinomes à cellules claires. Par contre, il existe une trisomie 7 et une trisomie 17 associées à une perte de l'Y (-Y) dans les adénomes tubulopapillaires et les petites tumeurs de bas grade.

### **1-3-Carcinome à cellules chromophobes :**

Il représente environ 5% des CCR dans les séries. Il serait développé à partir des cellules intercalaires des tubes collecteurs. Ce type histologique peut être confondu avec les oncocytomes, tumeurs rénales bénignes. Il a un meilleur pronostic que les autres types histologiques de CCR, de stade souvent peu avancé au moment du diagnostic, mais il peut cependant évoluer de façon péjorative avec survenue de métastases et décès rapide (50).

#### ***Aspect macroscopique :***

Souvent unilatérale, cette tumeur est bien limitée, de couleur beige à brun clair, parfois grisâtre ou jaune, souvent homogène, sans grand remaniement nécrotique ou hémorragique, pouvant atteindre une taille tumorale considérable, de 2 à 22 cm (en moyenne 8 cm) (51).

#### ***Aspect microscopique :***

Le cytoplasme est caractérisé par son abondance en microvésicules en microscopie électronique. Il est le plus souvent d'architecture solide, parfois trabéculaire ou alvéolaire (51).

Les cellules ont un aspect particulier, avec une variation de teinte du cytoplasme liée au rapport entre la quantité en microvésicules et en mitochondries, avec des limites bien définies lui donnant un aspect de cellules végétales. Le noyau est central ou excentré, à contours souvent discrètement irréguliers, souvent chiffons avec un nucléole à peine perceptible, cerné par un halo clair (51).

#### ***Génétique :***

Les pertes chromosomiques combinées touchant les chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 et 21 ainsi qu'une hypoploïdie sont observées dans les CCR chromophobes. Des altérations génétiques du chromosome 3 sont rapportées dans près de 25 % des CCR chromophobes, mais aucune mutation du gène VHL n'a été décrite (51).

### **1-4-Carcinome des tubes collecteurs de Bellini :**

Ce carcinome est rare (moins de 1%) ; il dérive de la partie distale du néphron, plus précisément du tube collecteur. Ses aspects morphologiques sont extrêmement variables, rendant son diagnostic difficile. Il se présente sur le plan clinique comme une tumeur agressive, souvent métastatique au moment de sa découverte et d'évolution rapide, avec une nette prédominance masculine, survenant en général plus tôt que les autres types de CCR, entre 45 et 55 ans.

#### ***Aspect macroscopique :***

La tumeur est généralement plus petite que les CCR conventionnelles, d'environ 5 cm en moyenne, de couleur blanche grise, ferme, avec de possibles territoires de nécrose. Elle est en général mal limitée et se situe dans la région nodulaire pour s'étendre au sein de la graisse du sinus et dans le cortex.

#### ***Aspect microscopique :***

Le CCR des tubes collecteurs est constitué par des structures tubulaires, plus ou moins dilatées, parfois papillaires, tapissées d'une couche de cellules larges, acidophile avec un noyau proéminent en « clou de tapissier », atypique.

Ces structures viennent infiltrer le tissu rénal en produisant le développement d'une stroma réaction desmoplasique, tout en laissant cependant persister quelques tubes rénaux et glomérules (51).

#### ***Génétique :***

Les quelques études réalisées ont montré des anomalies génétiques variables dans les CCR collecteurs et une monosomie du chromosome 1 est assez fréquemment retrouvée dans les stades avancés. Cependant, compte tenu du faible nombre de cas de CCR des tubes collecteurs, aucune anomalie génétique n'apparaît caractéristique de ce type tumoral ou de sa variante médullaire (51).

## **2-Autres types de carcinomes rénaux :**

### **2-1-Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires :**

Le CCR conventionnel peut prendre un aspect particulier à prédominance kystique, mono ou pluriloculaire (5% des CCR conventionnels), avec des cavités bordées d'une assise de cellules claires et des septas renfermant de petits amas de ces mêmes cellules de faible grade nucléaire.

Cette forme est caractérisée par un faible potentiel de malignité et doit être différenciée du néphrome kystique, tumeur à composante, à la fois épithéliale et mésenchymateuse (51).

### **2-2- Carcinome rénal lié à la translocation Xp11.2 avec expression de TFE3 :**

Cette entité récente est définie par l'existence d'une translocation concernant XP11.22 avec expression de TFE3, correspondant à une protéine de fusion agissant comme un facteur de transcription aberrant.

Ces carcinomes, rares, sont surtout observés au cours de l'enfance (deuxième décennie) et représentent au moins 30% des carcinomes rénaux de l'enfant et de l'adulte jeune.

#### ***Aspect macroscopique :***

Il s'agit en général de tumeurs volumineuses, hémorragiques et nécrotiques, de couleur brun clair à jaune.

#### ***Aspect microscopique :***

L'architecture est de type papillaire, ou en nids ou alvéoles, avec des cellules claires et des calcifications. Les noyaux vésiculeux correspondent à un grade 2 à 3 de Fuhrman. Le diagnostic repose sur la recherche immuno-histochimique et/ou moléculaire de l'expression nucléaire de TFE3 (51).

### **2-3-Carcinome à cellules rénales fusiformes et tubuleux à stroma mucineux :**

Il est plutôt observé chez les femmes, vers 50ans. Il s'agit en général d'une tumeur de bon pronostic.

#### ***Aspect macroscopique :***

Cette tumeur est bien limitée, de couleur beige ou grise, rarement nécrotique, de localisation médullaire.

#### ***Aspect microscopique :***

Son appellation est liée à la présence d'un contingent tubulaire et d'un contingent fusiforme, sous-tendus par un stroma mucineux colorable au bleu alcian.

Son aspect inhabituel peut générer des erreurs diagnostiques avec d'autres types histologiques de CCR. Sa fréquence est sans doute sous-estimée car les pathologistes tendant à les classer parmi les CCR de type papillaire solide ou encore à différenciation sarcomatoïde (52).

### **2-4-Carcinome associé au neuroblastome :**

Il s'agit d'une forme rare associant un carcinome rénal survenant dans l'évolution d'un neuroblastome souvent traité. L'étiologie et la pathogénie ne sont pas claires et il semble exister une susceptibilité d'ordre génétique. Il n'y a pas de sex ratio. La tumeur mesure 4cm en moyenne, d'évolution péjorative, métastatique. Le pronostic de ces tumeurs rénales repose sur les critères classiques de stade et de grade (53).

### **2-5-Carcinome à cellules rénales non classé :**

C'est un diagnostic que l'on pose lorsque la tumeur ne répond pas aux critères macroscopiques et microscopiques des autres types histologiques. Il représente environ 4 % à 5 % des carcinomes à cellules rénales et apparaît de pronostic péjoratif (54).



### **2-6-Différenciation sarcomatoïde :**

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

Elle constitue des territoires blanchâtres, nécrotico-hémorragiques et mal limités. À l'échelon microscopique, les cellules néoplasiques, le plus souvent atypiques, comportent un cytoplasme fusiforme, rappelant celui des sarcomes.

Ces cellules conservent cependant un caractère immuno-histochimique de type épithélial, qui permet leur diagnostic différentiel avec un sarcome. De plus, la réalisation de prélèvements multiples de la tumeur permet le plus souvent de retrouver des zones de transition avec des territoires carcinomateux. Il est important que le pathologiste évalue le pourcentage de différenciation sarcomatoïde par rapport au volume tumoral global.

## **VII. Facteurs et systèmes pronostiques :**

### **1- Facteurs pronostiques :**

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.

Ils sont essentiellement cliniques et histologiques. De nombreux facteurs biologiques, sériques et tissulaires ont été rapportés mais n'ont pas fait la preuve de leur utilité en pratique clinique.

#### **1-1-Facteurs pronostiques cliniques : ( annexe 4.5)**

L'altération du performance status (ECOG, Karnofsky), la présence de symptômes locaux, d'une cachexie ou d'anémie sont des facteurs péjoratifs de survie (55).

#### **1-2-Facteurs pronostiques histologiques :**

##### **1-2-1-Classification TNM :**

L'examen anatomopathologique permet d'établir un stade p (pour pathological) TNM (tumor, node, metastasis) du CCR. L'utilisation de la classification TNM 2009 est recommandée pour la pratique clinique et scientifique (56, 57).

**Classification p TNM 2009 :**

<b>Classification p TNM 2009</b>
<b>T-Tumeur</b>
Tx : Non évaluable
T0: Tumeur primitive non retrouvée
T1 : Tumeur $\leq 7$ cm, limitée au rein
T1a : $\leq 4$ cm
T1b : $> 4$ cm et $\leq 7$ cm
T2 : Tumeur $> 7$ cm, limitée au rein
T2a : $> 7$ cm et $\leq 10$ cm
T2b : $> 10$ cm
T3 : Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux proche sans atteinte de la glande surrénale ou du fascia de Gérota homolatéral
T3a : Envahissement du tissu adipeux péri-rénal et/ou le tissu adipeux hilair mais pas le fascia de Gérota et/ou thrombus macroscopique dans la VR ou dans l'une de ses branches (avec présence d'une paroi musculaire)
T3b : Thrombus dans la veine cave inférieure sous diaphragmatique
T3c : Thrombus dans la veine cave inférieure sus-diaphragmatique ou infiltration de sa paroi musculaire
T4 : Tumeur infiltrant le fascia de Gérota et/ou envahissant par contiguïté la surrénale
<b>N - Métastase Ganglionnaire</b>
Nx : Non évaluable
N0 : pas d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale
N1 : Atteinte ganglionnaire métastatique régionale
<b>M - Métastase à distance</b>
Mx : Non évaluable

### **1-2-2- Grade nucléaire :**

Le grade nucléaire de Fuhrman (annexe 6) (grade 1 à 4) est le plus communément utilisé. Il est basé sur les atypies nucléaires prenant en compte la taille du noyau, son contour, l'existence et la taille du nucléole, ou encore l'existence de cellules bizarres et monstrueuses. Le grade retenu correspond au grade le plus élevé, même si celui-ci n'est présent que focalement.

Il représente un critère pronostique indépendant du stade clinique, en particulier dans les stades peu avancés (T1 et T2) (55).

On note néanmoins que la gradation selon Fuhrman est sujette à des variations inter et intra observateurs, ce qui a fait proposer l'utilisation d'un système plus simple, binaire (bas grade / haut grade ; bas grade regroupant les grades 1 et 2 et grade élevé regroupant les grades 3 et 4) (58,59).

### **1-2-3- Type cellulaire :**

L'agressivité des CCR apparaît décroissante dans l'ordre suivant : canal collecteur, cellules claires (et/ou acidophiles), papillaire, chromophobe, en soulignant cependant le caractère péjoratif d'une éventuelle composante sarcomatoïde associée ainsi que la nécessité de diviser les carcinomes papillaires en types 1 et 2 (le type 2 étant associé à un pronostic plus péjoratif) (60).

Ce schéma est très vraisemblablement valable en cas de forme localisée, mais dans les stades extrarénaux le pronostic de ces différents types histologiques se rejoint et le type histologique n'apparaît plus comme un facteur pronostique indépendant (55).

### **1-2-4-Micro-angio-invasion :**

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

### **1-2-5-Nécrose tumorale :**

La présence de nécrose tumorale au sein de la tumeur serait un facteur prédictif de décès, particulièrement dans les CCR conventionnels et chromophobes (55).

### **2-Systèmes pronostiques : (62,63)**

De nombreux modèles pronostiques ont été publiés pour le cancer du rein localisé ou métastatique. Ils sont surtout utilisés lors de la sélection des patients pour les études cliniques. En pratique quotidienne, les modèles du MSKCC et de l'IMDC (ou modèle de Heng) doivent être utilisés pour établir le pronostic des patients qui ont un CRM et choisir la thérapeutique adaptée.

Le modèle de Motzer (ou modèle du MSKCC), qui était utilisé pour définir les groupes pronostiques des patients métastatiques traités par immunothérapie (64) a été validé et mis à jour chez les patients traités par thérapies ciblées.

En parallèle, la classification de Heng, développée par l'IMDC a été établie (65) et régulièrement mise à jour. Elle s'impose désormais comme l'outil le plus utilisé en pratique clinique (66).

La classification de l'IMDC a aussi été validée en deuxième ligne (67) et dans les carcinomes qui ne sont pas à cellules claires (68). Les médianes de survie globale sont respectivement de 43, 23 et 8 mois dans ces trois groupes (66).

Classification MSKCC	
Index de Karnofsky (performance status)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à 1 an
Hémoglobinémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
LDH	Supérieure à 1,5 fois la normale
0 facteur : Bon Pronostic 1 ou 2 facteurs : Pronostic Intermédiaire 3 facteurs ou plus : Mauvais Pronostic	

Classification de HENG	
Index de Karnofsky (performance status)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à 1 an
Hémoglobinémie	Inférieure à la normale
Calcémie corrigée	Supérieure à la normale
Thrombocytémie	Supérieure à la normale
Neutrophilie	Supérieure à la normale
0 facteur : bon pronostic 1 ou 2 facteurs : pronostic intermédiaire 3 facteurs ou plus : mauvais pronostic	

Recommandations	Grade
Il est recommandé d'utiliser la classification du MSKCC ou de l'IMDC pour évaluer le pronostic d'un patient qui a un cancer du rein métastatique au moment de l'instauration du traitement systémique	C

# MATERIEL ET METHODES

## **I. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective de faisabilité portant sur l'analyse d'une série de 10 malades, pris en charge pour cancer du rein métastatique dans le service d'urologie de l'hôpital Hassan II de Fès, durant une période de 2 ans allant du mois de janvier 2018 au mois de janvier 2020.

## **II. Critères d'inclusion et d'exclusion :**

### **1. Critères d'inclusion :**

- Patients présentant un cancer du rein histologiquement prouvé.
- Présence de métastases cliniquement ou radiologiquement détectables (synchrones ou métachrones).

### **2-Critères d'exclusion :**

- Patients dont les dossiers médicaux sont incomplets (concernant les caractéristiques de la tumeur, le résultat anatomopathologique) ou introuvables.

## **III. Recueil des données :**

Toutes les données utilisées afin de réaliser ce travail ont été recueillies dans les dossiers des patients du service de chirurgie urologique du CHU Hassan II de Fès. Le recueil des données dans les dossiers médicaux a été fait par ordre chronologique croissant à partir de janvier 2018 jusqu'au mois de janvier 2020, en utilisant une fiche d'exploitation préétablie.



#### **IV. ANALYSE STATISTIQUE :**

L'analyse statistique et le traitement des données ont été effectués sur le logiciel Excel 2016.

La saisie des textes et des tableaux a été faite à l'aide de l'outil Microsoft Word 2016, celle des graphiques à l'aide de l'outil Excel 2016.

Les variables qualitatives de notre étude ont été exprimées en pourcentage et en effectif, alors que les variables quantitatives en moyenne.

#### **V. Considérations éthiques :**

Notre étude a bien veillé sur l'anonymat ainsi que la confidentialité des données collectées à partir des dossiers.

# RESULTATS

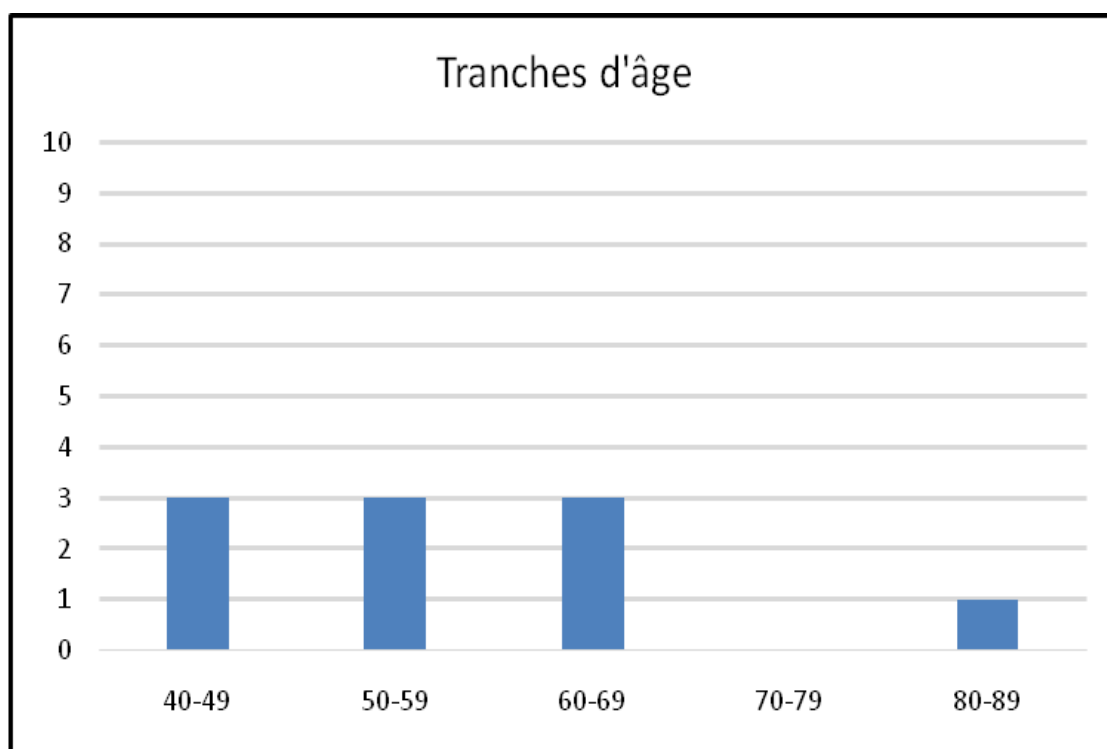
## I- Les données épidémiologiques :

### 1. Répartition des malades selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 59 ans, avec des extrêmes allant de 48 à 86 ans.

La moyenne d'âge pour les hommes était de 60 ans, pour les femmes elle était de 56 ans.

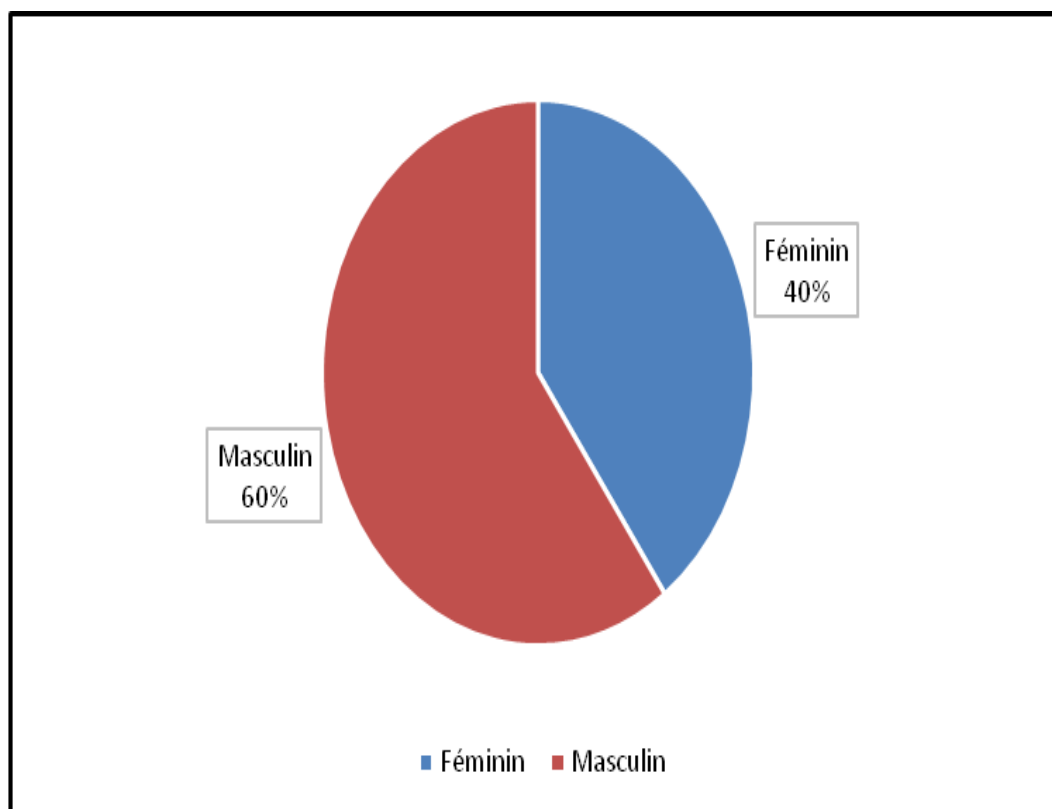
Le diagramme suivant résume les caractéristiques des patients selon l'âge :



**Graphique 1 : Les caractéristiques des patients selon l'âge**

## 2. Répartition des malades selon le sexe :

Nos patients se répartissent en six Hommes (60%) et quatre Femmes (40%). Le sexe ratio est de 1,5.



Graphique 2 : Répartition des patients selon le sexe.

### **3. Antécédents :**

#### **a) Antécédents médicaux :**

Un antécédent de diabète type 2 sous insulinothérapie a été retrouvé chez une patiente.

Un antécédent d'hypertension artérielle a été retrouvé chez quatre de nos patients.

Un patient est suivi en gastrologie pour abcès hépatique.

Un patient est suivi pour glaucome chronique.

Un antécédent d'hernie discale L4-L5 non chirurgicale a été retrouvé chez un patient.

#### **b) Antécédents chirurgicaux :**

Un antécédent de cure d'hernie inguino scrotale a été retrouvé chez un patient

Un antécédent de kyste de la trompe utérine opéré a été retrouvé chez une patiente.

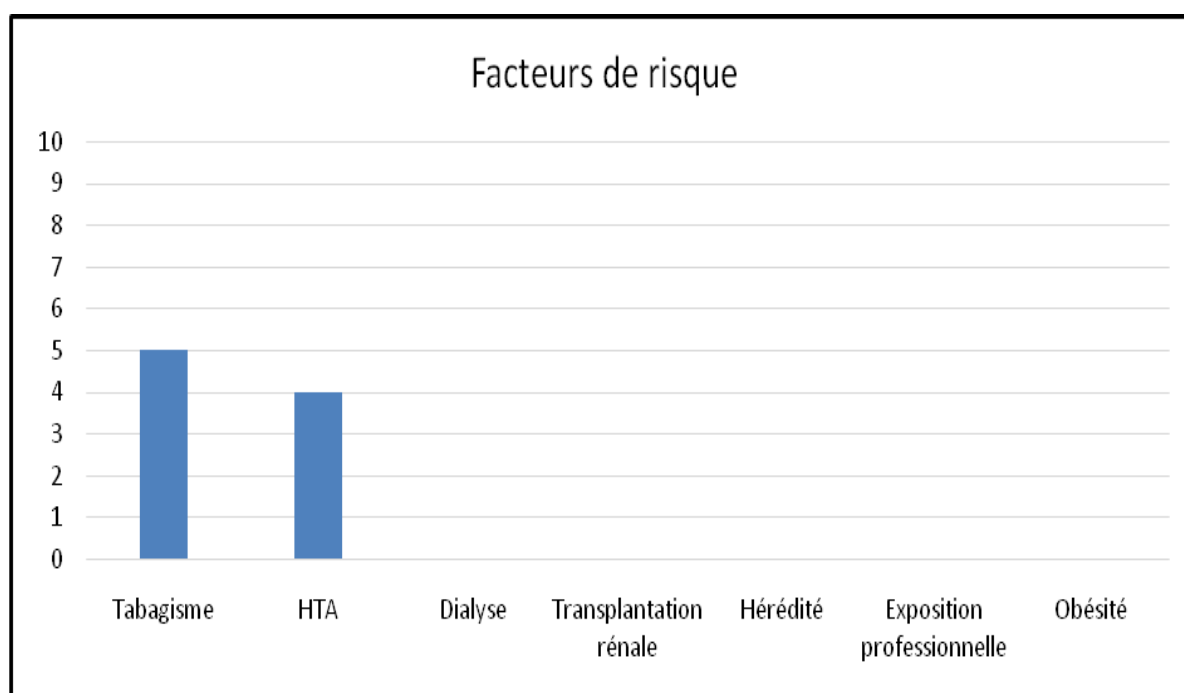
Cette même patiente a été cholecystecomisée il y a 9 ans.

#### **c) Antécédents familiaux :**

Aucun cas de cancer du rein dans la même famille n'a été retrouvé dans notre série.

#### **4. Les facteurs de risque :**

- Tous les patients de notre série ont présenté un ou plusieurs facteurs de risque associés :
- Le tabagisme était le facteur de risque prédominant, retrouvée chez 5 malades (50%).
- 4 patients (40%) sont connus hypertendus, dont 2 hommes et 2 femmes.
- Aucun des patients n'avait un antécédent de transplantation rénale, d'exposition professionnelle à risque, de dialyse ou d'obésité.



**Graphique 3 : Répartition des facteurs de risque dans la série.**

## **II. Les données cliniques :**

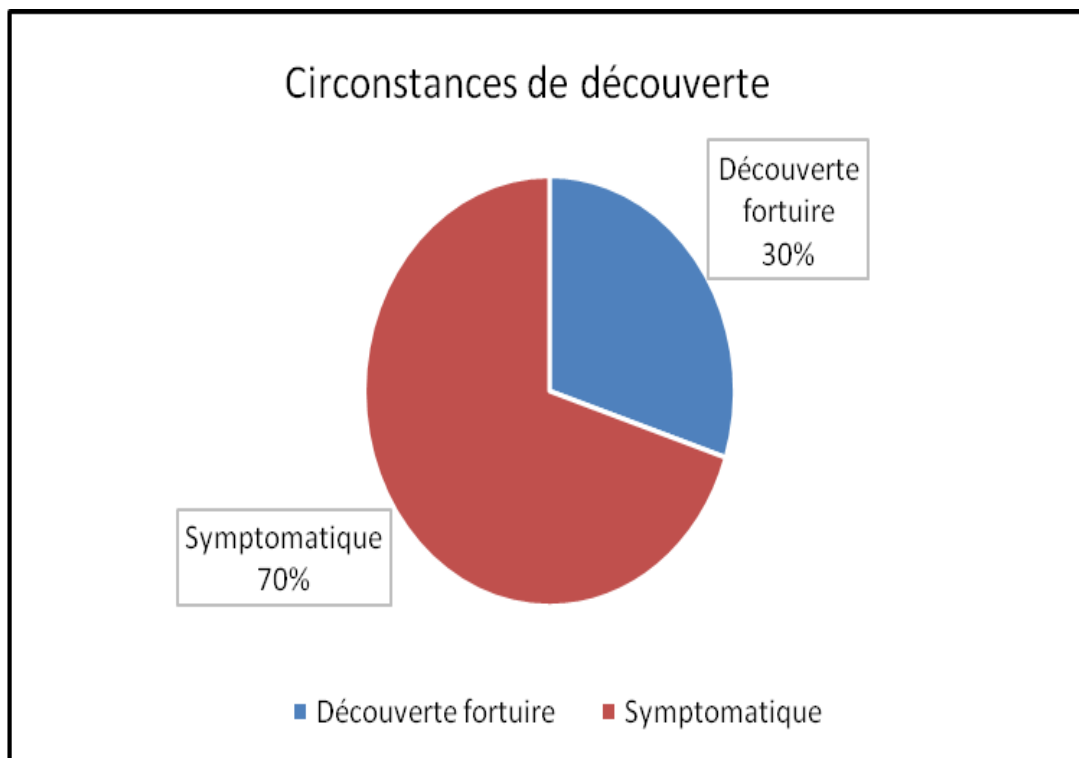
### **1. Délai diagnostic :**

Tous les patients de notre série ont été diagnostiqués au stade de métastases synchrones.

Le délai diagnostic en moyenne est de 6 mois.

### **2-Circonstances de découverte :**

Dans notre série, le mode de révélation était symptomatique chez 7 malades soit (70%), et asymptomatique chez 3 malades (30%) chez lesquels la découverte était fortuite.



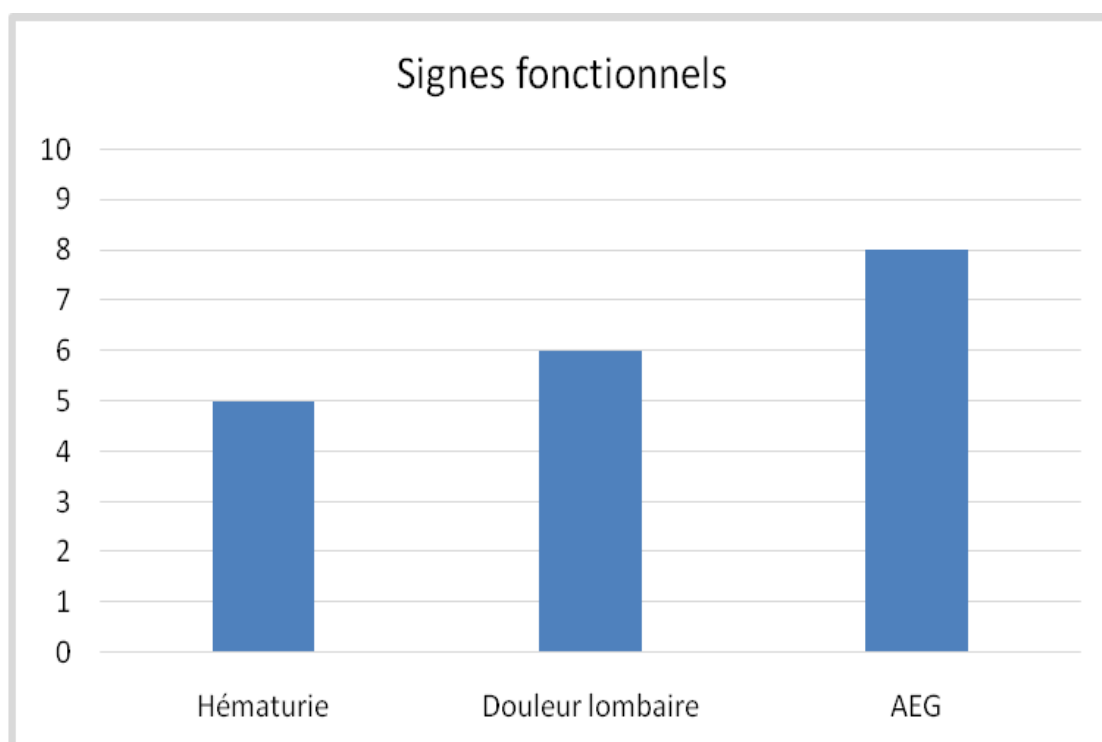
**Graphique 4: répartition en fonction des circonstances de découverte**

### 3-Symptomatologie :

La douleur lombaire et l'hématurie sont les manifestations cliniques les plus fréquentes dans notre série, retrouvées associées chez 5 malades (50%).

Une AEG a été observée chez 8 patients (80%).

La triade classique (hématurie, douleur et AEG) a été notée chez 4 patients (40%).

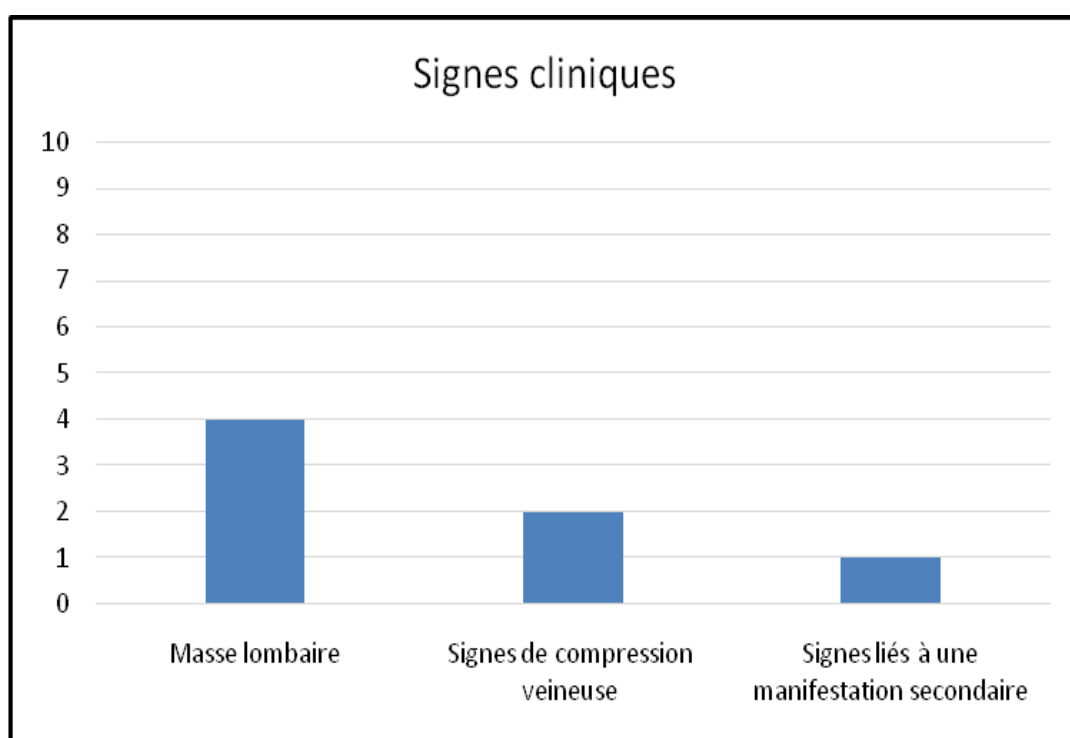


**Graphique 5 : répartition en fonction des signes fonctionnels**



#### 4-Examen physique :

- Une masse lombaire avec un contact lombaire positif a été retrouvée chez 4 patients.
- Des signes de compression veineuse notamment des œdèmes des membres inférieurs ont été retrouvés chez 2 patients.
- Des signes en rapport avec une localisation secondaire soit une douleur exquise au niveau du rachis dorsal a été retrouvée chez un patient.



**Graphique 6 : Répartition en fonction des signes physiques**

### **III-Les donnés paracliniques :**

#### **1-Bilan radiologique :**

##### **a-Echographie abdominale :**

L'échographie abdominale a été réalisée chez deux de nos patients.

Elle a mis en évidence un processus tissulaire hétérogène rénal droit chez ces deux patients.

##### **b-Tomodensitométrie abdominale :**

La TDM abdominale a été réalisée chez tous nos patients ( 100%).

Elle a objectivé :

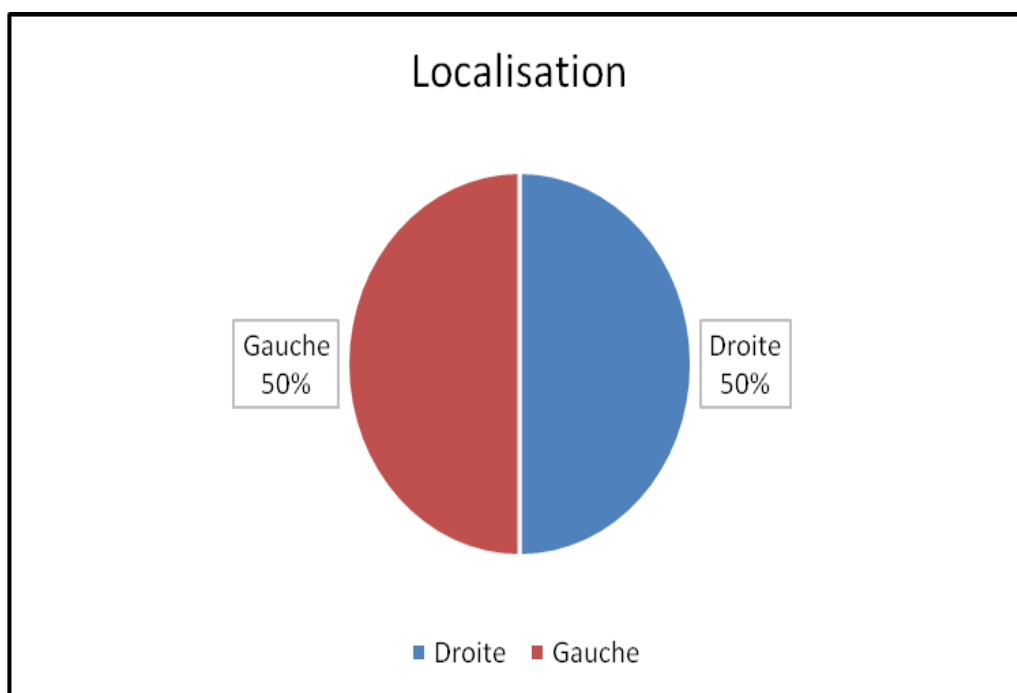
- Une masse de densité tissulaire, se rehaussant de façon intense après injection du PC chez 10 (100%) patients, dont 5 au niveau du rein droit et 5 au niveau du rein gauche.
- Des calcifications dans un cas (10%).
- Des foyers de nécrose dans deux cas (20%).

##### ➤ Taille tumorale :

La taille moyenne des lésions tumorales était de 10.7 cm avec des extrêmes allant de 6.6 cm à 15cm.

##### ➤ Localisation tumorale :

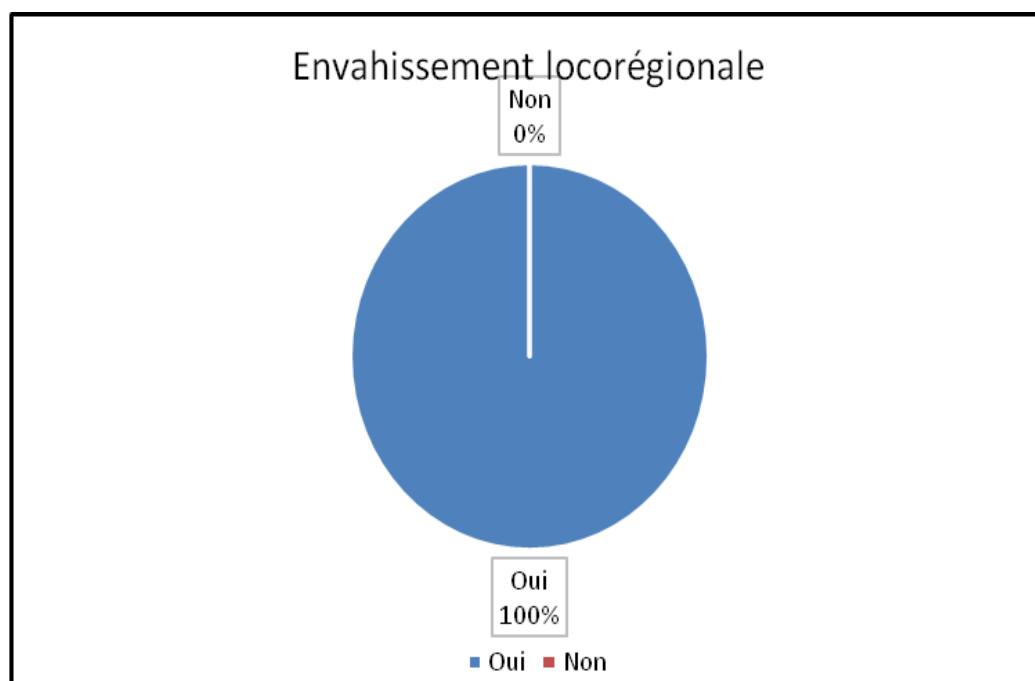
La tumeur se situe au niveau du rein gauche chez 5 de nos patients (50%) , et au niveau du rein droit chez cinq patients. (50%)



**Graphique 7 : Répartition en fonction de la localisation tumorale**

➤ Envahissement locorégional :

L'envahissement locorégional a été retrouvé chez 10 patients (100%).



**Graphique 8 : répartition en fonction de l'envahissement locorégional**

➤ **Métastases :**

Extension veineuse :

Retrouvée dans 4 cas (40%) avec un thrombus cave et rénal droit dans 3 cas, et un thrombus endoluminal de la veine rénale isolé dans 1 cas.

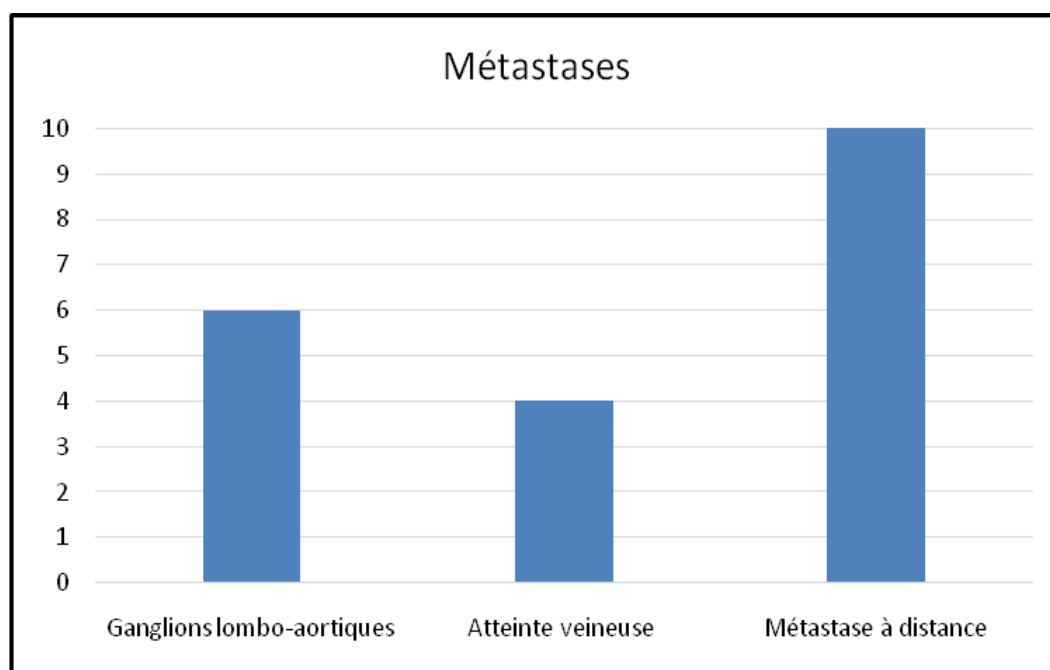
Envahissement ganglionnaire :

Retrouvé chez 6 malades (60%) avec atteinte des ganglions lomboaortiques dans 5 cas, hilaires dans un seul cas.

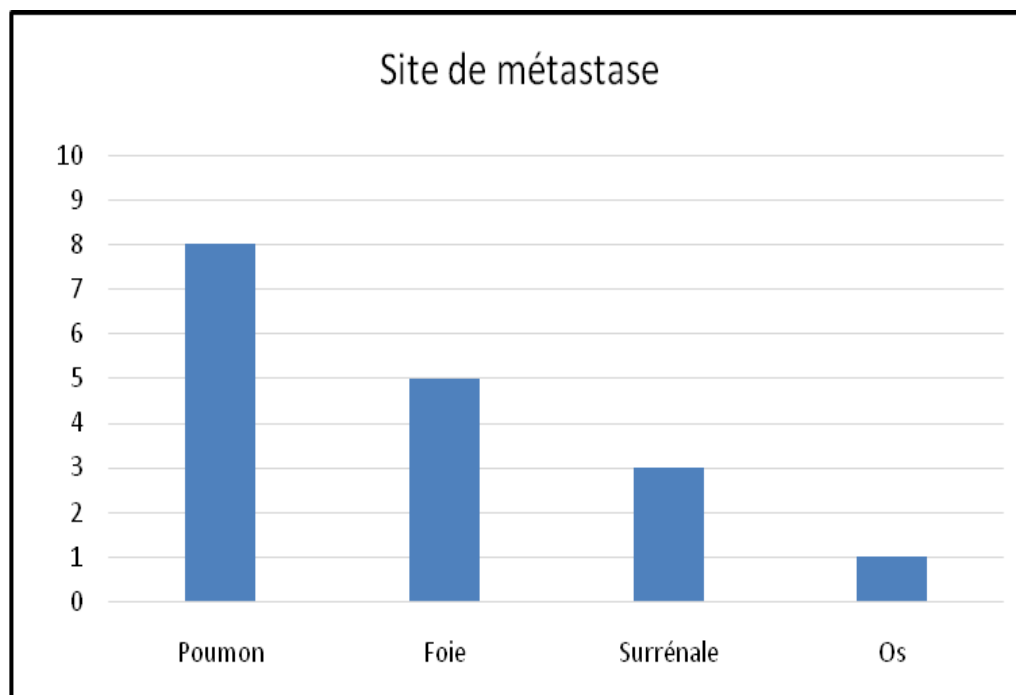
Extension à distance :

Par ailleurs la TDM a révélé des métastases à distance chez l'ensemble de nos malades 100% avec plusieurs sites métastatiques qui peuvent être associés :

- Métastases pulmonaires chez 8 patients.
- Métastases hépatiques chez 5 patients.
- Métastases surrenaliennes chez 3 patients au niveau de la surrenale homolatérale.
- Métastase osseuse chez 1 patient.



**Graphique 9 : Répartition en fonction des métastases**



**Graphique 10 : Répartition en fonction du site métastatique**

### **c-IRM :**

L'IRM n'a été réalisée chez aucun de nos patients.

## **2-Bilan biologique :**

### **2.1 La numération formule sanguine (NFS) :**

La NFS a été réalisée chez tous nos patients (100%) et a objectivé :

Une anémie chez 5 patients (50%) dont 1 présentait une thrombopénie associée.

La NFS était normale chez 5 patients (50%).

### **2.2 Fonction rénale :**

L'évaluation de la fonction rénale par le dosage de l'urée sanguine et de la créatinémie a été réalisée chez tous les patients de notre série (100%).

Elle a mis en évidence une insuffisance rénale chez 2 cas (20%).

### 2.3 Calcémie :

Elle était supérieure à la normale chez deux patients. (20%)

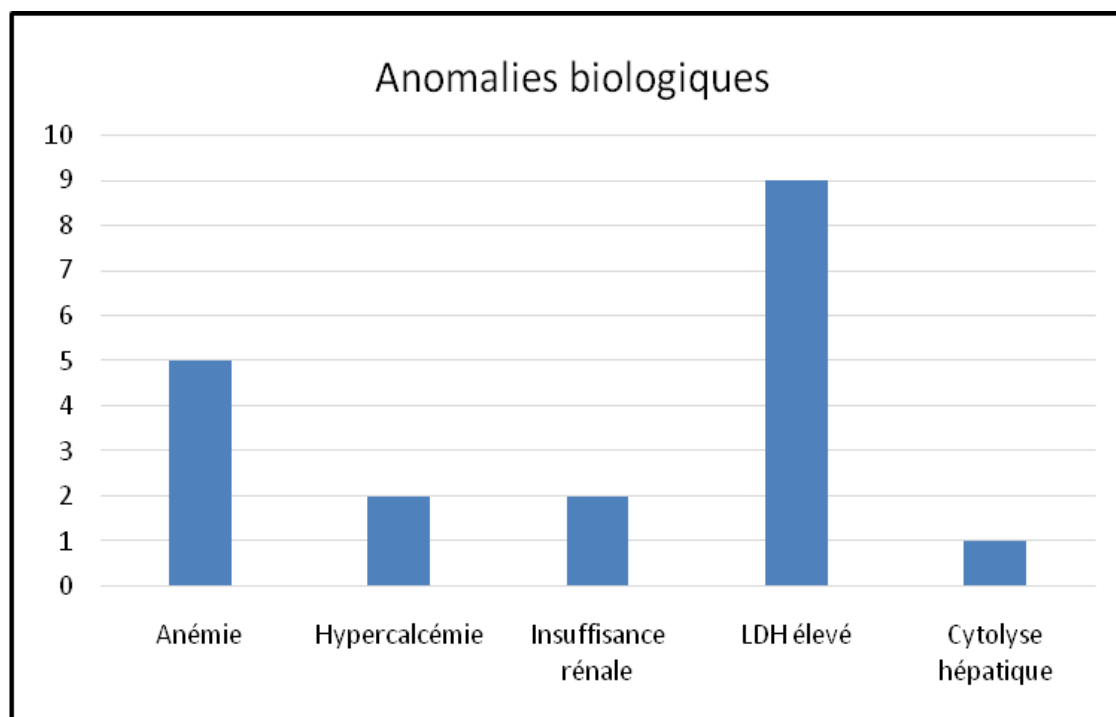
### 2.4 Bilan hépatique :

Egalement réalisé chez tous les malades, il était perturbé chez un seul malade. (10%) Celui ci présentait une cytolysse hépatique.

### 2.5 Taux de LDH :

Il était élevé chez 9 de nos patients (90%), tandis qu'un seul patient avait un taux

De LDH normal.

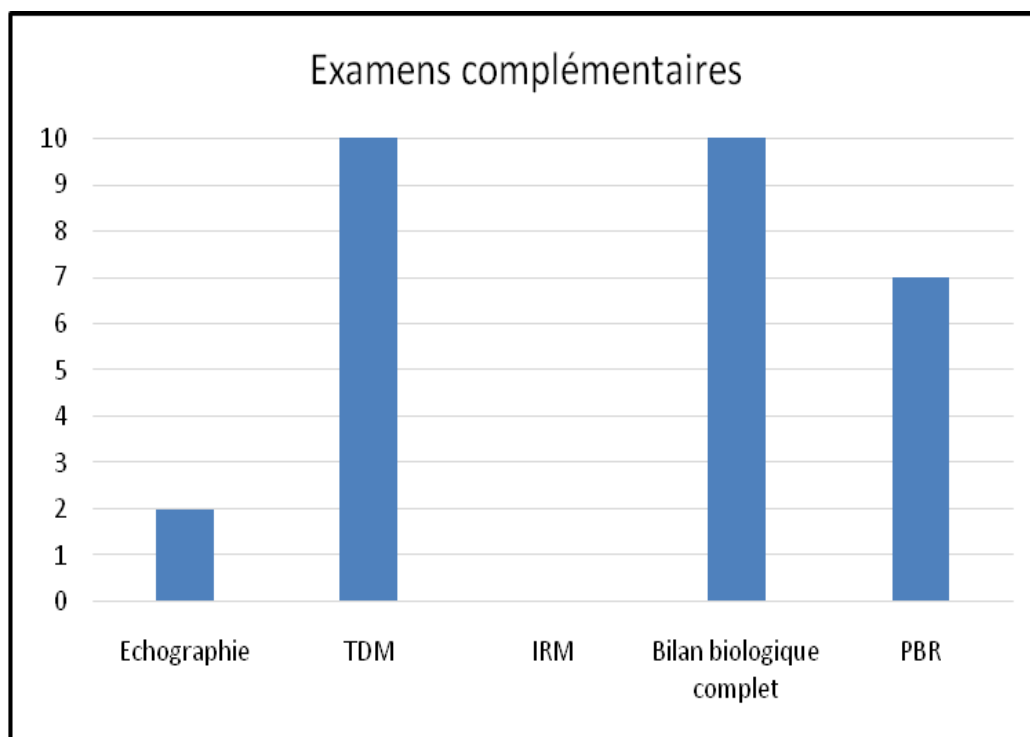


**Graphique 11 : Répartition en fonction des anomalies biologiques**

### 3) La ponction biopsie rénale :

La PBR a été réalisée chez 7 patients (70%) objectivant :

- Un carcinome à cellules claires du rein chez 5 malades.
- Un carcinome à cellules chromophobes chez 1 patient.
- Un carcinome papillaire chez un 1 patient.



**Graphique 12: Répartition en fonction des examens complémentaires**

## **IV. Prise en charge thérapeutique :**

### **1. Chirurgie :**

#### **1.1 Néphrectomie de cytoréduction :**

La Néphrectomie totale élargie a été réalisée chez cinq de nos patients soit 50%.

La voie d'abord pratiquée était la laparotomie : incision sous costale.

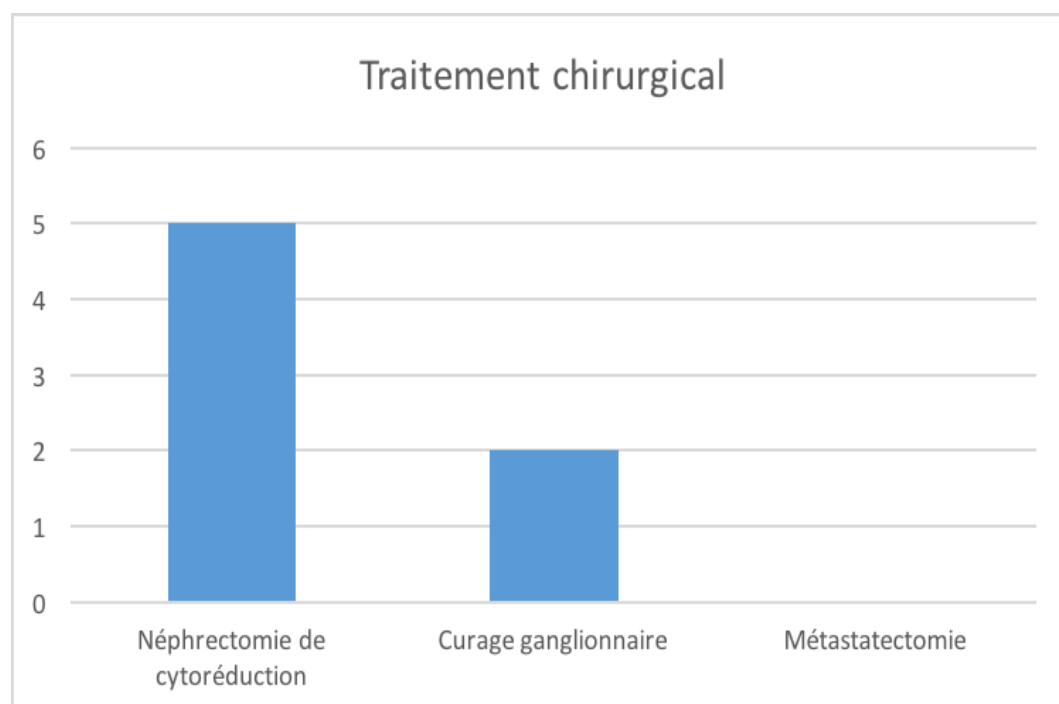
30% de nos patients ont bénéficié d'une néphrectomie avant traitement systémique, alors que 20% en ont bénéficié après traitement par thérapie ciblée.

#### **1.2 Curage ganglionnaire :**

2 patients N+ ont bénéficié d'un curage ganglionnaire (20%) emportant les ganglions macroscopiques ainsi que l'atmosphère graisseuse péri vasculaire.

#### **1.3 Métastastomie :**

N'a été réalisée chez aucun de nos patients.



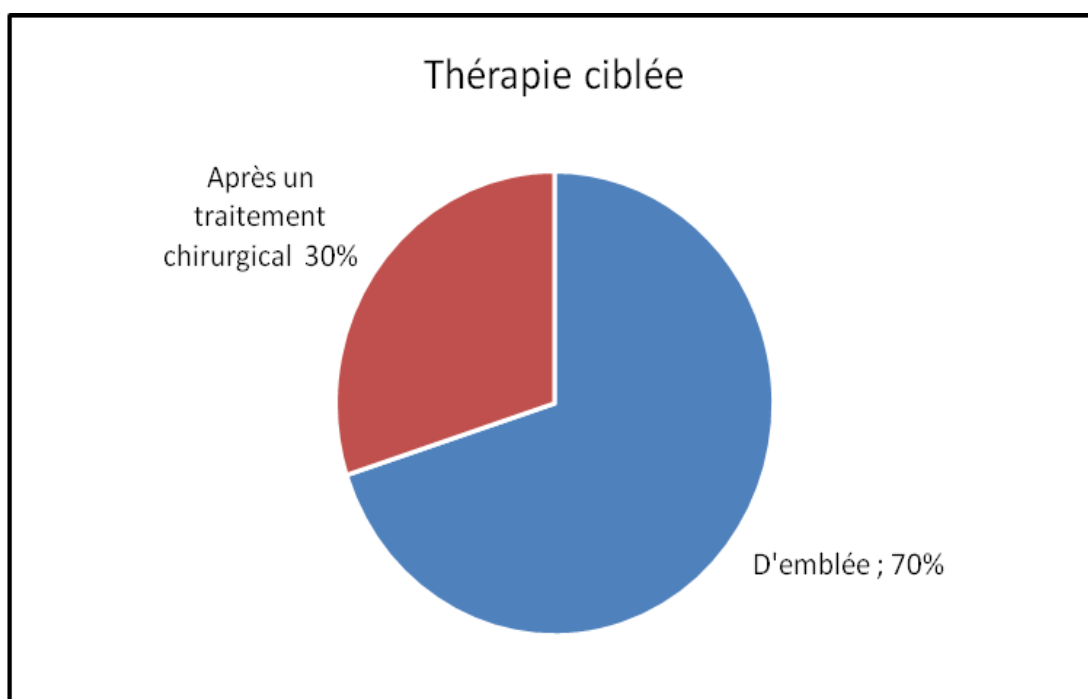
**Graphique 13: Le traitement chirurgical**



## 2. Traitement médical : thérapie ciblée :

Dans notre série tous les patients ont été mis sous thérapie ciblée :

- 7 patients (70%) ont bénéficié d'un traitement par la thérapie ciblée d'emblée dont 2 en néo-adjuvant de la chirurgie. Parmi ces 7 patients, 5 n'ont pas bénéficié d'une néphrectomie de cytoréduction vu le caractère inextirpable de la tumeur.
- 3 patients (30%) ont bénéficié d'un traitement par la thérapie ciblée en adjuvant.

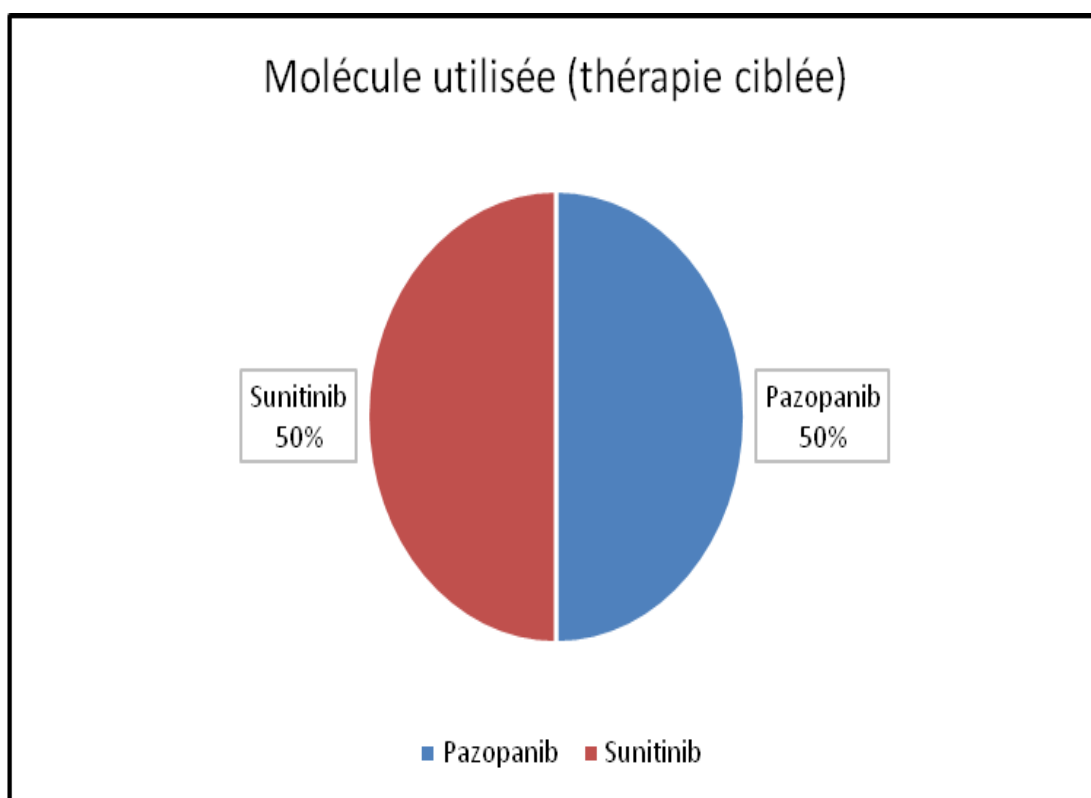


Graphique 14: La thérapie ciblée

Délai d'initiation de la thérapie ciblée :

Le délai d'initiation de la thérapie ciblée après le diagnostic a varié entre 1 et 7 mois, avec un délai moyen de 4 mois après le diagnostic.

- Molécule utilisée :
  - 5 patients ont bénéficié d'un traitement systémique par Sunitinib (50%).
  - 5 patients ont bénéficié d'un traitement systémique par Pazopanib (50%).



**Graphique 15 : Répartition en fonction de la molécule utilisée**

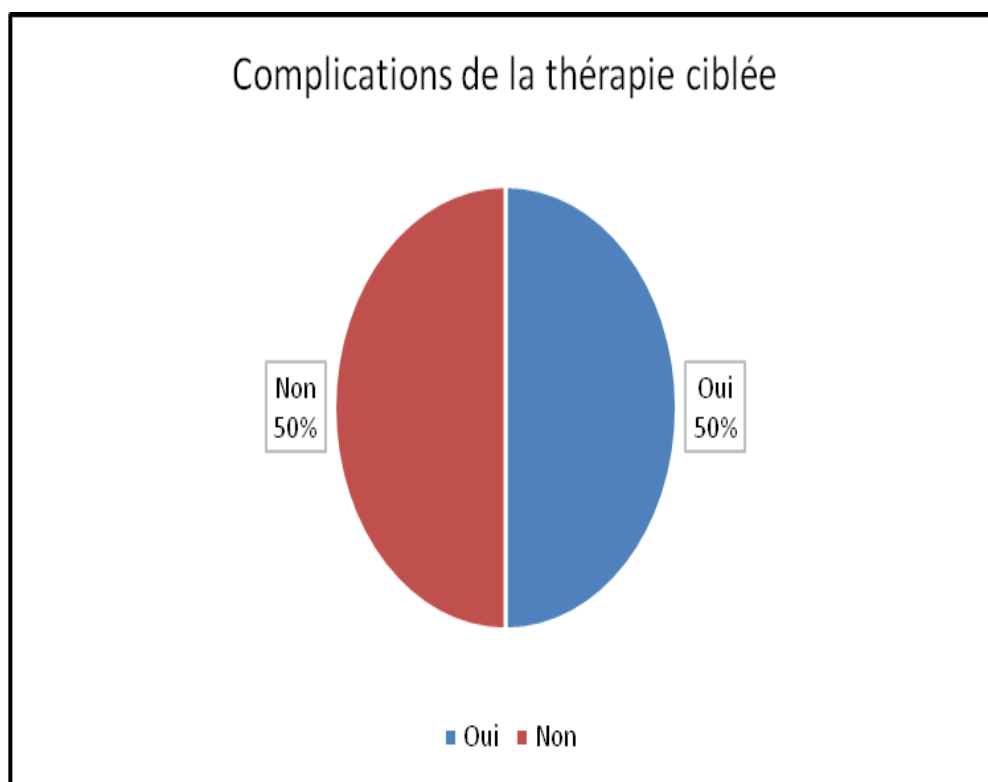
- Protocole utilisé :
  - Pour les patients traités par le Sunitinib : le protocole employé était de 4 semaines ON/ 2 semaines OFF : une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines.
  - Pour les patients traités par le Pazopanib : le protocole était d'une prise quotidienne de deux comprimés de 400mg pendant 3 mois.
- Complications liées à la thérapie ciblée :

5 patients ont présenté des complications secondaires au traitement antiangiogénique soit 50% :

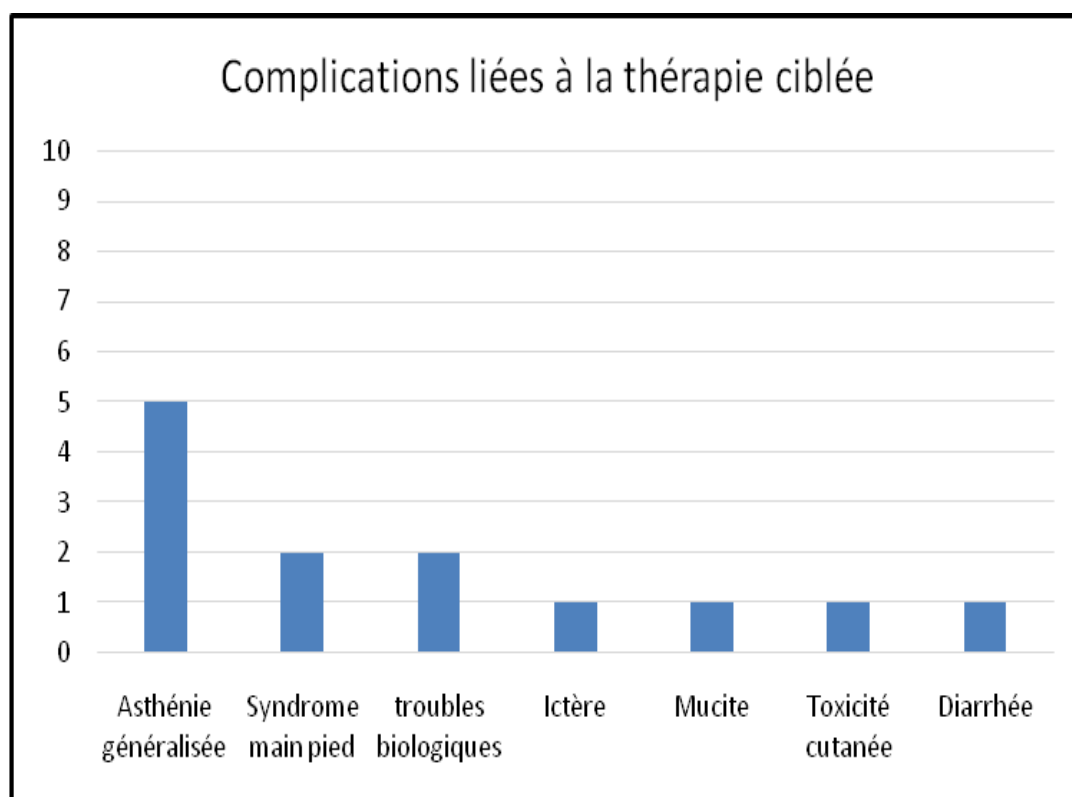
Asthénie généralisée chez 5 patients (50%).

- Syndrome main pied chez 2 patients (20%).
- Anémie avec thrombopénie, et hypocalcémie chez 2 patients (20%).
- Ictère chez 1 patient 10%).
- Mucite chez 1 patient (10%).
- Toxicité cutanée chez 1 patient (10%).
- Diarrhée chez un patient (10%).

Une bonne tolérance a été observée chez 5 patients.

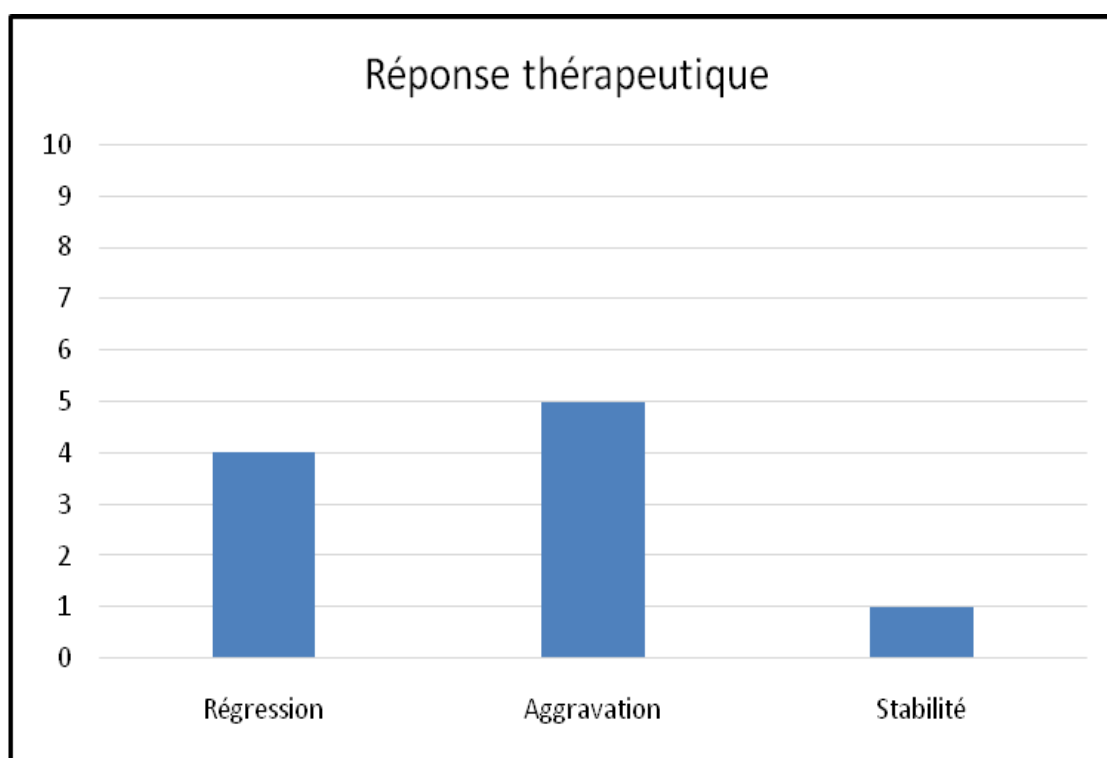


**Graphique 16: Répartition en fonction de la tolérance de la thérapie ciblée :**



**Graphique 17 : Répartition en fonction des complications liées à la thérapie ciblée**

- Réponse thérapeutique :
  - 4 patients ont présenté une régression de la tumeur rénale après le début de la thérapie ciblée (40%).
  - 5 patients ont présenté une aggravation de la tumeur rénale après la thérapie ciblée , marquée soit par une augmentation de la taille tumorale , soit par un envahissement d'autres structures de voisinage(50%).
  - Un aspect stable de la tumeur a été observé chez 1 patient (10%).



**Graphique 18 : Répartition en fonction de réponse thérapeutique à la thérapie ciblée**

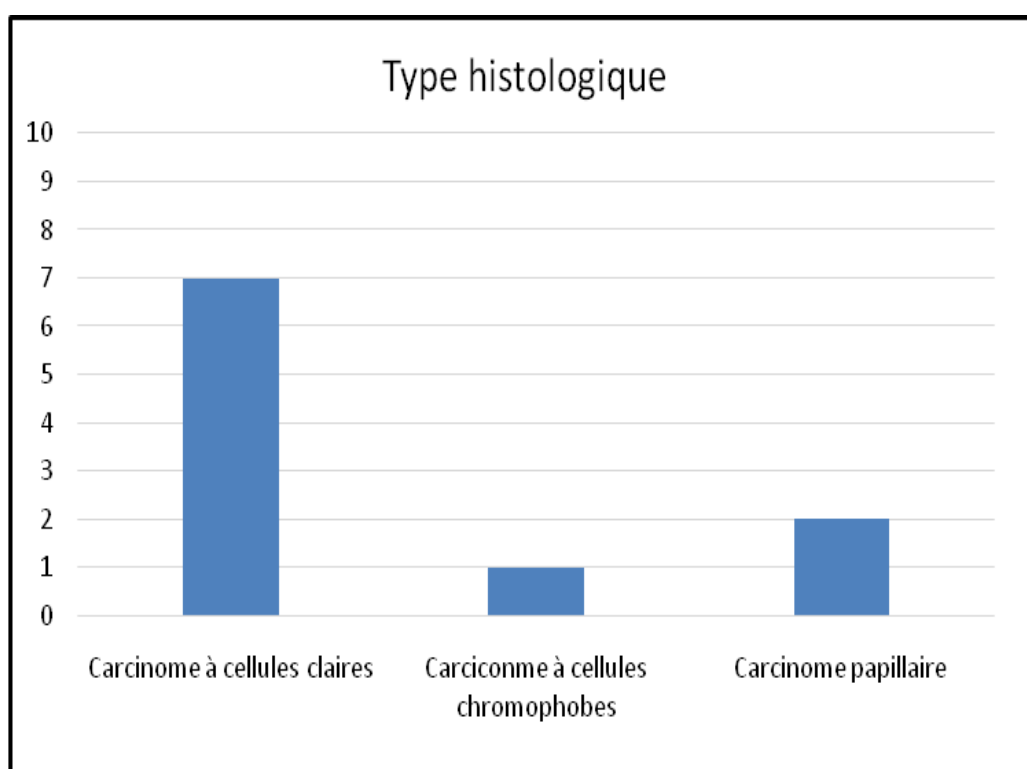
## V- Anatomopathologie :

### 1-Type histologique :

L'étude anatomo-pathologique a confirmé la prédominance du carcinome à cellules claires du rein dans 7 cas (70%).

Le carcinome papillaire a été retrouvé chez 2 patients (20%).

Le carcinome à cellules chromophobes a été retrouvé chez 1 patient (10%).



**Graphique 19 : Répartition en fonction du type histologique**

## 2. Facteurs pronostiques :

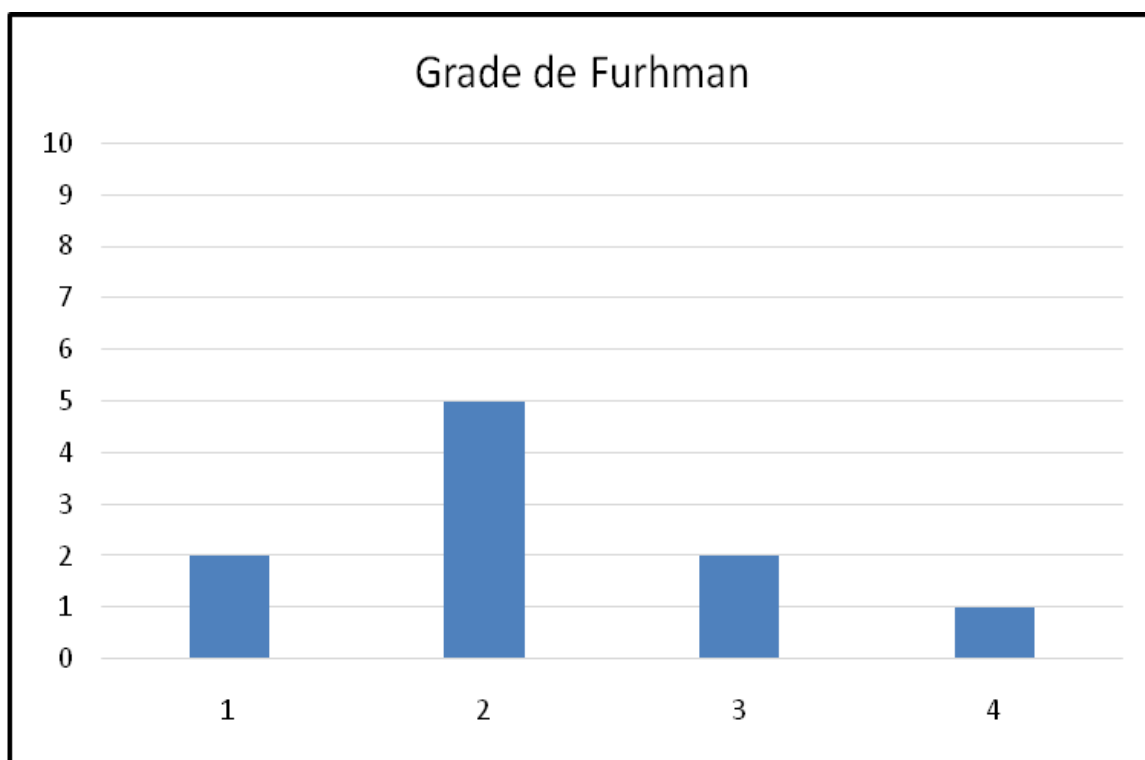
### 2.1 Stade p TNM :

Le stade pT2 est le stade majoritaire dans notre étude ; retrouvé dans 4 cas, soit 40%.

Le stade pT3 représente 30% des cas et le stade pT1b représente 30% des cas.

### 2-2-Grade nucléaire de Fuhrman :

- 5 patients ont présenté un grade 2 de Fuhrman soit 50%.
- 2 patients ont présenté un grade 3 de Fuhrman soit 20%.
- 2 patients ont présenté un grade 1 de Fuhrman soit 20%.
- 1 patient a présenté un grade 4 de Fuhrman soit 10%.



Graphique 20 : Répartition en fonction du grade nucléaire de Fuhrman

### **3. Les autres facteurs pronostiques :**

On a noté la présence d'une composante sarcomatoïde avec des embolies vasculaires chez un seul patient. (10%)

## **VI- Evolution :**

- Evolution immédiate :

Les suites opératoires étaient similaires chez tous les patients : un retrait du drain de Redon au 2<sup>ème</sup> jour, un premier lever au 2<sup>ème</sup> jour, un transit intestinal rétabli en moyenne au 3ème jour.

- Evolution au long cours :

Le suivi à long terme a été basé sur les arguments cliniques et morphologiques (échographie abdominale, radiographie du thorax, scanner abdominal).

Ainsi notre série a été marquée par :

6 décès : 4 patients sont décédés 6 mois après initiation du traitement.

2 patients sont décédés 8 mois après.

Parmi ces 6 patients, 5 ont bénéficié d'une thérapie ciblée seule et 1 patient a bénéficié d'une néphrectomie de cytoréduction puis d'une thérapie ciblée adjuvante.

4 patients sont toujours en vie, tous ayant bénéficié d'une thérapie ciblée associée à une néphrectomie de cytoréduction.



# DISCUSSION

## **I. Données épidémiologiques :**

### **1. Fréquence et incidence :**

Le cancer du rein est le troisième cancer le plus fréquent de l'appareil urogénital après ceux de la prostate et de la vessie. Il représente 3% des cancers solides de l'adulte, et est la sixième cause de décès par cancer dans les pays industrialisés (14).

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

En Afrique, bien que peu d'études aient été publiées sur ce cancer, son incidence était considérée comme faible et son profil clinique était caractérisé par la prédominance des cancers localement avancés et métastatiques (15).

Au Maroc, le cancer du rein représentait 32,7% des cancers de l'appareil urinaire, ces derniers représentant 2,4 % de l'ensemble des cancers enregistrés entre 1985 et 2002 au service d'épidémiologie de l'Institut National d'Oncologie à Rabat (8).

### **2. Répartition selon le sexe :**

L'analyse des différentes séries publiées en France font état d'une nette prédominance masculine :

- Dans la série de Bensaleh (69), les malades étaient répartis en 65% de sexe masculin et 35% de sexe féminin.
- Dans la série d'Hetet (70), les malades étaient repartis en 78% de sexe masculin contre 22% de sexe féminin.

- Dans la série de Poisson (53), les malades étaient repartis en 68% de sexe masculin contre 32% de sexe féminin, soit un sexe ratio de 2 hommes pour une femme.
- Sur une base de données établie en 2012 au CHU de Grenoble incluant 766 cas de cancer rénal sur une durée de 10 ans, il a été noté une prédominance masculine estimée à 71,5% (71).
- Au Maroc, une étude rétrospective en 2008 de 155 tumeurs malignes du rein colligées, durant une période de 18ans au sein du service d'urologie B au CHU Ibn Sina à Rabat, a objectivé une prédominance masculine estimée à 67,7% (72).
- Dans notre série, les patients se répartissent en six Hommes (60%) et quatre Femmes (40%), le sexe ratio est de 1,5.

**Tableau 2 : Répartition des malades en fonction du sexe dans différentes séries**

Série	% de sexe masculin	% de sexe féminin
Bensaleh 2004(69)	65	35
Hetet 2005(70)	66	22
Poisson 2005(53)	68	32
Arnoux2012(71)	71.5	28.5
Benjelloun 2009(72)	67.7	32.3
Notre série	60	40

Notre série rejoint les données de la littérature avec une prédominance masculine assez nette.

### **3. Répartition selon l'âge :**

- Dans la série de Bensaleh 2004 (69), l'âge moyen au moment du diagnostic est de 64,4 ans.
- Dans la série de Poisson 2005 (53), l'âge moyen au moment du diagnostic est de 59,6 ans, contre 61,8 ans dans la série de Hetet 2004 (70).
- Sur une base de données du CHU de Grenoble (71), l'âge moyen de découverte était de 60 ans.
- Une autre étude menée en Suède en 2014, sur 5553 cas de cancer rénal, étudiés à partir du registre national de cancer rénal en Suède a objectivé un âge de découverte de 66 ans (73).
- Une étude rétrospective en 2008 de 155 tumeurs malignes du rein colligées durant une période de 18ans au sein du service d'urologie B au CHU Ibn Sina à Rabat, a objectivé un âge moyen de découverte de 60 ans, des extrêmes de 18 et 85 ans (72).
- Dans notre série, l'âge moyen de nos patients est de 59 ans, avec des extrêmes de 48 et 86 ans.

Cette moyenne d'âge varie très peu en fonction du sexe, avec un âge moyen de 60 ans pour les patients de sexe masculin contre 56 ans chez les patients de sexe féminin.

Cet âge est très proche de celui décrit dans la littérature.

**Tableau 3 : Répartition des malades en fonction de l'âge moyen dans différentes séries**

Série	Age moyen
Bensaleh(69)	64.4
Hetet(70)	61.8
Poisson(53)	59.6
Arnoux(71)	60
Andreas(73)	66
Benjelloun(72)	60
Notre série	59

#### **4. Facteurs de risque (1) :**

Il existe des facteurs liés au patient et des facteurs liés à l'environnement.

##### **4.1 Facteurs liés aux patients :**

###### **a) L'hypertension artérielle :**

L'hypertension artérielle en elle-même est un des facteurs de risque reconnus de cancer du rein.

Dans notre série, l'HTA a été retrouvée chez 4 patients (40%).

###### **b) L'obésité :**

L'obésité est considérée comme un facteur de risque indépendant du cancer du rein dans les deux sexes.

Dans notre série, l'obésité n'a été retrouvée chez aucun de nos patients.

###### **c) L'insuffisance rénale chez les patients dialysés :**

Le risque de cancer du rein est dix fois plus important chez les patients en insuffisance rénale terminale qui sont dialysés que dans la population générale.

Dans notre série, aucun patient n'était un dialysé chronique.

**d) La transplantation rénale :**

Les reins natifs sont principalement exposés au développement d'un carcinome rénal chez les patients transplantés. Le sur-risque de cancer du rein est au moins identique à celui des patients dialysés, voire plus élevé (20).

Dans notre série, aucun patient n'a subi de transplantation rénale.

**e) les formes familiales :**

Les formes héréditaires de cancer du rein sont rares (2 % des cancers du rein). Dans les formes héréditaires de cancers du rein, les patients développent souvent des lésions bilatérales ou multifocales à un âge plus jeune, comparées aux formes sporadiques.

Dans notre série, aucun antécédent de cas familial de cancer du rein n'a été retrouvé.

**4.2 Facteurs environnementaux :****a. Le tabagisme :**

Dans notre série, 5 patients (50%) sont connus tabagiques chroniques, tous de sexe masculin.

**b. L'exposition professionnelle :**

Aucune profession à risque n'a été notée chez les malades de notre série dans les limites de l'interrogatoire.

## **II. Etude clinique :**

### **1. Circonstances de diagnostic :**

#### **1.1. Découverte fortuite :**

L'utilisation de plus en plus répandue de l'échographie, de la TDM abdominale et plus récemment de l'IRM a permis d'augmenter à près de 70 % le diagnostic des cancers du rein à un stade présymptomatique. L'étude du registre américain du cancer montre une augmentation du nombre de tumeurs de moins de 3 cm diagnostiquées, passant de 32,5 % en 1993 à 43,4 % en 2004 (27).

Arnoux (71) a objectivé dans sa base de données établie au CHU de Grenoble : 60,79 % de tumeurs découvertes fortuitement.

Poisson (53) quant à lui, a conclu à une découverte fortuite de cancer rénal dans 51,2 % des cas dans une étude monocentrique de 810 patients sur une durée de 15 ans.

La série de Peyromaure (74) avait rapporté 75.2% de découverte fortuite.

Dans notre étude, 30% des tumeurs ont été découvertes de manière fortuite ; un résultat inférieur à celui retrouvé dans les pays occidentaux.

Par ailleurs ce résultat reste supérieur à d'autres taux enregistrés dans d'autres études ; 3,5% au service d'Urologie A au CHU de Rabat en 2009 (9), 2,7% au service d'Urologie à l'Hôpital Aristide-Le-Dantec à Dakar entre 2000 et 2009 (15).

Cette différence trouve son explication dans l'ancienneté relative de ces séries par rapport à la nôtre.

**Tableau 4 : Comparaison des pourcentages de découverte fortuite dans différentes séries :**

Série	% découverte fortuite
Arnoux(71)	60.79
Poisson(53)	51.2
Peyromaure(74)	75.2
Agouzal(9)	3.5
Fall(15)	2.7
Notre série	30

### 1.2. Symptomatologie urologique :

#### ➤ L'hématurie :

L'hématurie est révélatrice du cancer du rein dans 40% des cas.

- Dans la série de Fall et al (15), l'hématurie a présenté 37% des modes de révélation des cancers du rein.
- Dans la série de Tijani (75), l'hématurie est révélatrice dans 40,60%.
- Dans la série de Agouzal (9), elle a été retrouvée dans 53%.
- Dans la série de Janane (76), l'hématurie est révélatrice dans 10% et associée dans 23% à d'autres signes d'appel.
- Dans notre étude l'hématurie a été retrouvée associée chez 5 malades (50%), ce qui rejoint les données de la littérature.

#### ➤ La douleur lombaire :

- Dans la série de Fall (15), la douleur lombaire a représenté 87,8% des motifs de consultation, alors que dans la série de Janane (76) elle a représenté 81%.
- Dans la série de Agouzal (9), la douleur lombaire a été révélatrice dans 68%, alors que dans la série de Tijani (75), elle a représenté 86%.
- Dans notre série, la douleur lombaire a été retrouvée dans 60% des cas. Ce taux plus faible serait expliqué par le diagnostic relativement plus précoce chez nos patients.



➤ Masse lombaire :

- Elle est de plus en plus rarement un mode de découverte, retrouvée dans seulement 2 à 5% des cas, témoignant d'une tumeur déjà évoluée.
- Dans la série de Fall (15), la masse lombaire a été retrouvée dans 77% des cas, alors que dans la série de Janane (76), elle a été retrouvée dans 9% des cas.
- Dans la série de Agouzal (9), dans 35% des cas la masse lombaire était révélatrice, et dans 36% dans la série de TIJANI (75).
- Dans notre série la masse lombaire en rapport avec un gros rein a été trouvée chez 4 malades (40%).

➤ Triade classique :

Dans la série de Fall (15), la triade classique a été retrouvée dans 31% des cas alors que dans la série de Fekkak (77), elle a été rencontrée dans 50% des cas.

Dans notre série, la triade classique (hématurie, douleur et masse lombaire) a été notée chez 3 patients (30%).

**Tableau 5 : Circonstances diagnostiques (signes urologiques) selon les auteurs :**

Série	Hématurie(%)	Douleur lombaire(%)	Masse lombaire(%)	Triade classique(%)
Fekkak(77)	69.5	85.5	74.12	50
Janane(76)	23	81	9	-
Agouzal(9)	53	68	35	-
Tijani(75)	40.6	86	36	-
Fall(15)	37	87.8	77	31
Notre série	50	60	40	30

➤ L'hématome spontané :

Dans notre série, il n'y avait aucun cas d'hématome spontané péri rénal.

➤ La varicocèle :

Ce signe n'est retrouvé chez aucun de nos patients.

### **1.3. Les signes généraux :**

- Dans la série de Fall (15), l'AEG a été rencontrée dans 47,3% des cas, contre 8,5% dans la série de Janane (76) et 58,82% dans la série de Fekkak (77).
- Cette altération de l'état général est moins fréquemment retrouvée dans les séries occidentales ; dans seulement 2,6% des cas dans la série de Peyromaure (74) et 7,3% dans la série de Poisson (53).
- Dans notre série, nous avons trouvé 8 cas d'AEG associée à d'autres symptômes révélateurs, soit 80%, un chiffre supérieur aux résultats de la littérature, ce qui explique le stade avancé de la maladie chez nos malades.

### **1.4. Manifestations liées à une localisation secondaire :**

Dans notre série, tous les patients ont été diagnostiqués au stade de métastases synchrones dont 90% étaient de découverte fortuite.

Dans les formes symptomatiques, la douleur osseuse a été révélatrice à côté des autres signes chez 1 patient, soit 10% des cas.

### **1.5. Les syndromes paranéoplasiques :**

Dans notre série, le syndrome paranéoplasique n'a constitué un mode de découverte chez aucun de nos patients.

## **2. Examen physique :**

Dans notre série, un contact lombaire a été retrouvé chez 4 malades (40%), des œdèmes des membres inférieurs ; signe de compression veineuse chez deux malades, et des douleurs osseuses chez 1 malade en rapport avec une localisation secondaire.

### **III. Etude paraclinique :**

#### **1. Bilan radiologique (33) :**

##### **1.1 Échographie conventionnelle et Doppler. Echographie de contraste (ECUS) :**

Dans notre série, l'échographie abdominale a été réalisée chez deux patients (20%). Elle a mis en évidence une masse tumorale rénale d'écho structure tissulaire hétérogène.

##### **1.2 La tomodensitométrie TDM (scanner)(36,37) :**

- Dans les séries de Janane (76), Peyromaure (74) la TDM a été réalisée chez tous les malades.
- Dans la série de Fekak (77), la TDM a été réalisée chez 140 cas (82%) et elle a confirmé le diagnostic dans tous les cas.
- Dans notre série, la TDM a été réalisée chez l'ensemble de nos malades (100%) objectivant :
  - Une masse de densité tissulaire, se rehaussant de façon intense après injection du PC chez 10 (100%) patients, dont 5 au niveau du rein droit et 5 au niveau du rein gauche.
  - Des calcifications dans un cas (10%).
  - Des foyers de nécrose dans deux cas (20%) .
- La taille moyenne des lésions tumorales était de 10.7 cm avec des extrêmes allant de 6.6 cm à 15cm contre 6,1cm pour la série de Poisson (53), 6,7cm pour la série de Peyromaure (74), 10 cm dans la série de Janane (76), 10.6 cm dans la série de Bensaleh (69) et 12 cm pour la série de Fall (15).

**Tableau 6 : comparaison de la taille tumorale dans différentes séries:**

Série	Taille moyenne en cm
Poisson(53)	6.1
Peyromaure(74)	6.7
Janane(76)	10
Bensaleh(69)	10.6
Fall(15)	12
Notre série	10.7

### **1.3 Imagerie par résonance magnétique (43) :**

Dans notre série l'IRM n'a été réalisée chez aucun de nos patients.

## **2-Bilan d'extension :**

Dans notre série le bilan d'extension à distance a comporté initialement une TDM thoraco-abdominale chez tous les malades.

- Dans la série d'Agouzal (9), les formes métastatiques ont été notées dans 26% des cas, et dans 23,7% des cas dans la série de Benjelloun (72).
- Dans notre série, les métastases synchrones ont été notées dans 100% des cas au moment du diagnostic, ce qui est supérieur aux données de la littérature.

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

- Dans l'étude de Coulange (31) les sites métastatiques sont par ordre de fréquence : les poumons, les ganglions, l'os, le foie, la surrénale, le cerveau.
- Dans notre étude, la localisation métastatique la plus fréquemment retrouvée était la localisation pulmonaire (80%) , suivie de la localisation hépatique(50%) , la localisation surrénalienne(30%) puis la localisation osseuse dans 10% des cas, ce qui rejoint les données de la littérature.

### **3-Bilan biologique :**

#### **3.1 Numération formule sanguine (NFS) :**

- Anémie :

Notre étude a retrouvé une anémie dans 50 % des cas, ce qui est généralement supérieur à ce qui est décrit dans la littérature.

- La polyglobulie :

Présente dans 3 à 10% des cas dans la littérature.

Dans notre étude, la polyglobulie n'a été notée chez aucun patient.

#### **3.2 Bilan calcique :**

L'hypercalcémie est présente dans 3 à 15% des cas.

Dans notre série, elle est présente chez 2 patients (20%).

#### **3.3 Bilan hépatique :**

Dans notre série, le bilan hépatique était perturbé chez un seul malade. (10%)

#### **3.4 Autres paramètres biologiques :**

Dans notre série, une insuffisance rénale a été mise en évidence dans 20% des cas, et le taux de LDH était supérieur à 1,5 fois la normale dans 90% des cas.

#### **4. Ponction biopsie rénale :**

Dans notre série, la PBR a été réalisée chez 7 patients (70%) objectivant :

- Un carcinome à cellules claires du rein chez 5 malades.
- Un carcinome à cellules chromophobes chez 1 patient.
- Un carcinome papillaire chez un 1 patient.

#### **IV. Anatomopathologie :**

Dans notre série, l'étude anatomo-pathologique a confirmé la prédominance du carcinome à cellules claires du rein dans 70% des cas ce qui rejoint les données de la littérature.

Le carcinome à cellules chromophobes a été noté dans 10% des cas, résultat supérieur aux chiffres de la littérature (5%).

Le carcinome papillaire a été noté dans 20% des cas.

**Tableau 7 : comparaison des types histologiques dans notre série par rapport à d'autres séries:**

Série	Cellules claires (%)	Cellules tubulopapillaires (%)	Cellules chromophobes	Autres (%)
Poisson(53)	73.1	11.4	2.6	1.3
Bensaleh(69)	66	NP*	NP*	NP*
Hetet(70)	52	19	0	29
Peyromaure(74)	75	10.9	12.2	2
Agouzal(9)	83	11	1.4	4.6
Notre série	70	20	10	0

**NP: pourcentage non précisé**

Globalement nos résultats histologiques sont comparables aux résultats des séries, puisque le carcinome à cellules claires est le type majoritaire.

## **V. Facteurs et systèmes pronostiques :**

### **1. Facteurs pronostiques histologiques :**

#### **1-1 Classification TNM :**

- L'étude de Coulange et Bretheau (78) 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 la série d'Agouzal (9), le stade TNM le plus fréquent était le stade pT3a retrouvé dans 35% des cas. L'atteinte ganglionnaire a été retrouvée dans 62 % des cas. Les métastases viscérales ont été retrouvées dans 11% des cas.
- Dans notre série, le stade pT2 est majoritaire ; retrouvé dans 4 cas soit 40% des cas. Le stade pT3 représente 30% des cas et le stade pT1b représente 30% des cas.

#### **1-2 : Grade nucléaire de Fuhrman :**

- Dans la série de Poisson (53) et d'Andreas (73) le grade nucléaire de Fuhrman était dans la majorité des cas le grade 3.
- Dans notre série, le grade nucléaire de Fuhrman le plus fréquent était le grade 2 (50%) suivi par le grade 3 (20%), et le grade 1 dans 20% des cas puis le grade 4 dans 10% des cas.

#### **1.3- Micro-angio-invasion :**

Dans notre série, les embolies vasculaires ont été observés chez un patient (10%).

#### **1.4- Nécrose tumorale :**

Dans notre série, la nécrose tumorale a été observée chez un patient (10%).

## **2-Systèmes pronostiques :**

Dans notre série et selon la classification de Motzer :

- 60% avaient un mauvais pronostic.
- 40% avaient un pronostic intermédiaire.

## **VI-PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :**

### **1-Place de la néphrectomie cytoréductrice :**

#### **1-1-Base de la néphrectomie cytoréductrice :**

En 1978, Dekernion évaluait déjà la place de la néphrectomie en situation métastatique. Comme seule modalité thérapeutique, elle n'avait que peu d'effet sur la survie globale (79).

Avec l'avènement de l'immunothérapie, le rôle de la néphrectomie cytoréductrice a été réévalué et plusieurs arguments sont apparus en sa faveur. Le premier d'entre eux a été la disparition des symptômes liés à la tumeur primitive : douleurs, hématurie, syndromes paranéoplasiques. Dans certains cas, une amélioration du performans status a pu être constatée chez les patients néphrectomisés (80).

Ensuite, une théorie immunologique a été évoquée. En effet, quelques cas de régression métastatique spontanée après néphrectomie ont été publiés. Même si ces cas restent anecdotiques (< 1 %), le lien entre cancer du rein et immunité a été posé. Pour certains auteurs, la tumeur se comporte comme un « piège immunologique », séquestrant anticorps et lymphocytes et la rendant ainsi responsable d'une diminution de l'immunité (81,82,83).

Une théorie angiogénique a aussi été évoquée par le biais d'une augmentation des facteurs de croissance vasculaires (VEGF) qui a été constatée chez les patients porteurs d'une tumeur rénale (84,85,86).

Selon ces deux théories, une néphrectomie cytoréductrice permettrait d'augmenter l'immunité (et donc l'effet d'une éventuelle immunothérapie) et de diminuer la croissance des localisations secondaires. De plus, elle permettrait une réduction de la masse tumorale, source de dissémination et de nouvelles localisations métastatiques (87).

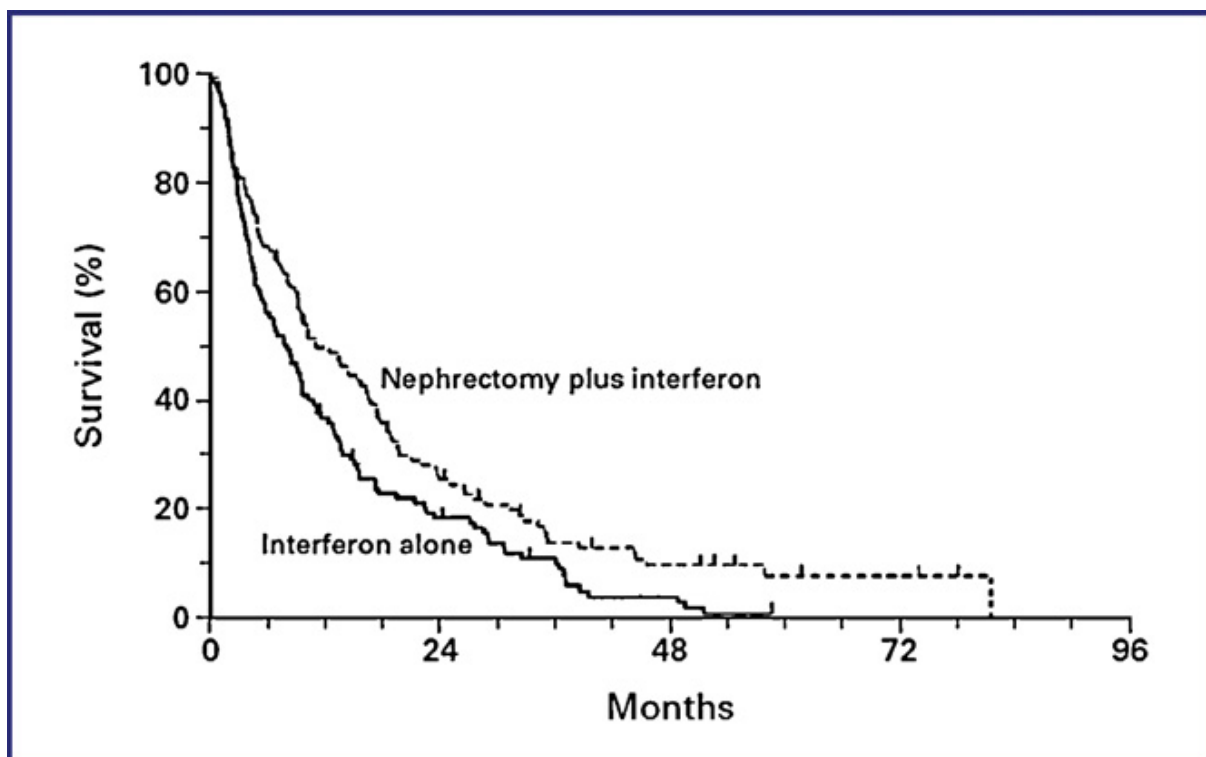


### 1-2-Avènement de l'immunothérapie :

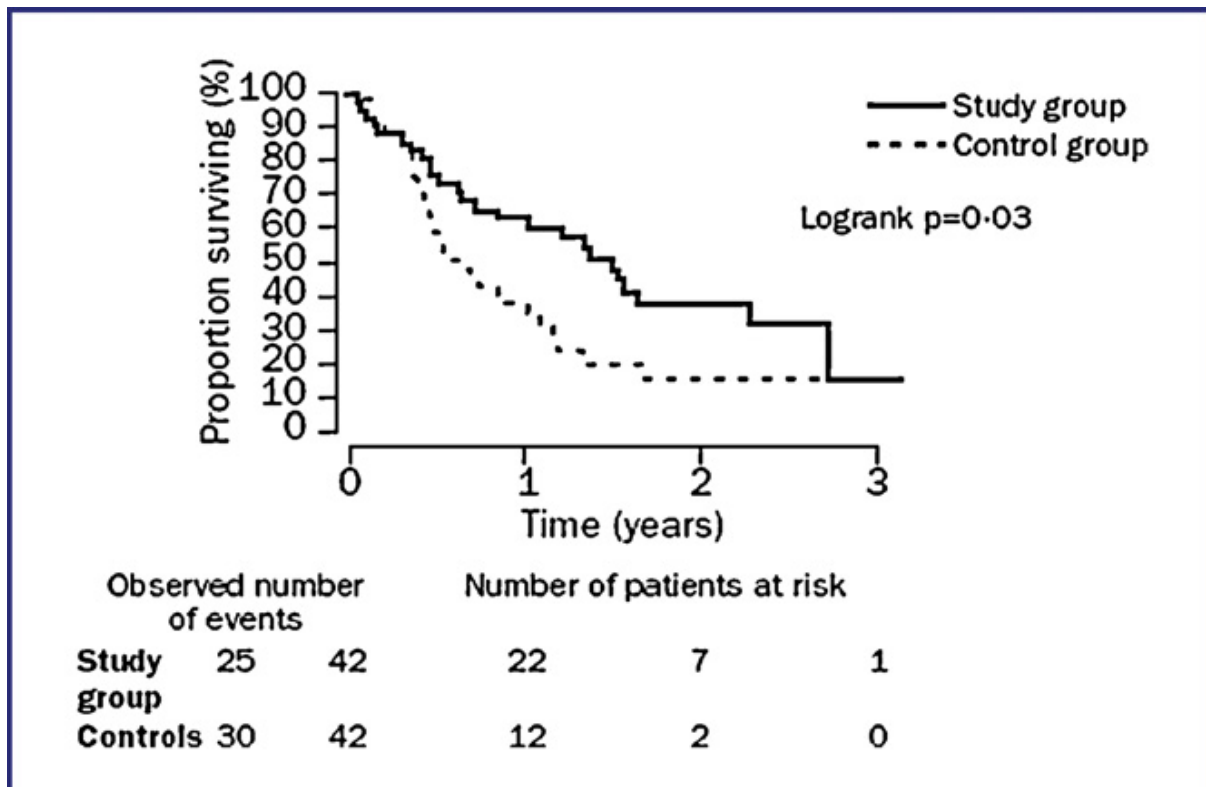
C'est en 2001 qu'ont été publiés les résultats de deux essais prospectifs randomisés de phase III conduits par le South West Oncology Group (SWOG 8949) et l'European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC 30947).

Ces deux essais, réalisés selon le même protocole, ont randomisé les patients d'emblée métastatiques en deux groupes : Interféron seul versus néphrectomie plus interféron. Les patients avaient tous un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans status de 0 ou 1. Le but des deux études étant d'évaluer l'intérêt de la néphrectomie chez des patients présentant un cancer du rein métastatique traité par interféron alfa (88,89).

### Survie des patients métastatiques sous interféron avec et sans néphrectomie première (étude du SWOG):



**Survie des patients métastatiques sous interféron avec et sans néphrectomie  
première (étude EORTC).**



- Dans l'étude de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment Of Cancer), Mickisch et al. montrent, sur une série de 85 patients randomisés, un bénéfice en termes de survie sans progression ( $p = 0,04$ ) et de survie globale ( $p = 0,03$ ) en faveur de la néphrectomie première (89).
- Dans l'étude du SWOG (South West Oncology Group) parue la même année, Flanigan et al. montrent le même bénéfice en survie en faveur de la néphrectomie première ( $p = 0,012$ ) (88).
- En 2004, dans une analyse combinée de ces essais, la médiane de survie globale était de 13,6 mois dans le bras néphrectomie + interféron alpha versus 7,8 mois dans le bras interféron seul, soit un bénéfice de presque 6 mois et un gain de survie globale de l'ordre de 31 % ( $p = 0,002$ ). (90). Le même bénéfice sera secondairement montré avec l'interleukine-2 (IL2) (91).

**Taux de survie globale chez les patients traités d'un cancer du rein métastatique par néphrectomie + IFN vs IFN seul :**

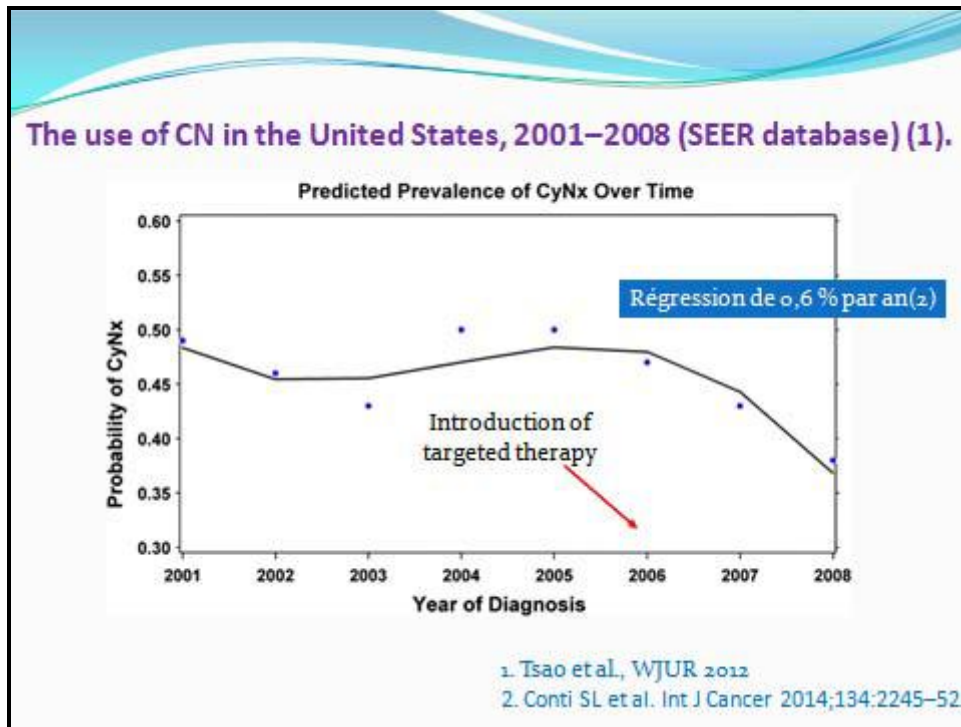
Série	Néphrectomie +IFN (mois)	IFN (mois)
SWOG(n=246)	11.1	8.1
EORTC ( n=85)	17	7
Combinée (n=331)	13.6	7.8

L'amélioration de la survie globale a permis de recommander la néphrectomie avant de débiter l'immunothérapie chez les patients en général.

**1-3-Avènement des thérapies ciblées :**

Avec l'avènement des thérapies ciblées, la réalisation d'une néphrectomie cytoréductrice a été remise en question. En effet, et à la différence de l'immunothérapie, on assiste à une réelle augmentation des taux de réponse objective sur les métastases ainsi que sur la tumeur primitive avec l'utilisation des anti-angiogéniques.

Cet engouement pour les thérapies ciblées s'est accompagné d'une chute de la fréquence des NCR comme le montre ces données de la SEER aux Etats Unis. Cette régression est restée constante de l'ordre de 0,6 par an (92).

**Baisse du recours à la NCR suite à l'émergence des thérapies ciblées (92).**

Pour le moment et depuis l'utilisation des AAG, aucune étude prospective de haut niveau de preuve n'a évalué la place de la chirurgie dans le CRM. Les premières études publiées sont rétrospectives.

- La plus importante est celle de T.K. Choueiri et al(93) qui ont évalué de façon rétrospective la survie de patients atteints d'un CRM et traités par néphrectomie puis AAG ou AAG seuls.
  - Dans cette étude, la SG était significativement supérieure chez les patients ayant eu une néphrectomie (19,8 mois versus 9,4 mois [ $p < 0,01$ ]). La réalisation d'une néphrectomie était un facteur pronostique qui persistait en analyse multivariée après ajustement en fonction des facteurs pronostiques connus. En revanche, la néphrectomie n'était plus un facteur pronostique significatif dans le groupe MSKCC de mauvais pronostic.

- Des résultats similaires issus d'une cohorte multicentrique européenne avaient été présentés en 2011 lors du congrès de l'Association européenne d'urologie (European Association of Urology [EAU] (94).
- Des résultats contradictoires ont cependant été publiés dans l'étude de D. You et al.(95) . Néanmoins, une tendance importante à une survie prolongée dans le groupe traité par néphrectomie (SG : 21,6 mois versus 13,9 mois [p = 0,128]) était observée.
- Warren et al., dans une étude rétrospective monocentrique récente portant sur 134 patients métastatiques traités par anti-angiogéniques, ont rapporté un allongement de la survie globale chez les patients ayant subi une néphrectomie cytoréductrice. (96)
- **Taux de survie globale chez les patients traités d'un cancer du rein métastatique par néphrectomie + AAG vs AAG seuls rapporté dans les différentes études rétrospectives publiées :**

Série	N	Néphrectomie +AAG(mois)	AAG seuls(mois)	p
T.K Choueiri et al(2011)	314	19.8	9.4	P<0.01
D. You et al ( 2011)	78	21.6	13.9	P=0.128
Warren et al (2009)	134	Allongement de la SG	ND	ND
Heng(2014)	1658	20.6	9.5	P<0.001
Notre série	10	5	5	ND

AAG : anti angiogéniques

ND : non déterminé

Dans notre série, 30% des patients ont bénéficié d'une néphrectomie totale élargie avant le traitement systémique, alors que 20% des patients en ont bénéficié après traitement systémique.

Le très faible effectif de notre série d'une part, et la courte période d'observation d'autre part ne nous autorisent pas le calcul de courbes actuarielles de survie.

#### 1-4-Essais en cours :

Depuis l'utilisation des thérapies ciblées, aucune étude de haut niveau de preuve n'a évalué la place de la chirurgie dans le CRM. Cependant, dans le modèle de l'IMDC, la NCR semble être un facteur de survie prolongée chez les patients de pronostic bon et intermédiaire. En effet, seuls les patients atteints d'un CRM qui avaient plus de 12 mois de survie et ayant moins de 4 points selon le score de l'IMDC semblaient bénéficier de la NCR (102).

L'essai **CARMENA** : soutenue par l'APHP et financé dans le cadre d'un PHRC s'est déroulée entre 2009 et 2017. Il a inclus 450 patients, suivis dans 79 centres, par des équipes pluridisciplinaires d'oncologie et d'urologie. Elle s'est déroulée principalement en France mais également au Royaume-Uni et en Norvège. Elle s'adressait aux patients porteurs d'un cancer du rein à cellules claires, métastatiques au moment du diagnostic, dont l'état de santé permettait l'opération (PS 0 ou 1, métastases limitées). Son objectif était de **déterminer, si, pour ces patients, un traitement par SUNITINIB seul était ou non équivalent à l'approche traditionnelle** associant la chirurgie et la thérapie ciblée. Il s'agissait donc d'une **étude de « non infériorité »**, c'est-à-dire d'un essai visant à vérifier que le choix de ne pas faire subir de chirurgie aux patients n'entraînait pour eux aucune perte de chance.

Les patients ont été randomisés, divisés en deux bras, l'un recevant le traitement habituel (chirurgie puis Sunitinib), l'autre uniquement du Sunitinib (aux mêmes dosages et sur la même durée). L'âge moyen était de 63 ans dans le bras A (chirurgie puis thérapie ciblée), il était de 62 ans dans le bras B. 226 patients ont été inclus dans le bras standard et 224 dans le bras expérimental. Les typologies des patients étaient comparables.

L'objectif principal de l'étude CARMENA était la survie globale. Les objectifs secondaires : la survie sans récurrence, la réponse tumorale, le bénéfice clinique défini par le contrôle de la maladie au-delà de 12 semaines. D'autres critères étaient inclus comme le profil de tolérance.

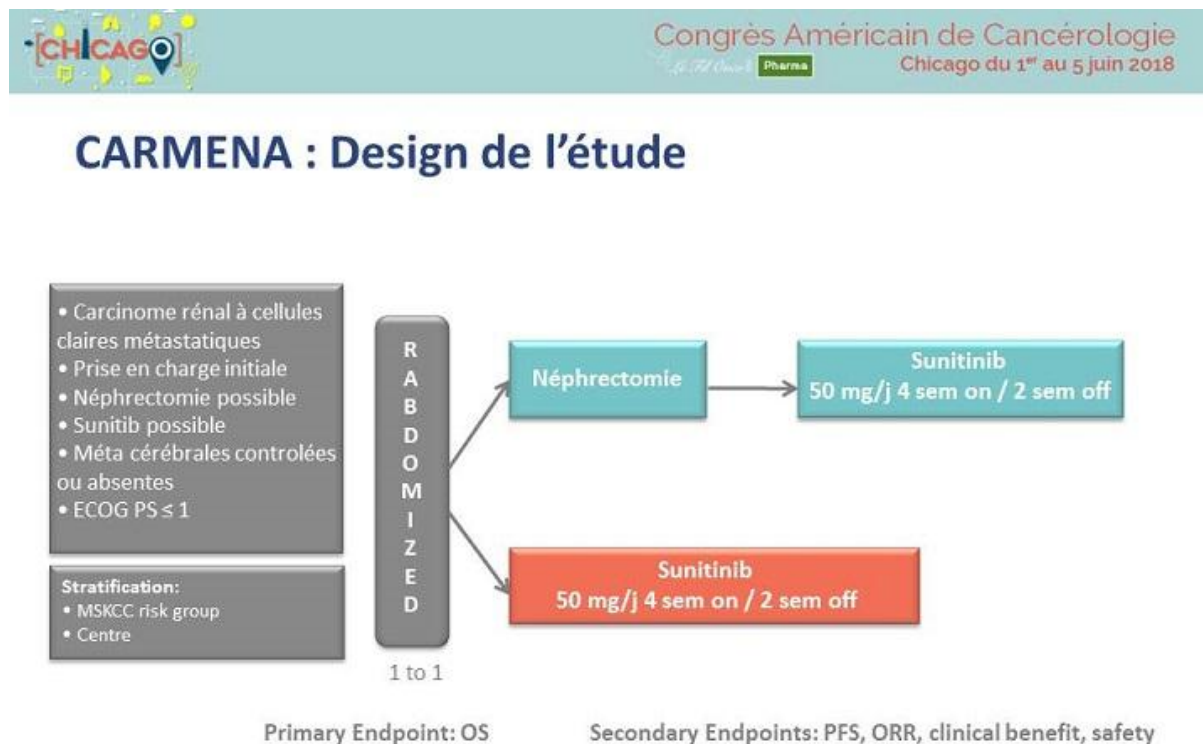
Un des problèmes majeurs supplémentaires rencontrés par cette étude est la difficulté de recrutement.

La courbe de survie globale montre que **sur un suivi médian de 50,9 mois, la survie médiane n'est pas inférieure dans le bras Sunitinib seul, comparé à l'autre bras : 18,4 mois versus 13,9 mois dans le bras standard (Hazard ratio de 0,89).**

*« En termes statistiques, on peut donc conclure que le Sunitinib seul n'est pas inférieur au traitement chirurgie Sunitinib. Nous avons donc désormais la réponse à la question : les patients métastatiques, que l'on opérât systématiquement jusqu'à présent, peuvent être traités immédiatement par SUNITINIB sans qu'il soit nécessaire de les opérer préalablement. »* explique le Professeur Arnaud Méjean.

Sur les autres paramètres (survie sans progression, bénéfice clinique...), la différence est également en faveur du bras Sunitinib seul. Tous les paramètres vont dans le même sens.

*« L'attitude consistant à privilégier la chirurgie, suivie d'un traitement médicamenteux doit être revue puisque nous avons pu montrer que les patients traités immédiatement par Sunitinib, sans chirurgie associée, n'avaient pas de perte de chance »*(97).

Design de l'essai CARMENA :

- L'essai **SURTIME** (NCT01099423)(EORTC 30073) est un essai de phase III qui évalue le début de la thérapie ciblée par rapport à la NCR. Cet essai qui devrait définir le timing de la néphrectomie par rapport à la thérapie ciblée doit inclure 458 patients. Son objectif principal est de déterminer la survie sans progression (4).

Cet essai SURTIME présente à son tour des limites. En effet, il n'inclut pas les patients présentant des métastases osseuses seulement, qui représentent cependant une population importante.

En dehors d'un essai clinique, il est recommandé de faire une NCR chez les patients en bon état général, et avec une masse tumorale rénale représentant plus de 80 % de la masse tumorale globale.



À l'inverse, il est recommandé de ne pas faire de néphrectomie d'emblée chez les patients en mauvais état général (98).

### **1-5-Morbidité de la néphrectomie de cytoréduction :**

La néphrectomie n'est pas un geste chirurgical anodin : sa mortalité postopératoire immédiate peut être élevée et a été estimée à 4,2 % chez les patients souffrant d'un CRM.

Chez les patients métastatiques âgés de plus de 80 ans, une mortalité particulièrement accrue atteignant 10,5 % a même été rapportée (99).

La morbidité de la néphrectomie est également importante et les complications postopératoires ont été évaluées à 57 % chez les patients métastatiques, dont 29,7 % de complications significatives (score de Clavien supérieur à 3).

Bien que la néphrectomie de réduction tumorale semble profitable à la plupart des patients métastatiques, ce n'est pas un traitement curatif. Les inconvénients sont liés à la morbimortalité péri-opératoire qui risque de retarder l'initiation du traitement systémique.

- Dans l'étude de Mickisch et al. (89), 6 des 42 patients du bras chirurgie + IFN- $\alpha$  (14,3 %) n'ont pas reçu de traitement systémique dans les délais convenus en raison de la survenue de complications péri-opératoires.
- Dans l'étude de Flanigan et al. (88), le taux de complications péri-opératoires était de 23 %.
- De même, Bennett et al. (100), reporte, sur une série de 30 patients ayant eu une néphrectomie de réduction tumorale avant immunothérapie, un taux de 77 % de non administration du traitement par IL2 en raison d'une progression trop importante de la maladie dans l'intervalle de temps ou en raison d'une morbimortalité liée à l'acte chirurgical.

Ces résultats sont probablement liés à la population incluse : en effet, dans cette série, presque un tiers des patients avaient des métastases cérébrales, 43% avaient des localisations secondaires osseuses et 37 % des métastases hépatiques. De même, seuls 2 des 30 patients étaient ECOG 0.

Ces études ont conduit à une réévaluation des critères de sélection et d'éligibilité avant réalisation d'une néphrectomie. Une évaluation pré opératoire correcte doit être réalisée.

L'état général(101,102) et le site des métastases(103,104) constituent les facteurs pronostiques les plus significatifs. La valeur pronostique du nombre de sites métastatiques demeure controversée(105) .

La chirurgie de réduction tumorale semble donc bénéfique chez des patients préalablement sélectionnés :

- Carcinome à cellules claires.
- Bon performance status (ECOG 0 ou 1) avec une fonction cardiaque et pulmonaire adéquate (patient opérable).
- Localisation métastatique pulmonaire unique sans localisation cérébrale, osseuse ou hépatique (103).

La néphrectomie en tant qu'acte chirurgical ne différerait guère de celle entreprise en situation non métastatique avec une morbidité immédiate, précoce et tardive équivalente.

L'exérèse de la pièce opératoire a respecté les règles d'une chirurgie carcinologique avec contrôle pédiculaire premier, artère rénale puis la veine.

Les suites opératoires ont été similaires avec en particulier le retrait du drain de Redon au 2<sup>ème</sup> jour, un premier lever au 2<sup>ème</sup> jour, un transit intestinal rétabli en moyenne au 3<sup>ème</sup> jour.

## 1-6-Chirurgie ouverte ou laparoscopie ?

La laparoscopie est une voie d'abord adaptée à la néphrectomie dans le CCR métastatique.

Même si le taux de conversion en chirurgie ouverte peut être supérieur à celui observé lors de la néphrectomie pour maladie localisée, les patients se rétabliront plus rapidement et pourront de ce fait recevoir leur traitement systémique sans retard comme dans la chirurgie ouverte.

Avec l'expérience laparoscopique grandissante des urologues, les indications de la chirurgie d'exérèse laparoscopique continuent à s'élargir. Certes, la tumeur rénale primitive est de plus grande taille en situation métastatique et souvent associée à des adénopathies péri-hilaires, une invasion locale et souvent de néovaisseaux très hémorragiques.

Des patients bien sélectionnés peuvent bénéficier de l'abord laparoscopique, réduisant ainsi la durée de convalescence. Un des arguments évoqués contre la réalisation d'une néphrectomie cytoréductrice a été le risque de progression durant la période postopératoire pendant laquelle le patient ne reçoit pas de traitement systémique. C'est pourquoi plusieurs équipes ont étudié l'intérêt de la néphrectomie cytoréductrice laparoscopique.

➤ Dès 1999, Walther et al., ont rapporté un avantage de la technique laparoscopique avec morcellation en termes de douleur postopératoire, de réalimentation précoce, de délai moyen d'instauration du traitement systémique (37 jours) (106).

➤ En 2004, Rabets et al., dans une étude rétrospective portant sur 64 patients (22 laparoscopie et 42 open), ont rapporté là aussi un délai plus précoce d'instauration du traitement systémique (36 jours versus 61 jours), une diminution du saignement et de la durée d'hospitalisation chez les patients opérés en laparoscopie (107).

➤ En 2006, Eisenberg et al., dans une étude rétrospective portant sur 27 patients (16 laparoscopie et 11 open), ont rapporté une diminution du saignement, des transfusions, de la durée d'hospitalisation et une réhabilitation plus précoce dans le groupe laparoscopie sans qu'il y ait de différence en termes de morbidité ou de capacité à recevoir un traitement systémique (108).

Au vu de ces études, et même s'il n'existe pas d'étude prospective randomisée, il semble que chez des patients sélectionnés, la néphrectomie cytoréductrice laparoscopique est sûre et permet d'instaurer un traitement systémique chez une majorité de patients dans des délais souvent plus précoces qu'en chirurgie ouverte.

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une néphrectomie par laparotomie.

## **2-Place de la néphrectomie partielle :**

Que ce soit dans des indications électives ou de nécessité, la néphrectomie partielle est devenue le traitement standard des tumeurs inférieures ou égales à 4 cm.

Cependant, peu d'études ont été publiées sur le sujet en situation métastatique.

En 2006, Krambeck et al. ont publié une étude portant sur 16 patients ayant subi une néphrectomie partielle cytoréductrice pour une indication de nécessité (n = 15) ou élective (n=1) (109) . Comparés à une cohorte de patients traités par néphrectomie totale, la survie spécifique était équivalente, mais le taux de complications précoces et tardives était plus important. Cependant, quand ces patients étaient comparés à une cohorte de patients pM0 traités par néphrectomie partielle, le taux de complication était comparable (109).

Dans une étude multicentrique, Hutterer et al. ont comparé 38 patients métastatiques ayant eu une néphrectomie partielle et 99, une néphrectomie totale. Sans que cela soit statistiquement significatif, le groupe néphrectomie partielle avait une mortalité spécifique 1,5 fois moins importante que le groupe néphrectomie totale (110).

En 2008, Capitanio et al. ont étudié les données du Surveillance, Epidemiology and End Results (Seer) relatives aux patients métastatiques ayant subi une néphrectomie partielle. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de survie spécifique entre les 46 patients ayant eu une néphrectomie partielle et les 1997 patients ayant eu une néphrectomie totale (111).

Malgré quelques biais (faible effectif, différence de taille tumorale dans les différents groupes, absence de curage ganglionnaire), la chirurgie conservatrice en situation métastatique ne semble pas altérer le contrôle carcinologique ainsi que la survie spécifique des patients.

### **3-Le curage ganglionnaire :**

L'intérêt carcinologique du curage ganglionnaire associé à la néphrectomie de réduction demeure incertain.

En situation non métastatique, un essai randomisé n'a révélé aucune différence de survie avec le curage ganglionnaire chez des patients à faible risque de métastases ganglionnaires, tandis que des études rétrospectives avaient montré un potentiel bénéfique de survie chez des patients de haut risque (112,113).

Dans le CCR métastatique, les données de la littérature sont plus limitées.

- Vasseli rapporte une survie comparable de la néphrectomie avec et sans lymphadénectomie (114).

- Pantuck rapporte une nette amélioration de la survie globale après lymphadénectomie (115).
- Cependant, une analyse plus récente n'a révélé aucun bénéfice à réaliser cette lymphadénectomie (116).

Le fondement théorique du bénéfice de la lymphadénectomie dans le CCR métastatique est basé sur la cytoréduction et le potentiel d'amélioration de la réponse au traitement systémique postopératoire, puisque la diffusion hématogène a déjà été établie.

En effet, la résection des sites métastatiques à distance a été associée à une amélioration de la survie chez les patients atteints de CCR métastatique. Cependant, la présence de lymphadénopathie, même chez les patients atteints d'une maladie métastatique coexistante, est une caractéristique pronostique défavorable et a été associée à une mauvaise réponse à l'immunothérapie.

En conséquence, l'atteinte ganglionnaire serait prédictive d'une maladie agressive même en situation métastatique et il n'est pas établi que la lymphadénectomie offre un quelconque avantage en survie pour ces patients.

- Dans leur étude toute récente, Gershman et al. rapportent que la lymphadénectomie n'améliore pas le devenir carcinologique des patients présentant un CCR métastatique ayant bénéficié d'une néphrectomie de cytoréduction ou parmi les sous-groupes à haut risque (117).

De façon assez importante, la présence d'adénopathies était associée à une maladie plus agressive et une faible survie.

Les auteurs soulignent la nécessité de revoir le paradigme du traitement multimodal du CCR métastatique en intégrant dans ce cadre la participation des ganglions lymphatiques.

Dans notre série, le curage ganglionnaire a été réalisé chez deux patients.

#### 4-Place de la chirurgie des métastases :

En cas de localisation unique et si cela est techniquement possible, il est recommandé de proposer une exérèse chirurgicale.

Comme il a été écrit précédemment, le nombre de sites ainsi que la localisation métastatique représentent des facteurs pronostiques importants du cancer du rein (118).

On retiendra dans ce contexte comme facteurs pronostiques favorables : un bon état général, une première métastase, un site métastatique unique, une résection chirurgicale complète, un délai d'apparition de la métastase supérieur à 12 mois et le caractère asynchrone de la métastase (119).

- Kavolius et al ont rapporté un taux de survie globale de 54 % à cinq ans chez des patients ayant pu avoir une résection complète d'une métastase pulmonaire (119).
- Chez des patients d'emblée métastatiques, Russo et al. ont comparé deux groupes de patients selon leur traitement chirurgical : néphrectomie et métastasectomie versus néphrectomie seule (120). La survie médiane était respectivement de 30 mois versus 12 mois avec une morbidité périopératoire acceptable. La réalisation d'une métastasectomie permettait en outre une consolidation de la réponse tumorale pour les patients de pronostic favorable.

La réalisation d'une métastasectomie trouve aussi un intérêt chez des patients qui n'ont pas progressé sous traitement systémique.

- Dans une étude prospective, Daliani et al. ont rapporté un bénéfice en termes de survie globale chez des patients ne progressant pas sous traitement systémique et ayant pu avoir une exérèse complète (médiane de survie : 5,6 ans versus 1,4 ans) (121).

- Plus récemment, Alt et al. ont étudié sur une série de 887 patients, le rôle de l'exérèse de métastases multiples. Chez les patients ayant pu subir une exérèse complète, on notait une amélioration significative de la survie globale et spécifique, comparés aux patients n'ayant eu qu'une résection incomplète ou aucune métastasectomie (122).

Dans notre série, la métastasectomie n'a été réalisée chez aucun patient.

## **5-Traitement local des métastases : (98)**

Il y a très peu de données sur l'efficacité des traitements locaux des métastases (radiothérapie, radiothérapie stéréotaxique, radiofréquence). La radiothérapie des métastases peut améliorer le contrôle local et soulager la douleur.

Pour les métastases osseuses, une dose unique de radiothérapie ( $\geq 24$  Gy) semble apporter un meilleur contrôle local que la radiothérapie hypofractionnée. Pour les métastases osseuses rachidiennes, il n'y a pas de différence entre une dose unique de radiothérapie stéréotaxique et la radiothérapie conventionnelle.

Pour les métastases cérébrales, la chirurgie stéréotaxique ou la radiothérapie stéréotaxique donnent de meilleurs résultats que la radiothérapie pan-encéphalique qui doit être réservée aux patients avec de nombreuses lésions ou aux patients de mauvais pronostic.

La radiothérapie concomitante à un traitement antiangiogénique ne semble pas augmenter leur toxicité.

L'embolisation des métastases peut être proposée pour réduire le saignement avant chirurgie ou réduire les symptômes de métastases osseuses ou paravertébrales.

Ils peuvent être envisagés en cas de métastases uniques ou peu nombreuses, non accessibles à la chirurgie chez des patients de pronostic bon ou intermédiaire.

Dans notre série, un patient présentant des métastases osseuses a été traité par radiothérapie avec bonne évolution.



## **6-Traitement médical : anti-angiogéniques :**

Jusqu'en 2005, le traitement médical du CRM était l'immunothérapie. De 2005 à 2015, les thérapies ciblées ont transformé les pratiques thérapeutiques. Ces molécules peuvent agir sur l'une des deux voies de l'angiogenèse : inhibition directe de l'action du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sur son récepteur, ou inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR dans la cellule tumorale.

À l'heure actuelle, sept molécules sont disponibles dans le CRM :

- quatre inhibiteurs des tyrosines kinases (TKIs) (le sunitinib, le sorafenib, le pazopanib et l'axitinib) ;
  - un inhibiteur du VEGF : le bevacizumab associé à l'interféron (IFN).
  - deux inhibiteurs de mTOR (le temsirolimus et l'everolimus).

Leur efficacité a été principalement évaluée dans les carcinomes à cellules claires (98).

### **6-1-Les différentes molécules :**

#### **a- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase :ITK**

##### **Le sunitinib :**

C'est une molécule qui inhibe de multiples récepteurs de tyrosine kinase (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, KIT récepteurs et FLT3 récepteurs (123).

Ainsi, le Sunitinib inhibe les acteurs importants qui contribuent à l'évolution de cancer du rein et notamment VEGFA et PDGF.

Sa prise est orale à 50 mg/j, 4 semaines de traitement et 2 semaines off. Les doses peuvent être réduites à 37,5 mg/j voire 25 mg/jour en cas de toxicité importante.

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

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

- Karakiewicz et al, ont montré que le traitement antiangiogénique a rendu possible l'exérèse de la masse tumorale en diminuant sa taille, la taille des adénopathies, ce qui a permis l'abord facile du pédicule rénal ainsi que sa ligature (124).
- D'autre part, deux études de phase II ont montré dans le cancer du rein métastatique des taux de réponses partielles de 40 et 34 % avec des tolérances très acceptables (125,126).
- Une étude de phase III randomisée multicentrique a alors comparé Sunitinib (50 mg/j, 4/6 semaines) à l'IFN (9 millions UI 3x/semaines) en 1re ligne de cancer du rein métastatique incluant 750 patients. Les médianes de survie sans progression étaient respectivement 11 mois (sunitinib) vs 5 mois (IFN) ( $p < 0,001$ ) et les taux de réponses de 31 % vs 6 % ( $p < 0,001$ ) (127).

Les résultats de cette étude ont permis l'obtention d'une AMM pour le Sunitinib en 1re ligne du cancer du rein métastatique.

Dans notre série, 5 patients (50%) ont été traités par Sunitinib avec une prise quotidienne pendant 4 semaines et une fenêtre thérapeutique de deux semaines.

### Le Pazopanib :

C'est un inhibiteur de tyrosine kinase qui s'administre par voie orale tous les jours à la dose de 800mg par jour. Il inhibe les récepteurs du VEGF (VEGFR1, 2 et 3), les récepteurs du PDGF et ckit. 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 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,  $p < 0,001$ ) (131).

Dans notre étude, 5 patients (50%) ont été traité par le Pazopanib à la dose de 200mg , deux prises par jour pendant 3 mois.

### Le Sorafenib :

Également un inhibiteur de kinases en l'occurrence laserine/thréonine RAF-1 kinase. Elle inhibe également d'autres récepteurs de tyrosine kinase notamment VEGFR2, VEGFR 3 et PDGFR (128).

- Dans une étude de phase II randomisée incluant plus 500 patients de différentes tumeurs, était isolé un groupe de 202 patients ayant un cancer du rein métastatique. (129) Après 12 semaines de traitement, 65 patients n'avaient pas de progression de la maladie. Ces patients étaient alors randomisés entre un bras placebo et un bras Sorafenib. La survie sans progression était significativement plus importante dans le bras Sorafenib (24 semaines) vs placebo (6 semaines).
- Une étude de phase III (TARGET pour Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial) était alors initiée incluant 903 patients atteints de cancer du rein métastatique après échec d'une 1re ligne de cytokines, selon un bras Sorafenib (400 mg 2 x/j) et un bras placebo (130). L'objectif principal était la survie globale mais l'analyse intermédiaire ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative même si le risque de décès était moindre dans le bras sorafenib. La survie médiane sans progression était 5,5 mois (sorafenib) vs 2,8 mois (placebo) ( $p < 0,01$ ).

### **Axitinib :**

Inhibiteur de la tyrosine kinase de deuxième génération, 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 qu'il lui confère une toxicité moindre.

### **b- Bevacizumab associé à l'interféron (IFN) :**

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

Le bevacizumab est administré à la dose de 10 mg/kg tous les 15 jours en perfusion (132), en association avec l'IFN alpha en sous cutané (9 millions UI 3x/semaines).

➤ Dans une étude de phase III le Bevacizumab associé à l'IFN alpha a été comparé à l'IFN alpha seul chez des patients ayant des cancers de rein a cellules claires métastatiques qui n'avaient jamais été traité (133,127).

Le taux de réponse objective est de 31% et dans les bras bevacizumab +IFN alpha contre 13% dans les bras IFN alpha seul.

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).

### **c) LES ANTI m-TOR:**

#### **Temsirolimus :**

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

➤ Dans un essai de phase chez des malades atteints de cancer de 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 (134). L'objectif principal était la survie globale.

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 ;  $p = 0.008$ ).

#### **Everolimus : (135)**

L'Everolimus est un inhibiteur de mTOR par voie orale qui se prend une fois par jour à la dose de 10mg.

Une étude de phase III compare l'Everolimus, associé aux meilleurs soins de soutien (BSC) versus placebo chez des patients en échec d'une première ligne de traitement par un anti-VEGF-R, la médiane survie sans progression était de 4 mois avec l'Everolimus contre 1,8 mois avec le placebo ( $p < 0,001$ ).

#### **6-2- Les indications :**

Les recommandations de traitement varient en fonction de l'histologie tumorale et des groupes pronostiques.(136)

**Recommandations des traitements systémiques dans le CRM(98).**

Histologie	Groupes pronostiques	Standard	Option
Carcinome rénal à cellules claires	Bon et Intermédiaire	Sunitinib Bevacizumab+IFN Pazopanib	IL2 haute dose Sorafenib Bevacizumab+faible dose IFN
	Mauvais	Temsirolimus	Sunitinib Sorafenib Pazopanib
Carcinome à cellules claires Deuxième ligne	Post cytokines	Axitinib Sorafenib Pazopanib	Sunitinib
	Post+TKI anti VEGFRs	Nivolumab* Cabozantinib**	Axitinib Everolimus Sorafenib
Carcinome à cellules claires Troisième ligne	Post-deux TKI anti VEGFRs	Nivolumab Cabozantinib	Everolimus
	Post-TKI anti VEGFR et mTOR	Sorafenib Nivolumab Cabozantinib	Autre TKI anti-VEGFR Rechallenge (TKI qui a été prescrit au début)
	Post-TKI VEGFR/Nivolumab	Cabozantinib	Axitinib Everolimus
	Post-TKI anti-VEGFR/Cabozantinib	Nivolumab	Everolimus Axitinib
Carcinome non à cellules claires		Sunitinib	Temsirolimus Sorafenib Pazopanib Everolimus

\*Nouvelles molécules

**Recommandations**

Les antiangiogéniques sont le traitement de référence recommandé en première ligne dans le carcinome à cellules claires métastatiques

Ce qui a changé par rapport à 2013 : en 2e et 3e ligne , le nivolumab et le cabozantinib sont maintenant les molécules recommandées.

**6-3-Les complications des anti-angiogéniques:****a-La toxicité cardiovasculaire et l'HTA :**

S'il existe une HTA préexistante et mal contrôlée, le Bevacizumab 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 (137) .

Dans notre série, l'HTA a été notée chez un patient (10%).

**b-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.

**c-La toxicité rénale :**

La protéinurie est peu fréquente avec le Sunitinib ou la Sorafenib (plus fréquente avec le Bévacizumab). Elle est souvent associée à une HTA. Il faut arrêter le Bevacizumab si la protéinurie est supérieure à 2 g/24 h et/ou si l'HTA n'est pas contrôlée et/ou en cas de syndrome néphrotique.

Le Sunitinib peut donner des microangiopathies nécessitant l'arrêt du traitement.

L'aggravation de la fonction rénale est probablement d'origine multifactorielle (toxicité liée aux injections scanner, rein unique, Age, 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 Bevacizumab ou les inhibiteurs de mTOR.

#### **d-Retentissement sur l'état général :**

L'asthénie est la principale cause de réduction de dose par le patient ou son médecin. L'anorexie (liée à la 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.

Dans notre série, l'asthénie a été notée chez 50% de nos patients.

#### **e- La toxicité gastro-intestinale :**

Les diarrhées (d'une fréquence de l'ordre de 38 % avec le Sunitinib et le Sorafenib)(138) sont invalidantes car répétées et impérieuses (4 à 8 selles par jour, diurnes et nocturnes). Elles sont généralement inférieures à 1 litre par 24h, mais il faut toujours se méfier du risque de déshydratation elles surviennent 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.

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.



Dans notre série, la diarrhée a été observée chez un patient.

#### **f-Le syndrome main pied :**

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 un 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 deux patients. (20%)

#### **g-La toxicité muqueuse :**

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

Les autres muqueuses peuvent également être atteintes : muqueuse nasale (épistaxis), muqueuse gastrique (épigastralgies), muqueuse anale (avec poussées hémorroïdaires).

Dans notre série, une mucite a été observée chez un patient (10%).

#### **h-La toxicité hématologique :**

Il peut s'agir d'une thrombopénie, d'une neutropénie et/ou d'une lymphopénie. En cas de grade 3 ou 4 (5 à 10 % des cas) une réduction de dose, voire un arrêt temporaire, est nécessaire. Une numération-formule sanguine doit être réalisée avant chaque début de cycle.

Les toxicités hématologiques grade 3-4 par neutropénies et thrombopénies ont été retrouvées concernant respectivement 12 % (sunitinib) vs 7 % (IFN) et 8 % vs 0 %.

Dans notre série, deux (20%) ont présenté une bicytopenie ( anémie avec thrombopénie ) .

#### **i-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 (139,140).

La thyroïdostimuline (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, myxœdème, intolérance au froid.

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

Dans notre série, l'hypothyroïdie n'a été observée chez aucun patient.

- D'une manière générale, l'avènement des traitements anti-angiogéniques a suscité un immense espoir dans nos pays même si leur utilisation en néo adjuvant n'a pas encore été bien validée par des études randomisées (141) et que leur coût les rend pour le moment inaccessible à la majorité de nos populations.
- Du fait de leur profil clinique nos patients peuvent bien intégrer les études multicentriques en cours sur l'utilisation de ces thérapies ciblées (en adjuvant, en néo adjuvant).

- Dans notre contexte, l'apport de ces nouvelles molécules serait immense si elles parvenaient à réduire significativement la taille d'une tumeur primitive ou d'un thrombus cave permettant ainsi de reséquer une tumeur initialement inextirpable ou si elles parvenaient à éradiquer des micro métastases à la suite d'une néphrectomie élargie.

# CONCLUSION

Le cancer du rein représente 3% des cancers. Il est classé au troisième rang des cancers urologiques après celui de la prostate et de la vessie. Le cancer du rein métastatique représente 15 à 25 % de l'ensemble des cancers du rein, sa prise en charge a connu une véritable révolution depuis l'avènement des thérapeutiques ciblées néanmoins la chirurgie reste le traitement curatif par excellence surtout en cas de métastase unique. Les sièges les plus fréquents de métastases sont le poumon, le foie, l'os et le cerveau. La finalité de notre étude est de discuter la possibilité de l'application de ces nouvelles recommandations dans notre contexte et de soulever les difficultés de son implantation.

C'est une étude rétrospective avec analyse des paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques d'une série de 10 cas de cancer du rein métastatique au service d'urologie de l'Hôpital Hassan 2 de Fès sur une période de 2 ans, de Janvier 2018 à Janvier 2020.

L'âge moyen dans notre série était de 59ans (48 à 86 ans). Le sexe masculin prédominait avec un sex ratio de 1,5. L'HTA et le tabagisme étaient les facteurs de risque prédominants. Sept patients (70%) étaient symptomatiques, les motifs de consultation les plus fréquents étaient la douleur lombaire et l'hématurie retrouvés associés dans 50% des cas, une masse lombaire (40%), une triade classique (40%). Trois patients (30%) ont été découverts fortuitement. Le diagnostic a été retenu sur des arguments cliniques, radiologiques et anatomopathologiques.

L'échographie a permis le diagnostic du néoplasme chez 2 patients (20%) et la TDM a été utilisée comme moyen diagnostique chez tous les patients (100%) et dans le bilan d'extension de la tumeur chez tous nos malades.

Tous les patients ont été diagnostiqués au stade de métastases synchrones.

Le poumon était le premier site métastatique impliqué dans 80% des cas, suivi du foie (50%), de la surrenale (30%) et os (10%) .

Le traitement a consisté en une néphrectomie totale élargie chez la moitié des malades (50%), et un curage ganglionnaire (20%) avec le traitement antiangiogénique chez tous les malades. L'étude anatomo-pathologique a retrouvé un carcinome à cellules claires du rein dans 70% des cas, un carcinome papillaire dans 20% des cas, et un carcinome chromophile dans 10% des cas. Notre série a été marquée par 6 décès. 4 patients sont toujours en vie.

La néphrectomie cytoréductrice conserve une place importante dans le traitement du cancer du rein métastatique, particulièrement en cas de métastase unique.

# RESUME

## **RESUME**

### **Introduction :**

En cas de cancer du rein métastatique, la néphrectomie est en règle pratiquée en amont d'une thérapie ciblée. La prise en charge de ces cancers d'emblée métastatiques varie selon l'état de santé du patient. CARMENA est la première étude prospective qui s'est interrogé sur la pertinence de la chirurgie systématique dans le cancer du rein métastatique. Son objectif était de déterminer si, pour ces patients, un traitement par SUNITINIB seul était ou non équivalent à l'approche traditionnelle associant la chirurgie et la thérapie ciblée.

### **Objectifs :**

Discuter la possibilité d'application de ces nouvelles recommandations dans notre contexte et de soulever les difficultés de son implémentation.

### **Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective de faisabilité portant sur l'analyse d'une série de 10 malades, pris en charge pour cancer du rein métastatique dans le service d'urologie de l'hôpital Hassan 2 de Fès, durant une période de 2 ans allant du mois de janvier 2018 au mois de janvier 2020.

Les données cliniques ont été collectées selon la fiche d'exploitation à partir des dossiers médicaux des patients hospitalisés au sein du service.

### **Résultats :**

Nous avons inclus dans cette étude 10 patients : 6 hommes et 4 femmes. L'âge moyen de ces patients était de 59 ans. Tous les patients de notre série ont présenté un ou plusieurs facteurs de risque associés , le tabagisme était le facteur de risque prédominant. Tous les patients de notre série ont été diagnostiqués au stade de métastases synchrones.



La Néphrectomie totale élargie a été réalisée chez cinq de nos patients. 30% de nos patients ont bénéficié d'une néphrectomie avant traitement systémique, alors que 20% en ont bénéficié après traitement par thérapie ciblée.

Dans notre série tous les patients ont été mis sous thérapie ciblée :

- 7 patients ont bénéficié d'un traitement par la thérapie ciblée d'emblée dont 2 en néo-adjuvant de la chirurgie.
- 3 patients ont bénéficié d'un traitement par la thérapie ciblée en adjuvant.

Le délai moyen d'initiation de la thérapie ciblée après le diagnostic était de 4 mois. 5 patients ont présenté des complications secondaires au traitement antiangiogénique. 40% des patients ont présenté une régression de la tumeur rénale après début de la thérapie ciblée, tandis que 50% des patients ont présenté une aggravation de la tumeur, marquée soit par une augmentation de la taille tumorale, soit par un envahissement d'autres structures de voisinage. Un aspect stable de la tumeur a été observé chez un seul patient.

#### Conclusion :

Dans notre contexte, malgré la non infériorité de la thérapie ciblée seule comparée à l'association néphrectomie de cytoréduction et thérapie ciblée chez les patients atteints de cancer du rein métastatique, la chirurgie semble offrir une meilleure qualité de vie aux patients avec réduction des symptômes invalidants , notamment l'hématurie.

La néphrectomie permet également une réduction de la masse tumorale ciblée par le traitement antiangiogénique, et donc garantit une meilleure efficacité du traitement.

Enfin, la chirurgie tumorale semble jouer un rôle non négligeable dans le bien être psychologique de ces patients chez qui on retire la tumeur primitive et sont par conséquent rassurés après l'intervention.

## **ABSTRACT :**

**INTRODUCTION :** In case of metastatic kidney cancer, nephrectomy is usually performed before targeted therapy. The management of these early metastatic cancers varies depending on the patient's state of health. CARMENA is the first prospective study to question the relevance of routine surgery in metastatic kidney cancer. Its objective was to determine whether or not treatment with SUNITINIB alone was equivalent to the traditional approach combining surgery and targeted therapy for these patients.

### **OBJECTIVES :**

Discuss the possibility of applying these new recommendations in our context and raise the difficulties of its implementation.

### **PATIENTS AND METHODS :**

This is a retrospective feasibility study on the analysis of a series of 10 patients, treated for metastatic kidney cancer in the urology department of Hassan 2 hospital in Fez, during a period of 2 years from January 2018 to January 2020. The clinical data were collected according to the operating sheet from the medical records of patients hospitalized in the department.

### **RESULTS :**

We included in this study 10 patients: 6 men and 4 women. The average age of these patients was 59 years. All the patients in our series presented one or more associated risk factors, smoking was the predominant risk factor. All the patients in our series were diagnosed at the stage of synchronous metastasis. Enlarged total nephrectomy was performed in five of our patients. 30% of our patients underwent a nephrectomy before systemic treatment, while 20% received it after treatment with targeted therapy. In our series all the patients were put on targeted therapy: -7

patients received treatment with targeted therapy from the outset, including 2 as a neoadjuvant to surgery. –3 patients received treatment with adjuvanted targeted therapy. The average time to initiate targeted therapy after diagnosis was 4 months. 5 patients presented complications secondary to antiangiogenic treatment. 40% of patients experienced renal tumor regression after initiation of targeted therapy, while 50% of patients experienced worsening of the tumor, marked either by an increase in tumor size or by invasion of other neighborhood structures. A stable appearance of the tumor was observed in a single patient.

#### CONCLUSION :

In our context, despite the non-inferiority of targeted therapy alone compared to the combination of cytoreductive nephrectomy and targeted therapy in patients with metastatic kidney cancer, surgery seems to offer a better quality of life for patients with a reduction in disabling symptoms. , especially hematuria.

Nephrectomy also allows a reduction in the tumor mass targeted by the antiangiogenic treatment, and therefore guarantees better treatment efficiency.

Finally, tumor surgery seems to play a significant role in the psychological well-being of these patients from whom the primary tumor is removed and are therefore reassured after the operation.

## ملخص:

### مقدمة :

في حالة سرطان الكلى النقلي، عادة ما يتم إجراء استئصال الكلية قبل العلاج. إن دعم هذه السرطانات المنتشرة المبكرة يختلف حسب الحالة الصحية للمريض، وتعتبر CARMENA أول دراسة مستقبلية تشكك في أهمية الجراحة الروتينيه في سرطان الكلى النقلي، وقد كان هدفها هو تحديد ما إذا كان العلاج باستخدام SUNITINIB وحده متساويا مع النهج التقليدي الذي يجمع بين الجراحة والعلاج الموجه.

### أهداف الدراسة:

يهدف هذا العمل إلى مناقشة إمكانية تطبيق هذه التوصيات الجديدة في سياقنا وإثارة صعوبات تنفيذها.

### الطرق والمرضى:

لهذه الدراسة جدوى بأثر رجعي لتحليل سلسلة من 10 مرضى عولجوا من سرطان الكلى النقلي في قسم المسالك البولية بالمركز الاستشفائي - الحسن الثاني بفاس، خلال سنتين من يناير 2018 إلى يناير 2020، وقد تم جمع البيانات السريرية وفقا لورقة التشغيل من الملفات الطبية للمرضى بالقسم.

### النتائج:

أدرجنا في هذه الدراسة 10 مرضى: 6 رجال و 4 نساء، وقد كان متوسط عمر هؤلاء المرضى 59 سنة، وقد قدم جميع المرضى في سلسلتنا واحدا أو أكثر من عوامل الخطر المرتبطة، وكان التدخين هو عامل الخطر الغالب. تم تشخيص جميع المرضى في سلسلتنا في مرحلة النقائل المتزامنة. تم إجراء استئصال الكلية الموسع عند 5 مرضى، 30% من مرضانا خضعوا لعملية استئصال الكلية قبل العلاج الجهازى، بينما 20% تلقوها بعد العلاج الموجه.

### خضع جميع المرضى في سلسلتنا للعلاج الموجه:

- تلقى 7 مرضى علاجاً موجهاً منذ البداية، بما في ذلك مريضان كمساعد للجراحة؛
- تلقى 3 مرضى العلاج الموجه المساعد؛
- كان متوسط الوقت لبدء العلاج الموجه بعد التشخيص 4 أشهر. قدم 5 مرضى مضاعفات ثانوية للعلاج، بينما عانى 40% من المرضى من تراجع الورم الكلوي بعد بدء العلاج

### استنتاج:

في سياقنا ، على الرغم من عدم دونية العلاج الموجه وحده مقارنةً بالجمع بين استئصال الكلية الخلوي والعلاج الموجه في مرضى سرطان الكلى النقلي ، يبدو أن الجراحة تقدم نوعية حياة أفضل للمرضى الذين يعانون من أعراض إعاقه منخفضة ، وخاصة بيلة دموية. يسمح استئصال الكلية أيضاً بتخفيض كتلة الورم التي يستهدفها العلاج المضاد لتكوّن الأوعية ، وبالتالي يضمن كفاءة علاج أفضل. أخيراً ، يبدو أن جراحة الأورام تلعب دوراً مهماً في الصحة النفسية لهؤلاء المرضى الذين تمت إزالة الورم الرئيسي منهم وبالتالي يتم طمأننتهم بعد العملية.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Fiche d'exploitation :

### Identité :

Nom, Prénom :

Sexe :

Age :

### Antécédents :

Personnels, médicaux :

Chirurgicaux :

Familiaux :

### Facteurs de risque :

Tabagisme Hérédité Obésité Dialyse Transplantation HTA Exposition professionnelle 

### Délai diagnostique :

### Circonstances de découverte :

-Fortuite : oui  non -Symptomatique : oui  non 

Si oui, lesquels

-Manifestations liées à une localisation secondaire : oui  non 

Si oui :

Unique  2 métastases  >3 -Syndrome paranéoplasique : oui  non 

### Clinique :

#### Signes cliniques :

-Hématurie macroscopique : oui  non -Douleur lombaire : oui  non -AEG :

**Examen physique :**

-TA :

-T° :

-Masse lombaire :

-Signes de compression veineuse (OMI , CC ):

oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

-Signes de métastases :

Si oui : ADP  HMC 

-Autres :

**Examens paracliniques :****Radiologie :**

-Echographie :

-TDM : +Localisation :

+Taille :

+Envahissement locorégional :

+Métastases : -Gg lomboaortiques :

-Atteinte veineuse : Veine rénale 

VCI :

-IRM :

-Autres :

**Biologie :**

-NFS :

-Fonction rénale :

-Calcémie :

-LDH :

-Bilan hépatique:

-Autres :

PBR : oui  non 

Si oui, résultats :

**Traitement :**

-Néphrectomie cytoréductrice :

-Curage ganglionnaire :

-Métastasectomie :

**Anatomopathologie :**

-Type histologique :

-Stades p TNM :

-Grade nucléaire :

-Composante sarcomatoïde :

-Emboles vasculaires :

**Thérapie ciblée :**

**-Délai d'initiation :**

**-Molécule :**

**-Protocole :**

**-Complications du traitement :**

**-Réponse au traitement :**

**Evolution :**



## Annexe 2 : Classification de l'Organisation mondiale de la santé 2004 des tumeurs du rein : (49)

Tumeurs à cellules Rénales	Carcinome à cellules rénales claires (ou conventionnelles) Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires Carcinome à cellules rénales papillaires Carcinome à cellules rénales chromophobe Carcinome des tubes collecteurs de Bellini Carcinome rénal médullaire Carcinome avec translocation X p11,2 avec expression TFE3 Carcinome associé au neuroblastome Carcinome fusiforme et tubuleux à stroma mucineux Carcinome à cellules rénales non classé Adénome papillaire cortical Oncocytome rénal
Tumeurs Métanéphriques	Adénome et adénofibrome métanéphrique Tumeurs stromale métanéphrique
Tumeurs Néphroblastiques	Néphroblastome Néphroblastome kystique partiellement différencié
Tumeurs Neuroendocrines	Carcinoïde Carcinome endocrine Tumeur neuroectodermique primitive Neuroblastome Phéochromocytome
Tumeurs Mésenchymateuses	survenant principalement chez les enfants : Sarcome à cellules claires, Tumeurs Rhabdoïdes, Nephrome mésoblastique congénital, Tumeur rénale ossifiante des enfants Survenant principalement chez les adultes : Léiomyosarcome, Angiosarcome, Rhabdomyosarcome, Histiocytome fibreux, Ostéosarcome, Angiomyolipome dont la variété épithéloïde, Léimyome, Hémangiome, Lymphangiome, Tumeur à cellules juxtaglomérulaires, Tumeur cellulaire interstitielle rénomédullaire, Schwanome, Tumeur fibreuse solitaire.
<b>Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses</b>	Néphrome kystique Tumeur mixte épithéliale et stromale Sarcome synovial
<b>Tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes</b>	Lymphome Leucémie Plasmocytome
<b>Tumeurs Métastatiques</b>	

**Annexe 3 : Classification de l'OMS de 2016 : (98)**

<p><b>Tumeurs malignes à cellules rénales</b>  Carcinome à cellules claires du rein  Néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité  Carcinome rénal papillaire  Carcinome rénal associé à la HLRCC  Carcinome à cellules chromophores  Carcinome des tubes collecteurs  Carcinome du rein médullaire  Carcinome associé aux translocations MITF  Carcinome lié un déficit en succinate déshydrogénase (SDHB)  Carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes  Carcinome tubulo-kystique  Carcinome associé à la maladie kystique acquise  Carcinome rénal papillaire à cellules claires  Carcinome inclassé</p> <p><b>Tumeurs métanéphriques</b>  Adénome métanéphrique  Adénofibrome métanéphrique  Tumeur stromale métanéphrique</p> <p><b>Tumeurs néphroblastiques</b>  Restes néphrogéniques  Néphroblastome</p> <p><b>Tumeurs mésenchymateuses de l'enfant</b>  Sarcome à cellules claires  Tumeur rhabdoïde  Néphrome mésoblastique congénital  Tumeur rénale ossifiante de l'enfant</p>	<p><b>Tumeurs mésenchymateuses de l'adulte</b>  Léiomyosarcome (incluant ceux de la veine rénale)  Angiosarcome  Rhabdomyosarcome  Histiocytofibrome malin  Hémangiopéricytome  Ostéosarcome  Angiomyolipome  Angiomyolipome épithélioïde  Léiomyome  Hémangiome  Lymphangiome  Tumeur à cellules juxtaglomérulaires  Tumeur interstitielle rénale médullaire  Schwannome  Tumeur fibreuse solitaire</p> <p><b>Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses</b>  Néphrome kystique  Tumeur mixte épithéliale et stromale  Synovialosarcome</p> <p><b>Tumeurs neuroendocrines</b>  Tumeur carcinoïde  Carcinome neuroendocrine  Tumeur primitive de neuroectodermiques  Neuroblastome  Phéochromocytome</p> <p><b>Tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques</b>  Lymphome  Leucémie  Plasmocytome</p> <p><b>Tumeurs germinales</b>  Tératome  Choriocarcinome</p> <p><b>Tumeurs métastatiques</b></p>
--	--

**Annexe 4 : Performance status : (142)**

<b>Grade</b>	<b>Correspondance clinique</b>
<b>0</b>	<b>Activité normale</b>
<b>1</b>	<b>Patient restreint dans son activité physique, mais restant ambulatoire</b>
<b>2</b>	<b>Patient alité moins de 50% du temps</b>
<b>3</b>	<b>Patient complètement alité</b>

**Annexe 5 : indice de karnofsky (142)**

<b>Définition</b>	<b>%</b>	<b>Critères</b>
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importante
	30	Sévèrement invalide ; Hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	0 Décédé

**Annexe 6 : Classification de Fuhrman : (58)**

<b>Grade 1</b>	Noyaux ronds, d'environ 10 $\mu\text{m}$ , avec nucléole mal visible ou absent
<b>Grade 2</b>	Noyaux ronds, un peu irréguliers, d'environ 15 $\mu\text{m}$ , avec nucléole visible mais petit
<b>Grade 3</b>	Noyaux très irréguliers, d'environ 20 $\mu\text{m}$ , avec nucléole large et proéminent
<b>Grade 4</b>	Noyaux bizarres ou multi-lobés de plus de 20 $\mu\text{m}$ , avec un nucléole proéminent et une chromatine irrégulière

# BIBLIOGRAPHIE

1. Charles T., Lindner V., Matau A., Roy C., Lang H.  
Cancer du rein EMC (Elsevier Masson, SAS, Paris)  
Urologie 2010 ;18-096-A-10.
2. Fiatte P.  
Urologie des Docteurs Fiatte et Cuvillier : Cancer du rein.  
www.urologiefiatte.com. 2012
3. Mejean A., Lebret T.  
Prise en charge du cancer rénal métastatique.  
Prog Urol 2008;18(suppl. 7):S298—308
4. Arroua F., Maurin C., Carcenac A., Ragni E., Rossi D., Bastide C.  
Place de la chirurgie (néphrectomie cytoréductrice et métastasectomie) dans la prise en charge du cancer du rein métastatique.  
Progrès en urologie 2010;20:1175—1183
5. Singer EA., Gupta GN., Srinivasan R.  
Targeted therapeutic strategies for the management of renal cell carcinoma.  
Curr Opin Oncol 2012.
6. Coulange C., Rambeau J.-J.  
Cancer du rein de l'adulte. Chapitre 2 historiques.  
Prog urol, 1997;7: 751-762.
7. Qarro A., Ammani A., Bazine K., Asseban M., Najoui M., Jamaledine S., Beddouch A., Lezrek M., Alami M.  
La chirurgie conservatrice dans le cancer du rein  
African Journal Of Urology 2013; 19:205-210
8. Ferlay J. et al.  
International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2002 : Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide.  
Lyon, France : IARC Press ; 2004

## 9. Agouzal K.

Cancer du rein de l'adulte (à propos de 141 cas). Université Mohamed V – Souissi  
Faculté de médecine et de pharmacie–Rabat année : 2009

## 10. Département de médecine.

Unité d'anatomie université de Fribourg.

M.Adé–Damilano : 2005–2006

## 11. Henry N., Sèbe P.

Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure.

EMC (Elsevier Masson SAS, Paris),Néphrologie,18–001–C–10

## 12. Sampaio FJ.

Renal anatomy.

UrolClin Nam 2000;27:585–607

## 13.Mejean A., Leuret T.

Angiogenèse : l'exemple du cancer rénal.

Prog Urol 2008;7:S309–S314

## 14. Jemal A., Ward E., Hao Y., Xu J, Murray T., Thun MJ.

Cancer statistics.

CA Cancer J Clin 2008;58:71–96

15. Fall B., Diao B., Sow Y., Sarr A., Thiam A., Fall PA., Ndoeye AK., Sylla C., Ba M.,  
Mendes V., Diagne BA.

Le cancer du rein de l'adulte au Sénégal : aspects épidémiologiques et cliniques  
actuels et évolution du profil sur les deux dernières décennies.

Prog Urol 2011; 21(8):521–526.

## 16. Registre des cancers.

Centre hospitalier d'oncologie de Marrakech ;2007

## 17.Mejean A.,

Epidémiologie des tumeurs du rein.

Prog Urol 2003;13:1193

18. Weikert S., Boeing H., Pischon T, Weikert C., Olsen A., Tjønneland A. et al.  
Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition.  
Am J Epidemiol 2008;167:438–46
19. Culine S., Patard J.-J.  
Le cancer du rein. Oncologie pratique.  
Paris: Springer; 2008 (211 p)
20. Villeneuve PJ., Schaubel DE, Fenton SS., Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y.  
Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients.  
Am J Transplant 2007;7:941–8
21. Pavlovich CP, Schmidt LS.  
Searching for the hereditary causes of renal cell carcinoma.  
Nat Rev Cancer 2004;4:381–93
22. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D., Adami HO, Albanes D., Bernstein L., et al.  
Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies.  
J Natl Cancer Inst 2007;99:801–10
23. CHIU B.C., LYNCH C.F., CERHAN J.R., CANTOR K.P.  
cigarette smoking and risk of bladder , pancreas , kidney , and colorectal cancers in IOWA  
ANN. Epidemiol., 2001 ; 11 : 28–37
24. DHOTE R., PELLICER-COEURET M., THIOUNN N., DEBRE B., VIDAL-TRECAN G. :  
Risk factors for adult renal cell carcinoma : a systemic review and implications for prevention  
BJU International , 2000 ; 86 : 20–27



## 25 : IARC

Trichloroethylene. In Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 1995 ; 63 : 75 –158. IARC ed, Lyon

## 26: JUNIZN C., DUPRET J.M., GALLOU C., LONGUEUMAUX S., RICHARD S., SAQUET C. et al.

Prevention of renal carcinoma : the nutrigenetic approach

J.Soc.Biol.,2000 ; 19 : 29–38

## 27. Cooperberg MR, Mallin K., Ritchey J., Villalta JD, Carroll PR, Kane CJ.

Decreasing size at diagnosis of stage 1 renal cell carcinoma: analysis from the National Cancer Data Base, 1993 to 2004.

J Urol 2008;179:2131–5

## 28. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P.

Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information.

Urol Oncol 2002;7:135–40

## 29. Zhang JQ, Fielding JR, Zou KH.

Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage: a meta-analysis.

J Urol 2002;167:1593–6

## 30. Gold PJ, Fefer A., Thompson JA.

Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma.

Semin Urol Oncol 1996;14:216–222

## 31. COULANGEC., RAMBEAU JJ.

Cancer du rein de l'adulte : Clinique. Rapport du 97e

Prog Uro / 1997 congrès de l'Association Française d'Urologie.

## 32. 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.

33. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P., Sandler CM.  
Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance.  
AJR Am J Roentgenol 2008;191:1220–32
34. Robbin ML, Lockhart ME, Barr RG.  
Renal imaging with ultrasound contrast: current status.  
Radiol Clin North Am 2003;41:963–78
35. Park BK, Kim B., Kim SH, Ko K, Lee HM, Choi HY.  
Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast-enhanced US.  
Eur J Radiol 2007;61:310–4
36. Sheth S., Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK.  
Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT.  
Radiographics 2001; 21(suppl):S237–S254
37. Israel GM, Bosniak MA.  
How I do it: evaluating renal masses.  
Radiology 2005;236:441–50.
38. Bosniak MA.  
The current radiological approach to renal cysts.  
Radiology 1986;158:1–10.
39. Curry NS, Cochran ST, Bissada NK.  
Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT  
Am J Roentgenol 2000;175:339–342
40. Jinzaki M., Tanimoto A., Narimatsu Y, Ohkuma K., Kurata T., Shinmoto H., Hiramatsu K., Mukai M., Murai M.  
Angiomyolipoma : imaging findings in lesions with minimal fat.  
Radiology 1997;205: 497–502.

41. Lemaitre L., Caudon M., Dubrulle F., Mazeman E.  
Imaging of angiomyolipomas.  
Semin Ultrasound CT MR. 1997;18:100–14
42. Hubert J., Descotes J-L, Helenon O.  
Association Française d'Urologie.  
L'urologie par ses images : Partie C. Chapitre II.  
Cancer du rein, 2003, 885–894
43. Choyke PL, Walther MM, Wagner JR, Rayford W., Lyne JC, Linehan WM.  
Renal cancer: preoperative evaluation with dual-phase three-dimensional MR angiography. Radiology 1997;205:767–71
44. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG.  
Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review.  
J Urol 2008;179:1227–33
45. Rouviere O., Brunereau L., Lyonnet D., Rouleau P.  
Bilan d'extension et surveillance des tumeurs malignes du rein  
J Radiol 2002; 83: 805–822
46. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P., Ravaud A., Bracarda S., Szczylik C., et al.  
Bevacizumab plus interferon alpha- 2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a double-blind phase III trial.  
Lancet 2007
47. Griffin N., Gore ME., Sohaib SA.  
Imaging in metastatic renal cell carcinoma.  
AJR Am J Roentgenol 2007;189:360–70

48. Eble JN.

Recommendations for examining and reporting tumor-bearing kidney specimens from adults.

Semin Diagn Pathol 1998;15:77–82

49. Eble JN, World Health O, International Agency for Research on C, International Academy of P.

Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs.

Lyon; Oxford: IARC Press; Oxford University Press;2004.

50. Klatte T., Han KR, Said JW, Bohm M., Allhoff EP, Kabbinavar FF, et al.

Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma.

UrolOncol 2008;26:604

51. Murphy WM., Grignon DJ., Perlman EJ.

Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures.

Washington, DC:Armed Forces Inst. Of Pathology; 2004)

52. Shen SS, RojY, Tamboli P., Truong LD., Zhai Q., Jung SJ, et al.

Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney is probably a variant of papillary renal cell carcinoma with spindle cell features.

Ann DiagnPathol 2007;11:13–21.

53. POISSON Jean-Francois, MEJEAN Arnaud, HUPERTAN Vincent, CHRETIEN Yves, DUFOUR Bertrand, THIOUNN Nicolas

Tumeurs du rein : étude monocentrique de 810 patients : évolution sur 15 ans

Progrès en Urologie 2005;15:1056–1061

54. Karakiewicz PI., Hutterer GC., Trinh QD., Pantuck AJ., Klatte T., Lam JS., et al.

Unclassified renal cell carcinoma: an analysis of 85 cases.

BJU Int2007;100:802–8.

55. Ficarra V., Galfano A., Novara G., Iafrate M., Brunelli M., Secco S. et al.  
Risk stratification and prognostication of renal cell carcinoma.  
World J Urol 2008;26:115–25
56. Sobin L., Gospodarowicz M./ & Wittenkind C.  
TNM Classification of malignant tumors.  
UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley–Blackwell, 2009:255–7.
57. Moch H., Cubilla A L, Humphrey PA, Reuter VE & Ulbright TM.  
The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs–Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours.  
Eur. Urol 2016;70:93–105
58. Lang H., Lindner V., De Fromont M., Molinie V., Letourneux H., Meyer N., et al.  
Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma : Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up.  
Cancer, 2005;103: 625–629.
59. Rious–Leclercq N., Karakiewicz P–I., Trinh Q–D, Ficarra V., Cindolo L., De La Taille A et al.  
Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma.  
Cancer, 2007; 109:868–874.
60. Comperat E., Camparo P., Vieillefond A.  
Classification anatomopathologique des tumeurs du rein.  
J Radiol 2006;87:1015–24
61. Dall'Oglio MF, Antunes AA, Sarkis AS, Crippa A., Leite KR, Lucon AM, et al.  
Microvascular tumour invasion in renal cell carcinoma: the most important prognostic factor. BJU Int 2007;100:552–5

62. Sorbellini M. et al.

A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma.

J. Urol 2005;173:48–51.

63. Zigeuner R., et al.

External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology.

Eur. Urol 2010;57:102–9

64. Motzer RJ, Bacik J., Murphy BA, Russo P., Mazumdar M.

Interferon- alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma.

J Clin Oncol 2002;20:289–96.

65. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C., et al.

Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study.

J Clin Oncol 2009;27:5794–9.

66. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al.

External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study.

Lancet Oncol 2013;14:141–8.

67. Ko JJ, Choueiri TK, Rini BI, Lee J–L, Kroeger N., Srinivas S. et al.

First-, second-, third-line therapy for mRCC: benchmarks for trial design from the IMDC.

Br J Cancer 2014;110:1917–22.

68. Kroeger N, Xie W., Lee J-L, Bjarnason GA, Knox JJ, Mackenzie MJ, et al.  
Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: Characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria.  
Cancer 2013;119:2999-3006.
69. Bensalah Karim, Guillé François, Vincendeaul Sebastien, RiouxleclercqI Nathalie, Manunta Andrea, LobeBernard I, Patard Jean-Jacques.  
Facteurs pronostiques cliniques et anatomopathologiques des cancers du rein avec thrombus cave.  
Progrès en Urologie (2004),14,160-166
70. Hetet. J.-F., Rigaud. J., Renaudin K., Battisti S., Braud G., Bouchot O. et al.  
Etude retrospective des nephrectomies elargies par laparoscopie retroperitoneale.  
Progres en Urologie (2005), 15, 10-17.
71. Valentin Arnoux,  
Base de données sur les tumeurs du rein.  
2012 Université Joseph Fourier faculté de médecine de GRENOBLE.
72. . Benjelloun M, Nouri A., Ghannam Y., Karmouni T., El Khader K., Koutani A., Ibn Attya A. et Hachim M.,  
Le cancer du rein chez l'adulte. Etude rétrospective à propos de 155 cas  
African Journal of Urology, vol 15, N.O 4, 2009
73. Thorstenson Andreas, Bergman Martin, Schermanplogell Ann-Helen, Soheila Hosseinnia, Borje Ljungberg, Jan Adolfsso Et Sven Lundstam.  
Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden2005-2010 : a population-based study from the National Swedish KidneyCancer Register.  
Scandinavian Journal of Urology.2014

74. Peyromaure M., Delongchamps N.B., Roffi F., DebreB., Zerbi M.  
Resultats de la nephrectomie élargie à ciel ouvert : a propos d'une série de 230 patients.  
Prog Urol, 2005;15 18–22.
75. Tijani K.H., Anunobi C.C., Ezenwa EV., Lawal A., Habeebu M.Y.M., Jeje E.A., Ogunjimi M.A., Afolayan M.O.  
Adult renal cell carcinoma in Lagos : Experience and challenges at the Lagos University Teaching Hospital  
African Journal of Urology (2012)
76. Janane A., Hachi H., Tijami F., Jalil A., Othmani M., Boughtab A. et al.  
Cancer du rein : à propos de 47 cas.  
Prog Urol 2003; 37(2):57–60.
77. Fekak H., Bennani S., Taha A., Rabii R., Joual A., Sarf S., et al.  
Le cancer du rein. A propos de 170 cas.  
Ann Urol 2001; 35:249–56.
78. 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.
79. Dekernion JB/, Ramming KP/, Smith RB.  
The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis.  
J Urol1978;120(2):148—52
80. Mosharafa A., Koch M., Shalhav A., Gardner T., Logan T., Bihrlé R., et al.  
Nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: Indiana university experience.  
Urology 2003;62(4):636—40.
81. Freed SZ.  
Nephrectomy for renal cell carcinoma with metastases.  
Urology 1977;9(6):613—6.



82. Spencer WF, Linehan WM., Walther MM., Haas GP., Lotze MT., Topalian SL., et al.  
Immunotherapy with interleukin-2 and alpha-interferon in patients with metastatic renal cell cancer with in situ primary cancers: a pilot study.  
J Urol 1992;147(1):24—30.
83. Robertson CN, Linehan WM, Pass HI, Gomella LG, Haas GP, Berman A., et al.  
Preparative cytoreductive surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with adoptive immunotherapy with interleukin-2 or interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells.  
J Urol 1990;144(3):614—7
84. Dosquet C., Coudert MC., Lepage E., Cabane J., Richard F.  
Are angiogenic factors, cytokines, and soluble adhesion molecules prognostic factors in patients with renal cell carcinoma?  
Clin Cancer Res 1997;3(12 Pt 1):2451—8.
85. Edgren M., Lennernas B., Larsson A., Nilsson S.  
Serum concentrations of VEGF and b-FGF in renal cell, prostate and urinary bladder carcinomas.  
Anticancer Res 1999;19(1B):869—73.
86. Sato K., Tsuchiya N., Sasaki R., Shimoda N., Satoh S., Ogawa O., et al.  
Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with renal cell carcinoma.  
Jpn J Cancer Res 1999;90(8):874—9.
87. Wood CG.  
The role of cytoreductive nephrectomy in the management of metastatic renal cell carcinoma.  
Urol Clin North Am 2003;30(3):581—8.

88. Flanigan RC., Salmon SE., Blumenstein BA ., Bearman SI., Roy V., McGrath PC., et al.  
Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer.  
N Engl J Med 2001;345(23):1655—9.
89. Mickisch GH., Garin A., Van Poppel H., De Prijck L., Sylvester R.  
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.
90. Flanigan RC., Mickisch GH., Sylvester R., Tangen CM., Van Poppel H., Crawford ED.  
Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis.  
J Urol 2004;171:1071–6.
91. Pantuck AJ., Belldegrun AS., Figlin RA.  
Nephrectomy and interleukn-2 for metastatic renal-cell carcinoma.  
N Engl J Med 2001;345:1711–2.
92. Tsao et al.  
Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States : a SEER analysis  
World J Urol 2012.
93. Choueiri TK., Xie W., Kollmannsberger C. 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(1):60–6.

94. Crepel M., Bigot P., Bernhard JC. et al.

Nephrectomy improves overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in cases of favourable MSKCC or ECOG prognostic features.

Eur Urol 2011 (Suppl.).

95. You D., Jeong IG., Ahn JH. et al.

The value of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy.

J Urol 2011;185(1):54–9.

96. Warren M., Venner PM., North S., Cheng T., Venner C., Ghosh S., et al.

A population-based study examining the effect of tyrosinekinase inhibitors on survival in metastatic renal cell carcinoma in Alberta and the role of nephrectomy prior to treatment.

CanUrol Assoc J 2009;3(4):281–9.

97: The new england journal of medicine

98. Bensalah K., Albiges L., Bernhard J.-C., Bigot P., Bodin T., Boissier R., Corréas J.-M., Gimel P., Long J.-A., Nouhaud F.-X., Ouzaid I., Paparel P., Rioux-Leclercq N., Méjean A.

Recommandations en onco-urologie 2016–2018 du CCAFU : Cancer du rein

Progrès en Urologie (2016) ;27,Suppl.1:S27–S52

99. Cloutier V., Capitanio U., Zini L. et al.

Thirty-day mortality after nephrectomy: clinical implications for informed consent.

Eur Urol 2009;56(6):998–1003.

100. Bennett RT., Lerner S.E, Taub HC., Dutcher JP., Fleischmann J.

Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma.

J Urol 1995;154:32–4.

101. Mani S., Todd MB., Katz K., Poo WJ.

Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers.

J Urol 1995;154:35–40.

102. Russo P.

Surgical intervention in patients with metastatic renal cancer: current status of metastasectomy and cytoreductive nephrectomy.

Nat Clin Pract Urol 2004;1:26–30.

103. Fallick ml, McDermott DF., LaRock D., Long JP., Atkins MB.

Nephrectomy before interleukin–2 therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma.

J Urol 1997;158:1691–5.

104. Slaton JW., Perrotte P., Balbay MD.

Reassessment of the selection criteria for cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma.

J Urol 2000;163:79.

105. Han KR., Pantuck AJ., Bui MH, Shvarts O., Freitas DG., Zisman A., et al.

Number of metastatic sites rather than location dictates overall survival of patients with node–negative metastatic renal cell carcinoma.

Urology 2003;61:314–9.

106. Walther MM., Lyne JC., Libutti SK., Linehan WM.

Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin–2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a pilot study.

Urology 1999;53(3):496–501.

107. Rabets JC., Kaouk J., Fergany A., Finelli A., Gill IS., Novick AC.  
Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2004;64(5):930—4.
108. Eisenberg MS., Meng MV., Master VA., Stoller ML., Rini BI., Carroll PR., et al.  
Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy in advanced renal-cell carcinoma.  
*J Endo urol* 2006;20(7):504—8.
109. Krambeck AE., Leibovich BC., Lohse CM., Kwon ED., Zincke H., Blute ML.  
The role of nephron sparing surgery for metastatic (pM1) renal cell carcinoma.  
*J Urol* 2006;176(5):1990—5
110. Hutterer GC., Patard JJ., Colombel M., Beldegrun AS., Pfister C., Guille F., et al.  
Cytoreductive nephron-sparing surgery does not appear to undermine disease-specific survival in patients with metastatic renal cell carcinoma.  
*Cancer* 2007;110(11):2428—33.
111. Capitanio U., Zini L., Perrotte P., Shariat SF., Jeldres C., Arjane P., et al.  
Cytoreductive partial nephrectomy does not undermine cancer control in metastatic renal cell carcinoma: a population-based study.  
*Urology* 2008;72(5):1090—5.
112. Blom JH., van Poppel H., Marechal JM. et al  
Radical nephrectomy with and without lymphnode dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881.  
*Eur Urol* 2009;55: 28.
113. . Herrlinger A., Schrott KM., Schott G. et al  
What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma.  
*J Urol* 1991;146:1224.

114. Vasselli JR., Yang JC., Linehan WM. et al  
Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma.  
J Urol 2001;166: 68.
115. Pantuck AJ;, Zisman A., Dorey F. et al  
Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection.  
J Urol 2003;169: 2076.
116. Feuerstein MA., Kent M., Bernstein M. et al  
Lymph node dissection during cytoreductive nephrectomy: a retrospective analysis.  
Int J Urol 2014;21: 874.
117. Gershman B., Thompson RH., Moreira DM., Boorjian SA., Lohse CM., Costello BA., Chevillie JC., Leibovich BC.  
Lymph Node Dissection is Not Associated with Improved Survival among Patients Undergoing Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score Based Analysis.  
The Journal of Urology 2017;197:574–579.
118. Motzer RJ., Bukowski RM., Figlin RA., Hutson TE., Michaelson MD., Kim ST., et al.  
Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma.  
Cancer 2008;113(7):1552—8.
119. Kavolius JP., Mastorakos DP., Pavlovich C., Russo P, Burt ME., Brady MS.  
Resection of metastatic renal cell carcinoma.  
J Clin Oncol 1998;16(6):2261—6.

120. Russo P., Synder M., Vickers A., Kondagunta V., Motzer R.  
Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer.  
Sci World J2007;7:768—78.
121. Daliani DD., Tannir NM., Papandreou CN., Wang X., Swisher S., Wood CG., et al.  
Prospective assessment of systemic therapy followed by surgical removal of metastases in selected patients with renal cell carcinoma.  
BJU Int 2009;104(4):456—60.
122. Alt ALBSA, Lohse CM., Leibovich B., Blute ML.  
Metastasectomy for patients with multiple metastases of renal cell carcinoma : a comparison of complete verse incomplete resection.  
J Urol Suppl 2009;181(28):497.
123. Mendel DB., Laird AD., Xin X., Louie SG., Christensen JG., Li G., et al.  
In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosinekinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factorand platelet-derived growth factor receptors : determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship.  
Clin Cancer Res 2003;9:327–37.
124. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, Audet P, Ghosn P, Patard JJ, et al.  
Neoadjuvant Sutent Induction Therapy May Effectively Down-Stage RenalCell Carcinoma Atrial Thrombi.  
Eur Urol 2007;53:845–8.
125. Motzer RJ., Michaelson M.D, Redman BG., et al.  
Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma.  
J Clin Oncol. 2006;24:16–24.

126. Motzer RJ., Rini BI., Bukowski RM., et al.  
Sunitinib in patient swith metastatic renal cell carcinoma.  
JAMA 2006;295:2516–24.
127. Motzer RJ., Hutson TE., Tomczak P., et al.  
Sunitinib versus interferonalfa in metastatic renal–cell carcinoma.  
N Engl J Med2007;356:115–24.
128. Wilhelm SM;, Carter C., Tang L., et al.  
BAY 43–9006 exhibitsbroad spectrum oral antitumor activity and targets the  
RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved intumor  
progression and angiogenesis. Cancer Res2004;64:7099–109.
129. Ratain MJ., Eisen T., Stadler WM., et al.  
Phase II placebo–controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in  
patients with metastatic renal cell carcinoma.  
J Clin Oncol 2006;24:2505–12.
130. Escudier B., Eisen T., Stadler WM, Szczylik C., Oudard S., Siebels M, et al  
TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear–cellrenal–cell carcinoma.  
N Engl J Med 2007;356:125–34.
131. Escudier B., Eisen T., Stadler WM et al.  
Sorafenib for treatment of renal cellcarcinoma: Final efficacy and safety results of  
the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial.  
J Clin Oncol. 2009;27:3312–8.
132. Ratain MJ., Eisen T., Stadler WM., et al.  
Phase II placebo–controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in  
patients with metastatic renal cell carcinoma.  
J Clin Oncol 2006 ; 24 : 2505–12.



133. 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.
134. 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.
135. 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).
136. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Algaba F., Patard JJ., Khoo V., et al.  
Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  
Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:49–56.
137. Levy BI.  
Microvascular plasticity and experimental heart failure.  
Hypertension 2006;47:827–9.
138. 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 s monophosphate and growth factors.  
Endocrinology 2003;144:1341–9.
139. 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.

140. Faris JE, Moore AF, Daniels GH.

Sunitinib (sutent)-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report.

Thyroid 2007; 17:1147-9.

141. Reijke TM, Bellmunt J., Poppel HV, Marreaud S., Aapro M.

EORTC- GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer.

Eur J Cancer 2009.

142: Crooks V;, Waller S., and Smith T. et al:

The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric out patients.

J Gerontol 1991;46:139-144.



المملكة المغربية Royaume du Maroc

كلية الطب والصيدلة  
+02400101 +0121121 8 +000000  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/053

سنة 2021

# استئصال الكلية الخلوي في عصر نتائج دراسة CARMENA ما هي صعوبات تنفيذه في سياقنا؟ (بصدد 10 حالة) الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/02/03

من طرف

السيدة إيمان سرغيني عنبري حسني

المزداة في 1994/04/16 بفاس

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية

الورم المنتشر - كلية - استئصال الكلية الخلوي - العلاج الموجه

### اللجنة

السيد مولاي حسن فريح ..... الرئيس

أستاذ في علم أمراض المسالك البولية

السيد تازي محمد فضل ..... المشرف

أستاذ في علم أمراض المسالك البولية

الأعضاء

.....

السيد ملاس سفيان

أستاذ في علم التشريح

.....

السيد مصطفى احساني

أستاذ مبرز في علم أمراض المسالك البولية