



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



ANNEE: 2018

THESE N°: 397

LES ANTI-ANGIOGÉNIQUES ET LES ANTICORPS MONOCLONAUX  
DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU REIN  
AVEC MÉTASTASES SYNCHRONES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mme. Hind AMELLAL

Née le 05 Mai 1993 à Taounate.

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine

**MOTS CLES** : Antiangiogéniques – Anticorps monoclonaux – Cancer du rein – Métastases.

JURY

Mr. A. BELMEKI

Professeur d'Hématologie - biologie

Mr. A. JANANE

Professeur d'Urologie

Mr. T. KEBDANI

Professeur d'Oncologie- radiothérapie

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. H. EN-NOUALI

Professeur de Radiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGE

JUGE

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**



**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

***Doyen***

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

***Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes***

**Professeur Brahim LEKEHAL**

***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

**Professeur Toufiq DAKKA**

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

**Professeur Jamal TAOUFIK**

***Secrétaire Général***

**Mr. Mohamed KARRA**



## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale

Anesthésie -Réanimation

Pathologie Chirurgicale

#### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSALID Younes

Pathologie Chirurgicale

#### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

#### Décembre 1989

Pr. ADNANOUI Mohamed

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

#### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. HACHIM Mohammed\*

Médecine-Interne

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

#### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*

Pr. BEZAD Rachid

Pharmacologie

Pr. CHERRAH Yahia

Histologie Embryologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Pédiatrie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*

Pr. SOULAYMANI Rachida

Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC +*

Pr. TAOUFIK Jamal

*Directeur du Médicament*

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

*Doyen de FMPT*

Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique



Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

#### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

#### **Urologie Directeur Hôpital My Ismail Meknès**

Chirurgie – Pédiatrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*  
Urologie

Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIK ABDELLEH \*  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie  
Neurologie

ORL  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. d'Enfants Rabat**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique



Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale  
Urologie - Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale



Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina \*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie(*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Décembre 2006**

Pr SAIR Khalid

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima

Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire.  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie



Chirurgie générale **Dir. Hôp. Av. Marrakech**

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie

Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIQUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan\*

### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*

Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie Directeur Hôp.des Spécialités  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie



Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique



Pr. ABOUELALAA Khalil \* Anesthésie Réanimation  
Pr. BENCHEBBA Driss \* Traumatologie-orthopédie  
Pr. DRISSI Mohamed \* Anesthésie Réanimation  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna Chirurgie Générale  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek \* Médecine Interne  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \* Pneumophtisiologie  
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie Pédiatrique  
Pr. JAHID Ahmed Anatomie Pathologique  
Pr. MEHSSANI Jamal \* Psychiatrie  
Pr. RAISSOUNI Maha \* Cardiologie  
\* Enseignants Militaires

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir Pharmacologie  
Pr. AIT EL CADI Mina Toxicologie  
Pr. AMRANI HANCHI Laila Gastro-Entérologie  
Pr. AMOR Mourad Anesthésie Réanimation  
Pr. AWAB Almahdi Anesthésie Réanimation  
Pr. BELAYACHI Jihane Réanimation Médicale  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain Anesthésie Réanimation  
Pr. BENCHEKROUN Laila Biochimie-Chimie  
Pr. BENKIRANE Souad Hématologie  
Pr. BENNANA Ahmed\* Informatique Pharmaceutique  
Pr. BENSCHIR Mustapha \* Anesthésie Réanimation  
Pr. BENYAHIA Mohammed \* Néphrologie  
Pr. BOUATIA Mustapha Chimie Analytique et Bromatologie  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\* Traumatologie orthopédie  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba Anatomie  
Pr. CHAIB Ali \* Cardiologie  
Pr. DENDANE Tarek Réanimation Médicale  
Pr. DINI Nouzha \* Pédiatrie  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali Anesthésie Réanimation  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa Radiologie  
Pr. EL FATEMI NIZARE Neuro-chirurgie  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae Médecine Nucléaire  
Pr. EL HARTI Jaouad Chimie Thérapeutique  
Pr. EL JAUDI Rachid \* Toxicologie  
Pr. EL KABABRI Maria Pédiatrie  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma Anatomie Pathologique  
Pr. EL KHLOUFI Samir Anatomie  
Pr. EL KORAICHI Alae Anesthésie Réanimation  
Pr. EN-NOUALI Hassane \* Radiologie  
Pr. ERREGUIG Laila Physiologie  
Pr. FIKRI Meryem Radiologie  
Pr. GHFIR Imade Médecine Nucléaire  
Pr. IMANE Zineb Pédiatrie  
Pr. IRAQI Hind Endocrinologie et maladies métaboliques  
Pr. KABBAJ Hakima Microbiologie  
Pr. KADIRI Mohamed \* Psychiatrie  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra Médecine Interne

Pr.MEDDAH Bouchra Pharmacologie  
Pr.MELHAOUI Adyl Neuro-chirurgie  
Pr.MRABTI Hind Oncologie Médicale  
Pr.NEJJARI Rachid Pharmacognosie  
Pr.OUBEJJA Houda Chirurgie Pédiatrique  
Pr.OUKABLI Mohamed \* Anatomie Pathologique  
Pr.RAHALI Younes Pharmacie Galénique  
Pr.RATBI Ilham Génétique  
Pr.RAHMANI Mounia Neurologie  
Pr.REDA Karim \* Ophtalmologie  
Pr.REGRAGUI Wafa Neurologie  
Pr.RKAIN Hanan Physiologie  
Pr.ROSTOM Samira Rhumatologie  
Pr.ROUAS Lamiaa Anatomie Pathologique  
Pr.ROUIBAA Fedoua \* Gastro-Entérologie  
Pr.SALIHOUN Mouna Gastro-Entérologie  
Pr.SAYAH Rochde Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pr.SEDDIK Hassan \* Gastro-Entérologie  
Pr.ZERHOUNI Hicham Chirurgie Pédiatrique  
Pr.ZINE Ali\* Traumatologie Orthopédie

**AVRIL 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

**MAI 2013**

Pr.BOUSLIMAN Yassir Toxicologie

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah Chirurgie Thoracique  
Pr.BENCHAKROUN Mohammed \* Traumatologie- Orthopédie  
Pr.BOUCHIKH Mohammed Chirurgie Thoracique  
Pr. EL KABBAJ Driss \* Néphrologie  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \* Biochimie-Chimie  
Pr. HARDIZI Houyam Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pr. HASSANI Amale \* Pédiatrie  
Pr. HERRAK Laila Pneumologie  
Pr. JANANE Abdellah \* Urologie  
Pr. JEAIDI Anass \* Hématologie Biologique  
Pr. KOUACH Jaouad\* Génycologie-Obstétrique  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\* Microbiologie  
Pr. MAKRAM Sanaa \* Pharmacologie  
Pr. OULAHYANE Rachid\* Chirurgie Pédiatrique  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar CCV  
Pr. SABRY Mohamed\* Cardiologie  
Pr. SEKKACH Youssef\* Médecine Interne  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia Gynécologie-Obstétrique

**AVRIL 2014**

Pr.ZALAGH Mohammed ORL

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie



*Mise à jour le 10/10/2018*  
*Khaled Abdellah*  
*Chef du Service des Ressources Humaines*

# *Dédicaces*



*Je dédie cette thèse à*

*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*


*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

---

*A ceux qui me sont les plus chers  
A ceux qui ont toujours cru en moi  
A ceux qui m'ont toujours encouragée  
Je dédie cette thèse à... *

*À  
FEU SA MAJESTÉ LE ROI  
HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

*À*

*SA MAJESTÉ LE ROI*

*MOHAMED VI*

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général  
des Forces Armées Royales*

*Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale*



*Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.*

*À*  
*SON ALTESSE ROYALE*  
*LE PRINCE HÉRITIER*  
*MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde.*

*À*  
*SON ALTESSE ROYALE*  
*LE PRINCE MOULAY RACHID*



*Que Dieu le protège.*



*À*

*TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A*

*Monsieur le Général de Corps d'Armée*

*Abdelfattah LOUARAK*

*Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud*

*En témoignage de notre grand respect  
Notre profonde considération et sincère admiration*



*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*Abdelhamid HDA*

*Professeur de Cardiologie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect,*

*Et notre profonde considération*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*MEHDI ZBIR*

*Professeur de Cardiologie*

*Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Abdelouahed BAITE*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation*

*Directeur de l'E.R.S.S.M*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Mohammed Abbar*

*Professeur d'urologie*

*Directeur de l'HMMI-Meknès.*

*En témoignant de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Khalid SAIR*

*Professeur de chirurgie viscérale*

*Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech*

*En témoignant de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel*

*RADOUAN ZAHNOUN*

*Commandant du groupement formation et instruction*

*ERSSM*

*En témoignant de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

*A ma très chère Mère :  
El mzaiti Fatiha*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Je ne te remercierai jamais assez pour tous les sacrifices que tu as fait depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*



*A mon très cher père :  
Amellal taher*

*En témoignage de l'amour, l'affection et le soutien que tu m'as offerts depuis  
ma naissance.*

*Pour toutes les peines et tous les sacrifices que tu as consentis pour mon  
éducation, tu m'as appris à me battre jusqu'au bout pour réussir, je n'ai été  
guidée jusqu'à présent que par le désir de t'honorer.*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude, mon amour et mon profond  
respect. Puisse Dieu, tout puissant, te prêter longue vie, santé et bonheur.*



*A mon très cher frère :  
Amellal mohamed amine*

*Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

*Je te le dédie avec tous mes vœux de santé et de réussite.*

*Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de prospérité.*

*Qu'allah te bénisse et te protège.*



*A mon très cher mari jawad LAHMA*

*Ton amour est un don du dieu. Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi.*

*Dans tes yeux, j'ai toujours pu lire de la tendresse, tu es une étoile dans ma vie.*

*Merci pour ta tendresse, ton attention et ta patience; Merci pour tout.*

*Puisse Dieu nous préserver du mal, nous combler de santé, de bonheur d'amour et nous procurer une longue vie.*



*A mon petit fils Amir :*

*Tu es le rayon de soleil qui nous éclaire la vie et la remplit de joie et de  
bonheur.*

*Mon amour pour toi est indescriptible*

*Puisse dieu te protéger, te procurer santé et bonheur pour une longue vie  
pleine de succès.*

*J'espère que ma thèse sera pour toi source de fierté et qu'elle sera un exemple à  
suivre.*



*A ma chère cousine :  
Amellal salma*

*Tu es ma soeur mon amie et ma confidente, aucun mot ne saurait te remercier  
pour tout ce que tu as fait, et ce que tu fais toujours pour moi*

*Je t'aime et je te souhaite beaucoup de chance et de réussite dans ta vie  
personnelle et professionnelle*



*A mes beaux parents :*

*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien et l'encouragement que vous  
m'aviez accordé.*

*A la mémoire de mes grands parents :*

*Que dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.*



*A mes chers amis:  
Ikram zahfir, hajar laasli, maria elmandour, yassine zghari, rabie  
kenni, yassine karmouch, mohamed errajaji, badr amrani, amimer  
meriam, othmane ammor, imane asbai et*

*Tous ceux et celles que je ne cite pas mais aux quels je pense pour votre  
amitié :*

*Pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble. Pour toutes les  
expériences qu'elles soient bonnes ou mauvaises qu'on a pu partager*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage de tout mon amour et toute ma  
reconnaissance pour votre soutien.*

*Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.*



*À mes oncles et mes tantes, À mes cousins et cousines À tous les  
membres de la famille :*

*Amellal, El mzaiti, Lahma, lamkadam, afriat*

*En gage de témoignage de mes sentiments et nos souvenirs partagés. Je vous  
dédie ce travail et je souhaite Dieu, tout puissant, de vous accorder bonheur  
santé et prospérité.*

*À ma promotion de médecine 2011,*

*À tous mes collègues de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.*



*À tous ceux qui me sont chers*

*À tous les patients qui me seront confiés...*

*À tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail...*

*À tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social...*

*À tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce modeste travail...*



# *Remerciements*



*A mon maître et Président de jury,  
Monsieur le Médecin colonel A. BELMEKI  
Professeur d'enseignement supérieur en Hématologie -biologie  
Chef du centre de transfusion sanguine HMIMV-RABAT*

*Par votre compétence, votre profond savoir et par*

*La clarté de votre enseignement, vous avez donné à*

*La médecine ses lettres de noblesse.*

*Je vous remercie chaleureusement d'avoir aimablement accepté De présider le  
jury de ma thèse.*

*Veillez accepter, cher maitre, dans ce travail, mes*

*Sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.*

*A notre maître et Rapporteur de thèse  
Monsieur le Médecin colonel A. JANANE  
Professeur d'enseignement supérieur en Urologie HMIMV-RABAT*

*Vous m'avez accordé un grand honneur en me confiant la réalisation de ce  
travail.*

*Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond  
respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail qui, grâce à votre  
esprit didactique et rigoureux, et vos précieux conseils, a pu être mené à bien.*

*Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de  
mon profond respect et ma haute considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.*

*A notre Maître et juge de thèse,  
Monsieur le professeur T.KEBDANI  
Professeur d'enseignement supérieur en ONCOLOGIE-  
RADIOTHERAPIE au CHU de Rabat*

*Nous avons été très sensible à l'amabilité de votre accueil et l'intérêt que vous  
avez accordé à ce travail en acceptant de le juger.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre reconnaissance et de  
notre grande estime.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur*

*A notre Maître et juge de thèse,*

*Monsieur le Médecin colonel M. OUKABLI*

*Professeur d'enseignement supérieur en Anatomie Pathologique  
Chef de service d'anatomie Pathologie à HMIMV –Rabat*

*Je vous remercie du grand honneur que vous me faites en acceptant de juger ce  
travail.*

*Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma profonde  
reconnaissance, mon admiration et ma grande considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.*

*A notre maitre et juge de thèse,*

*Monsieur le Médecin colonel H.ENNOUALI*

*Professeur de l'enseignement supérieur de radiologie à l'HMIMV*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en  
acceptant de juger ce travail*

*Nous tenons à vous rendre hommage pour la qualité de votre enseignement  
théorique et pratique.*

*Que votre sérieux et votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement  
professionnel sans limites soient pour nous un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher maître l'expression de notre sincère respect et notre  
profonde reconnaissance.*

*Liste des  
Illustrations*



## LISTE DES ABREVIATIONS

AML	: Angiomyolypome
BHD	: Birt Hogg Dubé
CCR	: Carcinome A Cellules Rénales
ccRCC	: Carcinome A Cellules Rénales A Cellules Claires
CCRm	: Cancer A Cellules Rénales Métastatique
CRM	: Cancer Du Rein Métastatique
CTH	: Chimiothérapie
E.coli	: Escherichia Coli
ECBU	: Examen Cytobactériologique Des Urines
FDG	: Fluoro-Desoxy-Glucose
Fig	: Figure
GGT	: Gamma Glutamyl Transférase
Hb	: Hémoglobine
IFN- $\alpha$	: L'interféron Alpha
IL2	: L'interleukine 2
INF	: Les Interférons
IRM	: Imagerie Par Résonance Magnétique
ITK	: Inhibiteur De La Tyrosine Kinase

ncRCC : Carcinome A Cellules Rénales Non Claires

NFS : Numération Formule Sanguine

NPL : Néphrectomie Partielle Par Voie Laparoscopique

NTE : Néphrectomie Totale Elargie

OMS : Organisation Mondiale De La Santé

PS : Statut de performance

RTH : Radiothérapie

SG : Survie Globale

SM : Survie Médiane

SSP : Survie Sans Progression

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie A Emissions De Positons

TRO : Taux de réponse objective

UICC : International Union Against Cancer

VCI : Veine Cave Inférieure

VGEF : Vascular Endothelial Growth Factor

VHL : Von Hippel Lindau

VS : Vitesse De Sédimentation

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Direction et orientation rénale .....	9
Figure 2: Situation et projection des reins .....	11
Figure 3: Rapports antérieurs des reins.....	16
Figure 4: Rapports postérieurs des reins .....	16
Figure 5: La vascularisation des reins .....	21
Figure 6: Artères intra-rénales.....	22
Figure 7: Vaisseaux lymphatiques des reins .....	23
Figure 8: Innervations des reins .....	24
Figure 9: Incision sur la onzième cote et installation du malade en lombotomie .....	73
Figure 10: A gauche tracé de l'incision transversale d'une dixième côte à l'autre, et à droite incision thoraco-phréno-laparotomie. ....	74
Figure 11: Schémas des différentes étapes de la néphrectomie partielle .....	82

## **LISTE DES TABLEAUX :**

Tableau I: Taux d'incidence internationaux du cancer du rein pour 100000 habitants. .....	29
Tableau II: Classification des masses kystiques du rein d'après bosniak .....	52
Tableau III: Index de karnofsky .....	64
Tableau IV: Classification pTNM 2009 .....	66
Tableau V: Classification OMS 2016.....	68
Tableau VI: Recommandations pour la néphrectomie totale chez les patients T1-T2 N0M0v .....	78
Tableau VII: Recommandations de la néphrectomie partielle CCAFU .....	83
Tableau VIII: Recommandations des thérapies ablatives CCAFU .....	90
Tableau IX: Résultats du protocole CRECY .....	94
Tableau X: Les arguments théoriques pour ou contre la néphrectomie dans le cancer métastatique .....	99
Tableau XI: Recommandations CCAFU du suivie dans le CRM .....	106
Tableau XII: Recommandations CCAFU de la néphrectomie cytoréductrice .....	124
Tableau XIII: Recommandations CCAFU de la chirurgie des métastases .....	125
Tableau XIV: Recommandations CCAFU du traitement local des métastases.....	127

Tableau XV: La classification de MSKCC.....	129
Tableau XVI: La classification de heng.....	129
Tableau XVII: Recommandations CCAFU pour les deux classifications .....	130
Tableau XVIII: Synthèse des recommandations des traitements systémiques dans le CRM .....	134

# *Sommaire*



<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>ANATOMIE DU REIN.....</b>	<b>4</b>
I. ORGANOGENESE .....	5
II. STRUCTURE .....	6
1. Capsule propre du rein.....	6
2. Le sinus du rein .....	6
3. Le parenchyme rénal .....	6
III. ANATOMIE DESCRIPTIVE .....	8
IV. SITUATION ET RAPPORTS .....	10
1. Situation .....	10
2. Les Principaux Rapports.....	11
2.1. Rein droit .....	12
2.1.1. Face postérieure .....	12
2.1.2. Face antérieure.....	12
2.1.3. Le pôle supérieur .....	13
2.1.4. Le pôle inférieur.....	13
2.1.5. Le bord externe .....	13
2.1.6. Le bord interne.....	13
2.2. Rein gauche .....	13

2.2.1. Face postérieure .....	13
2.2.2. Face antérieure.....	14
2.2.3. Bord externe .....	14
2.2.4. Bord interne.....	15
2.2.5. Le pôle supérieur .....	15
2.2.6. Le pôle inférieur.....	15
<b>V. LA VASCULARISATION ET L'INNERVATION DES REINS .....</b>	<b>17</b>
1. Artère rénale.....	17
2. Veines rénales .....	18
3. Les lymphatiques.....	20
4. Les nerfs.....	20
<b>RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE.....</b>	<b>25</b>
<b>I. FACTEURS DE RISQUES .....</b>	<b>30</b>
1. Facteurs liés aux patients.....	30
1.1. Facteurs génétiques .....	30
1.2. L'insuffisance rénale et dialyse .....	32
1.3. Les patients transplantés.....	32
1.4. Hypertension artérielle .....	32
1.5. L'obésité .....	33
1.6. Diabète.....	33

1.7. Facteurs hormonaux .....	33
1.8. Le sexe masculin.....	33
1.9. L'âge .....	34
1.10. La race .....	34
2. Facteurs liés à l'environnement .....	34
2.1. Tabagisme.....	34
2.2. L'alcool.....	35
2.3. Exposition professionnelle .....	35
2.4. L'alimentation.....	36
2.5. Les médicaments.....	36
<b>II. DEPISTAGE .....</b>	<b>37</b>
1. Dépistage du cancer du rein dans la population générale .....	37
2. Dépistage génétique.....	37
3. Surveillance des sujets à risque.....	37
<b>CLINIQUE .....</b>	<b>39</b>
<b>I. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.....</b>	<b>40</b>
1. Découverte fortuite.....	40
2. Les symptômes urologiques.....	40
3. Signes généraux.....	41

4. Signes paranéoplasiques .....	41
4.1. Hypercalcémie .....	42
4.2. L'hypertension artérielle .....	42
4.3. La polyglobulie .....	42
4.4. Fièvre au long cours .....	42
4.5. Le syndrome de Stauffer .....	42
5. Métastases .....	43
II. INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE .....	44
<b>PARACLINIQUE .....</b>	<b>45</b>
I. EXAMENS BIOLOGIQUE .....	46
II. EXAMENS RADIOLOGIQUES .....	47
1. L'échographie rénale .....	47
2. La tomodensitométrie (uro-scanner) .....	48
3. L'imagerie par résonance magnétique .....	53
4. L'urographie intraveineuse .....	54
5. L'Artériographie.....	54
6. La biopsie percutanée des tumeurs rénales.....	55
III. BILAN D'EXTENSION.....	56

1. L'extension locorégionale.....	56
2. L'extension ganglionnaire .....	57
3. L'extension veineuse .....	58
4. Les métastases .....	60
5. Etat du rein controlatéral .....	61
6. Place de la médecine nucléaire dans le bilan d'extension .....	62
7. L'état général du malade .....	63
8. Classification du cancer du rein .....	65
8.1. Classification UICC TNM 2009 et classification OMS 2016.....	65
8.2. Le grade de Führman.....	68
9. Facteurs Pronostiques .....	69
<b>TRAITEMENT .....</b>	<b>71</b>
I. MODALITES THERAPEUTIQUES .....	72
1. La néphrectomie totale élargie .....	72
1.1. Chirurgie à ciel ouvert.....	72
1.2. La laparoscopie .....	75
2. La chirurgie conservatrice .....	79
2.1. Indications .....	79
2.2. Techniques.....	80

2.3. Les complications .....	82
3. Les techniques mini-invasives .....	83
3.1. La cryothérapie .....	84
3.2. La radio fréquence.....	85
3.3. Les micro-ondes.....	86
3.4. Coagulation interstitielle par laser .....	87
3.5. Les ultrasons focalisés de haute intensité.....	87
3.6. Les indications et les contre-indications du traitement ablatif .....	89
4. Les thérapeutiques non chirurgicales .....	91
4.1. Hormonothérapie .....	91
4.2. Chimiothérapie.....	91
4.3. La radiothérapie .....	91
4.4. Immunothérapie .....	92
4.5. Les nouvelles molécules.....	95
4.6. Les cellules dendritiques .....	98
4.7. La thérapie génique .....	98
II. LE TRAITEMENT DU CANCER DU REIN AU STADE METASTATIQUE .....	99
1. La place de la chirurgie.....	99
1.1. Place de la néphrectomie élargie.....	99

1.2. La chirurgie des métastases .....	101
2. Place du traitement médical .....	102
<b>SUIVI.....</b>	<b>103</b>
I. L'INTERET DU SUIVI .....	104
II. SUIVI EN CAS DE TUMEUR DU REIN METASTATIQUE .....	106
<b>MATERIAUX, METHODES ET RESULTATS.....</b>	<b>107</b>
I. METHODES .....	108
II. RESULTATS.....	108
1. Stratification du risque et facteurs pronostiques et prédictifs.....	108
2. Traitement de première ligne .....	110
2.1. ITK: sunitinib et pazopanib. ....	110
2.2. Bevacizumab.....	112
2.3. Inhibiteurs de mTOR.....	113
3. Traitement de seconde ligne .....	114
3.1. ITK: sorafenib et axitinib .....	114
3.2. Inhibiteurs de mTOR: everolimus.....	115
3.3. Inhibiteur de PD-1: nivolumab .....	116
3.4. Nouveaux agents: le cabozantinib et le lenvatinib.....	117
4. Options thérapeutiques ultérieures et séquençage du traitement. ....	118

<b>DISCUSSION .....</b>	<b>120</b>
I. HISTOIRE DE LA THERAPEUTIQUE DANS LE CARCINOME RENAL AVANCE.....	122
II. TRAITEMENT DU CRM.....	123
1. Place de la néphrectomie cyto-réductrice .....	123
2. Chirurgie des métastases.....	124
3. Traitement local des métastases .....	126
4. Traitement médical du cancer du rein .....	127
4.1. Classifications pronostiques au stade métastatique .....	127
4.2. Traitement médical du cancer du rein.....	128
4.3. Cancers du rein à cellules claires .....	130
4.3.1. Première ligne.....	130
4.3.2. Seconde ligne.....	131
4.3.3. Troisième ligne .....	132
4.4. Cancers du rein non à cellules claires .....	133
III. MARQUEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS DANS LE CANCER DU REIN ....	135
1. Marqueurs prédictifs avant traitement.....	135
2. Marqueurs prédictifs pendant le traitement .....	136
3. L'enjeu des marqueurs biologiques.....	136

<b>CONCLUSION.....</b>	<b>138</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>140</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>144</b>

# Introduction



Le cancer du rein représente 2% à 3% de tous les types de cancer avec une incidence de 115 200 nouveaux cas et 49 000 décès dans Europe.

C'est le troisième cancer le plus répandu de l'appareil génito-urinaire. Par ailleurs, le carcinome à cellules rénales (CCR) représente le type le plus fréquent chez les adultes (90% à 95%). Il a une prédisposition masculine (ratio hommes / femmes de 2 /1) et l'âge moyen de découverte est de 60 ans.

Le CCR a un comportement qui varie, ainsi dans certains cas (20%) il peut être indolent, avec progression lente et / ou stabilité durable, tandis qu'une autre proportion de patients (20% à 30%) présentent des métastases au moment du diagnostic, condition associée à une mauvaise survie. Plusieurs facteurs de risque ont été impliqués dans le développement de la maladie : Obésité, certains cancérogènes chimiques (à savoir le cadmium, l'amiante), la maladie kystique rénale et l'insuffisance rénale au stade final ont été corrélés à un risque d'apparition du CCR.

Le CCR comprend divers sous-types histologiques, les plus fréquents étant les carcinomes à cellules claires (ccRCC; 65% à 75%). Dans les autres sous-types non clairs (ncRCC) sont inclus papillaire ou chromophile (papRCC), chromophobe (chRCC), du canal collecteur et carcinomes médullaires .

Ces différentes entités ont été caractérisées par des modèles moléculaires et morphologiques distincts ainsi que par des altérations génétiques associées aux tumeurs dans le contexte des syndromes héréditaires et des cas sporadiques. Le substrat biologique conduisant au développement de CCR a été bien compris. Le mécanisme majeur impliqué dans la pathogenèse du CCR est l'inactivation

du Gène von Hippel – Lindau (VHL). Mutation du gène VHL suppresseur sur le chromosome 3p25, à l'exception du cas de syndrome génétique - est présent dans la majorité (75% -80%) des ccRCC sporadiques.

De telles modifications dans le gène VHL conduit à l'activation de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), qui représente un facteur de croissance qui joue un rôle critique dans la progression du cancer via l'angiogenèse. Par conséquent, la perturbation de cette molécule et / ou un récepteur (c'est-à-dire un récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR)) a conduit à des agents efficaces contre de nombreux types de cancer, y compris CCR.

Malgré les avancées majeures de la recherche sur le cancer et le développement des médicaments , les taux de survie restent médiocres dans le cadre du CCR métastatique .La Compréhension approfondie de la pathogenèse du CCR , a permis le développement de nouveaux agents, notamment le VEGF, les inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) et la cible des inhibiteurs de la rapamycine (mTOR). En outre, le rôle émergent de L'immunothérapie anticancéreuse contre les CCRm semble être cruciale, ce qui permettra d'élargir l'arsenal thérapeutique dans le cadre cette maladie.

L'objectif de ce travail est de résumer les options thérapeutiques actuelles et les algorithmes disponibles pour la prise en charge des patients atteints de CCRm , ainsi que d'élucider le rôle des nouvelles stratégies émergentes dans la lutte contre ce type de cancer.[1]

# Anatomie du rein



# I. Organogenèse

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 la 4<sup>ème</sup> semaine.
- ❖ 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 : au début le métanéphros en regard de la 28<sup>ème</sup> somite, à terme, il siège en regard de L1 voire D12.

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.

## **II. Structure**

Sur une coupe suivant le grand axe du rein, le parenchyme rénal paraît entouré d'une capsule et creusé du sinus du rein.

### **1. Capsule propre du rein**

Elle est lisse et clivable du parenchyme, résistante et peu extensible, et se continue au niveau du sinus avec la tunique conjonctive des calices et des vaisseaux.

### **2. Le sinus du rein**

Ouvert au hile, profond de 3 cm environ et contient dans le tissu cellulograsseux les vaisseaux et les nerfs du rein, les calices et une grande partie du bassinet. La paroi du sinus rénal présente 6 à 8 saillies coniques dites papilles, au sommet desquelles s'ouvrent de petits orifices, en pomme d'arrosoir, formant « l'area cribrosa ».

### **3. Le parenchyme rénal**

Formé de deux parties bien distinctes :

- La substance médullaire : centrale, elle forme 8 à 10 pyramides de Malpighi, simples ou composées, coniques et à sommet proéminent dans le sinus et formant les papilles.

- La substance corticale : périphérique, entoure les pyramides de Malpighi.

Chaque pyramide de Malpighi et la corticale qui l'entoure forment un lobe rénal, mais les lobes ne sont généralement pas apparents extérieurement, sauf chez le jeune enfant.

### **III. Anatomie descriptive**

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

#### ❖ DIMENSIONS :

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

#### ❖ Le rein présente deux faces :

- Face antérieure (ventro-latérale)
- Face postérieure (dorso-médiale)

#### ❖ Deux bords :

- Bord latéral (convexe)
- Bord médial (concave) où se trouve le hile rénal

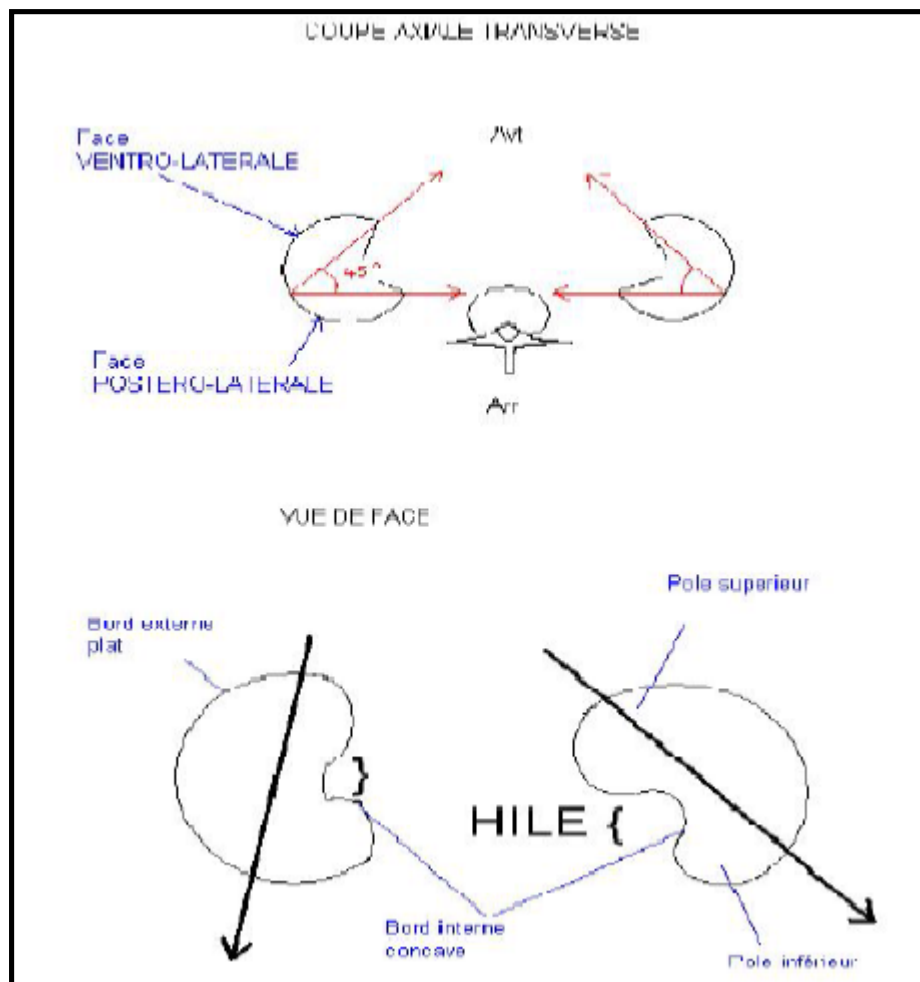
#### ❖ Deux pôles :

- Pôle supérieur
- Pôle inférieur

❖ Direction et orientation :(fig.1)

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.



**Figure 1: Direction et orientation rénale**

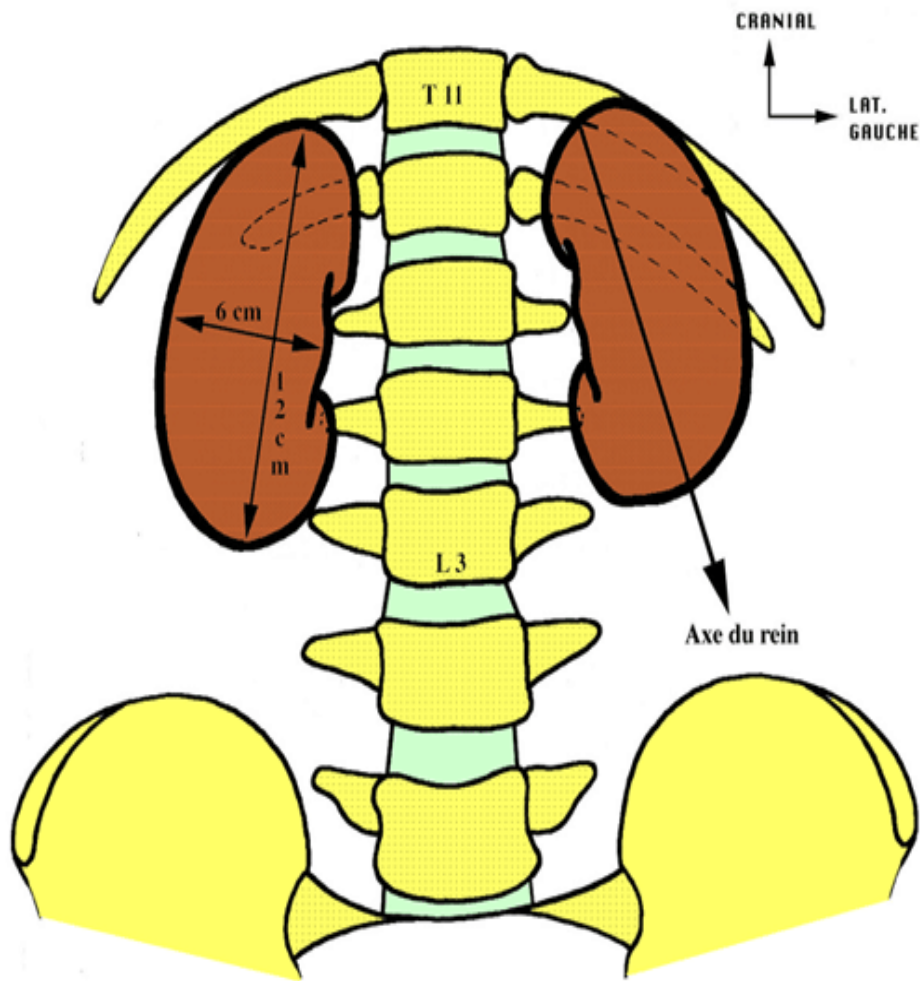
## **IV. Situation et rapports**

### **1. Situation**

Les reins sont situés dans l'espace rétro-péritonéal de chaque côté : (fig.2)

- 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  $\frac{1}{2}$  vertèbre plus bas que le rein gauche, dû à la position du foie.



**Figure 2: Situation et projection des reins**

## **2. Les Principaux Rapports**

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.

## **2.1. Rein droit**

### **2.1.1. 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 lombocostal de Henle qui sert de repère au cours de l'abord chirurgical du rein pour éviter d'ouvrir le cul de sac pleural.

### **2.1.2. 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.

### **2.1.3. Le pôle supérieur**

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

### **2.1.4. Le pôle inférieur**

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

### **2.1.5. Le bord externe**

Répond en arrière au diaphragme et en avant au foie.

### **2.1.6. 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.

## **2.2. Rein gauche**

### **2.2.1. 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

### **2.2.2. 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.

### **2.2.3. 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 phrénocolique gauche ou «sustentaculum lienis » .

- Au colon descendant.

#### **2.2.4. Bord interne**

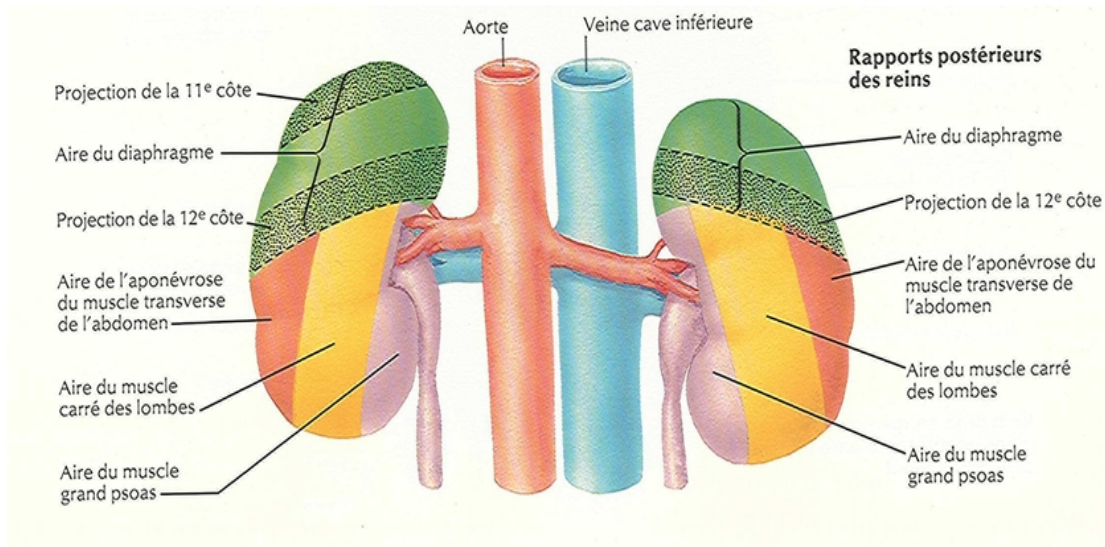
Il répond essentiellement à l'aorte plus à distance que n'est la veine cave inférieure du rein droit, unie au hile par le pédicule rénal gauche. Au-dessus du hile, le rapport est représenté par la surrénale gauche dans la loge rénale. Au dessous du hile, les rapports sont l'uretère gauche, les vaisseaux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

#### **2.2.5. Le pôle supérieur**

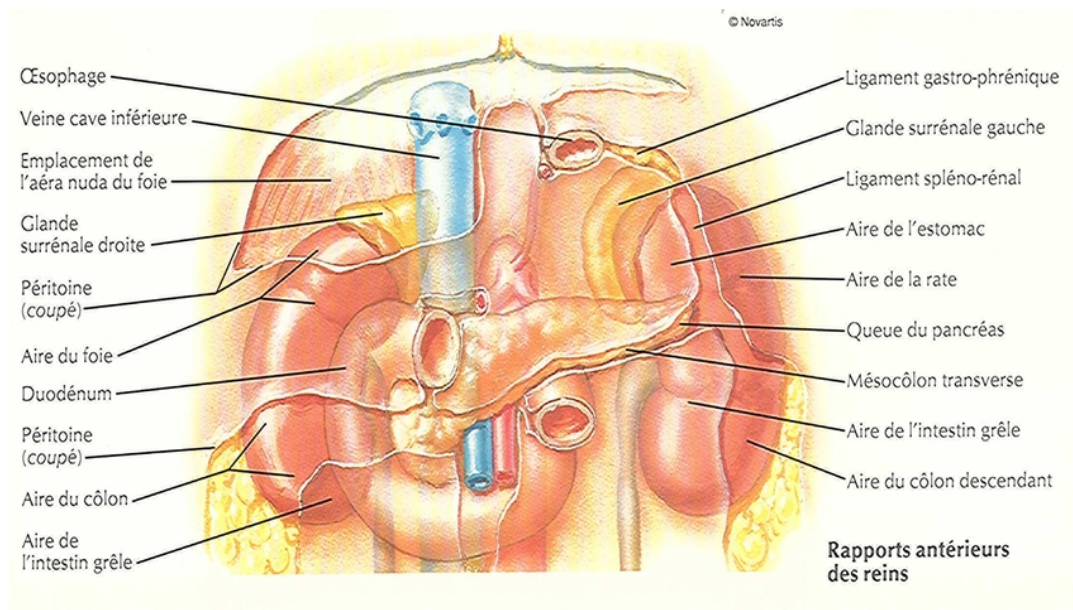
Recouvert en dedans par la surrénale, il répond au sommet de la rate.

#### **2.2.6. Le pôle inférieur**

Il est recouvert par le méso colon descendant.



**Figure 3: Rappports antérieurs des reins [2]**



**Figure 4: Rappports postérieurs des reins [2]**

## V. La vascularisation et l'innervation des reins

### 1. Artère rénale

Elle vascularise le rein mais aussi le segment initial de l'uretère et une partie de la glande surrénale.

✚ origine :

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

✚ 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.

✚ terminaison :

Se fait des deux côtés, un peu avant d'atteindre le bord médial du bassinet (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.

-collatérales :

- Surrénalienne inférieure

- Urétérique supérieure pour le bassinet et la portion initiale de l'uretère.

## **2. Veines rénales**

Veines volumineuses et avalvulées d'un diamètre de 8 à 10 mm

✚ 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.

✚ trajet :

A droite: très courte, environ 3 cm de long, sensiblement horizontale.

A 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).

✚ -terminaison :

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

✚ -collatérales :

- à droite :

- Veines urétériques supérieures

- Veines surrenaliennes inférieures

- à gauche :

- Veine surrenalienne moyenne

- Veine gonadique

La veine rénale gauche réalise une double anastomose:

Une anastomose porto-cave par la surrenale principale et la

diaphragmatique inférieure qui draine en partie la face postérieure du cardia et de la grosse tubérosité de l'estomac.

Une anastomose cavo-cave par la racine interne de l'hémi-azygos inférieure qui naît de la veine rénale ou d'une anastomose entre la veine rénale et une veine lombaire sous-jacente.

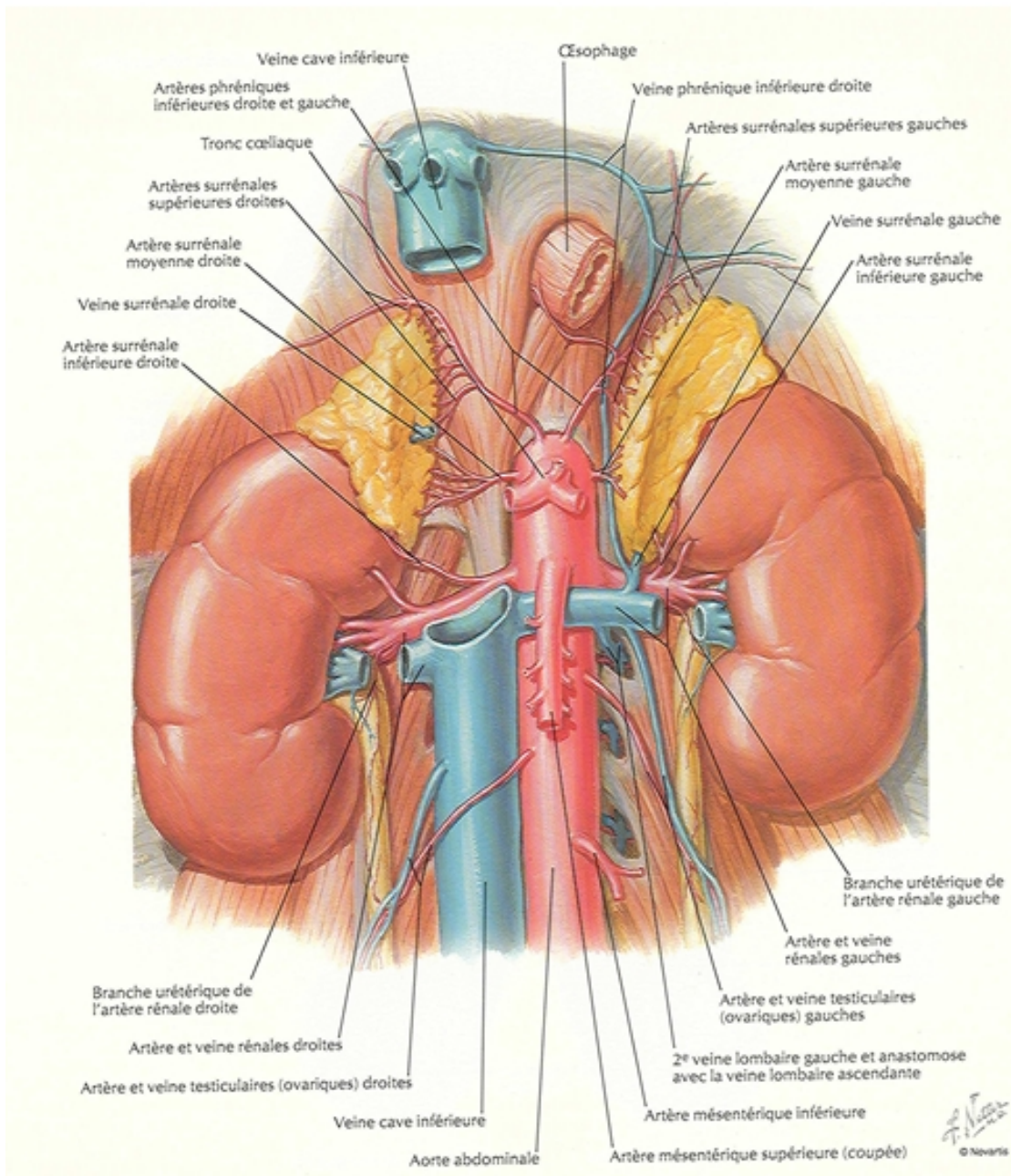
Cet ensemble veineux forme l'aire réno-lombaire de Lejars.

### **3. Les lymphatiques**

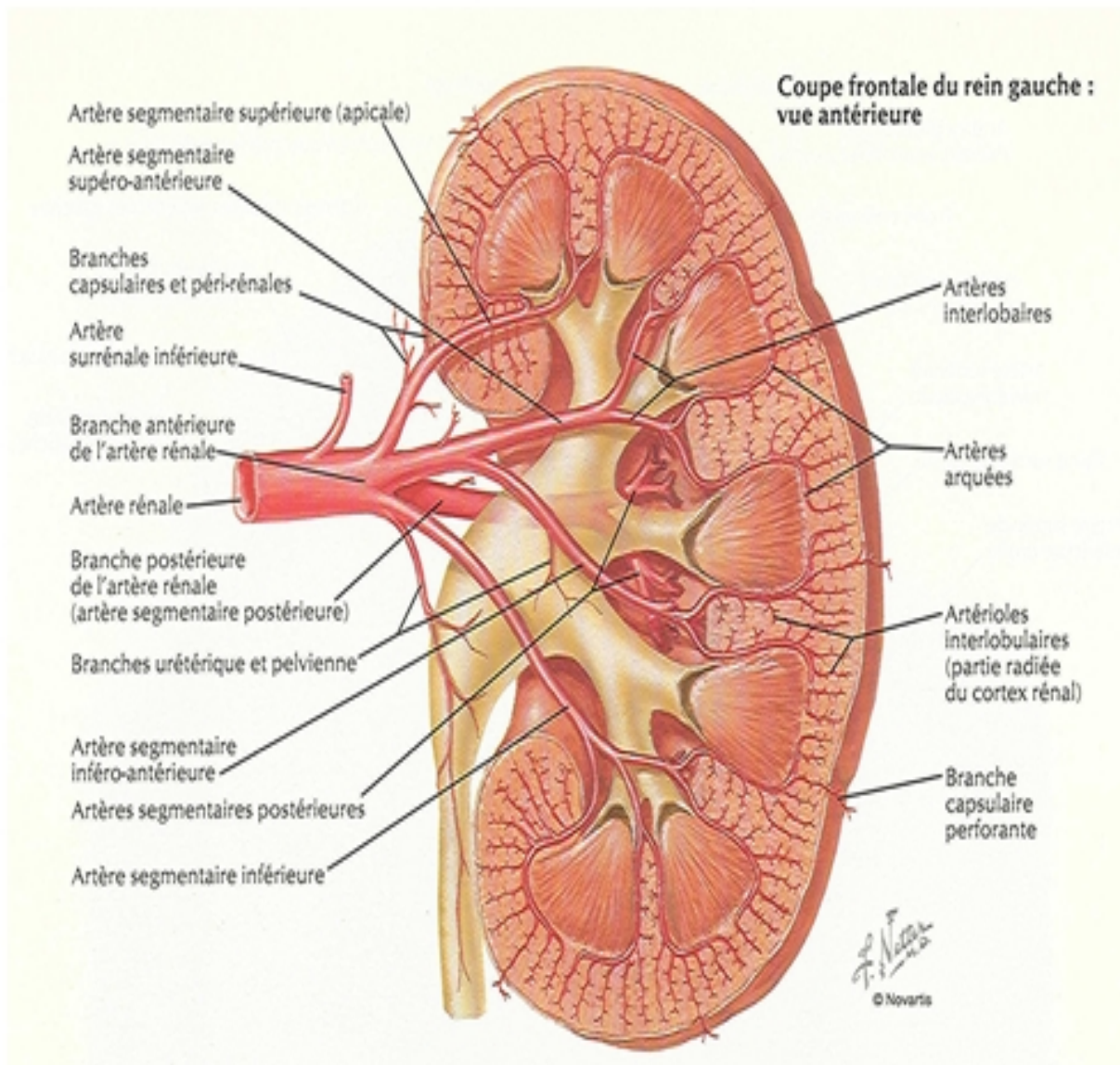
Les lymphatiques du rein forment dans le sinus et le pédicule rénal trois réseaux : devant, entre et derrière les vaisseaux. Ils se terminent dans les ganglions latéro-aortiques droits et gauches situés entre les origines des artères rénales et mésentériques inférieures. Ces lymphatiques sont en connexion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

### **4. Les nerfs**

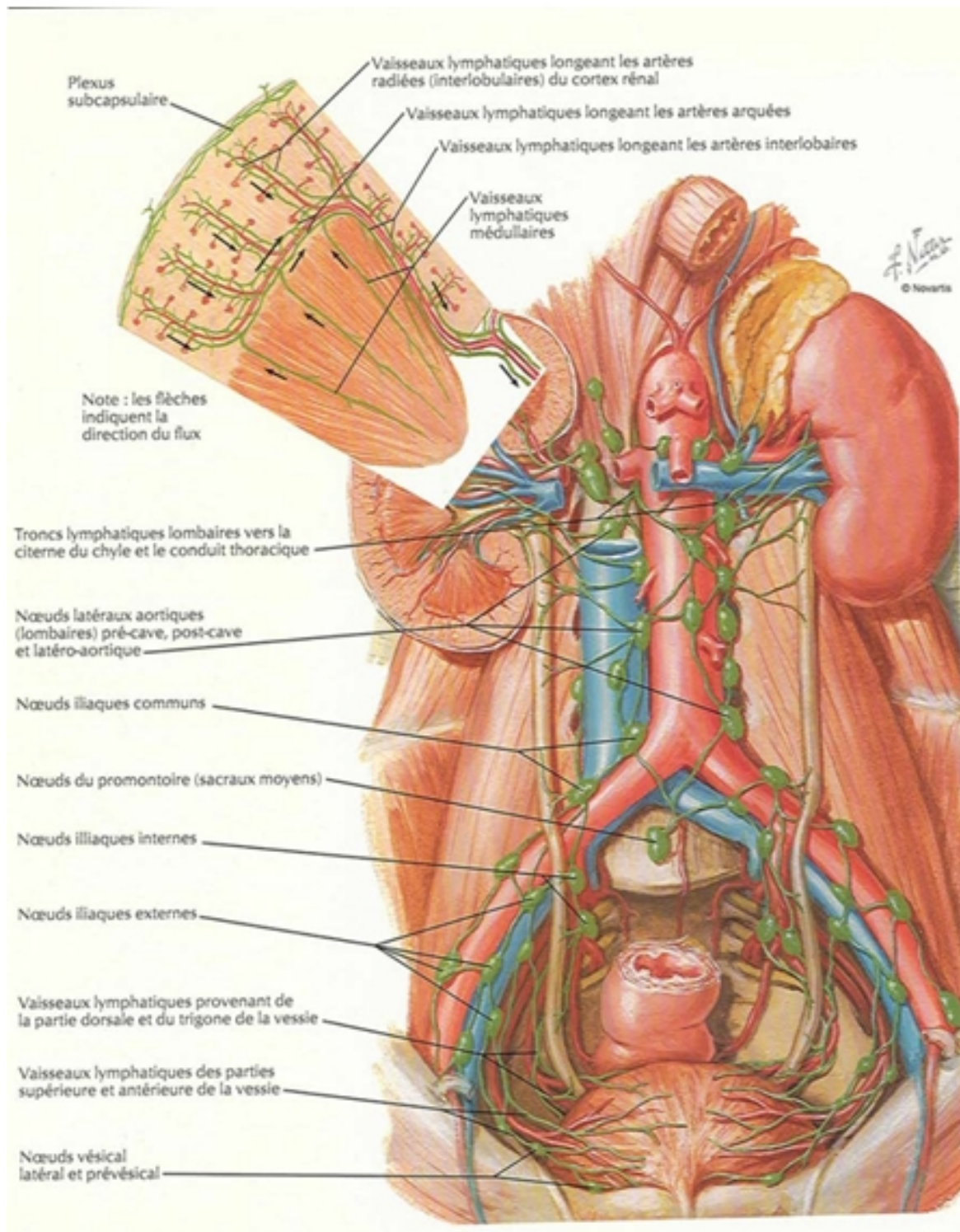
Proviennent des nerfs petits splanchniques, du plexus coeliaque, du ganglion aorto-rénal et des ganglions mésentériques.



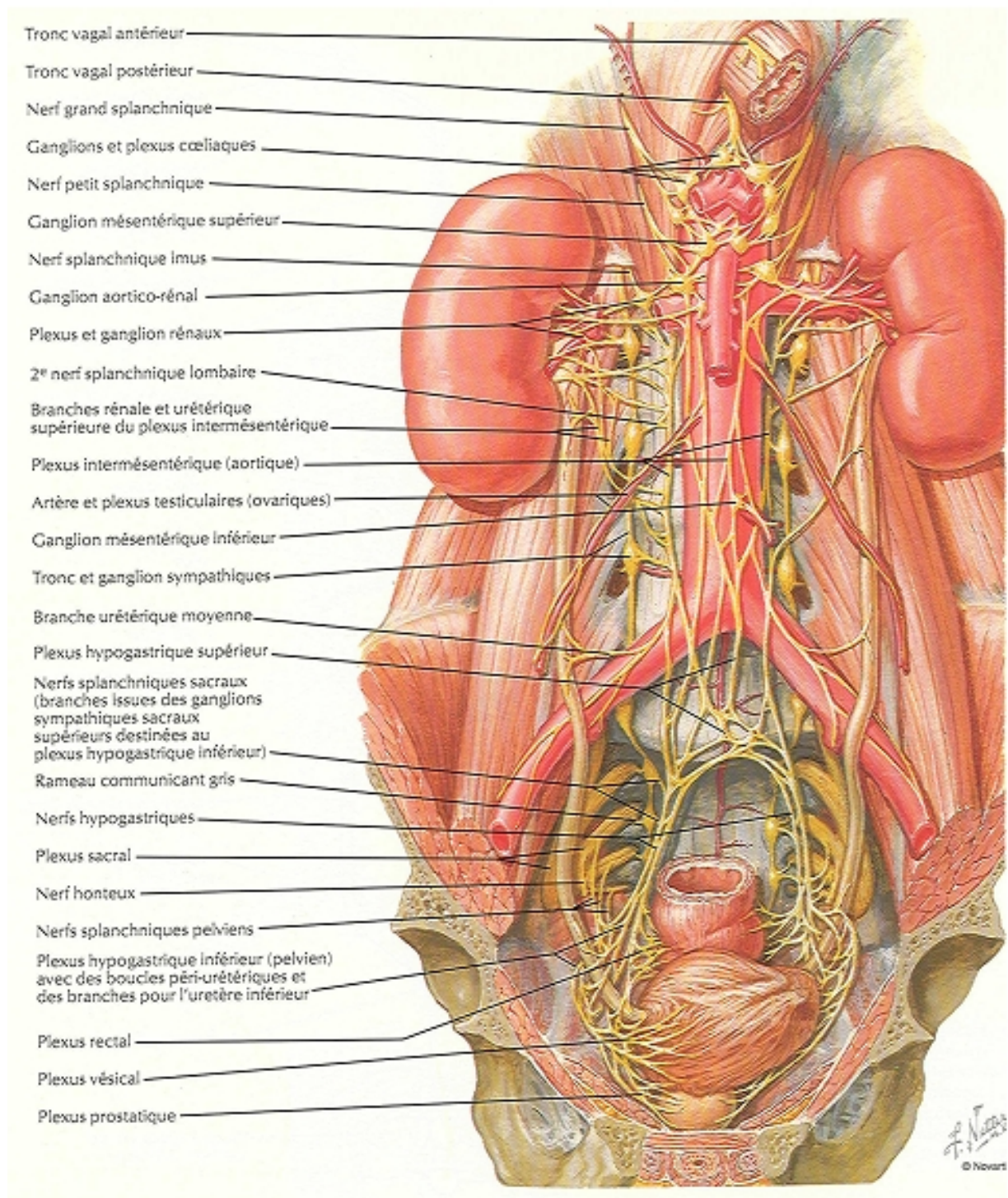
**Figure 5: La vascularisation des reins [3]**



**Figure 6: Artères intra-rénales [3]**



**Figure 7: Vaisseaux lymphatiques des reins [3]**



**Figure 8: Innervations des reins [3]**

# Rappel épidémiologique



Il existe depuis une trentaine d'années une augmentation de l'incidence du cancer du rein en rapport vraisemblablement avec un nombre plus important de découvertes fortuites.

#### A l'échelle mondiale :

Le cancer du rein est en augmentation croissante d'incidence dans les pays développés. Sa fréquence est au 7ème rang chez l'homme et au 9ème rang chez la femme soit 2% de l'ensemble des cancers. L'incidence en Europe est de 12,2/100.000 chez l'homme et de 5,7/100.000 chez la femme. Le cancer du rein est plus fréquent dans les populations urbaines d'Amérique du nord, de Scandinavie et dans toute l'Europe de l'ouest dont la France. L'incidence est faible en Asie, en Europe de l'est, au Japon ou en Israël. C'est le 3ème cancer urologique après le cancer de la prostate et les tumeurs de vessie. Il est plus fréquent chez l'homme que chez la femme (sexe ratio 2/1).

Le registre américain du cancer en 2006 fait état de 38000 nouveaux cancers du rein diagnostiqués dont 12 000 entraînant la mort. [7]

Les formes familiales ne concernent qu'un individu sur 36 000 naissances, qui sera victime d'une apparition précoce d'un cancer siégeant sur les deux reins.

#### En Europe :

On a observé au cours des vingt dernières années une augmentation constante de l'ordre de 2% de son incidence de survenue, non seulement en Europe mais également dans le monde entier.

En 2012, on a dénombré dans l'union européenne pas moins de 84 400 nouveaux cas alors que 34 700 décès pouvaient être rapportés à l'évolution d'un cancer du rein.

La République slovaque figure depuis de nombreuses années parmi les pays où l'incidence du cancer du rein est la plus élevée, en particulier en 2012 (selon les valeurs estimées globales), tant chez les hommes que chez les femmes. Au cours des dernières années, la République tchèque a connu la plus forte incidence de cancer du rein au monde.

Le Danemark et la Suède se singularisent par une décroissance régulière.

En France On estime à 13 000 le nombre de nouveaux cas de cancer du rein en 2015. L'âge moyen au moment du diagnostic est 65 ans.

En Europe la mortalité globale en relation avec le cancer du rein a augmenté régulièrement jusque dans les années 1990, pour se stabiliser et amorcer un déclin par la suite. Cette décroissance était perceptible dès le début des années 1980 dans les pays scandinaves et une dizaine d'années plus tard en France, Allemagne, Autriche, Hollande et en Italie. Dans d'autres pays européens (Croatie, Estonie, Grèce, Irlande, Slovaquie), les taux de mortalité restent en augmentation. [5]

Le cancer à cellules rénales est la plus fréquente des tumeurs solides du rein et il représente environ 90% de toutes les affections malignes rencontrées touchant les reins.

### En Amérique :

Aux États-Unis, les taux d'incidence du cancer des cellules rénales, le sous-type prédominant du cancer du rein, ont augmenté jusqu'au milieu des années 2000, tandis que les taux de cancer du bassinet du rein ont diminué depuis les années 1990 chez les Noirs et plus tôt chez les Blancs

La Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada prévoient 4 800 nouveaux diagnostics de cancer du rein en 2010 et 1 650 décès au Canada attribuables à cette maladie.

### En Afrique du nord :

Au Maroc selon les données d'incidence estimée par l'association lalla

Salma de lutte contre le cancer, l'incidence du cancer du rein est plus élevée chez l'homme que chez la femme (1,6 pour 100000 hommes/an versus 1,3 pour 100000 femmes /an).

Selon la base de données GLOBOCAN l'incidence estimée du cancer du rein chez les hommes au Maroc était comparable à celle estimée en Algérie et un peu moindre que celle en Tunisie (1,6 versus 1,3 et 2,3 pour 100000 hommes/an respectivement) elle restait faible par rapport à celle estimée dans d'autres pays comme la France avec 10,4 pour 100000 hommes/an , alors que chez les femmes cette incidence était similaire à celle observée en Algérie et en Tunisie(1,3 versus 1,2 et 1,4 pour 100000 femmes/an respectivement) et elle était plus faible que celle estimée dans d'autres pays comme le Canada avec 5,8 pour 100000 femmes/an.[6]

Région / pays / race / ethnique	Parenchyme rénal †			Bassin rénal ‡		
	Taux d'incidence		Ratio de taux M / F	Taux d'incidence		Ratio de taux M / F
	Mâle	Femelle		Mâle	Femelle	
<b>Amérique du Nord</b>						
SEER14: Asiatique / Insulaire du Pacifique	4.7	2.2	2.1	0.5	0,2	2,5
Canada, Colombie-Britannique	6,5	3.2	2.0	0.6	0,3	2.0
Canada, Alberta	9.1	5.1	1.8	0.6	0.4	1,5
SEER14: Hispanique blanche	9.7	5.2	1,9	0.6	0,3	2.0
SEER14: Blanc non hispanique	10.0	4.8	2.1	0.8	0.4	2.0
SEER14: Afro-américain	11.5	5.7	2.0	0.5	0,3	1,7
<b>Asie</b>						
Corée, Incheon	2.8	1.2	2.3	0,7	0,2	3,5
Chine: Hong Kong	2,9	1,5	1,9	0,3	0,1	3.0
Singapour: chinois	3.8	1.8	2.1	0.5	0,2	2,5
Japon: Hiroshima §	5.8	1,7	3.4	1.3	0.5	2.6
<b>L'Europe □</b>						
Serbie	2,9	1,5	1,9	0.8	0.6	1.3
Italie, Salerno	3.6	1,6	2.3	0.8	0,2	4.0
Croatie	3,9	1,7	2.3	0,3	0,2	1,5
Espagne, Saragosse	4.7	2.3	2.0	0,7	0,1	7,0
Suède	6.0	3.6	1,7	0,7	0.4	1.8
Pays-Bas, Eindhoven	6.0	3.3	1.8	0,7	0.4	1.8
Royaume-Uni, Angleterre, nord et Yorkshire	6.6	3.4	1,9	0.8	0.4	2.0
Italie, nord-est	9,0	3,9	2.3	0,7	0,3	2.3
République slovaque	9.1	4.4	2.1	0,7	0.5	1.4
Allemagne, Munich	9.7	4.4	2.2	0,7	0.5	1.4
République Tchèque	15.3	7.2	2.1	1.0	0.6	1,7
<b>Océanie</b>						
Nouvelle-Zélande	6,5	3.4	1,9	0.5	0,3	1,7
Australie, Nouvelle Galles du Sud	9,0	4.3	2.1	0.8	0,9	0,9
<b>Amérique latine</b>						
Costa Rica	2,5	1.4	1.8	0,2	0,1	2.0
Brésil, Sao Paulo	4.2	1,9	2.2	0,1	0,1	1,0

**Tableau I: Taux d'incidence internationaux du cancer du rein pour 100000 habitants.**

**Normalisés selon l'âge en fonction de la population mondiale, par type de cancer et par sexe, Incidence du cancer sur cinq continents, vol ,IX,1998-2002 [4]**

# I. Facteurs de risques

## 1. Facteurs liés aux patients

### 1.1. Facteurs génétiques

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

Il existe différents syndromes héréditaires :

#### MUTATIONS DU GÈNE VON HIPPEL-LINDAU (VHL):

Ils représentent 1 à 2% des cancers du rein. Il est possible de distinguer

La maladie de Von Hippel-Lindau qui est rattachée à un syndrome clinique et le cancer du rein familial commun lié à une mutation du gène VHL mais sans syndrome clinique. [7]

#### Maladie de Von Hippel-lindau :

Il s'agit d'une phacomatose héréditaire à transmission autosomique dominante atteignant une incidence de 1/36000 naissances.

Un seul gène est en cause : le gène VHL situé sur le bras court du chromosome 3.

Ce syndrome associe des hémangioblastomes de la rétine et du cervelet (60 à 80% des cas), des carcinomes à cellules claires du rein et des kystes du rein

(30 à 60 % des cas), des kystes et des tumeurs pancréatiques (30 à 70% des cas), des phéochromocytomes (10 à 20% des cas) et des tumeurs du sac endolymphatique (2 à 11% des cas). Le cancer du rein est la cause principale des décès chez les patients porteurs de cette affection. L'âge de survenue est plus précoce (35 ans en moyenne). Les lésions sont volontiers bilatérales, multifocales, synchrones ou différées. Le diagnostic est porté sur l'association de 2 localisations de la maladie ou en cas d'un antécédent familial avec une localisation de la maladie. [7]

#### 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 peuvent être proposés.

#### AUTRES SYNDROMES :

Le syndrome de Birt-hogg dube donne préférentiellement des carcinomes chromophobes ainsi que des adénomes oncocytaires.

Des lésions cutanées (fibrofolliculomes), ainsi que des pneumothorax spontanés et des kystes rénaux sont associés. Un gène prédisposant (BHD) a été retrouvé.

La sclérose tubéreuse de Bourneville est associée à des lésions rénales dans

57,5% des cas dont des cancers dans 4,2%. Les lésions les plus fréquentes sont les angiomyolipomes qui peuvent être géants et multiples. Un retard mental, des hamartomes multiples sont associés.

La léiomyomatose cutanée familiale est liée à une mutation du gène FH (fumarate hydralase). Il est associé des carcinomes tubulo-papillaire.

## **1.2. L'insuffisance rénale et dialyse**

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.

Ce risque justifie une surveillance annuelle échographique des reins chez ces patients. [7]

## **1.3. Les patients transplantés**

Les reins natifs sont exposés au développement d'un adénocarcinome rénal sans influence de la durée de dialyse ou du type d'immunosuppression. Le risque est identique aux patients dialysés.

## **1.4. Hypertension artérielle**

L'HTA en est elle-même 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'antihypertenseur notamment les diurétiques n'a pas été confirmée.

## **1.5. L'obésité**

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

## **1.6. Diabète**

Le diabète sucré est associé dans plusieurs études à une augmentation du risque du cancer du rein ; néanmoins, les facteurs de confusions associés comme l'obésité et l'HTA ne sont pas faciles à différencier.

## **1.7. Facteurs hormonaux**

Pour expliquer la différence d'incidence du cancer du rein entre les deux sexes, différentes hypothèses ont été émises : l'exposition aux toxiques, tabac ; l'HTA ; mais aussi le statut hormonal (prise de contraception orale, ovariectomie, ménopause) . Une récente étude cohorte canadienne a mis en évidence une augmentation du risque du cancer du rein avec le nombre de grossesses, mais pas de modification du risque avec l'utilisation du traitement hormono-substitutif post ménopausique ou de contraception (voire une diminution de ce risque). [7]

## **1.8. Le sexe masculin**

Les hommes ont un plus haut risque de cancer du rein que les femmes, sans que l'on sache exactement pourquoi. Cela pourrait être dû à la génétique, à des différences dans certains facteurs de style de vie, comme le tabagisme, ou à une combinaison des deux.

## **1.9. L'âge**

La plupart des patients ont la soixantaine ou plus lorsque le cancer du rein est découvert. L'âge médian lors du diagnostic est de 67 ans.

## **1.10. La race**

Aux Etats-Unis l'incidence est plus élevée parmi la population noire et le gradient s'accroît avec le temps.

## **2. Facteurs liés à l'environnement**

### **2.1. Tabagisme**

C'est l'un des facteurs de risque de cancer du rein lié aux comportements individuels dont le lien de causalité est le mieux établi. Le risque relatif de développer un CCR est deux fois plus grand chez un fumeur. Ce surrisque est dose-dépendant et s'infléchit avec une période de sevrage de 10 ans. Le tabagisme passif entraîne également un sur risque.

Bien que l'association entre le tabagisme au moment du diagnostic et la mort spécifique au cancer n'a pas une signification statistique importante, mais la tendance des données statistiques suggère que l'exposition au tabagisme augmente le risque de mort spécifique au cancer, et révèle une différence statistiquement significative du risque de décès d'une autre cause chez les patients avec un CCR. [7]

## **2.2. L'alcool**

Ne semble pas augmenter le risque de cancer du rein et semblerait même associé à une diminution de l'incidence de cancer du rein.

## **2.3. Exposition professionnelle**

Les carcinogènes professionnels qui augmentent le risque relatif du cancer du rein sont difficiles à étudier.

En effet les employés des hauts fourneaux, des industries utilisant des fours à coque, les employés des industries sidérurgiques, des entreprises de nettoyages à sec ou de peinture auraient un risque relatif de 1,7 de développer un cancer du rein .Néanmoins, différents composés chimiques semblent impliqués :

- plomb, hydrocarbures
- Le trichloroéthylène
- Le pentachlorophenol
- Le tetrachlorophenol
- L'amiante
- Le cadmium

## **2.4. L'alimentation**

La consommation de fruits et légumes semblait être associée à une diminution du risque du cancer du rein, Parmi les légumes, il a été retrouvé un rôle protecteur du chou, des légumes verts et de la salade.

La consommation de poissons gras une fois par semaine diminuerait l'incidence du cancer du rein. Les poissons gras sont représentés par le mullet, la roussette, le saumon, la sardine, le thon rouge, la truite saumonée et le turbot.

De même la surconsommation de thé, de café ou d'aliments protéinés incriminée dans l'augmentation du risque du cancer du rein n'a pas été confirmée dans une méta-analyse.

L'activité sportive semble protectrice.[7]

## **2.5. Les médicaments**

L'utilisation d'analgésiques contenant de la phénacétine est établie comme facteur de risque pour le cancer du bassinet du rein. Depuis la fin des années 1960, la phénacétine est devenue généralement indisponible dans la plupart des pays industrialisés et a finalement été bannie des marchés.

## **II. Dépistage : [7]**

### **1. Dépistage du cancer du rein dans la population générale**

Il est démontré que le cancer du rein asymptomatique a un pronostic meilleur qu'un cancer du rein entraînant des signes cliniques.

La sensibilité de l'échographie dans la détection d'un cancer du rein est estimée à 91% et sa spécificité à 96% et pourrait en faire un test de dépistage.

### **2. Dépistage génétique**

Dans le cadre d'une maladie de Von Hippel-Lindau, un typage génétique du ou des sujets atteints de la maladie permet la mise en évidence de la mutation du gène VHL et l'identification de sujets prédisposés dans la famille. Le diagnostic génétique a été proposé dès l'âge de 5 ans dans les familles atteintes. La mutation causale est identifiable dans quasiment 100% des patients atteints de cette affection. Ce dépistage est conseillé même en l'absence de maladie de Von Hippel-Lindau devant un cancer à cellules rénales bilatéral ou multiple ou survenant avant 45 ans. Il repose sur une consultation avec un généticien.[7]

### **3. Surveillance des sujets à risque**

*Risque génétique :*

Chez les patients porteurs ou apparentés à une maladie de Von Hippel Lindau, une surveillance rénale et surrénalienne est nécessaire dès l'âge de 5 ans. Cette surveillance repose sur l'échographie, le scanner ou l'IRM.

Il est nécessaire également d'effectuer un fond d'oeil annuel à la recherche d'un hémangioblastome rétinien et effectuer une IRM cérébrale et médullaire .

Dans le cadre des cancers du rein familiaux ou survenant chez un sujet de moins de 45 ans, en l'absence de signes de maladie de VHL, le dépistage tous les 2 ans par échographie rénale peut être débuté dès l'âge de 30 ans ou 10 ans avant l'âge correspondant à l'âge du diagnostic du cas le plus précoce de la famille.

*Risque acquis :*

Les insuffisants rénaux et les transplantés nécessitent une surveillance par échographie de leurs reins natifs afin de détecter un carcinome tubulo-papillaire très fréquent dans cette population.

Il n'y a pas de recommandation concernant les sujets présentant des facteurs de risque comme une obésité, une hypertension artérielle et un tabagisme mais l'association de ces différents facteurs de risque peut orienter vers un dépistage individuel.

Il n'y a pas de surveillance spécifique des patients exposés à des risques professionnels. [7]

# Clinique



# **I. Circonstances de découverte**

## **1. Découverte fortuite**

Elle représente actuellement 40 à 50% des circonstances de découvertes des tumeurs rénales. L'amélioration et la diffusion des techniques d'imagerie en particulier l'échographie expliquent en partie l'augmentation des cancers du rein de découverte fortuite. Cet usage répandu permet la découverte de tumeurs à un stade précoce: tumeurs de petites tailles, et asymptomatiques. De plus la découverte fortuite explique l'augmentation de l'incidence du cancer du rein. [8,9]

## **2. Les symptômes urologiques**

-Hématurie est le symptôme le plus classique chez un homme de plus de 50 ans, macroscopique, totale, spontanée, indolore et intermittente, observé dans 38 %.

-Douleur lombaire peut être liée à des hémorragies intra-tumorales, à des compressions, à une migration d'un caillot dans l'uretère ou à des envahissements nerveux.

-Masse lombaire qui apparaît tardivement, observé dans 24 %. La triade classique est observée seulement dans 10 % des cas.

-Une varicocèle gauche mais aussi droite doit toujours faire suspecter une tumeur du rein avec envahissement de la veine rénale ou de la veine cave en

particulier en cas d'apparition récente (2 % des cas).

-L'hématome spontané rétro-péritonéal doit faire évoquer systématiquement un cancer du rein.

### **3. Signes généraux**

Associant à des degrés divers : altération de l'état générale, 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.

### **4. Signes paranéoplasiques [10]**

Leurs 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-hormonale ou encore à une réponse immune à la tumeur. 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.

### **4.1. 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.

### **4.2. 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.

### **4.3. 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.

### **4.4. 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.

### **4.5. Le syndrome de Stauffer**

Le syndrome de Stauffer est un dysfonctionnement hépatique non métastatique.

Le tableau clinique associe un amaigrissement, une fièvre, une altération de l'état général, et rarement un ictère et une hépatomégalie homogène et indolore. Sur le plan biologique ; il existe une élévation des phosphatases alcalines et des gammas GT, une leucopénie, un syndrome inflammatoire.

L'échographie et la tomodensitométrie mettent en évidence des plages de nécroses intra hépatiques. Sa présence est associée à un pronostic péjoratif. D'autres syndromes paranéoplasiques ont été décrits ; un syndrome inflammatoire, une amylose, un syndrome de Cushing (sécrétion d'une substance adrénocorticotrophie hormone [ACTH]-like), une galactorrhée.

## **5. Métastases**

Le cancer du rein peut être découvert devant une métastase « révélatrice », qu'il s'agisse de métastases pulmonaires (75%), osseuses ou dans d'autres organes (hépatiques, cérébrales).

## **II. Interrogatoire et examen clinique**

- L'interrogatoire permet de préciser notamment les antécédents, personnels et familiaux, et les facteurs de risque. Il recherche les symptômes pouvant évoquer un cancer du rein.

- L'examen clinique ne révèle généralement rien d'anormal, sauf si la tumeur est suffisamment importante pour être palpable. Il ne faut cependant pas omettre la recherche d'adénopathies sus-claviculaires gauches, l'examen des bourses à la recherche d'une varicocèle d'apparition récente, essentiellement du côté gauche (obstruction veineuse par un thrombus tumoral), et des signes d'obstruction de la veine cave (œdème des membres inférieurs, phlébite...).[11]

# Paraclinique



## **I. Examens biologique**

-La vitesse de sédimentation : c'est un facteur de mauvais pronostic quand elle est supérieure à 30 min à la première heure.

-L'hémogramme : une anémie est retrouvée chez 30% des patients .On retrouve une polyglobulie dans 3 % des cas.

-Le bilan hépatique : il est le meilleur paramètre biologique pronostique sur le plan métastatique.

-La créatininémie qui est le plus souvent normale.

-La calcémie : c'est un paramètre pronostique significatif au stade métastatique.

## **II. Examens radiologiques**

### **1. L'échographie rénale**

Le cancer du rein désorganise l'architecture normale du rein. Il peut prendre différents aspects : formation arrondie d'échogénicité variable mais différente de celle du parenchyme rénal normal. La limite de détection, avec des appareils actuels, est voisine de 1 cm. Si l'échographie oriente vers le diagnostic de masse solide, elle ne permet pas le diagnostic de nature maligne. Il convient, une fois la suspicion diagnostique posée, d'évaluer le rein controlatéral à la recherche d'une lésion bilatérale. L'apport du doppler couleur pour le diagnostic des masses rénales est limité. Les enregistrements en doppler pulsé montrent des signaux de type veineux parfois des signaux issus des shunts artérioveineux à circulation rapide. En cas de tumeur kystique ou massivement nécrosée, le doppler peut repérer des signaux de flux au sein de la paroi ou des cloisons intra-tumorales, mais demeure moins sensible que les autres méthodes d'imagerie. L'échographie fait, de façon très facile, le diagnostic différentiel avec un kyste rénal simple. En revanche, elle ne donne que des éléments d'orientation pour les autres lésions bénignes. L'angiomyolipome est typiquement hyperéchogène, homogène, mais il a été décrit des cancers rénaux présentant les mêmes caractéristiques. L'hypertrophie d'une colonne de Bertin est un piège classique dans le diagnostic de tumeur rénale en échographie. Typiquement, il s'agit d'une masse en continuité avec le parenchyme périphérique et dont l'échostructure est identique à celle du cortex sain. La cicatrice fibreuse centrale hypoéchogène est typique et la distribution radiaire

des vaisseaux intra-tumoraux décrite en artériographie est également repérable en doppler couleur dans l'oncocytome.[7]

## **2. La tomодensitométrie (uro-scanner)**

La TDM est la technique de référence pour la détection, la caractérisation et le bilan d'extension des tumeurs du rein.

La TDM doit obligatoirement comprendre trois phases :

- Une acquisition sans injection.
- Une acquisition après injection à la phase corticale (30-40 s après injection).
- Une acquisition après injection à la phase tubulaire (90-100 s après injection), différente de la phase portale (60 s) sur laquelle les reins sont encore hétérogènes.
- Une phase tardive excrétoire optionnelle en fonction des résultats des premières séquences et des objectifs de l'examen (recherche d'un rehaussement tardif, étude des rapports de la tumeur avec les voies excrétrices).

Le diagnostic de processus tumoral tissulaire repose sur les arguments suivants : masse tissulaire prenant le contraste de façon hétérogène plutôt qu'homogène (rehaussement nettement supérieur à 10 UH), fréquemment nécrotique ou nécrotico-hémorragique en cas de lésions volumineuses.

Il est rarement hypovasculaire, ceci oriente vers la tumeur papillaire.

Les tumeurs à cellules conventionnelles classiquement, se rehaussent, de façon intense en raison de l'hypervascularisation. Sur le temps tardif après l'injection du produit de contraste, la masse devient hypodense par rapport au parenchyme rénal. L'aspect hétérogène est en rapport avec la nécrose, l'hémorragie ou calcifications qui sont observés dans les processus volumineux. Les contours sont réguliers ou irréguliers, parfois avec une pseudo-capsule. Les lésions des pôles supérieurs et inférieurs sont mieux appréciés grâce aux reconstructions dans les plans frontal et sagittal, voire même oblique, actuellement possibles avec des scanners de dernière génération. Une tumeur de très grande taille refoulant les organes de voisinages pose le problème de son origine, en particulier surrénalienne.

Une tumeur pseudokystique, avec une paroi épaisse et irrégulière et/ou un bourgeon intrakystique fortement rehaussé après injection de produit de contraste, évoque un néoplasme nécrosé.

Des difficultés diagnostiques peuvent être rencontrées dans plusieurs circonstances : une masse kystique à densité élevée avant injection par hémorragie intralésionnelle, un kyste polaire, une dilatation des cavités dont le remplissage apparaît sur les coupes tardives, un kyste compliqué à parois épaisses mais régulières.

L'absence de rehaussement de la densité, après injection de produit de contraste sur les coupes réalisées tardivement, oriente vers une infection ou une hémorragie récente (environ 30 à 50 UH pour l'infection, alors qu'une

hémorragie récente à une densité plus élevée de 70 à 80 UH). Cependant, la densité spontanée du sang se modifie dans le temps : elle diminue et devient plus hétérogène.

La TDM est fiable, si la technique est satisfaisante, pour la détection des lésions de 1 cm, voire moins, mais les petites tumeurs de 1 à 1,5 cm sont difficiles à caractériser car la valeur de la densité est faussée par l'effet de volume partiel.

L'examen TDM permet d'éliminer un certain nombre d'autres entités.

Le kyste simple ne pose pas de problème s'il est supérieur à 1,5-2 cm.

En revanche, l'apparition de cloisons, de calcifications fines et régulières alors que le contenu du kyste est hyperdense, impose d'autres examens complémentaires ou une surveillance. Des cloisons épaisses et mesurables, des calcifications irrégulières ou un bourgeon endokystique, ou encore un aspect multiloculaire sont très suspects et imposent échographie et IRM avec injection de produit de contraste. (la classification tomодensitométrique de Morton Bosniak)

Le cancer nécrosé, volumineux, pose peu de problèmes diagnostiques.

Le diagnostic d'angiomyolipome est, en théorie, facile. La présence de densités négatives avant injection de produit de contraste est pathognomonique.

Parfois, le diagnostic est difficile lorsqu'il y a très peu de graisse.

Dans tous les autres types tumoraux, on recueille des éléments d'orientation.

Les tumeurs papillaires sont classiquement hypovascularisées et de petite dimension. 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 cancer à cellules conventionnelles avec la présence de zones nécrotiques.

L'oncocytome présente typiquement un aspect stellaire en « rayons de roue » cependant, ceci n'est pas spécifique car seulement présent dans 30 % des cas. En pratique, toute lésion tissulaire qui se rehausse après injection de produit de contraste, sans tissu graisseux détectable, est à considérer comme une tumeur solide, potentiellement maligne. Pour le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs malignes, il y a quelques éléments d'orientation.

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 périrénal bilatéral, volumineuses adénopathies rétropéritonéales, les zones tumorales se rehaussent de façon modérée après injection de produit de contraste.

**Tableau II: Classification des masses kystiques du rein d'après bosniak [7]**

<b>TYPE I</b>	Densité hydrique Pas de prise de contraste Limites régulières sans paroi visible	Kyste simple ↓ <b>Aucune surveillance</b>
<b>TYPE II*</b>	Fine (s) cloison (s) (1 à 2 cloisons) Fines calcifications Limites régulières sans paroi visible	Kyste discrètement remanié ↓ <b>Aucune surveillance</b>
<b>TYPE III</b>	Cloisons nombreuses et/ou épaisses Paroi épaisse uniforme Discrètes irrégularités pariétales Calcifications épaisses ou irrégulières Rehaussement de la paroi ou des cloisons	Kyste remanié Kyste multiloculaire Tumeur kystique (cancer ou néphrome kystiques) ↓ <b>Exérèse chirurgicale</b>
<b>TYPE IV</b>	Paroi épaisse et très irrégulière Végétations ou nodules muraux Cloisons épaisses et irrégulières Rehaussement de la composante solide	Carcinome kystique (uni ou multiloculaire) Carcinome massivement nécrosé ↓ <b>Exérèse chirurgicale</b>

*\* La classification distingue également un type IIF (F pour follow-up) correspondant à une lésion intermédiaire entre le type II et III, nécessitant une surveillance annuelle.*

### **3. L'imagerie par résonance magnétique**

L'IRM représente une technique d'imagerie qui peut remplacer la TDM dans un nombre croissant de cas, surtout lorsqu'apparaît une détérioration de la fonction rénale ou présence d'une contre-indication prouvée aux produits de contraste iodés ou bien la répétition des examens TDM sera responsable d'une irradiation importante, en particulier chez les patients jeunes.

Les acquisitions sont réalisées avant injection puis aux temps artériel, et répétées à de multiples reprises aux temps tubulaires et tardifs, jusqu'à 6 à 10 min après injection. Les séquences d'uro-IRM reposent sur des acquisitions coronales en pondération T1, répétées au fur et à mesure de la sécrétion du produit de contraste.

L'amélioration des systèmes d'IRM a permis de réduire l'épaisseur de coupe à 4 à 5 mm, mais l'IRM possède une capacité de résolution en signal supérieure à celle de la TDM. Par exemple, elle peut caractériser les microkystes de moins de 5 mm de diamètre.

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 l'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. Ces deux dernières formes sont plus fréquentes dans les petites lésions.

L'injection de produit de contraste entraîne un rehaussement de signal intense et précoce avec interruption de la différenciation corticomédullaire et plus tardivement un rehaussement de signal moins intense et hétérogène. [7]

#### **4. L'urographie intraveineuse**

Son rôle dans le diagnostic de cancer du rein se limite désormais à une découverte fortuite devant une symptomatologie urinaire. Elle ne permet la visualisation que des lésions volumineuses à développement exorénal et situées sur la convexité du rein ou au niveau du sinus rénal, déformant les cavités pyélocalicielles.

#### **5. L'Artériographie**

Elle n'a plus d'indication, en dehors de cas exceptionnels. 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.

## 6. La biopsie percutanée des tumeurs rénales [7]

La biopsie percutanée d'une tumeur du rein est recommandée :

- pour les masses rénales découvertes dans un contexte de cancer extra-rénal connu (métastases, lymphomes).
- pour les suspicions de cancer rénal non extirpable.
- pour les masses rénales chez les patients à haut risque.
- pour les masses rénales justifiant d'un traitement mini-invasif (radiofréquence, cryoablation).

Elle n'est pas indiquée dans :

- Les cas où l'imagerie porte le diagnostic d'angiomyolipome (risque hémorragique), de carcinome urothélial (risque de dissémination) ou de tumeurs kystiques.

Elle est optionnelle pour les équipes où la prise en charge d'une tumeur du rein est reliée à la connaissance de son type histologique et de son grade.

### **III. Bilan d'extension**

Il repose essentiellement sur le scanner qui est susceptible de se prononcer sur le stade TNM. L'IRM peut aussi être utile chez des patients présentant une insuffisance rénale ou pour évaluer l'extension veineuse d'un thrombus néoplasique ou cruorique.

#### **1. L'extension locorégionale**

Elle est évaluée de façon identique par TDM et par l'IRM.

La TDM reste l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégional et à distance. L'examen doit être réalisé d'une façon rigoureuse, si possible par une acquisition hélicoïdale ou matricielle centrée essentiellement sur l'abdomen. Il doit comprendre une acquisition sans injection de produit de contraste mais aussi une phase artérielle. Une phase médullaire et une phase tardive (14). L'acquisition sans injection de produit de contraste permet d'apprécier la cinétique de rehaussement de lésion. Le temps vasculaire améliore la détection des lésions vasculaires présentant une hyper vascularisation fugace qu'il s'agisse d'anomalies vasculaires ou de localisations synchrones notamment hépatiques. La phase médullaire permet de détecter les petites lésions médullaires et analyse du pédicule veineux alors que la phase tardive permet de faire un bilan des cavités excrétrices.

L'utilisation des acquisitions matricielles permettrait d'apprécier l'infiltration de la graisse avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 93 %, l'extension extracapsulaire dans l'espace périrénal est soupçonnée devant des

spicules ou des nodules dans la graisse périrénale avec un épaissement des fascias périrénaux.

L'examen du pelvis dans le même temps n'est pas nécessaire.

À l'IRM le seul signal fiable de l'extension tumorale dans l'espace périrénal est la présence de travées ou spicules péri-tumorales de signal faible ou intermédiaire en T1 et en T2. Leur détection est augmentée par l'utilisation de séquences avec saturation de graisse et avec injection de produit de contraste pour prouver leur rehaussement, en règle de faible intensité. L'IRM a les mêmes limitations que la TDM. La sensibilité de ce signe est de 60 % à 70 %, la spécificité est supérieure à 94 %. La taille de la tumeur n'est pas un critère fiable.

## **2. L'extension ganglionnaire**

L'extension ganglionnaire est sous évaluée par l'examen échographique.

Lorsqu'elle est visible, il s'agit de masses polycycliques d'échogénicité variable, échogène à hypoéchogène, autour des hiles rénaux et au niveau du rétropéritoine.

À la TDM, classiquement il s'agit de nodules situés autour des gros vaisseaux rétropéritonéaux de densité tissulaire 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 supérieur à 1,5 cm de diamètre est considéré comme suspect de métastase.

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. Des produits de contraste ferromagnétiques spécifiques du réseau lymphatique sont en développement et permettraient d'augmenter la fiabilité pour les lésions voisines de 1 cm.

### **3. L'extension veineuse**

L'atteinte de la veine rénale est parfois difficile à affirmer, la veine cave inférieure est mieux explorée par l'échographie chez un patient bien échogène, en particulier dans son segment rétrohépatique. L'extension cave se produit 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. En revanche, l'analyse de la veine cave inférieure sous rénale est d'appréciation plus difficile en imagerie noir et blanc et nécessite une évaluation doppler. Le codage couleur facilite la localisation exacte de l'extrémité supérieure du thrombus grâce aux flux circulants emplissant la lumière encore

perméable de la veine cave. La présence d'une néovascularisation au sein du thrombus néoplasique est parfois visible en doppler couleur .le niveau de thrombus doit être précisé par une échographie transoesophagienne. Cette dernière permet aussi, si nécessaire, de monitorer le bourgeon en peropératoire. Une compression de la veine cave par une hypertrophie ganglionnaire rétropéritoneale peut être difficile à distinguer d'un thrombus cave.

À la TDM, l'extension veineuse à la veine rénale peut être visualisée directement sous la forme d'un bourgeon tumoral infraliminal élargissant le calibre du vaisseau. Il s'agit d'une masse intraluminaire, hypodense, homogène ou non, se rehaussant après injection de produit de contraste de façon similaire au rehaussement du processus tumoral. La TDM détecte l'existence de plusieurs veines rénales et/ou une extension dans les veines lombaires. Au niveau de la veine cave inférieure, une lacune hypodense, entourée de produit de contraste, est à différencier du phénomène de flux laminaire au temps précoce avant que le sang opacifié des membres inférieurs ne vienne se mêler au sang veineux rénal. Un volumineux bourgeon déforme les contours de la veine cave, dont le calibre est augmenté. Si la TDM permet de soupçonner ou de faire le diagnostic de thrombus dans la veine cave inférieure dans beaucoup de cas, la localisation du thrombus reste imprécise dans le plan axial. Des reconstructions multiplans sont possible sur des machines de dernière génération.

La cavographie a de grosses insuffisances pour ce diagnostic et n'a plus que des indications exceptionnelles.

Le rôle principal de l'IRM dans la 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-hépatique, 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 intracave, avec une bonne résolution et un excellent contraste. L'IRM a une efficacité de 100 % pour 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. La séquence d'angio-IRM avec injection de produit de contraste associant une phase précoce artérielle puis tardive, veineuse, est actuellement proposée avec des résultats satisfaisants à la fois pour les veines rénales et la veine cave inférieure (sensibilité et spécificité de 100 %).

L'IRM distingue un thrombus tumoral d'un thrombus cruorique, qui est fréquemment retrouvé 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.

#### **4. Les métastases**

Elles sont à rechercher par ordre de fréquence au niveau du poumon (50 % à 60 % des formes métastatiques), du médiastin, de l'os, du rein, du foie, de la surrenale et du cerveau.

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

Une acquisition TDM au niveau du thorax est souhaitable dans le cadre du bilan préopératoire bien que ne modifiant pas la prise en charge initiale. L'extension de localisations prévalentes osseuses n'est pas exceptionnelle surtout chez le sujet jeune, la scintigraphie osseuse est la plus utile pour la recherche des localisations secondaires sur l'ensemble du squelette. Lorsqu'une immunothérapie est envisagée, un bilan TDM de l'encéphale est nécessaire. Des localisations secondaires au niveau de la graisse rétro-péritonéale, du pancréas et, d'une façon plus exceptionnelle au niveau de la thyroïde ou du sein ont aussi été décrites. L'aspect des lésions secondaires rénales peut être variable. Bien souvent, elles reproduisent l'aspect tomodensitométrique et le comportement hémodynamique de la lésion primitive.

## **5. Etat du rein controlatéral**

Avant d'envisager une néphrectomie, un bilan fonctionnel du rein controlatéral est essentiel. Il comportera :

Un bilan radiologique : qui se base sur l'aspect échographique et scannographie avec des clichés d'UIV.

La scintigraphie rénale quantitative sera nécessaire au moindre doute, en cas d'atteinte tumorale bilatérale ou de tumeur sur rein unique.

## **6. Place de la médecine nucléaire dans le bilan d'extension**

**[7]**

L'arrivée de la tomographie à émissions de positons (TEP) a permis d'enrichir le bilan d'extension de nombreuses tumeurs cancéreuses. La tomographie par émission de positons au 18 Fluoro-déoxyglucose réalise une imagerie métabolique permettant de mieux évaluer le bilan d'extension tumorale loco-régional et métastatique des cancers. De nombreux types de tumeurs métastatiques sont visibles comme une hyperfixation de traceur.

En uro-oncologie, l'évaluation scintigraphique est gênée par l'excrétion urinaire du traceur. Le traceur utilisé le 18 fluorodeoxyglucose (FDG) est un marqueur d'un hypermétabolisme tissulaire. Le fluor 18 est l'isotope utilisé. Sa demi-vie suffisante lui permet une utilisation courante dans un centre à proximité d'un cyclotron.

Il n'existe pas de consensus sur l'utilisation de la TEP-FDG dans le cadre du cancer du rein.

Il n'existe pas de données suffisantes pour permettre de définir la place dans la caractérisation tissulaire d'une tumeur du rein et dans le bilan d'extension.

La TEP-FDG peut être indiquée pour la recherche de récurrences locales ou de métastases à distance (valeur prédictive positive élevée) lorsqu'il existe un point d'appel (douleurs, images douteuses visualisées sur les examens morphologiques).

Cependant, un examen TEP-FDG négatif ne permet pas d'éliminer une récurrence tumorale (valeur prédictive négative faible).

## **7. L'état général du malade**

Le retentissement général de la maladie peut être mesuré par le « performance status » soit par l'index de Karnofsky, soit par l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance Status).

*-L'index de Karnofsky:*

Index de karnofsky a été conçu pour mesurer l'activité du patient et ses besoins en soins médicaux, notamment pour la chimiothérapie. Il est bien corrélé à l'autonomie (ou à la dépendance) du patient.

Il a été validé par de nombreuses études, de façon générale. Une valeur basse de cet index est assez prédictive d'une évolution rapide du cancer vers la mort de la personne malade. A l'inverse, un taux élevé ne prédit pas vraiment une survie prolongée, l'évolution du cancer pouvant être très rapide. Par contre, la répétition de l'évaluation de cet index permet de juger de l'évolution du cancer.

L'index de Karnofsky permet de classer les patients en groupes (A,B, C) puis ces groupes ont été subdivisés pour former 11 catégories. On peut ainsi parler de l'état du patient en pourcentage du sujet normal au patient décédé.

*-l'ECOG :*

L'ECOG est simple d'utilisation, il a été validé comme facteur pronostique

du cancer du rein. Il comprend 4 grades :

0= activité normale.

1= restreinte dans l'activité physique difficile mais ambulatoire.

2= alité moins de 50 % du temps.

3= complètement alité.

**Tableau III: Index de karnofsky**

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

## **8. Classification du cancer du rein [12]**

A l'issue du diagnostic, il est possible de donner un stade d'extension du cancer.

### **8.1. Classification UICC TNM 2009 et classification OMS 2016.**

L'utilisation de la classification TNM 2009 est recommandée pour la pratique clinique et scientifique.

**Tableau IV: Classification pTNM 2009[12]**

<b>T - Tumeur</b>	
Tx	Non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein
T1a	≤ 4 cm
T1b	> 4 cm et ≤ 7 cm
T2	Tumeur ≤ 7 cm, limitée au rein
T2a	> 7 cm et ≤ 10 cm
T2b	> 10 cm
T3	Tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux 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 contiguité 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
M0	Pas d'atteinte métastatique à distance
M1	Atteinte métastatique à distance

Regroupement des stades TNM :

Stade I :T1 N0 M0

Stade II :T2 N0 M0

Stade III :T3 N0 M0 et T1, T2, T3 N1 M0

Stage IV :T4 N0,N1 M0, tous les T N2 M0 et tous les T N M1

**Tableau V: Classification OMS 2016[12]**

Tumeurs malignes à cellules rénales	Tumeurs mésenchymateuses de l'adulte
Carcinome à cellules claires du rein	Léiomyosarcome (incluant ceux de la veine rénale)
Néoplasie kystique multiloculaire rénale de faible potentiel de malignité	Angiosarcome
Carcinome rénal papillaire	Rhabdomyosarcome
Carcinome rénal associé à la HLRCC	Histiocytofibrome malin
Carcinome à cellules chromophores	Hémangiopéricytome
Carcinome des tubes collecteurs	Ostéosarcome
Carcinome du rein médullaire	Angiomyolipome
Carcinome associé aux translocations MITF	Angiomyolipome épithélioïde
Carcinome lié un déficit en succinate déshydrogénase (SDHB)	Léiomyome
Carcinome tubuleux et mucineux à cellules fusiformes	Hémangiome
Carcinome tubulo-kystique	Lymphangiome
Carcinome associé à la maladie kystique acquise	Tumeur à cellules juxtaglomérulaires
Carcinome rénal papillaire à cellules claires	Tumeur interstitielle rénale médullaire
Carcinome inclassé	Schwannome
	Tumeur fibreuse solitaire
Tumeurs métanéphriques	Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses
Adénome métanéphrique	Néphrome kystique
Adénofibrome métanéphrique	Tumeur mixte épithéliale et stromale
Tumeur stromale métanéphrique	Synoviosarcome
Tumeurs néphroblastiques	Tumeurs neuroendocrines
Restes néphrogéniques	Tumeur carcinoïde
Néphroblastome	Carcinome neuroendocrine
	Tumeur primitive de neuroectodermiques
	Neuroblastome
	Phéochromocytome
Tumeurs mésenchymateuses de l'enfant	Tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques
Sarcome à cellules claires	Lymphome
Tumeur rhabdoïde	Leucémie
Néphrome mésoblastique congénital	Plasmocytome
Tumeur rénale ossifiante de l'enfant	
	Tumeurs germinales
	Tératome
	Choriocarcinome
	Tumeurs métastatiques

## 8.2. Le grade de Führman

Le grade de Fuhrman semble être actuellement le grade le plus fiable et dont le rôle pronostique a été le mieux étudié.

Il tient compte de la taille, du contour nucléaire et de la taille des nucléoles.

Il définit le caractère différencié ou non des cellules tumorales.

## **9. Facteurs Pronostiques [12]**

### ❖ Facteurs cliniques :

Performans status, symptômes locaux, symptômes systémiques, cachexie.

### ❖ Facteurs biologiques :

Hémoglobine, calcémie corrigée, LDH, CRP, plaquettes

### ❖ Facteurs anatomiques : classification TNM :

Taille tumorale, franchissement de la capsule rénale, envahissement veineux, envahissement de la graisse du sinus ou péri-rénale, envahissement surrénalien, envahissement ganglionnaire ou métastases à distance.

### ❖ Facteurs histologiques :

Les facteurs histopronostiques doivent être rapportés dans le compte rendu du pathologiste. Ce sont :

- le sous-type histologique (les carcinomes à cellules claires du rein étant de plus mauvais pronostic que les carcinomes papillaires ou les carcinomes chromophobes)
- le grade nucléaire de Fuhrman/grade nucléolaire de l'ISUP ;
- la présence d'une composante sarcomatoïde ou rhabdoïde ;

- la présence d'embolies vasculaires microscopiques ;
- la présence de nécrose ;
- l'envahissement du système collecteur.
- le stade pTNM

❖ Facteurs moléculaires :

Anhydrase carbonique IX (CaIX), les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), les facteurs induits par l'hypoxie (HIF), p53, PTEN, CadhérineE, CD44.

❖ Systèmes pronostiques et nomogrammes :

Des systèmes pronostiques et des nomogrammes combinant des facteurs pronostiques indépendants ont été récemment développés.

Il a été démontré que ces systèmes sont plus précis que le stade TNM ou le grade de Fuhrman seul pour prédire la survie.[7]

# Traitement



# **I. Modalités thérapeutiques**

L'objectif de toute chirurgie oncologique est d'exciser toute tumeur avec une marge de sécurité suffisante.

La néphrectomie totale élargie (NTE) est le traitement de référence du cancer du rein localisé, et c'était le traitement de référence dans notre travail puisque 74% des patients opérés ont bénéficiés d'une NTE.

## **1. La néphrectomie totale élargie**

Deux types de techniques peuvent être discutés, la néphrectomie élargie à ciel ouvert et la néphrectomie laparoscopique. Elle se définit par une ligature première du pédicule rénal, exérèse en bloc du fascia de Gérota avec le rein et la surrénale, et un curage ganglionnaire s'étendant des piliers du diaphragme jusqu'à la bifurcation aortique [13,14]. La néphrectomie totale élargie reste actuellement le traitement de référence pour les carcinomes à cellules rénales non métastatiques, classiquement confinés à l'organe ou localement avancés.

Les études randomisées récentes, montrent un gain de survie, bien que modeste, en cas de néphrectomie en préalable à l'immunothérapie, ce qui a permis d'élargir les indications aux formes métastatiques [13].

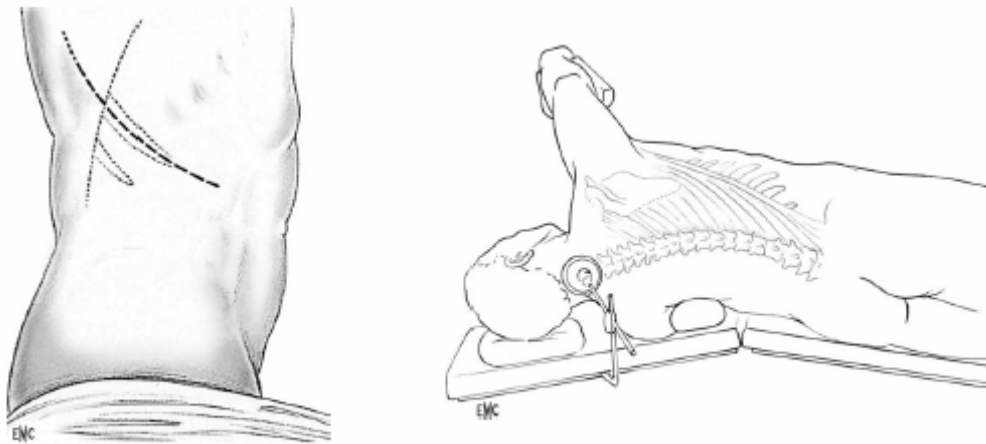
### **1.1. Chirurgie à ciel ouvert**

Les techniques de néphrectomie pour cancer diffèrent selon le mode d'exposition des lésions et sont également fonction des différentes voies d'abord. Pour la voie d'abord deux choix s'offrent le plus souvent : la

lombotomie et la voie transpéritonéale.

- **La lombotomie : (Figure 9)**

Raisonnement, la lombotomie ne peut s'adresser qu'à des tumeurs périphériques et de petite taille, et chez le sujet obèse. Le malade est installé en décubitus latéral, et l'incision est centrée sur la 11<sup>ème</sup> côte [13-15].



**Figure 9: Incision sur la onzième cote et installation du malade en lombotomie[15]**

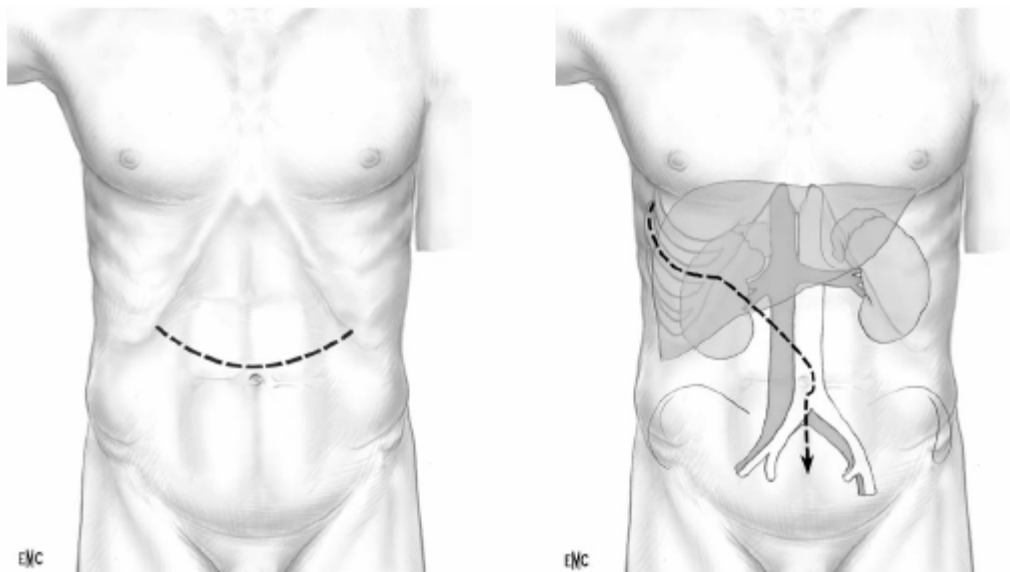
- **La voie transpéritonéale :(Figure10)**

Elle peut être transversale ou médiane. L'incision transversale donne un excellent jour pour les néphrectomies de cancers [15]. Aucune différence en termes de survie à 5 ans, n'a été trouvée entre les deux voies. Mais l'étude de Battaglia et coll. S'est par ailleurs montrée en faveur de la lombotomie : une durée significativement moindre (59 vs 84 min), des pertes significativement plus faibles (502 vs 648 ml), durée d'hospitalisation plus courte (6.8 vs 8.2

jours), et un taux de complications périopératoires plus faible (6 vs 13.6%) [16].

- **La thoraco-phréno-laparotomie :**

Est rarement utilisée, essentiellement dans le cas des volumineuses tumeurs du pôle supérieur et devant des problèmes très exceptionnels d'envahissements pariétaux [13-15].



**Figure 10: A gauche tracé de l'incision transversale d'une dixième côte à l'autre, et à droite incision thoraco-phréno-laparotomie. [15]**

- **La lymphadenectomie :**

La fréquence de l'envahissement ganglionnaire est d'environ 15 à 20%.

Les patients au stade localisé de cancer ont une incidence basse de 2 à 9% contre 45% en cas de tumeurs localement avancées ou en cas de métastases [14].

Actuellement, aucune méthode d'imagerie ne permet d'identifier avec précision l'atteinte ganglionnaire avant la chirurgie, et ceci confirme l'intérêt de la lymphadenectomie pour la classification et l'évaluation du pronostic [14]. Dans les anciennes études rétrospectives, la fréquence des récidives locales est plus faible si une lymphadenectomie est associée à la NTE, cependant dans des séries plus récentes les récidives locales sont rares même si elle n'est pas réalisée [17].

En terme de survie, l'étude prospective randomisée réalisée par l'European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC), ne montrait pas de prolongation en terme de survie à 5 ans qu'un curage soit réalisé ou non [13,14].

- **Les complications :**

Le taux de complications est acceptable, et la principale complication est l'effraction splénique dans le cas des tumeurs du pôle supérieur du rein gauche [7]. Les autres complications sont représentées par les hématomes et les lymphocèles. Aucune complication n'a été mentionnée au cours de la réalisation de la NTE chez les malades de notre série.

## **1.2. La laparoscopie**

La voie d'abord laparoscopique représente une alternative à la chirurgie conventionnelle pour le traitement des tumeurs malignes du rein. Le premier cas de néphrectomie élargie laparoscopique, a été rapporté en 1991 par Clayman, et depuis le temps elle a connu un important essor.

- **Indications [7] :**

Il semble exister un consensus pour une limitation de l'abord laparoscopique aux tumeurs de stade T1, T2 N0 M0. La taille de 5 cm avait été limite a été fixée de façon empirique, et avec l'expérience croissante des opérateurs, la taille de la tumeur ne semble plus représenter une limite catégorique à elle seule.

La taille maximale constatée a été de 12 cm à 13 cm.

Plusieurs cas de tumeurs de stade T3 traitées par voie laparoscopique ont été rapportés et certifiés en marges d'exérèse saines.

Les critères d'extension tumorale semblent plus importants pour contre indiquer l'approche laparoscopique : dépassement des limites du fascia de Gérota, extension veineuse jusqu'à l'axe cave, adénopathies pédiculaires.

Toutefois, l'approche laparoscopique peut être indiquée pour pratiquer une néphrectomie élargie de réduction dans le cadre d'une tumeur rénale métastatique et permettre une immunothérapie seconde précoce. Le délai avant l'immunothérapie serait réduit grâce à l'approche laparoscopique mais les conditions techniques de la néphrectomie par cette voie peuvent être difficiles en raison de la taille de la tumeur et du niveau de l'extension locale.

- **Technique : [7]**

Les patients sont installés en décubitus latéral, après badigeonnage et drapage, l'intervention débute par une mini laparotomie de 2 cm en

paraombilical, suivie de l'introduction d'un premier trocart de 10mm ; après insufflation de CO<sub>2</sub>, les autres trocars sont introduits sous contrôle de la vue (un trocart de 10 mm dans l'hypochondre homolatéral, un trocart de 5mm dans la fosse iliaque et un trocart de 5 mm dans le flanc à hauteur de l'ombilic).

Décollement du colon homolatéral, puis abord du rétro péritoine. Elle est réalisable par deux voies d'abord différentes, et permettent toutes les deux de respecter les principes de cette chirurgie.

- **Voie retropéritonéale ou lomboscopie :**

Utilise l'espace para rénal et permet un accès plus rapide au pédicule rénal, mais elle peut représenter en revanche une limite à la dissection des tumeurs volumineuses et principalement si le développement est polaire supérieur et antérieur [7].

- **Voie transpéritonéale ou la coelioscopie :**

L'espace de travail est créé par insufflation de CO<sub>2</sub>, et offre un espace de travail plus large pour la libération de la tumeur surtout si elle est volumineuse, elle permet aussi l'inspection des organes abdominaux et la recherche de métastases.

• **Les complications :**

– Les complications majeures sont essentiellement de type vasculaire lors de la dissection pédiculaire, obligeant le chirurgien à faire une conversion.

– Clippage d'une mauvaise artère, principalement à gauche.

– Lésions traumatiques du colon et du grêle.

– Chez les patients obèses, il existe une relation durée opératoire – complications peropératoires, et leur indice de masse corporelle [18], sans retentissement sur les résultats.

Mais pour certains auteurs, l'obésité est une contre indication à la voie laparoscopique.

**Tableau VI: Recommandations pour la néphrectomie totale chez les patients T1-T2 N0M0v [12]**

Recommandations pour la néphrectomie totale chez les patients T1-T2 N0M0	Grade
Si elle est possible, la néphrectomie partielle est recommandée pour les tumeurs T1b	B
La néphrectomie totale est recommandée pour les tumeurs localisées du rein (stades T1-T2 N0M0) pour lesquelles une chirurgie partielle n'est pas réalisable	C
La laparoscopie est la voie d'abord de choix pour la réalisation d'une néphrectomie totale pour les cancers limités au rein (stades T1-T2 N0M0) quand une chirurgie partielle n'est pas réalisable	C
L'ablation de la surrénale n'est pas recommandée s'il n'y a pas d'envahissement constaté en per-opératoire ou sur l'imagerie préopératoire	B
Le curage ganglionnaire n'est pas recommandé chez les patients N0	A

## **2. La chirurgie conservatrice**

La chirurgie conservatrice pour tumeur du rein a été décrite en 1887 par Czerny, et était responsable d'une mortalité importante. Depuis l'an 2000 les très bons résultats publiés en terme technique et carcinologique ont permis à la chirurgie conservatrice de faire partie de l'arsenal thérapeutique.

### **2.1. Indications**

Les indications peuvent être divisées en 2 groupes : indications impératives et les indications électives.

#### **✚ Les indications impératives :**

A leur tour peuvent être divisées en indications absolues et relatives.

##### **- Les Indications absolues : [19-20]**

- Tumeur sur rein unique anatomique ou fonctionnel secondaire à une agénésie rénale unilatérale, une néphrectomie controlatérale antérieure ou dans le cas d'une altération de la fonction rénale par une pathologie bénigne,
- Insuffisance rénale sévère,
- Atteinte tumorale bilatérale.

##### **- Les Indications relatives : [19,20]**

- Patients porteurs d'une maladie qui peut compromettre la fonction du rein restant:

- Maladie lithiasique,
- Pyélonéphrite chronique,
- Sténose de l'artère rénale, reflux vésico-urétral,
- Pathologie systémique.

### Les indications électives :

Il s'agit de petites tumeurs de moins de 4cm souvent de découverte fortuite, unilatérale, localisées avec un rein controlatéral sain [19,21,22].

## **2.2. Techniques**

Avant la pratique d'une chirurgie conservatrice, la réalisation d'un examen d'imagerie de grande qualité est indispensable : tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique avec étude des vaisseaux et des rapports entre plan profond et tumeur.

Néphrectomie partielle par voie conventionnelle :

Les techniques opératoires adoptées dépendent du siège de la tumeur. Elles varient de la néphrectomie polaire (supérieure ou inférieure) réglée, pour les tumeurs polaires à la résection cunéiforme pour les tumeurs localisées à la partie médiane du rein. La distance minimale de la marge parenchymateuse est controversée. Dans une étude rétrospective récente, les auteurs ont étudié la corrélation entre la distance séparant la capsule de la tumeur et le risque de récurrence locale. Les résultats montrent que le risque est effectivement corrélé, nul dans le groupe des marges de moins de 5 mm et de 15 % lorsque la marge

est de moins de 2mm [23]

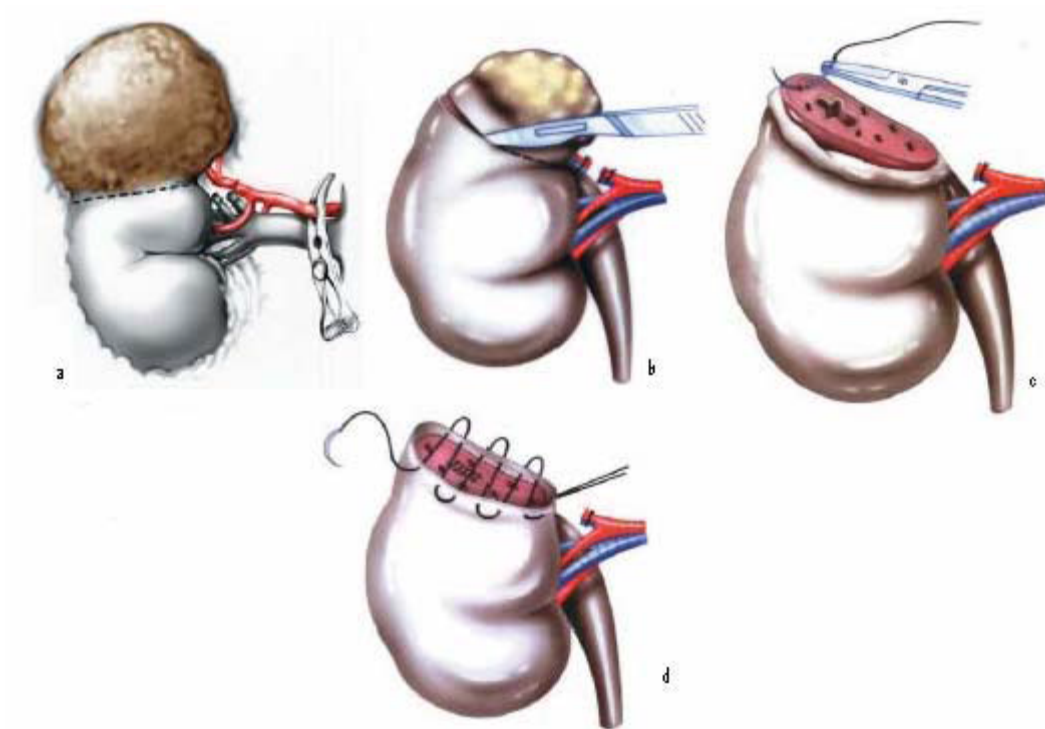
La néphrectomie partielle par voie laparoscopique (NPL) :

Les indications de la néphrectomie partielle laparoscopique sont :

Tumeur de moins de 4cm, unilatéral, unique et loin du hile [19-24]. Récemment, la néphrectomie partielle laparoscopique a pris une place très importante dans le traitement des patients ayant des petites masses rénales, avec des résultats oncologiques et fonctionnelles à moyen terme qui sont excellent. Depuis septembre 1999, GILL et coll. [25] ont réalisés 557 (NPL) pour des masses rénales suspectes. Parmi ces malades, 58 patients ont complétés 5 ans depuis la chirurgie, avec des résultats très intéressants : une survie globale et spécifique à 5 ans, respectivement de 86% et 100%, un taux de récurrence locale à 2,7%, et un taux de récurrence à distance de 0%.

Simple énucléation pour les tumeurs de stade T1a [26].

L'énucléation avec une marge de sécurité de 5mm autour de la pseudocapsule est une technique tout à fait sûre, notamment pour les tumeurs de moins de 3cm.



**Figure 11: Schémas des différentes étapes de la néphrectomie partielle**

*a- clippage des vaisseaux / b- section parenchymateuse / c- suture de la tige caliciale /d-suture de la capsule [27]*

### **2.3. Les complications**

Les principales complications postopératoires de la néphrectomie partielle sont la fistule urinaire, l'insuffisance rénale aiguë, l'infection et l'hémorragie.

**Tableau VII: Recommandations de la néphrectomie partielle CCAFU [12]**

Synthèse du niveau de preuve	Grade
La néphrectomie partielle assure une survie similaire à la néphrectomie totale pour les tumeurs T1a $\leq$ 4 cm	2a
La néphrectomie partielle peut être réalisée par voie ouverte, laparoscopique, ou avec assistance robotique selon l'expertise du chirurgien et le plateau technique disponible	2b
La voie mini-invasive est moins morbide que la voie ouverte	2b

Recommandations	Grade
La néphrectomie partielle est le traitement de première intention des tumeurs T1a lorsqu'elle est techniquement faisable avec une morbidité acceptable	B
Elle peut être faite par voie ouverte, laparoscopique, ou par assistance robotique	B

### **3. Les techniques mini-invasives**

L'incidence croissante des diagnostics de tumeurs rénales de petite taille, asymptomatiques, a relancé le débat sur la justification et l'intérêt de la chirurgie conservatrice. Alors même que ce type de chirurgie a montré des résultats pour les tumeurs de moins de 40mm, en terme de survie, superposables à ceux de la chirurgie radicale, se sont développées des techniques mini invasives qui visaient deux objectifs :

Plus d'épargne parenchymateuse et faible morbidité.

Différentes voies utilisant la cryothérapie, la radio fréquence, ou les microondes sont en cours d'exploration. Les résultats cliniques préliminaires semblent prometteurs, mais les critères d'évaluation de l'efficacité de ces traitements restent à évaluer, ainsi que les résultats eux même en terme de survie, qui nécessitent des études plus longues.

### **3.1. La cryothérapie**

Durant la cryothérapie, les tissus sont détruits par l'introduction d'une sonde congelée dans les tissus cibles [28]. L'ensemble des études publiées dans la littérature confirment la faisabilité technique, la parfaite tolérance au traitement, l'absence de mortalité et sa faible morbidité [29]. Mais la limite de ces études était le nombre de patients étudiés et la durée du suivi [28]. La plus récente des études, publiée en 2006 par Hegarty, réalisée sur 60 patients traités par cryothérapie et suivi par une IRM en post opératoire, le 3ème, 6ème, et 12ème mois puis une fois par an pendant 5 ans, avait de très bons résultats ; la survie globale et spécifique à 5 ans était 82% et 100% respectivement [30]. Pour les patients porteurs d'un cancer du rein, et chez qui la néphrectomie partielle ne peut être réalisée pour raison de co-morbidité importante, la cryothérapie reste une très bonne alternative.

-Complications de l'ablation tumorale par cryothérapie :

Les complications varient en fonction de la voie d'abord.

Atwell et al, sur 115 patients traités par cryothérapie percutanée retrouvait

6% de complications majeures incluant 3 cas d'hémorragie nécessitant une embolisation et deux caillotages nécessitant une dérivation urinaire (31). Hegarty et al, trouvait un taux de complications de 11 % par voie percutanée également (32). Il n'existe pas de différence de complications entre la technique laparoscopique ou percutanée.

Les principaux effets indésirables sont représentés par les paresthésies sur le point de ponction (5 % des cas) (33).

### **3.2. La radio fréquence**

Le principe de la radio fréquence repose sur la création au sein du tissu d'une agitation ionique produisant une température supérieure à 45°C à l'aide d'une sonde, et parallèlement à l'augmentation de la chaleur, il se produit un phénomène de dessiccation qui conduit à la mort cellulaire [28]. Elle peut être réalisée par voie percutanée ou laparoscopique en fonction de la taille tumorale, comme elle peut être réalisée seule ou associée à une néphrectomie partielle. Les avantages de la voie laparoscopique, sont la précision de la mise en place de la sonde, la réduction du risque de lésion des organes de voisinage, et en plus la possibilité de réaliser une biopsie de la lésion ou même une exérèse complète de la tumeur [34]. Dans la plupart des cas, l'ablation par radio fréquence est réalisée pour des tumeurs de moins de 4cm, chez des patients ayant une fonction rénale altérée, des patients avec un risque de développement d'autres tumeurs (maladie de VON HIPPEL LINDAU) et chez les patients qui ont une comorbidité importante [28,29]. Une étude récente portant sur 78 malades porteurs d'un cancer du rein traité par radio fréquence, a montré une survie spécifique à 25 mois de 98.5% et une survie globale à 92.3% [35]. Il a été

conclu la faisabilité et la reproductibilité de la technique, mais il est indispensable d'interpréter avec une grande prudence ces résultats et d'essayer de les confirmer par des études portant sur un grand nombre de malades et un suivi plus long [28].

-Complications de l'ablation tumorale par radiofréquence :

Compte tenu de la lésion de coagulation induite, l'hémorragie est une complication rare (36).

Une étude multicentrique effectuée par Johnson retrouvait un taux de complications de 8,3 % dont trois complications considérées comme majeures (occlusion du grêle, sténose de la jonction pyélo-urétérale entraînant une perte du rein et une fistule urinaire) (37). Bird et al, a décrit une série comparative de radiofréquence laparoscopique et de chirurgie partielle du rein. Les complications chirurgicales per et postopératoires étaient aussi fréquentes (8,2 % pour la radiofréquence laparoscopique vs 12 % pour la chirurgie partielle) (38).

La fonction rénale ne semble pas significativement altérée par la radiofréquence (38).

### **3.3. Les micro-ondes**

Le principe de coagulation des tissus par utilisation de micro-ondes a été initialement décrit, en urologie clinique, au Japon, dans le cadre de la chirurgie rénale conservatrice. Les micro-ondes, dont la fréquence est de 2450 MHz, sont générées par un magnétron et transmises par un câble à l'électrode de traitement

implantée dans la tumeur. Ceci permet d'élever la température des tissus et d'entraîner la mort cellulaire [29].

### **3.4. Coagulation interstitielle par laser**

En insérant des fibres laser à nu, la pointe directement dans le tissu, l'énergie du laser peut être utilisée pour l'ablation des tissus focaux par une combinaison de cavitation et des procédés thermiques. Les deux néodymes: yttrium-aluminium grenat (Nd: YAG, 1064 nm) lasers et lasers à l'iode (830 à 980 nm) ont été utilisés expérimentalement et chez des patients sélectionnés pour l'application au niveau interstitielle (39-40). La nécrose a été obtenue avec des températures dose dépendantes, le cible arrivant jusqu'à 85 ° C, mais de petites zones à coloration NADH positifs documentés systématiquement viables correspondents à un tissu résiduel (40). L'utilisation de lasers de diffusion et de multiples traitements de laser à fibre pourrait apporter des améliorations. Par ailleurs, le succès du traitement dépend aussi de la livraison précise de la fibre laser à la zone cible, avec un système de stabilisation de la sonde lors de la livraison d'énergie pour compenser les mouvements respiratoires, et en temps réel le suivi de l'effet du traitement.

### **3.5. Les ultrasons focalisés de haute intensité**

Quand une onde ultrasonore se propage dans les tissus biologiques, elle est progressivement absorbée et l'énergie est convertie en chaleur. Si le faisceau d'ultrasons est amené à une concentration précise pénètre à une profondeur choisie dans le corps, la haute densité d'énergie produite dans cette région donne des températures dépassant le seuil de la dénaturation des protéines. En

conséquence, la nécrose survient. L'énergie diminue fortement en dehors de la zone focale de telle sorte que les tissus environnants restent intacts. L'utilisation de ces principes physiques oriente vers un nouveau prospect dans l'ablation des tissus par une thérapie ciblée minimalement invasive à partir d'une approche extracorporelle. La taille et la localisation de la région d'ablation dépend de la forme de l'élément piézoélectrique de son système de focalisation, la fréquence des ultrasons, la durée d'exposition, le coefficient d'absorption des tissus cibles, et de son intensité in situ (41). Avec des intensités plus élevée ( $> 3500 \text{ W / cm}^3$ ) se produisent des phénomènes de cavitation, qui sont plus difficiles à contrôler. Dans une multitude d'études expérimentales, l'utilisation des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) dans le traitement des tumeurs malignes n'entraîne pas la diffusion des cellules tumorales ou une augmentation du taux de métastases (42).

Certaines des premières tentatives de l'HIFU extracorporelle du tissu rénal ont utilisé un système fait de multiples éléments piézoélectriques arrangé sur un disque concave qui cible une zone de contact commun. Conçue à partir de lithotriteurs piézo-électriques, ils ont généré des intensités au-delà de  $10\,000 \text{ W / cm}^3$ , et donc entraînent des cavitations. Les études sur les reins de porc et des essais cliniques ont démontré des lésions rénales (43), et donc ce système s'est avéré peu fiable pour une utilisation clinique.

Tous les systèmes actuellement utilisés à des fins thérapeutiques ont des transducteurs d'HIFU unique, qui sont axés soit en ayant une forme concave ou avec des lentilles acoustiques. Les premiers sont petits et ont été employées principalement pour l'utilisation clinique intracavitaire, tels que transrectale

HIFU dans la prostate (41). Quand les distances focales sont plus petites, des fréquences dans la gamme de 3 à 4 MHz peuvent être utilisées. Ils produisent des lésions plus petites, mais mieux définies. Un système de ce type a été développé pour utilisation laparoscopique, ce qui permet chez le porc l'ablation partielle sans endommager les structures environnantes (44).

### **3.6. Les indications et les contre-indications du traitement ablatif**

#### **✚ Les indications du traitement ablatif sont :**

- Les petites tumeurs corticales chez les patients âgés.
- Patients à risque génétiques de développement de tumeurs multiples.
- Les tumeurs bilatérales (45).
- Les patients présentant un rein unique (fonctionnel ou anatomique) et plus particulièrement les patients ayant bénéficié d'une néphrectomie pour tumeur (46).

Il existe peu de contre-indications absolues aux traitements ablatifs à part les troubles sévères de la coagulation.

#### **✚ Les autres contre-indications sont relatives :**

- Espérance de vie courte rendant un traitement inutile.
- Situations à risque d'échec ou de complications :
  - \* Tumeurs de grande taille > 4 cm de diamètre pouvant nécessiter des

traitements itératifs, de multiples sondes ou des procédures plus complexes et morbides.

\*Tumeurs hilaires ou proches des cavités en particulier de l'uretère proximal. La cryothérapie semble moins agressive sur la voie excrétrice que la radiofréquence.

**Tableau VIII: Recommandations des thérapies ablatives CCAFU [12]**

Synthèse du niveau de preuve	Grade
Des études de faible niveau de preuve suggèrent que le taux de récurrence est plus élevé pour les thermo-ablations que pour la néphrectomie partielle	3
Selon ces mêmes études, il semblerait que les thermo-ablations soient moins morbides que la néphrectomie partielle	3

Recommandations	Grade
Les thérapies ablatives (radiofréquence et cryothérapie) peuvent être proposées pour traiter des petites tumeurs rénales chez les patients âgés avec des comorbidités qui ne sont pas de bons candidats à la chirurgie	C
Le niveau de preuve est insuffisant pour privilégier une technique, ou une voie d'abord par rapport à une autre	C

## **4. Les thérapeutiques non chirurgicales**

### **4.1. Hormonothérapie**

Les bases de l'hormonothérapie dans le cancer du rein remontent à 1949 où Kirkman a démontré l'efficacité de ce traitement contre les tumeurs du rein induites par les œstrogènes chez les hamsters. Ces bases expérimentales ont été suivies par de nombreuses études cliniques utilisant les progestatifs tels que l'acétate de médroxy progestérone, des antiœstrogènes tels que le tamoxifène ou les antiandrogènes tels que le flutamide, et n'ont donné que des résultats anecdotiques avec un taux de réponse qui se situe entre 2 et 3% [7,46].

### **4.2. Chimiothérapie**

Le cancer du rein est hautement résistant à la chimiothérapie (CTH) systémique, et aucun agent ne peut être considéré comme standard.

Aucune étude randomisée n'a montré de bénéfice en terme de survie suite à la chimiothérapie ; toute fois, quelques réponses significatives à la vinblastine ont incités à utiliser cet agent [7]. Une étude réalisée par Stadler et coll, a montré que l'association gemcitabine-fluorouracil a donné de bons résultats avec un taux de réponse à 17% et survie globale à 12.5 mois [48]. La résistance à la chimiothérapie pourrait être expliquée par l'expression du gène MDR1 (multidrug resistant 1) par les cellules tumorales [7,47].

### **4.3. La radiothérapie**

La place de la RTH dans le traitement du cancer rénal est très discutée, elle n'est en aucun cas un traitement curatif. Elle n'est envisagée que dans

l'hypothèse d'un geste chirurgical [49].

- En préopératoire, la RTH peut réduire le volume tumoral et éviter l'essaimage peropératoire, mais elle n'améliorera pas la survie.

- En postopératoire, elle a pour but d'éviter les récurrences locales ou d'éradiquer une tumeur non complètement réséquée ou des ganglions laissés en place.

La place de la RTH postopératoire est très discutée dans les cancers du rein puisque des études récentes ne retrouvent aucun avantage à l'irradiation en postopératoire [49, 50]. Les métastases du cancer du rein sont généralement radiorésistantes, La RTH garde quelques indications essentiellement dans le cadre d'un traitement palliatif symptomatique. En cas de métastases osseuses algiques, une réponse sur la symptomatologie douloureuse est obtenue dans 50 à 70% des cas [50]. Chez l'adulte jeune, la RTH dans les tumeurs de Wilms reste controversée en raison d'une moindre efficacité, mais il paraît nécessaire de la combiner à une CTH car le pronostic de ces tumeurs est plus sévère que celui de l'adénocarcinome [50].

La radiothérapie peut également être maintenant ciblée (le cyberknife), qui permet de faire des irradiations très focalisées en une ou deux séances pour détruire des lésions.

#### **4.4. Immunothérapie**

\*Les interférons (INF) :

Les interférons sont des cytokines présents dans l'organisme, dans les

circonstances physiologiques normales, quoique à des taux faibles. Ils sont secrétés à des taux élevés suite à l'exposition à différents types de stimuli (ex : virus). Les caractéristiques principales de ces molécules sont l'inhibition de la réplication de nombreux virus, une activité antiproliférative sur les lignées des cellules cancéreuses et une action immuno-modulatrice. L'interféron  $\alpha$  a été retenu en Europe comme traitement du cancer du rein, avec des taux de réponse moyen de 11 à 15% [51]. Deux études randomisées ont rapporté des bénéfices modestes mais significatifs en terme de survie chez les patients traités par INF $\alpha$ .

La première compare INF $\alpha$  au medroxy progestérone, et a montré un gain de survie de 3 mois pour l'INF $\alpha$ , la deuxième a comparé l'association INF $\alpha$ +vinblastine à la vinblastine seule; un gain de survie de 6 mois a été rapporté en cas d'association [7,51].

- L'interleukine 2 (IL2) :

L'IL2 est une glycoprotéine sécrétée principalement par les cellules T CD4, mais aussi par les cellules T CD8, et les grands lymphocytes granulaires ayant comme action la stimulation des cellules tueuses, qui secrètent différentes cytokines comme l'INF $\alpha$ , facteur de nécrose tumorale (TNF $\alpha$ ) et le granulocyte macrophage colony stimulating factor. L'administration de dose élevée d'IL2 (600000-720000 UI/Kg/8h en bolus pendant 5 jours) est le seul traitement approuvé par l'USA Food and Drug Administration (FDA), pour le traitement du cancer du rein [51,52].

Par contre, il n'a pas été démontré un avantage en terme de survie par l'utilisation de l'IL2, parce que aucune étude jusqu'ici n'a analysé l'impact de

l'IL2 seule par rapport à un groupe contrôle [51,52]. Les effets secondaires de l'IL2 sont plus lourds que ceux de l'INF $\alpha$ . Ils sont dose dépendant, et se manifestent par une hypotension avec rétention hydrique, des troubles du rythme cardiaque, avec parfois une ischémie myocardique, nausées, vomissements, thrombopénie, dyspnée, syndrome grippal, anémie, voir une insuffisance rénale, et une mortalité liée au traitement supérieure à 4% [7,52].

- Associations interférons + interleukine :

Plusieurs essais se sont intéressés aux traitements combinés. La combinaison la plus intéressante est l'association d'IL2 et l'INF $\alpha$ . L'étude qui fait référence dans ce domaine est l'étude française CRECY [53], qui a comparé IL2+INF $\alpha$  versus IL2 seule versus INF $\alpha$  seule. Les résultats sont représentés dans le tableau(9).

**Tableau IX: Résultats du protocole CRECY [54]**

	IL2	INF	IL2+INF
Taux de réponse en %	6,5	7,5	18,6
Survie à 1 an sans événement	15	12	20
Survie globale	12	13	17

L'essai CRESY a permis de conclure que :

- Les traitements par IL2 et/ou IFN $\alpha$  permettent une régression tumorale significative chez une petite minorité des malades traités,

- Ces régressions sont généralement provoquées par l'association des deux cytokines plutôt que par les traitements utilisant une seule cytokine,

-L'association confère un taux de réponse de 18.6%, et une survie à 1an de 20%. Mais, elle n'a pas démontré de bénéfice en terme de survie globale par rapport à chaque cytokine utilisée seule [7,54].

Enfin, très récemment, une étude a démontré un avantage en terme de survie en faveur d'une association complexe d'IL2, INF $\alpha$ , 5 FLUORO URACILE plus ou moins ACIDE RETINOIQUE par rapport à un groupe traité par INF $\alpha$  et VINBLASTINE [7].

#### **4.5. Les nouvelles molécules**

Actuellement, de nouvelles molécules issues de biotechnologie sont en développement cliniques avec des résultats qui semblent encourageant pour plusieurs d'entre elles.

- Sunitinib :

C'est une molécule inhibitrice de la tyrosine kinase, qui a une action anti VEGF (vascular endothelial growth factor), anti PDGFR (platelet-derived growth factor receptor), anti c-KIT, et Flt-3 (fms like tyrosine kinase). Une étude portant sur 750 cas a montré que les patients traités par Sunitinib (sutent\*) ont eu un gain de survie de 11 mois, et un taux de réponse à 31%, alors que ceux traités par INF $\alpha$  ont eu un gain de survie de 5mois et un taux de réponse à 6% [55]. Dans une autre étude, les taux de réponse étaient à 31% en cas de traitement par sunitinib contre 9% en cas de traitement par INF $\alpha$  [7]. Les effets

secondaires liés au traitement sont à type de : neutropénie, leucopénie, diarrhée, nausées, vomissements, hypertension, syndrome main pied. Ils étaient plus fréquents dans le groupe du Sunitinib que le groupe INF $\alpha$  [7, 55,56].

Actuellement, le (sutent\*) est approuvé aux états unis et en Europe pour le traitement du cancer du rein métastatique [54].

- Sorafenib ou le Bay 43-9006 :

A une action anti VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, Flt-3, c KIT. L'étude TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial), a montré un gain de survie de 5.5 mois chez les patients qui ont reçu Sorafenib par rapport à un placebo [57]. Les effets secondaires décrits sont : réaction allergique cutanée, diarrhée, fatigue, et hypertension ; mais tous ces effets étaient facilement maniabilisés [51-57].

Le Sorafenib (Nexavar\*) a aussi été approuvé aux états unis pour le traitement du cancer du rein et en Europe chez les patients ayant eu un échec du traitement par INF $\alpha$  ou IL2 [54].

Plusieurs autres molécules sont en cours d'études :

- Axitinib (AG 013736) :

Inhibiteur de la tyrosine kinase, a une action anti VEGF et anti PDGFR ; qui a donné des résultats meilleurs que le Sorafenib comme traitement de seconde ligne [58].

- Temsirolimus (CCI-779) :

Inhibiteur de mTOR (mammalian target of rapamycin), une étude récente comparant Temsirolimus avec INF $\alpha$ , a montré un gain de survie de 10.9 mois.

- ABX-EGF :

Anticorps monoclonal humanise EGFR spécifique [7-51].

f-Les greffes de cellules souches allogéniques :

Child [59] a présenté une série de 19 patients néphrectomisés, prétraités pour la plupart par cytokines. Les patients après avoir reçu un conditionnement par endoxan+fludarabine+/- globuline anti lymphocytaire, ont reçu une greffe de moelle. La moelle provenait d'un donneur HLA identique pour 17 patients, alors que pour les autres patients, il existait une incompatibilité sur un locus HLA.

Tous les patients ont reçu de la ciclosporine pour éviter une réaction du greffon contre l'hôte. Elle a été arrêtée dès que possible en post greffe en l'absence de rejet de la moelle. En terme d'efficacité thérapeutique, 10 patients (53%) ont obtenu une réponse objective dont 3 remissions complètes et 7 partielles (presque de moitié) sur des sites pulmonaires, médiastinaux, osseux, surrénaux et sous cutanés. La rémission complète a persisté pendant 27, 25 et 16 mois. La rémission était tardive, avec un délai moyen de 4 mois (1-8 mois) après la greffe.

Le seul facteur prédictif de réponse était la survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte de grade 2, 3 ou 4 après l'arrêt de la ciclosporine. Deux

patients sont décédés de complications de la greffe de moelle allogénique. Ce traitement est très intéressant mais, il n'est faisable que pour une minorité de patients dont la maladie est lentement évolutive en raison des délais d'apparition des remissions et qui ont dans leur fratrie un membre compatible, ce qui ne représente qu'une personne sur quatre environ [51,60].

#### **4.6. Les cellules dendritiques**

Sont considérées comme les cellules sentinelles du système immunitaire ; ce sont des cellules présentatrices d'antigène capable d'activer des cellules T et d'induire une activité antitumorale. Kugler [61] a eu recours à une stratégie de vaccination par fusion de cellules dendritiques hétérogènes et de cellules tumorales autologues pour traiter 17 patients ayant un cancer du rein métastatique. Après une médiane de suivi de 13 mois, six patients ont présenté une réponse objective dont 2 réponses partielles et 4 complètes [51,59].

#### **4.7. La thérapie génique**

Les protocoles de thérapie génique, ont montré leur faisabilité, mais ils sont toujours en cours d'études pour améliorer les résultats [51].

## II. Le traitement du cancer du rein au stade métastatique

### 1. La place de la chirurgie

#### 1.1. Place de la néphrectomie élargie

Sa justification tient dans un bénéfice potentiel sur la survie et sur une amélioration de la qualité de vie, les arguments théoriques pour ou contre la néphrectomie sont résumés dans le tableau (X) [56,62].

**Tableau X: Les arguments théoriques pour ou contre la néphrectomie dans le cancer métastatique [62]**

POUR	CONTRE
Traitement ou prévention des complications liées à la tumeur primitive	Existence de traitements alternatifs
Régression spontanée des métastases	Inutilité, perte de temps
Suppression de la source de nouvelles Métastases	Morbidité et mortalité de la néphrectomie
Réduction de la masse tumorale	Pas de preuve sur le bénéfice de survie
Suppression de piège à lymphocytes	Peut altérer le système immunitaire
Aspect psychologique/qualité de vie	Aucune étude connue

La réponse à la question de la place de la chirurgie rénale première est venue de deux essais prospectifs randomisés publiés en 2001, et ils ont été regroupés et analysés de façon globale en 2004. Ils ont étudiés tous les deux la place de la néphrectomie chez des patients devant recevoir une immunothérapie.

La première de l'EORTC 30947, a comparé deux groupes de patients : le premier de 41 patients traités par néphrectomie élargie + INF $\alpha$  à dose de 5 millions/m<sup>2</sup>, 3 jours par semaine, le deuxième groupe de 42 patients traités par immunothérapie seule. La deuxième étude est celle du South West Oncology Group (SWOG) 8949, où deux groupes de 120 et 121 patients ont été comparés selon les mêmes modalités. Chaque essai a abouti aux mêmes conclusions globales.

L'analyse en intention de traitement montre que la survie médiane des deux populations est très différente : 13,6 mois contre 7,8 mois, représentant un bénéfice de 31 % en faveur de la chirurgie. Ce bénéfice existe quel que soit l'état général, mais il est supérieur pour les patients dont l'état général est excellent par rapport aux patients ECOG 1 (28 % contre 22 %). En revanche, dans l'essai du SWOG, le siège des métastases (uniquement pulmonaire ou non) avait un impact direct sur la médiane de survie avec respectivement 14,3 et 10,2 mois.

Ces deux essais apportent une réponse précise sur la place de la néphrectomie avant l'immunothérapie, mais ils ont négligé l'impact de la lymphadénectomie sur les résultats puisque le curage était optionnel. Dans une analyse rétrospective, l'équipe de UCLA observe que la médiane de survie des patients métastatiques opérés traités par immunothérapie est de 28 mois en absence d'envahissement ganglionnaire, alors qu'elle n'est que de 10,8 mois en cas d'envahissement [53].

## **1.2. La chirurgie des métastases**

En cas de métastase unique quelle que soit sa localisation même cérébrale, il est recommandé de toujours discuter une exérèse chirurgicale avec les équipes concernées.

La notion de métastasectomie reste donc essentielle en cas de métastase unique dans les cancers du rein. Après exérèse en zone saine les séries publiées rapportent des taux de survie à 5 ans jusqu'à 78 % pour des métastases isolées du pancréas. Les facteurs pronostiques favorables sont :

- Bon état général ;
- Une première métastase ;
- L'atteinte d'un seul organe (un seul site) ;
- Une résection chirurgicale complète ;
- Un long délai d'apparition de la métastase (> 12 mois) ;
- Et enfin le caractère asynchrone de la métastase.

Un critère défavorable en revanche est la présence d'un grade plus élevé de la métastase par rapport à la tumeur primaire

## **2. Place du traitement médical**

La prise en charge des cancers du rein métastatiques a été transformée par l'arrivée des thérapies ciblées.

Les recommandations actuelles sont d'utiliser les cytokines en première ligne métastatique chez les patients de bon pronostic. Chez les autres patients, une thérapie ciblée est recommandée en première intention. Le sunitinib est le traitement de référence dans les formes de pronostic bon et intermédiaire, le temsirolimus celui des formes de mauvais pronostic.

De nombreuses questions demeurent, telles l'efficacité en adjuvant, l'intérêt des associations de médicaments, le bénéfice réel des traitements séquentiels, nécessitant de proposer le plus possible dans ces situations où le niveau de preuve n'est pas élevé, l'inclusion dans des essais thérapeutiques.

# Suivi



## **I. L'intérêt du suivi**

Il n'y a pas de réel consensus sur la surveillance après traitement du cancer du rein. Il n'a pas été prouvé que le dépistage précoce d'une récurrence améliore la survie. Des projets de recherche de grande ampleur sont en cours pour évaluer le bénéfice de la surveillance. [12]

Le suivi après traitement du cancer du rein a pour objectifs :

- 1) de détecter les complications postopératoires ;
- 2) de dépister une récurrence locale ou à distance et ;
- 3) de surveiller la fonction rénale.

En plus, le suivi permet d'améliorer notre connaissance de l'évolution du cancer du rein notamment lorsque les données sont intégrées dans une base de données performante.

La récurrence locale est rare après exérèse de tumeurs localisée (T1-3 N0M0). Le risque augmente avec la taille de la tumeur, la présence d'une marge d'exérèse positive, la multifocalité ou le grade tumoral. Plus de 95 % des récurrences surviennent dans les 5 premières années du suivi.

La TDM abdominale est plus performante que l'échographie pour dépister une récurrence locale.

Le risque de développement d'une tumeur sur le rein controlatéral est rare (évalué à 2%).

Le risque d'apparition de métastases après chirurgie a été évalué entre 30 et 40 % avec un délai médian de 15 mois.

Le premier site métastatique est pulmonaire. La TDM est supérieure à la radiographie pour la détection de lésions pulmonaires. Plusieurs modèles pronostiques ont été développés pour prédire le risque de survenue de métastases à distance de la chirurgie. Le système UISS est simple d'utilisation et a la meilleure valeur prédictive.

Il n'y a pas de consensus sur la durée idéale du suivi. La majorité des récurrences surviennent dans les 5 ans. Cependant des métastases peuvent apparaître tardivement et sont alors volontiers solitaires et accessibles à un traitement local. Il est conseillé de suivre la fonction rénale régulièrement notamment chez les patients qui avaient une insuffisance rénale préopératoire. La fonction rénale est au mieux évaluée par le dosage plasmatique de la créatinine qui permet d'estimer le degré de filtration glomérulaire.

## II. Suivi en cas de tumeur du rein métastatique

Le suivi est classiquement effectué par TDM thoraco-abdomino- pelvienne tous les 3 à 6 mois. L'évaluation de la réponse tumorale est évaluée selon les critères RECIST ou de Choi. Le suivi au cours d'une thérapie systémique dépend de la molécule et du schéma d'administration utilisés.[12]

**Tableau XI: Recommandations CCAFU du suivie dans le CRM [12]**

Recommandations	Grade
Le schéma de surveillance après traitement d'un cancer du rein doit être adapté à l'agressivité tumorale, à l'état général du patient et au type de traitement	C
Pour les maladies de faible risque, on peut limiter l'utilisation du scanner	C
Après néphrectomie partielle, le risque de récurrence est plus élevé en cas de marge positive ou de volumineuse tumeur et le suivi doit être plus fréquent chez ces patients	C

# **Matériaux, Méthodes et résultats**



## **I. Méthodes**

Une revue de la littérature a été réalisée en se basant sur les données de PubMed / MEDLINE, Cochrane et EMBASE.

Nous avons inclus des articles publiés avant février 2018. Les termes utilisés pour la recherche étaient «cancer du rein», «carcinome à cellules rénales», «métastase» ainsi que des synonymes combinés avec un ou plusieurs des éléments suivants: «thérapie systémique» et «immunothérapie».

En plus, ces termes ont été combinés avec les mots-clés respectifs pour chaque paragraphe. D'autre part, les publications mentionnées dans la liste des références trouvées dans la base de données ont été analysés manuellement.

Les études cliniques de phases I et II, les études randomisées de phases III et IV, les revues de littératures, les méta-analyses et les recommandations importantes ont été analysées.

## **II. Résultats**

### **1. Stratification du risque et facteurs pronostiques et prédictifs**

De nombreux éléments cliniques et biologiques ont été étudiés étant considérés comme facteurs pronostiques pour les patients atteints du CCRm. le Statut de performance (PS), le nombre et les sites de métastases synchrones ou métachrones, ainsi que les résultats sanguins et biochimiques font partie des

caractéristiques qui ont eu des valeurs pronostiques différentielles.

Sur la base d'une grande analyse randomisée rétrospective du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), certaines facteurs pronostiques négatifs ont été assemblés.

Ceux-ci incluent:

- Statut de performance de Karnofsky (KPS) <80%;
- taux de Lactate déshydrogénase sérique (LDH) > 1,5 fois la limite supérieure de la normale;
- Calcium sérique corrigé > 10 mg / dL (2,5 mmol / L);
- Concentration d'hémoglobine inférieure à la limite inférieure normale;
- Intervalle de temps entre le diagnostic et le traitement <1 an.

Tous ces facteurs ont été adoptés de manière à ce que les patients atteints de CCRm soient classés en groupes à risque et que leurs résultats soient prédits. Selon ce schéma pronostique, les patients sont divisés en groupes de risque : bons (aucun facteur de risque), intermédiaires (un ou deux facteurs de risque) et mauvais (supérieur ou égal à trois facteurs de risque).

Cette stratification permet de choisir le traitement le mieux adapté à chaque patient, ainsi qu'une meilleure participation aux essais cliniques. Un autre outil de stratification a été développé par the (IMDC) basé sur l'étude des patients ayant reçu des agents anti-VEGF antérieurs remplissant quatre des cinq critères du MSKCC ainsi qu'un nombre absolu élevé de neutrophiles et un nombre élevé

de plaquettes au lieu du taux de lactate déshydrogénase (LDH) sérique.

Les différentes options de traitement de première, de deuxième et de troisième intention des patients atteints de CCRm vont être discutées en détail. En outre, le rôle émergent de l'immunothérapie ainsi que le potentiel de séquençage et les stratégies thérapeutiques combinatoires seront brièvement évoqués. [1]

## **2. Traitement de première ligne**

### **2.1. ITK: sunitinib et pazopanib.**

Le sunitinib représente un agent administré par voie orale contre les récepteurs du VEGF 1, 2, 3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), le récepteur du facteur de croissance bêta dérivé de plaquettes (PDGFR-b), la tyrosine kinase de type Fms (FLT-3) ainsi que le récepteur du facteur de cellules souches (KIT) [1].

Dans un essai randomisé de phase III incluant 750 patients atteints de CCRCC métastatique, un traitement par sunitinib de première intention versus interféron (IFN) - $\alpha$  a été étudié en insistant sur la survie sans progression (SSP) de 11 mois pour le sunitinib comparée à 5 mois pour le bras IFN-alpha (ratio de risque (HR): 0,42 (intervalle de confiance à 95% (IC): 0,32–0,54;  $p < 0,001$ )), tandis que le taux de réponse objective (TRO) observé était respectivement de 31% et 6%.

Les principaux effets indésirables du sunitinib sont la fatigue, l'hypertension, diarrhée et le syndrome main-pied.[1]

Par conséquent, le sunitinib a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2006 en tant que monothérapie de première ligne chez les patients présentant un CCR avancé. Les résultats mis à jour concernant l'analyse de survie globale indiquaient une survie globale médiane (OS) supérieure dans le groupe sunitinib par rapport au groupe IFN-alpha (respectivement 26,4 vs 21,8 mois; HR = 0,821; IC à 95%: 0,673 à 1,001; p = 0,051). , tandis que le TRO était de 47% pour le sunitinib contre 12% pour l'IFN-alpha (p <0,001) .64

Le pazopanib est un autre ITK oral à multiples cibles qui a été approuvé par la FDA en 2009 en tant qu'agent de première ligne pour la gestion du CCRm, sur la base d'un essai randomisé de phase III incluant 435 patients atteints de CCRm avec un bas risque ou intermédiaire attribué au pazopanib ou au placebo. Une augmentation de la SSP a été notée pour le groupe pazopanib (9,2 vs 4,2 mois; HR = 0,46; IC 95%: 0,34–0,62; p <0,0001) par contre aucune amélioration significative en termes de SG médiane n'a été observée (22,9 vs 20,5 mois; HR = 0,91 ; IC 95%: 0,71–1,16; p unilatéral = 0,224) .[1]

L'absence de différence significative en matière de SG peut probablement être attribuée au croisement extensif et à l'utilisation d'autres traitements lors de la progression vers le bras pazopanib.

Le pazopanib et le sunitinib ont été comparés dans un essai randomisé comprenant 1110 patients atteints d'un CCRm non traité, qui devait recevoir soit le pazopanib, soit le sunitinib. Aucune différence dans le deux bras suggérant l'infériorité d'un agent par rapport à l'autre n'a été notée concernant la SSP médiane (8,4 mois pour le pazopanib contre 9,5 mois pour le sunitinib; HR =

1,05; IC à 95%: 0,90 à 1,22; valeur p: non déclarée) ainsi que l'OS (28,3 mois pour le pazopanib contre 29,1 mois). Pour le sunitinib, HR = 0,92; IC à 95%: 0,79 à 1,06; p = 0,24). Bien que le groupe recevant le pazopanib ait obtenu un TDR plus élevé (31% contre 25%), des pourcentages similaires d'arrêt du traitement en raison d'effets toxiques (24% contre 21%) ont été observés ; La fatigue et le syndrome main-pied ont été plus fréquemment observées pour le sunitinib chez les enfants, alors que des anomalies hépatiques ont été rapportés pour le pazopanib. [1]

## **2.2. Bevacizumab**

Le bevacizumab représente un anticorps monoclonal se liant sélectivement au VEGF-A en circulation, ce qui entraîne l'inactivation du VEGFR-1 et du VEGFR-2. 6,17. L'efficacité de la thérapie combinatoire avec le bevacizumab et l'IFN-alpha en tant qu'agent de première intention dans le traitement des patients atteints de CCRm a été évaluée dans le cadre de deux essais de phase III randomisés.

Dans le premier (essai AVOREN), 649 patients jusque-là non traités ont reçu du bevacizumab plus IFN-alpha versus placebo et à l'IFN-alpha. Une amélioration significative de la SSP médiane a été observée pour le groupe mis sous l'association bevacizumab - IFN-alpha (10,2 vs 5,5 mois pour le groupe placebo; HR = 0,63; IC à 95%: 0,52 à 0,75; p = 0,0001). Néanmoins, aucune amélioration significative de la SG médiane (23,3 vs 21,3 mois; HR stratifiée = 0,86; IC à 95%: 0,72 à 1,04; p = 0,1291) a été notée, probablement en raison d'un passage croisé de l'IFN-alpha au groupe sous bevacizumab ou à plusieurs agents thérapeutiques multiples après ceux évalués dans l'étude. [1]

Dans le deuxième essai (CALGB 90206), 732 CCRm - non traités auparavant - ont été traités par une monothérapie à base de bevacizumab plus IFN-alpha ou IFN-alpha seule. De même, une amélioration de la SSP médiane a été observée pour le bras bevacizumab plus IFN-alpha (8,5 mois contre 5,2 mois; HR = 0,71; IC à 95%: 0,61–0,83; p <0,001), mais aucune amélioration significative de la SG médiane n'a été notée. (18,3 mois pour le bevacizumab + IFN-alpha versus 17,4 mois; HR = 0,86; IC à 95%: 0,73 à 1,01; p = 0,069) .6,65

### **2.3. Inhibiteurs de mTOR**

Temsirolimus. Une autre voie qui a été essayée pour être ciblée dans le RCC est celle qui utilise comme médiateur le mTOR. Il s'agit d'un effecteur en aval de la phospho-inositide 3-kinase (PI3K) et de la protéine kinase B (AKT), alors qu'il est régulé par le gène de la phosphatase et de l'homologue tensine (PTEN).

Bien que le temsirolimus ne représente pas un agent standard dans le traitement de première intention du CCRm, il a été considéré comme une option pour la prise en charge de ces patients. [1]

Dans un essai randomisé de phase III, 626 des patients non traités pour des cancers rénaux métastatiques à cellules claires et non claires de mauvais pronostic ont été mis au hasard sous temsirolimus, temsirolimus plus IFN-alpha ou à l'IFN-alpha seule.

Le résultat principal était que : la SG moyenne et les patients du bras temsirolimus présentaient une SG significativement plus longue que pour le bras de l'IFN-alpha seule (10,9 vs 7,3 mois; HR = 0,73; IC à 95%: 0,58–0,92; p = 0,008) ainsi qu'une meilleure SSP pour ce premier bras (5,5 vs 3,1 mois; HR = 0,66; IC 95%: 0,53-0,81; p <0,001).

La SG n'était pas significativement améliorée dans le groupe recevant l'association temsirolimus plus IFN-alpha par rapport à la monothérapie par IFN-alpha (8,4 mois contre 7,3 mois; HR = 0,96; IC à 95%: 0,76 à 1,20; p = 0,70). [66]

### **3. Traitement de seconde ligne**

#### **3.1. ITK: sorafenib et axitinib**

Le sorafénib est un autre inhibiteur de multiples ITKs, tels que VEGFR-2, Flt-3, PDGFR et le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes-1 (FGFR-1) .<sup>24</sup> Lorsque le sorafénib a été comparé à un placebo dans un essai randomisé de phase III (TARGET) chez 903 patients atteints de RCC avancé ayant progressé sous traitement par cytokines, la SSP médiane était significativement augmentée dans le groupe traité par le sorafénib (5,5 mois contre 2,8 mois; HR = 0,44; IC 95%: 0,35–0,55; p <0,01). Cependant, l'OS médian n'est pas différente significativement entre les deux bras (17,8 mois pour le sorafenib contre 15,2 mois pour le placebo; HR = 0,88; p = 0,146). [1]

Par conséquent, le sorafenib a obtenu l'approbation de la FDA en 2005 en monothérapie chez les patients atteints d'un CCRm déjà traité.

L'axitinib est une petite molécule orale d'ITK de VEGFR-1, -2 et -3. Il a été évalué dans le cadre du RCC métastatique dans des études initiales qui ont montré des TRO et qui devaient donc encore être améliorés.<sup>27</sup> L'axitinib a été testé contre le sorafénib en tant que traitement de deuxième intention. Dans cet essai randomisé de phase III (AXIS), 723 patients atteints de CCRm réfractaire à des traitements précédents (incluant le sunitinib, le bevacizumab plus IFN-alpha, les cytokines ou le temsirolimus) ont été assignés à l'axitinib ou au sorafénib. Une SSP médiane significativement plus longue pour l'axitinib que pour le sorafénib a été observée (HR = 0,66; IC à 95%: 0,54–0,81; p <0,0001), aucune augmentation significative n'a été constatée en termes de valeur médiane de SG (20,1 mois pour axitinib contre 19,2 mois pour le sorafénib; HR = 0,969, IC 95%: 0,80–1,17; p = 0,37) entre les deux bras. [1].

Les résultats de l'essai AXIS ont conduit à l'approbation de l'axitinib par la FDA pour les patients atteints de CCRm, comme option de traitement de deuxième intention.

### **3.2. Inhibiteurs de mTOR: everolimus**

L'évérolimus est un autre analogue oral de la rapamycine inhibant mTOR qui a été évalué dans le cadre du CCRm en tant qu'option pour un traitement de deuxième intention. Dans le cadre d'un essai randomisé de phase III (RECORD-1), 410 patients atteints de CCRm, préalablement traités au sorafénib, au sunitinib ou aux deux traitements antérieurs de première et de seconde intention ont été traités soit par l'évérolimus soit par placebo. La SSP médiane était significativement plus longue pour l'évérolimus que pour le placebo (4,9 vs 1,9 mois; HR = 0,33; IC à 95%: 0,25 à 0,43; p <0,001). Néanmoins, aucun bénéfice

de survie significatif n'a été observé entre les deux groupes (valeur médiane de la survie: 14,8 mois pour l'évérolimus vs 14,4 mois pour le placebo; HR = 0,87; IC 95%: 0,65-1,15; p = 0,16) .30,31 Sur la base de ces résultats, l'évérolimus a été approuvé pour le traitement de CCRm réfractaires aux agents thérapeutiques antérieurs ciblés contre le VEGFR.

### **3.3. Inhibiteur de PD-1: nivolumab**

Le nivolumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le programmed death-1 (PD-1), qui est une molécule de point de contrôle immunitaire impliquée dans une réponse immunitaire altérée contre les tumeurs. 32. Son rôle dans les CCRm a été testé dans une étude de phase III randomisée, dans laquelle 821 patients avec CCRm - fortement prétraités avec un ou deux agents anti-angiogéniques (traitements ciblés anti-VEGF ou anti-VEGFR) - ont été mis sous le nivolumab ou l'évérolimus. Une SG significativement améliorée (25 vs 19,6 mois; HR = 0,73; IC à 95%: 0,57-0,93; p = 0,002) a été observée dans le bras de nivolumab. La SSP médiane était plus élevée pour le nivolumab que pour l'évérolimus, mais elle n'était pas statistiquement significative (4,6 mois / 4,4 mois; HR = 0,88; IC 95%: 0,75-1,03; p = 0,11), tandis que le profil de toxicité était meilleur pour le nivolumab. (19% des effets indésirables de grades 3 ou 4 chez les patients recevant le nivolumab vs 37% pour l'évérolimus) .[1]

Cette nette amélioration de la SG a conduit à l'achèvement rapide de l'étude. En conséquence, le nivolumab a été approuvé par la FDA en 2015 pour le traitement du RCC avancé ou métastatique.

### **3.4. Nouveaux agents: le cabozantinib et le lenvatinib**

Le cabozantinib est un ITK ciblant les VEGFR, MET et AXL.<sup>34</sup> Dans le cadre d'un essai de phase III (METEOR), 658 patients, préalablement traités et ayant déjà progressé sous un ou plusieurs traitements au VEGF TKI, ont été répartis au hasard entre le cabozantinib et l'évérolimus. La SSP était significativement prolongée en ce qui concerne le bras cabozantin par rapport à l'évérolimus (7,4 vs 3,9; HR = 0,51; IC à 95%: 0,41–0,62; p <0,001) et l'TRO en termes d'évaluation radiologique était plus élevé pour le cabozantinib (17% ) versus everolimus (3%). Fait intéressant, la médiane était considérablement plus longue pour le traitement par le cabozantinib comparé à l'évérolimus (21,4 vs 16,5 mois; HR = 0,66; IC95: 0,53–0,83; p = 0,003) .[1]

Le lenvatinib est un ITK dirigé contre plusieurs cibles et qui a été évalué en association avec l'évérolimus pour le traitement du RCC localement avancé métastatique ou non résécable. Dans cet essai randomisé de phase II à trois groupes, 153 patients - qui avaient déjà reçu un traitement antiangiogénique antérieur - ont été mis sous lenvatinib associé à l'évérolimus, au lenvatinib ou à l'évérolimus. La SSP médiane était significativement améliorée pour le groupe recevant l'association par rapport avec les deux évérolimus (12,8 vs 5,6 mois; HR = 0,45; IC95: 0,27–0,79; p = 0,003), mais aucune signification statistique n'a été observée entre l'évérolimus et le lenvatinib seul (HR = 0,62; IC à 95%: 0,37–1,04; p = 0,12) .<sup>37–39</sup> Par conséquent, la thérapie combinatoire du lenvatinib et de l'évérolimus a été approuvée par la FDA en 2016 pour traitement des patients atteints de CCRm qui avaient déjà été traités et qui ont progressé sous traitement par VEGF TKI.

## **4. Options thérapeutiques ultérieures et séquençage du traitement.**

Bien que les preuves actuelles soient satisfaisantes dans le contexte du traitement de première et de deuxième intention du CCRm , les données concernant le traitement au-delà du traitement de deuxième intention restent limitées dans peu d'essais cliniques de phase III.

Cependant, il existe une recommandation largement acceptée qui est bénéfique pour les patients avec une bonne PS qui dicte de poursuivre au traitement de troisième ligne et même au traitement de quatrième ligne pour une proportion d'entre eux.<sup>3</sup> Les données de ces études cliniques suggèrent que le choix du traitement dans la troisième ligne dépend de l'agent administré précédemment dans les traitements de première et deuxième lignes. Une analyse de sous-groupe de l'étude de phase III susmentionnée RECORD-1, qui évaluait l'efficacité de l'évérolimus par rapport au placebo chez des patients atteints d'un CCRm préalablement traité avec un ou deux ITK, a révélé qu'une SSP médiane plus longue était observée avec l'évérolimus par rapport au placebo (5,4 vs 1,9 mois; HR = 0,32; IC 95%: 0,24-0,43; p <0,001) chez les patients ayant déjà reçu un ITK. La SSP médiane était plus courte chez les patients ayant précédemment reçu deux ITK (4,0 mois avec l'évérolimus contre 1,8 mois avec un placebo; HR = 0,32; IC à 95%: 0,19 à 0,54; p <0,001). [1]

En plus, dans l'étude randomisée de phase III GOLD, les patients atteints de CCRm (traités antérieurement avec un inhibiteur de la TKI et un inhibiteur de mTOR en première ligne) ont été mis sous un agent de troisième intention soit le sorafénib ou le dovitinib (un TKI inhibiteur de la VEGFR et FGFR). Cependant, aucune supériorité du dovitinib n'a été observée dans ce contexte par rapport au sorafénib en termes de SSP (3,7 mois contre 3,6 mois; HR = 0,86; IC à 95%: 0,72 à 1,04; p = 0,063). [1]

Par conséquent, chez les patients traités avec des inhibiteurs de l'ITK et des inhibiteurs de mTOR comme traitement de première et de deuxième intention, il apparaît que le traitement avec un autre ITK (sorafénib) constituerait une option raisonnable.[1]

# Discussion



Les modalités thérapeutique du CCRm a été remodelé et modifiées au fil des années. La compréhension plus approfondie de la physiopathologie de ce type de tumeur très hétérogène a conduit à se concentrer sur l'hypervascularisation et son ciblage ultérieur de la voie du VEGF. Bien que quelques agents dans ce cadre aient prouvé l'efficacité clinique et amélioré le pronostic des patients, certaines questions ont été soulevées.

Premièrement, la majorité de ces agents ont obtenu l'approbation de la FDA en montrant une amélioration de la SSP et non du SG. Deuxièmement, seulement quelques études randomisées sont disponible et ce qui rends difficile pour les cliniciens de choisir la meilleurs prises en charge pour leurs patients. L'introduction ultérieure de thérapies ciblées et l'émergence récente de l'immuno-oncologie en tant que domaine intéressant de la recherche sur le cancer permettent d'élargir les choix de traitement dans ce contexte. De nombreux essais sont en cours pour évaluer la possibilité de combiner les stratégies thérapeutiques associant des blocages de points de contrôle immunitaires et des thérapies ciblées afin de surmonter la résistance thérapeutique en utilisant une double inhibition

Un examen plus approfondi est nécessaire afin de définir le meilleur choix thérapeutique et le bon moment pour le démarrer. Par ailleurs, l'élimination des toxicités liées aux médicaments et le bénéfice maximal pour ces patients devrait également constituer un objectif primordial. Finalement, des efforts intenses doivent être déployés afin de déterminer des biomarqueurs appropriés et donc de détecter des sous-groupes de patients susceptibles de tirer profit de l'administration de traitements usuels et récents. [1]

## **I. Histoire de la thérapeutique dans le carcinome rénal avancé**

Avant le début des années 2000, les thérapies systémiques montrant un bénéfice en termes de survie pour les patients atteints de RCC avancé sont limitées à l'interleukine-2 (IL-2) et à l'interféron alpha (IFN- $\alpha$ ) qui ont donné une réponse chez environ 20% des patients et présentaient des profils de toxicité élevée (dix). Le sorafénib, le premier inhibiteur oral de la kinase à molécules multiples, a été approuvé par la FDA en décembre 2005 pour le traitement du RCC avancé .

Le début des années 2000 a marqué le début de l'ère des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) pour le traitement du cancer du rein avancé. Les ITK sont apparus pour la première fois dans les recommandations de l'Association européenne d'urologie (EAU) pour le traitement du cancer du rein métastatique en 2006.

De vastes essais cliniques randomisés ont depuis démontré l'efficacité des ITK en traitement de première intention, avec une survie sans progression améliorée par rapport au traitement par interféron ou par placebo. La résistance émergente aux ITK a conduit à la recherche de nouvelles cibles moléculaires et au développement d'inhibiteurs de multi-kinases. [67]

## **II. Traitement du CRM**

### **1. Place de la néphrectomie cyto-réductrice**

Chez les patients dont les métastases ne sont pas extirpables, la néphrectomie de cytoréduction (NCR) est palliative et ne s'envisage que dans le cadre d'un traitement systémique.

Deux études prospectives randomisées (EORTC et SWOG) ont montré une amélioration significative de la survie après NCR avant traitement par INF-alpha chez les patients en bon état général atteints d'un CRM. 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. L'essai CARMENA (NCT00930033), essai randomisé de phase III, évalue l'utilité de la NCR chez les patients atteints de CRM et traités par un anti-angiogénique. L'essai SURTIME(NCT01099423) est un essai de phase III qui évalue le début de la thérapie ciblée par rapport à la NCR. 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.

[12]

**Tableau XII: Recommandations CCAFU de la néphrectomie cytoréductrice [12]**

Synthèse du niveau de preuve	
La néphrectomie de cytoréduction améliore la survie avant le traitement par INF-alpha chez les patients qui ont un bon état général	1a
La néphrectomie de cytoréduction améliore la survie avant le traitement par anti-angiogénique chez les patients qui ont un bon état général	3
Recommandations	
Une néphrectomie est recommandée chez les patients en bon état général avant un traitement par interféron	A
Chez les patients de pronostic intermédiaire, on peut proposer une néphrectomie cyto-réductrice avant un traitement anti-angiogénique mais l'inclusion dans le protocole CARMENA doit être discutée	C
Chez les patients de mauvais pronostic, la néphrectomie avant traitement antiangiogénique n'est pas recommandée	C
Chez les patients de pronostic intermédiaire avec une maladie oligo-métastatique, le traitement local des métastases doit être proposé s'il permet d'obtenir une réponse complète	C

## 2. Chirurgie des métastases

Les études évaluant la place de la chirurgie des métastases dans le cancer du rein ont fait l'objet d'une revue systématique qui a retenu 16 études d'intérêt

ayant inclus 2 235 patients. Les études qui ont évalué le bénéfice de la chirurgie des métastases (poumon, foie et pancréas) ont montré une augmentation de la survie spécifique et globale avec une médiane de 41 mois (intervalle : 23-122) lorsque la métastasectomie était complète contre 15 mois (intervalle : 8,4-55,5) en cas d'absence de métastasectomie ou lorsqu'elle était incomplète. En cas de métastase osseuse unique la chirurgie d'exérèse, de stabilisation ou de curetage, améliore la survie globale à 5 ans [12].

**Tableau XIII: Recommandations CCAFU de la chirurgie des métastases [12]**

<b>Synthèse du niveau de preuve</b>	
Les études sur la chirurgie des métastases sont toutes rétrospectives et de faible niveau de preuve et doivent être interprétées avec les biais qui en découlent	3
Ces études rétrospectives montrent que l'exérèse complète d'une ou de plusieurs métastases chez les patients avec un CRM permet d'obtenir des survies sans récurrence prolongées et retarder la mise en route d'un traitement systémique	3
<b>Recommandations</b>	
Chez les patients oligo-métastatiques, la décision d'exérèse chirurgicale des métastases peut être proposée si elle permet d'obtenir une réponse complète	C
La décision doit être prise au cas par cas en fonction de la localisation des métastases, de l'état général du patient et du plateau technique disponible	C

### **3. Traitement local des métastases**

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 [12].

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation des traitements ablatifs des métastases. Les premières études rétrospectives évoquent l'obtention possible de rémissions prolongées après le traitement de métastases pulmonaires. 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.

**Tableau XIV: Recommandations CCAFU du traitement local des métastases [12]**

<b>Synthèse du niveau de preuve</b>	
Les données concernant les traitements locaux des métastases dans le CRM sont limitées et proviennent d'études rétrospectives de faible niveau de preuve	3
<b>Recommandation</b>	
Le traitement local d'une ou de plusieurs métastases peut être proposé dans les situations suivantes : À visée symptomatique Pour prévenir l'apparition de complications locales Pour différer l'instauration ou le changement d'un traitement systémique Pour obtenir une rémission complète et envisager une pause thérapeutique	C

## **4. Traitement médical du cancer du rein**

### **4.1. Classifications pronostiques au stade métastatique**

Le modèle de Motzer (ou modèle du MSKCC), qui était utilisé pour définir les groupes pronostiques des patients métastatiques traités par immunothérapie, 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 et régulièrement mise à jour.

Elle s'impose désormais comme l'outil le plus utilisé en pratique clinique. La classification de l'IMDC a aussi été validée en deuxième ligne et dans les

carcinomes non à cellules claires. Les médianes de survie globale sont respectivement de 43, 23 et 8 mois dans ces trois groupes [12].

## **4.2. Traitement médical du cancer du rein**

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. Les recommandations de traitement varient en fonction de l'histologie tumorale et des groupes pronostiques [35]. Il n'a pas été démontré qu'un traitement précoce améliorerait la survie et, en cas de maladie indolente, une période d'observation doit être considérée avant de débiter le traitement médical.

**Tableau XV: La classification de MSKCC**

Classification MSKCC	
Index de Karnofsky (performance status)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à 1 an
Hémoglobininémie	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

**Tableau XVI: La classification de heng**

Classification de HENG	
Index de Karnofsky (performance status)	Inférieur à 80 %
Intervalle libre entre le diagnostic et le traitement systémique	Inférieur à 1 an
Hémoglobininémie	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

**Tableau XVII: Recommandations CCAFU pour les deux classifications**

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

### **4.3. Cancers du rein à cellules claires**

Les recommandations concernent principalement les cancers du rein à cellules claires et dépendent de la classification pronostique et de la ligne de traitement.

Chez les patients de pronostic bon ou intermédiaire : la mise en route du traitement peut souvent être retardée. En effet, du fait de l'évolution souvent indolente de certains CRM, une période d'observation est recommandée [12].

#### **4.3.1. Première ligne**

Trois médicaments peuvent être recommandés :

- sunitinib ;
- pazopanib ;
- bevacizumab + IFN.

Ces trois options ont le même niveau de preuve (IA). La seule étude comparative entre ces options a montré que le sunitinib et le pazopanib étaient

équivalents en termes d'efficacité. Mais une majorité de patients préfère le pazopanib. L'association bevacizumab + IFN est volontiers utilisée dans les formes indolentes. [12]

Chez les patients de mauvais pronostic, le temsirolimus est le traitement de référence. Un TKI (sunitinib ou autre) peut aussi être prescrit en option, en particulier chez les patients avec un bon PS.

#### **4.3.2. Seconde ligne**

Depuis septembre 2015, deux nouvelles thérapies ont modifié les standards de seconde ligne, où deux médicaments avaient antérieurement démontré leur efficacité en cas d'échec d'un premier traitement anti-VEGF (l'everolimus et l'axitinib).

En 2015, le nivolumab, premier inhibiteur de checkpoint immunitaire (anticorps monoclonal anti PD-1), a montré son efficacité dans les cancers du rein métastatique après échec d'un (ou deux) anti-angiogénique(s), avec un bénéfice en survie par rapport à l'everolimus, un profil de tolérance favorable et une amélioration de la qualité de vie.

En parallèle, le cabozantinib, inhibiteur des tyrosines kinases possédant une activité anti-MET, anti VEGFR2, et anti-AXL, a également montré un bénéfice en survie sans progression et en survie globale par rapport à l'everolimus.

Les deux molécules sont désormais approuvées par la *Food and Drug Administration* (FDA). Le nivolumab a reçu un avis favorable de l'agence européenne du médicament (EMA) en avril 2016 et les étapes de

remboursement sont en cours en France. Le cabozantinib est en attente de l'avis de l'EMA. En absence d'accès au nivolumab ou cabozantinib, l'everolimus et l'axitinib sont à recommander après un anti-angiogénique. Le sorafenib représente également une option.

### **4.3.3. Troisième ligne**

Du fait de l'avènement du nivolumab et du cabozantinib, plusieurs situations cliniques distinctes sont désormais à identifier :

- Après une séquence thérapeutique utilisant deux antiangiogéniques, le nivolumab et le cabozantinib sont les nouveaux standards. En leur absence, l'everolimus est l'option à privilégier.

- Après une séquence thérapeutique utilisant un anti- VEGF et l'everolimus, le nivolumab et le cabozantinib peuvent être proposés, ainsi que le sorafenib ou un autre TKI (axitinib) ou le rechallenge d'un TKI déjà utilisé.

- Après une séquence par un antiangiogénique et le nivolumab, le cabozantinib est la molécule de choix. L'axitinib et l'everolimus sont deux options à envisager en absence d'accès au cabozantinib.

- Après une séquence par antiangiogénique et cabozantinib, le nivolumab est la molécule de choix. S'il n'est pas disponible, l'everolimus et l'axitinib sont les deux options à envisager.

#### **4.4. Cancers du rein non à cellules claires**

Les anti-VEGF représentent le standard dans cette situation clinique. Plusieurs études suggèrent que l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR est possible mais cependant inférieure en première ligne aux anti-VEGFR [12].

L'inclusion dans un essai clinique doit être encouragée chaque fois que possible. Du fait de la rareté de ces formes, toute tumeur du rein non à cellules claires métastatiques doit être présentée en RCP CARARE du fait de l'existence de ce réseau national depuis 2013 (joignable pour avis sur [carare@gustaveroussy.fr](mailto:carare@gustaveroussy.fr)). Pour les carcinomes des tubes collecteurs (carcinomes de Bellini), ou les cancers médullaires, la chimiothérapie de type urothéliale est une option possible.

**Tableau XVIII: Synthèse des recommandations des traitements systémiques dans le CRM [12]**

Sous type histologique et ligne thérapeutique	Classification pronostique	Standard	Option
Carcinome à cellules claires Première ligne	Bon ou 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
Carcinomes non à cellules claires		Sunitinib	Temsirolimus Sorafenib Pazopanib Everolimus

\* Approuvé par l'EMA, en attente de remboursement en France.

\*\* En cours d'approbation par l'EMA, en attente de remboursement en France.

Recommandations	Grade
Les anti-angiogéniques sont le traitement de référence recommandé en première ligne dans le carcinome à cellules claires métastatique	A
Ce qui a changé par rapport à 2013 : en 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> ligne, le nivolumab et le cabozantinib sont maintenant les molécules recommandées	A

### **III. Marqueurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du rein**

Les biomarqueurs permettent de définir des sous-groupes de patients en fonction du pronostic (facteurs pronostiques) ou de la réponse à certains traitements (facteurs prédictifs). Ainsi, une meilleure définition des caractéristiques du cancer, pour un patient donné, permet de mieux connaître le risque évolutif de la maladie (facteurs pronostiques) et mieux choisir les traitements, voire les séquences thérapeutiques (facteurs prédictifs).

Les facteurs prédictifs ont un intérêt pour prédire les bénéfices attendus des thérapies ciblées avant le traitement (caractéristiques cliniques) ou pendant le traitement (effets indésirables, marqueurs radiologiques), et de nombreux marqueurs biologiques sont en cours d'évaluation.[68]

#### **1. Marqueurs prédictifs avant traitement**

Les marqueurs pronostiques comme le taux de LDH, de VEGF circulant, ou les marqueurs de l'inflammation peuvent renseigner sur l'évolution attendue de la maladie. Dans le groupe de mauvais pronostic, le LDH est également un facteur prédictif de réponse au temsirolimus. De même, IL-6, un marqueur sérique de l'inflammation, est un marqueur prédictif de réponse au pazopanib. En revanche, le VEGF circulant ne semble pas être un biomarqueur indépendant de réponse au bévacizumab.[68]

## **2. Marqueurs prédictifs pendant le traitement**

De plus en plus d'études semblent avoir mis en évidence le caractère prédictif de réponse au traitement de la survenue d'effets indésirables sous thérapies ciblées. Il en est ainsi pour l'hypertension artérielle (HTA) qui est un marqueur d'efficacité de la plupart des antiangiogéniques. Il faut noter que le traitement de l'HTA ne diminue pas l'efficacité de ces thérapies ciblées. La survenue d'une HTA peut même être un marqueur d'escalade de dose, comme dans l'étude AGILE 1046, qui est un essai clinique de titration de l'axitinib jusqu'à obtention de l'HTA. Les résultats de cet essai ont mis en évidence des taux de réponse supérieurs à 50 %. Par conséquent, la recherche de ce marqueur en cours de traitement permet d'augmenter la dose afin d'accroître la réponse au traitement.

Des résultats similaires ont été mis évidence avec le syndrome main-pied, les dysthyroïdies ou avec la survenue de pneumopathie interstitielle non infectieuse sous inhibiteur de mTOR. Concernant les marqueurs radiologiques, la mesure du K trans lors des IRM de perfusion ou la mesure du temps jusqu'au pic d'intensité (TPI) et l'air sous la courbe (AUC) lors des échographies de contraste semblent être également des marqueurs prédictifs intéressants [68].

## **3. L'enjeu des marqueurs biologiques**

Sur le plan méthodologique, le développement de biomarqueurs doit passer par les mêmes étapes que les essais thérapeutiques : identifier des candidats à partir de séries rétrospectives puis les valider dans des séries prospectives, avec

un bras placebo en cas de marqueur prédictif. Ainsi, le CA-IX, un marqueur présent à la surface des cellules tumorales, avait été identifié sur des séries rétrospectives comme un marqueur prédictif de la réponse aux IL-2, mais son rôle n'a pas été confirmé dans l'essai SELECT. D'autres marqueurs liés à la tumeur ont été identifiés dans la littérature et sont en attente de validation sur des séries prospectives : certaines mutations ou méthylations de VHL avec la survie sans progression sous anti-VEGF, l'expression tumorale de HIF-1 $\alpha$  et HIF-2 $\alpha$  avec la réponse au sunitinib, l'expression tumorale de pS6 et pAkt et la réponse au temsirolimus ou, plus récemment, l'expression de PDL1 avec la réponse aux nouveaux traitements anti-PD1. Les caractéristiques génétiques constitutionnelles du patient ont également été étudiées et plusieurs polymorphismes génétiques intervenant dans le métabolisme enzymatique ou dans les voies de signalisation sont associés à la survie sans progression sous sunitinib. À l'avenir, le screening moléculaire à haut débit à l'échelle des patients permettra vraisemblablement d'identifier la voie biologique dont dépend la tumeur et ainsi proposer un traitement personnalisé. [68]

# Conclusion



Actuellement, La compréhension du microenvironnement de la tumeur et plus particulièrement le processus de néovascularisation tumorale ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques basées principalement sur l'inhibition de différentes voies de l'angiogénese.

Un certain nombre de molécules ont été développées comprenant soit des anticorps monoclonaux dont le Bevacizumab, soit des molécules inhibitrices de l'activité fonctionnelle tyrosine kinase (Sorafenib, Sunitinib), soit des inhibiteurs de mTOR, agissant de façon directe sur l'angiogénese.

Avec près de 10 ans d'expérience dans l'utilisation des thérapies ciblées, la stratégie thérapeutique du carcinome rénal métastatique continue de s'affiner.

Les grands essais thérapeutiques de phase III ont permis de donner des grades de recommandation à l'utilisation de différentes molécules disponibles à la fois en 1<sup>re</sup> ligne et en cas de progression.

La place des traitements ablatifs des métastases est amenée à se développer à visée curative et histologique. En effet, l'étude moléculaire des clones tumoraux les plus agressifs, combinée aux caractéristiques génétiques intrinsèques du patient, conduira prochainement à proposer des traitements personnalisés.

La prise en charge de ces patients nécessite donc plus que jamais une collaboration étroite entre chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, radiologues et anatomopathologistes.

# Résumés



## Résumé

**Titre:** Les Anti-angiogéniques et les anticorps monoclonaux dans le traitement du cancer du rein avec métastases synchrones.

**Auteur:** AMELLAL Hind

**Directeur de thèse:** Pr.Janane abdellatif

**Mots clés:** Antiangiogéniques- Anticorps monoclonaux- Cancer du rein- Métastases

**Introduction:** Le carcinome à cellules rénales représente un néoplasme avec un comportement généralement agressif. En raison de sa nature, il est souvent diagnostiqué à un stade avancé ou lorsque la dissémination métastatique a eu lieu. Le but de ce travail est de donner un aperçu de la prise en charge actuelle du carcinome rénal métastatique et discuter les nouvelles stratégies thérapeutiques pour cette maladie.

**Méthodes:** Une revue de la littérature a été réalisée dans PubMed / MEDLINE, Cochrane et EMBASE et nous avons inclus les Articles en anglais jusqu'en février 2018.

**Résultats:** Au cours des dernières années, de nombreux efforts ont été déployés pour lutter contre la maladie métastatique et l'introduction de thérapies ciblées. Plusieurs agents disponibles, notamment divers inhibiteurs de la tyrosine kinase et d'inhibiteurs de mTOR , peuvent être utilisés aujourd'hui comme traitement de première, de deuxième et de troisième intention dans le cadre métastatique de la maladie offrant de meilleurs résultats.

**Discussion:** Par ailleurs, vu les progrès récents dans le domaine de l'immunothérapie du cancer, le schéma de la prise en charge du carcinome rénal est en train de se focaliser sur de nouvelles interventions immunothérapeutiques, seules ou en association avec d'autres types de thérapie.

# Abstract

**Title:** Antiangiogenic and monoclonal antibodies treatment in metastatic renal cancer with synchronous metastasis

**Author:** AMELLAL Hind

**Supervisor:** Pr. Janane abdellatif

**Key words:** Antiangiogenic- monoclonal antibodies- kidney cancer- metastasis

**Introduction:** Renal cell carcinoma represents a neoplasm with usually aggressive behavior. Due to its nature, it is often diagnosed in an advanced stage or when metastatic dissemination has been occurred. The aim of this review is to provide an overview of the current management of metastatic renal cell carcinoma and briefly discuss the potential new therapeutic strategies for this disease.

**Methods:** Review of the literature was performed in PubMed / MEDLINE, Cochrane, and EMBASE and we included English articles up to February 2018.

**Results:** Over the past years, many efforts have been made in the context of confronting metastatic disease and led to the introduction of targeted therapies. More available agent options, including various tyrosine kinase inhibitors and mammalian target of rapamycin inhibitors, can be served nowadays as the first-, second-, and third-line therapy in the metastatic setting of the disease providing better outcomes.

**Discussion:** Moreover, regarding the recent advances in the field of cancer immunotherapy, the landscape of metastatic renal cell carcinoma management is being shaped toward novel immunotherapeutic interventions alone or in combination with other types of therapy.

## ملخص

**العنوان :** كابحات الأوعية الدموية ومضادات الأجسام في علاج سرطان الكلي المنتشر

**من طرف :** املال هند

**مدير الاطروحة:** الاستاد جنان عبد اللطيف

**الكلمات الاساسية :** كابحات الأوعية الدموية- مضادات الأجسام- سرطان الكلي- الإنبثات

**المقدمة:** سرطان الخلايا الكلوية يمثل ورمًا ذو سلوك عدواني بشكل عام. نظرًا لطبيعتها ، فغالبًا ما يتم تشخيصها في مرحلة متقدمة أو عند حدوث انتشار الى باقي الاعضاء . والهدف من هذا العمل هو إعطاء لمحة عامة عن طرق العلاج سرطان الخلايا الكلوية في مراحل متقدمة ومناقشة الاستراتيجيات العلاجية الجديدة المحتملة لهذا المرض.

**الطرق:** أجريت مراجعة للمراجع الطبية والبحث في مجالات اومباز و مدلين ، وبويميد وأدرجنا

المقالات باللغة الإنجليزية حتى فبراير 2018

**النتائج:** في السنوات الأخيرة ، تم بذل العديد من الجهود لمكافحة الأمراض السرطانية وإدخال العلاجات الجديدة منها الادوية التي تستهدف كبح عملية تجديد الاوعية الدموية ، العديد من الخيارات متوفرة ، ويمكن استخدامها اليوم كخط أول وثاني وثالث في علاج المرض في مراحل متقدمة وتمنح نتائج أفضل في العلاج .

**المناقشة:** وبالإضافة إلى ذلك، وفيما يتعلق بالتقدم الذي أحرز مؤخرًا في مجال العلاج المناعي

لسرطان، علاج سرطان الكلي بدأ يأخذ شكلا جديد بقدم العلاجات المناعية ،ويمكن استخدامها وحدها أو مع أنواع أخرى من العلاجات

# Références bibliographiques



- [1]. **Zerdes, I., Tolia, M., Tsoukalas, N., Mitsis, M., Kardamakis, D., Pistevou-Gombaki, K., ... Kyrgias, G.** (2018). Systemic therapy of metastatic renal cell carcinoma: Review of the current literature. *Urologia Journal*. <https://doi.org/10.1177/0391560318802166>
- [2]. **ROUVIER H, DELMAS A.** Anatomie humaine, descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 2, tronc, Masson, 1977.
- [3]. **FRANK H, NETTER M. D.** Atlas d'anatomie humaine. Maloine. Novartis, 1997.
- [4]. **Chow, Wong-Ho et al.** "Epidemiology and risk factors for kidney cancer" *Nature reviews. Urology* vol. 7,5 (2010): 245-57.
- [5]. **Docteur andré philippe davody .** <https://urologie-davody.fr/cancer-du-rein/le-rein-et-le-cancer/epidemiologie-et-etologie/>
- [6]. **Ferlay J et al. International Agency for Research on Cancer (IARC).** GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon, France: IARCPress; 2004.
- [7]. **Mejean A, Correas J-M, Escudier B, De Fromont M, Lang H, Long J-A et al.** Tumeurs du Rein Progrès en Urologie (2007), 17 1101-1144
- [8]. **Smith Sj, Bosniak Ma, Megibowaj, Hulnick Dh, Horii Sc, Raghavendra Bn.** Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology* 1989; 170:699–703.

- [9]. **Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C.** Pronostic significance of incidental renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1995;27:319–23.
- [10]. **Prin Et J.M., Chauveau E., Duva L D.** Dysfonction hépatique avec dilatation sinusoidale, anémie et thrombocytémie réversibles associées à un adénocarcinome rénal non métastatique (syndrome de Stauffer) *Sem. Hop. Paris.* 1994 ; 70 : 26 -30 .
- [11]. Guide- affection longue durée .Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer du rein de l'adulte Juin 2010.HAS. institut national du cancer [http://www.cancerenvironnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/HAS/ALD\\_30\\_m%C3%A9decin\\_Cancer\\_du\\_rein.PDF](http://www.cancerenvironnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/HAS/ALD_30_m%C3%A9decin_Cancer_du_rein.PDF)
- [12]. **Bensalah, Albiges, Bernhard, Bigot, Bodin, Boissier, Corréas, Gimel, Long, Nouhaud, Ouzad'd, Paparel, Rioux-Leclercq, Méjean .**RECOMMANDATIONS EN ONCO-UROLOGIE 2016-2018 DU CCAFU : CANCER DU REIN. *Prog Urol*, 2016, 27, S27-S51, suppl. 1
- [13]. **VALERI A .**Apport de la néphrectomie élargie dans le cancer du rein. *Progrès enUrologie* (2005), 15 1043-1044.
- [14]. **Dave D, LamJ-S, Leppert J-T, Belledegrun A-S.** Open surgical management of renal cell carcinoma in the era of minimally invasive kidney surgery. *BJU INTERNATIONAL* 2005|9 6,1268–1274.

- [15]. **DUCLOS J-M.** Néphrectomies difficiles. *Annales d'urologie* 38 (2004) 112–136.
- [16]. **Battaglia M, Ditunno P, Martino P, Palazzo S, Annunziata G, Selvaggi F-P.** Prospective randomized trial comparing high lumbotomic with laparotomic access in renal cell carcinoma surgery. *Scand J Arol Nephrol* 2004; 38(4):306-1.
- [17]. **Rassweiler J, Tsivian A, Kumar A-V, Lymberakis C, Schulze M, Seeman O, et al.** Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy : experience with more than 1000 operations. *J Urol* 2003 ; 169 : 2072- 2075.
- [18]. **Gong E-M, Orvieto M-A, Lyon O-B, Lucioni A, Gerber G-S, Shalhav A-L.** Analysis of Impact of Body Mass Index on Outcomes of Laparoscopic Renal Surgery. *UROLOGY* 69: 38–43, 2007.
- [19]. **Ueda T, Ito H, Guermazi A.** Imaging of Kidney Cancer :Preoperative Navigation of Nephron- Sparing Surgery. Ali Guermazi (Ed.)p 397-415. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2006.
- [20]. **Jeffery W, Saranchuk A, Touijer K, Hakimian P, Mark E, Snyder et al** .Partial nephrectomy for patients with a solitary Kidney : the memorial Sloan-Kettering experience. *BJU INTERNATIONAL* 2004 94, 1323- 1328.
- [21]. **Mejean A.** Apport de la chirurgie conservatrice dans le cancer du rein. *Progrès en Urologie* (2005), 15 1045-1047.
- [22]. **Fontaine E, Chretien Y Et Les Membres Du Groupe Necker.**Chirurgie

- conservatrice de principe pour cancer du rein inférieur  $\leq$  4cm: étude multicentrique. Progrès en Urologie (2001), 11, 621-624.
- [23]. **Colombel M, Timsit M, Badet L.** Chirurgie conservatrice et hypothermie rénale : bases physiologiques et technique opératoire. Annales d'urologie 41 (2007) 12–22.
- [24]. **Abo-Kamil R et El-Galley R.** Imaging of Kidney Cancer : Laparoscopic Partial Nephrectomy. AliGuermazi (Ed.)p 416-426. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2006.
- [25]. **S. Gill, Brian R.** Lane and Inderbir 5-Year Outcomes of Laparoscopic Partial Nephrectomy THE JOURNAL OF UROLOGY. Vol. 177, 70-74, January 2007
- [26]. **Carini M, Minervini A, Masieri L, Lapini A, Serni S.** Simple Enucleation for the Treatment of PT1a Renal Cell Carcinoma: Our 20-Year Experience. European urology 50 (2006) 1263–1271.
- [27]. **A Blum, T Ludig, D Coll, P Gimel, X Zhu et J Hubert.** Bilan préopératoire des cancers du rein en scanner volumique Radiol2002; 83:431-50.
- [28]. **Patard J-J, Lechevallier E, Congregado Ruiz B, Montorsi F.** New Research on Kidney Cancer: Highlights from Urologic and Oncologic Congresses in 2006. European urology supplements 6(2007) 396–403.
- [29]. **Murat f.J, Lezrek M, Martin X.** Techniques mini invasives dans les tumeurs localisées du rein de l'adulte de moins de 40mm : aspect techniques et résultats. Prog. Urol, 2004, 14, 237-242.

- [30]. **Hegarty NJ, Gill IS, Kaouk JH.** Renal cryoablation: 5 year outcomes. *J Urol* 2006; 175:351 (abstract no. 1091).
- [31]. **Atwell TD, Farrell MA, Leibovich BC, Callstrom MR, Chow GK, Blute ML, et al.** Percutaneous renal cryoablation: experience treating 115 tumors. *J Urol* 2008;179:2136-40.
- [32]. **Hegarty NJ, Gill IS, Desai MM, Remer EM, O'Malley CM, Kaouk JH.** Probeablative nephron-sparing surgery: cryoablation versus radiofrequency ablation. *Urology* 2006;68:7-13.
- [33]. **Sterrett SP Nakada SY, Wingo MS, Williams SK, Leveillee RJ** Renal, thermal ablative therapy. *Urol Clin North Am* 2008;35:397-414.
- [34]. **Jacomides L, Ogan K, Watumull L, Cadeddu A J.** Laparoscopic application of radio frequency energy enables in situ renal tumor ablation and partial nephrectomy. *The journal of urology* vol 169, 49-53,2003.
- [35]. **Park S, Anderson JK, Matsumoto ED, et al.** Radio Frequency ablation of renal tumors: intermediate-term results. *J Endourol* 2006; 20:569–73.
- [36]. Laparoscopic-Guided Radiofrequency Ablation versus Laparoscopic Partial Nephrectomy. *J Endouro* 2009;23:81-8
- [37]. **Johnson DB, Solomon SB, Su LM, Matsumoto ED, Kavoussi LR, Nakada SY, et al.** Defining the complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi- institutional review. *J Urol* 2004;172:874-7.

- [38]. **Mylona S, Kokkinaki A, Pomoni M, Galani P Ntai S, Thanos L.** Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas in patients with solitary kidney: 6 years experience. *Eur J Radiol* 2009;69:351-6.
- [39]. **Lofti et al.,** 1994. Lofti MA, McCue P, Gomella LG: Laparoscopic interstitial contact laser ablation of renal lesions. An experimental model. *J Endourol* 1994; 8:153-156.
- [40]. **Gettman et al.,** 2002b. Gettman MT, Lotan Y, Lindbverg G, et al: Laparoscopic interstitial laser coagulation of renal tissue with and without hilar occlusion in the porcine model. *J Endourol* 2002; 16:565-570.
- [41]. **Madersbacher et al.,** 1995. Madersbacher S, Vingers L, Marberger M, et al: Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res* 1995; 55:3346-3351.
- [42]. **Gelet and Chapelon,** 1995. Gelet A, Chapelon JY: Effect of high-intensity focused ultrasound on malignant cells and tissues. In: Marberger M, ed. *Application of Newer Forms of Therapeutic Energy in Urology*, Oxford: Oxford ISIS; 1995:107-114.
- [43]. **Vallancien et al.,** 1991. Vallancien G, Chartier-Kastler E, Chopin D, et al: Focused extracorporeal pyrotherapy: Experimental results. *Eur Urol* 1991; 20:211-219.
- [44]. **Paterson et al.,** 2003. Paterson RF, Barret E, Siqueria TM, et al: Laparoscopic partial kidney ablation with high intensity focused ultrasound. *J Urol* 2003;169:347-351.

- [45]. **Lin YC, Turna B, Frota R, Aron M, Haber GP, Kamoi K, et al.** <laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for multiple ipsilateral renal tumors. Eur Urol 2008; 53: 1210-6.
- [46]. **Mylyona S, Kokkinaki A, Pomoni M, Galani P, Ntai S, Thanos L,** Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas in patients with solitary kidney: 6 years experience. Eur J Radiol 2009; 69;: 351-6.
- [47]. **Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al;** EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol 2009 Jan;55(1):28-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848382>
- [48]. **Uchida et al., 1995. Uchida M, Imaida Y, Sugimoto K, et al:** Percutaneous cryotherapy for renal tumors. J Urol 1995; 75:132-136.
- [49]. **Benckroun A, Lachkar A, Bensliman L,** Soumana A, Farih M, Belhnech M et al. Le cancer du rein de l'adulte, a propos de 60cas . Ann Urol, 1998, 32 : 119 – 127
- [50]. **Chadad M, Bennani S .**Tumeurs du rein chez l'adulte jeune. A propos de 16 CAS Thèse de médecine, 2002 , CASABLANCA ,MAROC
- [51]. **Andrea Mancuso and Cora N.** Sternberg. What's new in the treatment of metastatic kidney cancer? BJU INTERNATIONAL 200595, 1171–1180.
- [52]. **Patard J-J, Baumert H, Corréas J-M, Escudier B,** Lang H., Long JA et al.

Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer du rein Progrès en Urologie (2010), 20,4, S319–S339

- [53]. **Mottet N.** Place de la néphrectomie dans la prise en charge des cancers du rein métastatiques. *Annales d'urologie* 40 (2006) 273–279.
- [54]. **Negrier S, Douillard J-Y, Gomez F, Lasset C, Chevreau C, Escudier B.** Interleukine 2 et interféron dans le cancer du rein métastatique : l'expérience du groupe français d'immunothérapie. *Progrès en urologie* 2002, 12, 213-218.
- [55]. **Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.** Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24
- [56]. **Méjean, Lebret T.** Prise en charge du cancer rénal métastatique. *Progrès en urologie* 2008, suppl. 7, S298-S308.
- [57]. **Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al TARGET Study Group.** Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
- [58]. **Robert J Motzer, Bernard Escudier, Piotr Tomczak, Thomas E Hutson, M Dror Michaelson, Sylvie Negrier et al .** Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial *Lancet Oncol* 2013; 14: 552–621
- [59]. **Negrier S, Mejean A, Oudard S, Escudier B.** Cancer du rein métastatique : vers de nouvelles approches thérapeutiques. *Prog Urol* (2002), 12, 703-708.

- [60]. **Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrump D, Leitman Set al.** Regression of metastatic renal cell carcinoma after non myeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J of MED*.343-11 (2000) ; 750-758.
- [61]. **Leveen, 1997. Leveen RF:** Laser hyperthermia and radiofrequency ablation of hepatic lesions. *Semin Interv Radiol* 1997; 14:313-324. [62] Fendler J-F. Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique. *Progrès en Urologie* (2005), 15 1053-1055.
- [62]. **Fendler J-F.** Place de la chirurgie dans le cancer du rein métastatique. *Progrès en Urologie* (2005), 15 1053-1055.
- [63]. **Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al.** In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/ pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9(1): 327–337.
- [64]. **Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.** Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3584–3590.
- [65]. **Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al.** Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2137–2143.
- [66]. **Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al.** Temsirolimus, interferon alfa, or

both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(22): 2271–2281.

- [67]. **Vecchio, Sharon J Del and Robert J Ellis.** “Cabozantinib for the Management of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma” *Journal of kidney cancer and VHL* vol. 5,4 1-5. 8 Oct. 2018, doi:10.15586/jkcvhl.2018.109
- [68]. **F. Audenet, T. Bessede.** ACTUALITÉS SUR LE CANCER DU REIN : CHOIX ET ADAPTATION DE LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE .*Prog Urol*, 2013, 23, 12, 1-7, suppl. 7

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

## قسم أبقراط

### بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وألا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وألا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 397

سنة: 2018

## كباحات الأوعية الدموية ومضادات الأجسام في علاج سرطان الكلي المنتشر

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

**السيدة: هند املال**

المزودة في: 05 ماي 1993 بتاونات.

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

**لنيل شهادة**

## دكتور في الطب

**الكلمات الأساسية:** كباحات الأوعية الدموية - مضادات الأجسام - سرطان الكلي - الإنبتاث.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس

السيد: محمد بلمكي

أستاذ في علم الدم

مشرف

السيد: عبد اللطيف جنان

أستاذ في جراحة المسالك البولية

عضو

السيد: الطيب كبداني

أستاذ في المعالجة بالاشعة

عضو

السيد: أحمد أوقبلي

أستاذ في التشريح الدقيق

عضو

السيد: حسن النوالي

أستاذ في طب الاشعة